

Ю.И. Карпенко, д.м.н., заведующий кафедрой внутренней медицины и сердечно-сосудистой патологии Одесского национального медицинского университета

Фиброз миокарда и аритмии: прогнозирование эффекта катетерной абляции

Нарушения сердечного ритма в большинстве случаев в своей основе имеют органический субстрат. Чаще всего этим субстратом являются фиброз миокарда, рубцы после перенесенных инфарктов, миокардитов или других инфильтративных заболеваний. В определенных случаях развитие и прогрессирование заболевания, его исход, ответ на терапию определяется именно количеством и локализацией фиброза в миокарде желудочков или предсердий. Особенно важно, что фиброз миокарда, его гомогенность или неоднородность напрямую связаны с развитием желудочковых аритмий (ЖА) и фибрилляции предсердий. Катетерная радиочастотная абляция (КРА) сегодня рассматривается как терапия выбора при устойчивых нарушениях сердечного ритма, рефрактерных к медикаментозной терапии. Эффективность ее во многом определяется структурным ремоделированием миокарда, объемом фиброзно измененных участков миокарда. В данной работе мы хотим показать значение фиброза при ЖА и фибрилляции предсердий и оценить эффективность лечения катетерной абляции в зависимости от степени фиброзно-рубцовых изменений желудочков и предсердий.

В структуре сердечно-сосудистой смертности нарушения сердечного ритма составляют порядка 30%. Половина больных с ИБС умирают внезапно в результате острых фатальных аритмий, прежде всего это ЖА: желудочковые тахикардии (ЖТ) и фибрилляция желудочков (Алиот Е., Stevenson W., Almendral-Garrote J.M. et al., 2009). Наиболее часто ЖА возникают у больных с ИБС, особенно перенесших распространенный инфаркт миокарда. В США – 350 тыс. человек умирают ежегодно от аритмической внезапной смерти (ВС). Стандартом лечения и профилактики ЖА и ВС в развитых странах сегодня является профилактическая имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (Zipes D., Camm A., Borggrefe M., 2006). Ежегодное количество имплантаций и замен имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) в США превысило 250 тыс. В странах ЕС более 400 тыс. больным имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы (Danish ICD Register, 2013).

! В настоящее время главным критерием отбора больных для имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики является фракция выброса (ФВ) менее 35% независимо от нозологической формы заболевания.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора у этих больных и частые срабатывания устройства способствуют существенному снижению риска аритмической смерти – больные практически не умирают из-за фатальных аритмий (Poole J., Johnson G., Hellkamp A. et al., 2008). Однако у них наблюдается резкое прогрессирование сердечной недостаточности (СН), которое напрямую зависит от количества срабатываний дефибриллятора. У больных с СН, у которых регистрировали два и более случаев возникновения разрядов ИКД, смертность увеличилась в 8 раз в результате прогрессирования СН. Поэтому так важно уменьшить количество срабатываний ИКД у больных с СН прежде всего за счет уменьшения частоты эпизодов мономорфной ЖТ.

! В то же время при умеренно сниженной и даже нормальной ФВ часть больных после инфаркта миокарда (ИМ) и при ишемической

кардиопатии, которым не показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора умирают внезапно от ЖА. В связи с этим требуются дополнительные критерии определения маркеров ВС у этих пациентов (Della Bella P., Francesca B., Dimitris T., 2013).

Концептуально любая структурная патология миокарда, сопровождающаяся развитием некроза/фиброза может формировать условия для развития ЖА по механизму re-entry (Marchlinski F., 2008). Чем больше фиброзно-рубцовых изменений в миокарде левого/правого желудочков, тем выше вероятность ЖА по механизму re-entry и, соответственно, тем хуже прогноз.

Сегодня большое внимание патофизиологов и клиницистов привлекает в первую очередь количественная и качественная оценка фиброза/рубца мышцы левого желудочка – ЛЖ (Zipes D., Camm A., 2012). Консолидированный рубец/фиброз не способен к проведению импульса и не может быть непосредственным источником ЖА.

