

ЛАЗЕРНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ЗОН ПРЕДСЕРДНЫХ ГАНГЛИОНАРНЫХ СПЛЕТЕНИЙ:
ВЛИЯНИЕ НА ИНДУЦИРУЕМОСТЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ОЦЕНКА РИСКА
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПИЩЕВОДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Д.Вахрушев, Э.И.Кондори Леандро, Л.Е.Коробченко, Л.Б.Митрофанова, Д.С.Лебедев, Е.Н.Михайлов
ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2.

Цель. Изучить потенциальную применимость транскатетерной лазерной абляции для деструкции зон преимущественного расположения предсердных ганглионарных сплетений (ГС), а также оценить безопасность данной методики в отношении риска повреждения пищевода.

Материал и методы исследования. Работа состояла из двух этапов: (1) в эксперименте *ex vivo* проводилась оценка риска повреждения пищевода при лазерной абляции эндокардиальной поверхности дорсальной (задней) стенки левого предсердия (ЛП); было использовано 3 органокомплекса свиней, включающие сердце, легкие и пищевод; (2) эксперименты *in vivo* проводились для оценки влияния лазерной катетерной абляции зон предсердных ГС на индуцируемость фибрилляции предсердий (ФП) - включены 13 свиней ландрас (средний вес $38,8 \pm 1,2$ кг).

Ex vivo: выполнялись воздействия мощностью 15 Ватт различной длительности с термосканированием стенки ЛП, внутренней и наружной частей пищевода с помощью тепловизионной камеры; затем выполнялось макроскопическое исследование органокомплекса.

In vivo: до и после катетерной лазерной абляции (15 Вт) зон ГС правого предсердия и межпредсердной перегородки оценивался эффективный рефрактерный период и индуцируемость ФП путем высокочастотной стимуляции предсердий (33 Гц, 2 мин). После эвтаназии и извлечения сердца и легких единым блоком проводилось микроскопическое исследование очагов лазерных повреждений.

Результаты. *Ex vivo* эксперимент: в двух случаях было выявлено повреждение эндокарда ЛП при времени воздействия 30 с. Повреждение пищевода наблюдалось при воздействии >30 с. с приростом температуры >11 °С. В эксперименте *in vivo* нанесено 78 лазерных воздействий (в среднем, 6 ± 1 на одно животное) на дорсальной стенке правого предсердия и в межпредсердной перегородке. Эффективный рефрактерный период предсердий не изменился (183 ± 20 мс до абляции и 186 ± 18 мс после абляции, $P=0,99$).

До абляции ФП была индуцирована у 12 из 13 животных (92%). После абляции ФП индуцирована у 7 животных (54%) ($P=0,03$). Была выявлена тенденция к снижению длительности ФП после проведения лазерной абляции зон ГС (до абляции медиана длительности аритмии 18 [5; 141] с, после абляции - 2 [0; 14] с, $P=0,06$). Трансмуральное повреждение миокарда наблюдалось у 46% животных. Повреждений внесердечных структур не выявлялось.

Выводы. Лазерная абляция на дорсальной (задней) стенке ЛП мощностью 15 Вт менее 30 с. не приводит к существенному нагреву и повреждению стенки пищевода *ex vivo*. Транскатетерная лазерная абляция зон ГС предсердий осуществима и снижает индуцируемость ФП, при этом не наблюдается изменений эффективного рефрактерного периода предсердий после абляции из правого предсердия.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; радиочастотная абляция; лазерная абляция; экспериментальное исследование.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 27.10.2023 **Исправленная версия получена:** 18.11.2023 **Принята к публикации:** 29.11.2023

Ответственный за переписку: Александр Дмитриевич Вахрушев, E-mail: advakhrushev@gmail.com

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых X Всероссийского съезда аритмологов, состоявшегося 8-10 июня 2023 года в Москве.

А.Д.Вахрушев - ORCID ID 0000-0003-0116-7753, Э.И.Кондори Леандро - ORCID ID 0000-0003-3246-5948, Л.Е.Коробченко - ORCID ID 0000-0001-7185-0983, Л.Б.Митрофанова - ORCID ID 0000-0003-0735-7822, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

Для цитирования: Вахрушев АД, Кондори Леандро ЭИ, Коробченко ЛЕ, Митрофанова ЛБ, Лебедев ДС, Михайлов ЕН. Лазерная катетерная кардионейроабляция: новый метод воздействия для лечения брадиаритмий и фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 44-53. <https://doi.org/10.35336/VA-1209>.