! В развитии патологического аритмогенеза основное значение имеет перинфарктная зона с элементами коллагена, фиброза и жизнеспособного миокарда, который обладает свойствами замедленного проведения, т.е. условиями для формирования аритмий по механизму повторного входа – re-entry.

Именно эта перинфарктная зона гетерогенного миокарда является морфологическим и электрофизиологическим субстратом для формирования ЖА. Наличие перинфарктной зоны, определяемой методом контрастного усиления магнитно-резонансной томографии (КУ-МРТ) сердца является мощным предиктором общей смертности после ИМ (Yan T., 2006).

Этиология фиброза/рубцов миокарда

Большое количество заболеваний приводит к формированию диффузного и локального крупно- и мелкоочагового фиброза, которые вызывают задержку контрастного вещества в миокарде. К основным относятся: ИБС, перенесенные ИМ, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), аритмогенная правожелудочковая дисплазия, дилатационная кардиомиопатия,

миокардит, саркоидоз, амилоидоз, злокачественные опухоли миокарда (первичные и вторичные). В Латинской Америке в этот перечень входит также болезнь Шагаса (Zipes D., Camm A., Borggrefe M., 2006).

Из перечисленных нозологий наибольшую практическую значимость имеет ишемическая болезнь сердца, которая сопровождается формированием фиброза/рубца.

Методы определения рубца/фиброза миокарда

К методам, детектирующим рубец/фиброз миокарда относятся: КУ-МРТ, эхокардиография – speckle tracking, скintiграфия миокарда, компьютерная томография, многоканальное поверхностное ЭКГ-картирование, электроанатомическое картирование (ЭАК) – измерение амплитуды внутрисердечного сигнала, или вольтажное картирование (Mazen T., 2013). В клинической практике аритмолога наибольшее распространение получили КУ-МРТ и вольтажное картирование. В последние годы идет активное изучение и сравнение этих методов детекции и визуализации фиброза.

Фиброз миокарда и КУ-МРТ

Повышение контрастности МРТ при исследовании ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда достигается с помощью внутреннего болюсного введения контрастного вещества гадолиния (Galperin H., 2010). В течение первых 30 секунд прохождения контраста через миокард оценивается микроциркуляция или перфузия миокарда – первый пик прохождения контраста. После этого молекула гадолиния диффундирует в интерстициальное пространство и накапливается там, затем постепенно выводится почками. Нормальный миокард содержит небольшое количество интерстициальной жидкости. Соответственно, после первой минуты введения гадолиния нормальный миокард не усиливается в своем свечении (brightening).

Фиброзный/рубцовый миокард содержит повышенное количество интерстициальной жидкости, и в среднем через 5 мин максимальная концентрация контрастного вещества в нем значительно превышает таковую в здоровом миокарде (Hunold P., 2005). Эти участки визуализируются как более яркие по сравнению со



Ю.И. Карпенко

здоровым миокардом. Фазовая оценка прохождения и накопления гадолиния позволяет оценить перфузию миокарда в первой фазе и визуализировать рубцовую ткань или зону инфаркта во второй (поздней фазе) – так называемое позднее усиление (late enhancement).

Феномен позднего усиления миокарда гадолинием не является специфичным только для ишемического повреждения. Тем не менее существуют особенности пространственного распределения зон фиброза/рубца при основных патологиях, сопровождающихся формированием фиброза. Ишемические рубцы (постинфарктный кардиосклероз) «привязаны» к коронарной циркуляции и анатомии главных коронарных артерий, чаще бывают субэндокардиальными или трансмуральными и распространяются от эндокарда к эпикарду. Неишемическое повреждение с последующим фиброзом и, соответственно, зоны усиления контрастным веществом не коррелируют с коронарным кровоснабжением и носят более диффузный характер.

Проведено большое количество клинических исследований, определяющих роль КУ-МРТ в оценке прогноза острого инфаркта миокарда. Оценивается роль данных КУ-МРТ как предикторов ближайшего и отдаленного прогноза после коронарных интервенций и операций аортокоронарного шунтирования. Установлено, что объем, морфология рубца/фиброза коррелируют с риском смерти (Yan T. et al., 2006), возникновения спонтанных ЖА (Scott J. et al., 2011) и индуцирования ЖА при электрофизиологическом исследовании – ЭФИ (Bello P. et al., 2007, 2013).

Возможности КУ-МРТ в четком разграничении зон гетерогенного миокарда были показаны в экспериментальном исследовании, проведенном М. Рор в 2013 г. В этом исследовании была создана фантомная модель сердца свиньи в МРТ-катушке. Экспериментальный инфаркт вызывался путем перекрытия коронарной артерии баллоном с последующей реперфузией. Через два месяца животных скарифицировали. Было проведено

сравнение точных гистологических срезов миокарда с данными КУ-МРТ, абсолютно соответствующими зонам гистологических срезов. Миокард был классифицирован как 1) здоровый, 2) пограничная зона и 3) консолидированный рубец. Результаты гистопатологического исследования экспериментального инфаркта у свиньи показали, что в здоровом миокарде содержание фиброза составляло менее 20%, в пограничной зоне – 20-70% и в зоне консолидированного рубца – более 70%.

В последние годы проводятся работы в оценке не только объема фиброза, но и его качественных характеристик. В экспериментальной модели инфаркта миокарда у собак было показано, что увеличение количества фиброза ассоциируется с гетерогенным проведением в мышце ЛЖ и склонностью к развитию экспериментальных аритмий (Goete A., 2011).

В клинической практике представляет интерес исследование роли фиброза у больных с ГКМП. При этом заболевании происходит увеличение количества фиброзной ткани с изменением структуры мышцы ЛЖ. Основная причина смерти лиц с ГКМП – это фатальные ЖА и прогрессирующая недостаточность кровообращения. Аутопсия у больных ГКМП, умерших внезапно, показала увеличение количества фиброза более 15% общей массы ЛЖ. Образование фиброза у больных ГКМП в 8 раз выше, чем при других сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся гипертрофией миокарда. В настоящее время принята классификация фиброза у больных ГКМП (Anderson A., 1979). Выделяют интерстициальный, заместительный, периваскулярный, субэндокардиальный фиброз миокарда.

Связь объема фиброза межжелудочковой перегородки и ЖА у больных с ГКМП изучалась в работе V. Almaas et al., 2013. Согласно результатам аутопсии межжелудочковой перегородки у больных ГКМП, общее содержание фиброза у больных без ЖА, составляло 6,15%, а при наличии ЖА достигало 30,71%. Интерстициальный фиброз составил – 2,12 и 23,61% соответственно. Выводы данной работы: у лиц с ГКМП увеличено содержание интерстициального и заместительного фиброза, но только интерстициальный фиброз коррелирует с риском ЖА. Трактовка результатов этой работы: область ЛЖ, где интерстициальный фиброз перемежается с жизнеспособным миокардом, более уязвима и склонна к развитию ге-энтри ЖА. КУ-МРТ способна выявлять зоны интерстициального фиброза и может использоваться в стратификации риска ЖА у лиц с ГКМП. Связь между объемом рубца и количеством ЖА у больных ИБС с ИКД изучалась в работе P. Scott, 2011. 64 пациента с ИКД после перенесенного ИМ наблюдались в течение 19±1 мес. ИКД сработал у 19 (30%). Регрессионный анализ Cox показал выраженную связь между объемом фиброза, количеством сегментов трансмурального повреждения, риском ЖА и количеством срабатываний ИКД. Автор делает вывод, что оценка фиброза по данным КУ-МРТ должна учитываться для определения показаний к имплантации кардиовертера-

дефибриллятора и стратификации риска ВС наряду с оценкой ФВ и наличия ЖА.