LASER CATHETER ABLATION OF ATRIAL ZONES WITH GANGLIONATED PLEXI:
IMPACT ON ATRIAL FIBRILLATION INDUCIBILITY AND THE RISK OF ESOPHAGEAL DAMAGE
IN EXPERIMENTAL SETTINGS

A.D.Vakhrushev, E.I.Condori Leandro, L.E.Korobchenko, L.B.Mitrofanova, D.S.Lebedev, E.N.Mikhailov
FSBI «Almazov NMRC» of MH RF, Russia, Saint Petersburg, 2 Akkuratova str.

Aim. To study the potential applicability of transcatheter laser ablation for the destruction of atrial ganglionated plexi (GP) zones and the safety of this technique in relation to inadvertent esophageal damage.

Methods. This was a two-stage investigation: (1) *ex vivo* experiments: the risk of esophageal damage during ablation on the dorsal (posterior) left atrial (LA) wall was assessed; three swine organ complexes were used, which included the heart, lungs and esophagus; (2) *in vivo* experiments assessing the effects of laser catheter ablation of GP zones on the inducibility of atrial fibrillation (AF) and changes in atrial effective refractory period - included 13 landrace pigs (average weight 38.8 ± 1.2 kg).

Ex vivo: laser catheter ablations were performed from the endocardial surface of the LA towards the esophagus with a power of 15 watts of varying duration; ablation was performed under thermal scanning of the LA and esophagus; then a macroscopic examination of the myocardial and esophageal walls was performed.

In vivo: before and after catheter laser ablation (15 W) of the GP zones in the right atrium and atrial septum, atrial ERP was assessed with programmed stimulation, and AF induction with high-frequency (33 Hz, 2 min) stimulation was evaluated. At the end of the experiment, the animals were euthanized, and the heart and lungs were collected in a single unit.

Results. *Ex vivo* experiments: in two cases, damage to the endocardium of the LA was detected at an exposure time of 30 s. Damage to the esophagus was observed with a longer exposure time (> 30 seconds) with a 11.3 - 15.4°C increase in temperature. In the *in vivo* experiments, 78 laser applications (6 ± 1 in one swine) were delivered to the posterior wall of the right atrium and atrial septum.

Atrial effective refractory period was not altered after ablation (183 ± 20 ms vs 186 ± 18 ms, $P=0.99$). At the baseline, AF was induced in 12 out of 13 animals (92%). After ablation, AF was induced in 7 animals (54%) ($P=0.03$). There was a trend toward a decrease in the duration of AF after laser ablation of GP zones (18 [5; 141] vs. 2 [0; 14] s after ablation, $P=0.06$). Transmural damage was observed in 46% of the hearts. No damage to extra-cardiac structures was detected.

Conclusion. *Ex vivo*, laser ablation on the dorsal (posterior) wall of the LA with a power of 15 W and duration < 30 s does not lead to visible damage to the esophagus. Laser ablation of atrial GP zones is feasible and reduces the inducibility of AF. No change in atrial effective refractory period is detected following GP zones ablation, when performed from the right atrium.

Key words: atrial fibrillation; radiofrequency ablation; laser ablation; experimental study

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 27.10.2023 **Revision received:** 18.11.2023 **Accepted:** 29.11.2023

Corresponding author: Alexandr D. Vakhrushev, E-mail: advakhrushev@gmail.com

This work was presented as part of the competition for young scientists of the X All-Russian Congress of Arrhythmologists, held on June 8-10, 2023 in Moscow.

A.D.Vakhrushev - ORCID ID 0000-0003-0116-7753, E.I.Condori Leandro - ORCID ID 000-0003-3246-5948, L.E.Korobchenko - ORCID ID 0000-0001-7185-0983, L.B.Mitrofanova - ORCID ID 0000-0003-0735-7822, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, E.N.Mikhailov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

For citation: Vakhrushev AD, Condori Leandro E.I., Korobchenko L.E., Mitrofanova L.B., Lebedev D.S., Mikhailov E.N. Laser catheter ablation of atrial zones with ganglionated plexi: impact on atrial fibrillation inducibility and the risk of esophageal damage in experimental settings. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 44-53. <https://doi.org/10.35336/VA-1209>.

Дисбаланс автономной нервной системы вносит значительный вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. При артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности патофизиологические механизмы связаны с чрезмерной активацией симпатической нервной системы и снижением парасимпатической активности [1]. В развитии и поддержании таких нарушений сердечного ритма, как фибрилляция предсердий, дисфункция синусового узла, дисфункция атриовентрику-

лярного (AB) соединения, значительную роль играет изменение тонуса парасимпатической нервной активности [2].