КУ-МРТ и катетерная абляция

Данные предварительно проведенной КУ-МРТ были использованы для проведения катетерной абляции ЖТ у больных с неишемической кардиомиопатией (F. Vogun, 2009). КУ-МРТ выполнена у 29 больных с ЖТ и сниженной ФВ, в среднем 37±9%. Данные КУ-МРТ, определяющие локализацию и распространенность зон фиброза миокарда, интегрировались трехмерным электроанатомическим образом, полученным при проведении внутрисердечного ЭФИ. Рубец выявлен у 19 из 29 пациентов. У 5 больных локализация рубца была преимущественно эндокардиальной и устранена эндокардиальной абляцией в этой зоне. У 4 – рубец/фиброз локализовался преимущественно эпикардиально и устранен эпикардиальной абляцией. У 4 – локализация зоны фиброза была интрамуральной. В этих случаях абляция была неэффективной. Авторы пришли к выводу, что КУ-МРТ у большинства лиц с неишемической кардиомиопатией выявляет аритмогенный субстрат и позволяет планировать стратегию катетерной процедуры (эндокардиальной или эпикардиальной).

Каналы замедленного проведения в области рубца – критический перешеек ге-энтри желудочковых тахикардий

M. Josephson в 1977 г. впервые доказал наличие при ЖТ зон-каналов критического замедления проведения импульса (каналы медленного проведения), так называемого критического перешейка (isthmus). Элиминация критического перешейка приводит к устранению ЖТ (хирургическая резекция, криоабляция, радиочастотная абляция (Bourke J., Campbell R., McComb J., 1999). Зона замедленного проведения – критический перешеек/канал – является главным компонентом цикла ге-энтри и целью КРА (Stevenson W. et al., 2012).

Локализация петли ге-энтри в 70% всех ишемических ЖТ эндокардиальная и в 30% – эпикардиальная, чаще при нижних ИМ. Картирование ЛЖ с помощью трехмерных навигационных систем позволяет определить каналы замедленного проведения с высокой, но не абсолютной точностью. Недостатками этой методики является инвазивность и связанные с этим осложнения. Поэтому разработка неинвазивных методов детекции каналов замедленного проведения представляет огромный научный и клинический интерес.

В 2011 г. группой ученых из университета Барселоны (Perez-David E., Arrenal A. et al.) была выдвинута гипотеза о том, что каналы медленного проведения импульса в рубцовой зоне миокарда, определяемые методом внутрисердечного вольтажного картирования совпадают с зонами-каналами гетерогенного миокарда (КГМ) внутри/рядом с рубцом, определяемые методом контраст-усиленной МРТ. Было обследовано 36 пациентов после перенесенного ИМ: 18 – с документированными ЖТ и 18 – без ЖТ. КГМ определялись у 88% с ЖТ и 33% – без ЖТ (p<0,001).

Эндокардиальное вольтажное картирование у лиц с ЖТ выявило 26 каналов замедленного проведения у 17 из 18 больных. Все каналы совпадали по локализации и ориентации с КГП, выявленными методом КУ-МРТ. Таким образом, электрофизиологические каналы замедленного проведения у больных с устойчивыми ЖТ могут определяться по данным КУ-МРТ. Анализ КГМ полезен для стратификации риска ЖТ и может улучшить результаты катетерной абляции ЖТ (Perez-David E., 2011; Desjardins et al., 2009).

Фиброз предсердий и фибрилляция предсердий

Хорошо известно, что распространенность ФП увеличивается с возрастом. Еще в 2002 г. в исследовании Goette A. et al. был проведен регрессионный анализ возраста и объема фиброза. Была получена четкая значимая линейная зависимость этих показателей (r=0,17; p<0,01).

Взаимосвязь между объемом фиброза в левом предсердии (ЛП) и количеством случаев послеоперационной ФП прослежена Goette A. et al. (2002). При объеме фиброза до 15% у 16% пациентов в послеоперационном периоде развилась ФП; при объеме фиброза 15-23% – у 21% больных и при объеме фиброза 23-32% ЛП – у 33%.

Революционные исследования, проведенные группой N. Maggouch из университета штата Юта (2009-2013) показали значение фиброза в развитии ФП. Было показано, что эффективность КРА фибрилляции предсердий и количество рецидивов аритмии после абляции прямо зависят от объема содержания фиброза в ЛП.

КУ-МРТ применялась для изучения структурного ремоделирования/фиброза до процедуры КРА. Была предложена стадийная классификация фиброза ЛП: стадия 1 – менее 5% фиброза; стадия 2 – от 5 до 20% фиброза; стадия 3 – от 20 до 35% фиброза; стадия 4 – более 35% фиброза в ЛП.

Структурное ремоделирование и рецидивы ФП

Рецидивы ФП после катетерных абляций, по данным N. Maggouch, возникли у 29% больных. Прослеживается четкая связь между количеством рецидивов и стадией фиброза ЛП. Стадия 1 – рецидивы возникли у 14%; стадия 2 – 28% рецидивов; стадия 3 – 35% рецидивов; стадия 4 – 56% рецидивов. Период наблюдения составил в среднем 415 дней.

В недавно завершившемся исследовании DECAAF trial (Delayed-Enhancement MRI Determinant of Successful Catheter Ablation for Atrial Fibrillation, 2013) КУ-МРТ и катетерная абляция ФП была проведена 261 больному в 15 центрах США, Европы, Австралии. В этом исследовании получены достаточно неожиданные выводы.

Единственным предиктором массы фиброза миокарда является артериальная гипертензия. Длительность ФП, возраст, тип ФП, сопутствующая патология – не являются предикторами увеличения массы фиброза миокарда. Многомерный анализ факторов риска рецидивов (возраст, пол, АГ, СН, СД, пороки сердца, объем ЛП,

тип ФП, тип процедуры) показал, что единственным предиктором рецидива ФП является исходное количество фиброза. Увеличение фиброза на 1% повышает риск рецидива ФП на 6,3%.

Что мы знаем сегодня о фиброзе в ЛП? В экспериментальных исследованиях у животных установлен диффузный характер фиброза в предсердиях. Однако МРТ, проведенная у больных с ФП показала, что фиброз всегда локальный. Локализация фиброза в задней стенке встречается у 100% пациентов с ФП и составляет 57% общего объема фиброза.

Знание основной локализации фиброза в ЛП должно изменить методику катетерной абляции. До настоящего времени краеугольным камнем КРА фибрилляции предсердий была изоляция легочных вен. Сегодня зоной основного интереса может стать задняя стенка ЛП.

Улучшение прогноза после успешной КРА желудочковых аритмий

В недавнем метаанализе (Armendral J., 2012) проанализированы результаты восьми исследований у 319 пациентов с низкой ФВ (менее 35%), которым проведена абляция ЖТ без имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Пациенты наблюдались в среднем 2,4 года. Эффективность процедуры составила 75%, и рецидивы отмечены в 25% случаев. В этом же исследовании убедительно показано, что после успешной абляции ЖТ радикально уменьшается риск ВС. Внезапная смерть наступила только у 8 больных (2,5%), что составило 1,2% в год.

Рассматривая вопрос о профилактической абляции ЖТ, необходимо определить пациентов, у которых будет наибольшая польза от такого вмешательства. Методика неинвазивного выявления анатомического субстрата (каналов замедленного проведения) в миокарде ЛЖ на основе компьютерного анализа интенсивности сигнала по данным контрастусиленной магнитно-резонансной томографии позволит выявить больных, которым процедура профилактической абляции аритмогенного субстрата может значительно улучшить клинический прогноз. Вопрос о необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора до/после абляции этим больным остается открытым.

Сегодня есть четкое представление, что ЖТ могут быть успешно устранены методом КРА с минимальным количеством рецидивов. Учитывая, что фибрилляция желудочков в большинстве случаев индуцируется ЖТ, абляция каналов замедленного проведения ЛЖ должна уменьшить количество эпизодов фибрилляции желудочков и, следовательно, сердечно-сосудистую смертность.

Основываясь на данных последних исследований, сегодня мы можем говорить, что катетерная модификация аритмогенного субстрата левого и правого желудочков при тяжелых поражениях миокарда принципиально может изменить течение и прогноз заболеваний, по крайней мере – в аспекте профилактики и лечения жизнеугрожающих аритмий.