Ганглионарные сплетения (ГС), преимущественно расположенные на эпикардиальной поверхности предсердий, в жировых подушках левого и правого предсердий, вовлечены в патофизиологию фибрилляции предсердий (ФП), и их деструкция была предложена в качестве потенциального метода профилактики рецидива аритмии [3]. В 2011 году L.Calo и соавт. в

клиническом исследовании у пациентов с «вагусной» пароксизмальной ФП провели абляцию ганглионарных сплетений правого предсердия без изоляции легочных вен и продемонстрировали эффективность у 70% пациентов [4].

Повышенный парасимпатический тонус, оказывающий угнетающее действие на автоматизм синусового узла и АВ проводимость может быть компенсирован на органном уровне путем деструкции ганглионарных сплетений и нервных окончаний [5]. Попытки целенаправленной коррекции парасимпатических влияний с помощью катетерных радиочастотных воздействий известны под названием кардионейроабляции [6]. В настоящее время кардионейроабляция не имеет формальных показаний к применению, однако интенсивно изучается ее роль в профилактике рецидивов ФП, коррекции дисфункции синусового узла, АВ блокад и даже в лечении вазовагальных обмороков [5, 7].

Текущий подход к транскатетерной кардионейроабляции включает воздействие на нервные окончания и предсердные ганглии как в правом предсердии (в местах скоплений - задне-септальная область правого предсердия, жировая подушка в области между предсердиями), так и в левом предсердии (ЛП) (возле устьев легочных вен и в межпредсердной борозде) [3].

Помимо часто используемой радиочастотной абляции, изучается применение иных способов деструкции миокарда и нервных элементов (ультразвуковая, химическая, электропорация). Также перспективным методом термической абляции является лазерное воздействие. Главными преимуществами лазерной энергии являются: возможность фокусирования энергии, формирование наибольшей температуры воздействия глубже поверхности аппликации, что позволяет вызвать деструкцию более глубоких целевых структур с минимальным коллатеральным повреждением эндокарда или интимы сосудов [8, 9].

Целью данной экспериментальной работы явилось изучение возможности применения лазерного катетерного воздействия для кардионейроабляции, а также оценка безопасности лазерной абляции на дорсальной (задней) стенке ЛП с точки зрения риска повреждения пищевода.

Термическое повреждение пищевода является наиболее грозным осложнением абляций в ЛП за счет риска формирования предсердно-пищеводного свища, летальность составляет 85% [10]. В связи с этим, одной из задач исследования было определение потенциального риска повреждения стенки пищевода при лазерных аппликациях в предсердиях вблизи его хода. У свиней пищевод расположен в непосредственной близости дорсальной стенки ЛП, как и у людей. Однако абляции *in vivo*

в ЛП существенно затруднены в виду анатомических особенностей. Проведение исследования *ex vivo* позволяет стандартизировать оценку термического повреждения, а также нанести аппликации в предсердии непосредственно напротив вентральной стенки пищевода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Условия проведения эксперимента лазерной абляции миокарда *ex vivo*

Эксперимент *ex vivo* включал имитацию транскатетерной абляции в ЛП на дорсальной стенке ЛП (эквивалент задней стенки ЛП у человека) с оценкой риска потенциального повреждения пищевода.

Для изучения температурных эффектов лазерных аппликаций на миокард ЛП со стороны эндокардиальной поверхности и потенциального сопутствующего повреждения пищевода во время лазерной абляции на дорсальной стенке ЛП было использовано три органокомплекса свиней (сердце, легкие и пищевод), полученные в одном из сельскохозяйственных

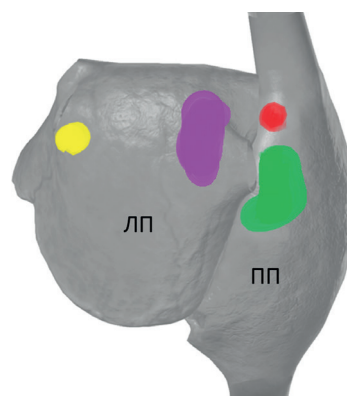


Рис. 1. Схематическое изображение расположения ганглионарных сплетений (ГС) сердца у свиней [11], где ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; желтый цвет - левопредсердное ГС; фиолетовый цвет - заднее ГС; красный цвет - вентральное ГС правого предсердия; зеленый цвет - ГС правого предсердия.



Рис. 2. Пример высокочастотной стимуляции (В 1-2) и индукции фибрилляции предсердий, где зеленым цветом изображены стандартные отведения поверхностной ЭКГ, белым цветом - эндограммы с десятиполюсного диагностического электрода, установленного в проксимальную часть коронарного синуса.

предприятий. Органоконструкции были помещены в контейнер для экспериментальной процедуры. Для проведения эксперимента был использован источник лазерной энергии (длина волны 1064 нм; Medilas D, Dornier Medtech, Весслинг, Германия) и прототип управляемого лазерного орошаемого катетера (СМТС, Москва, Россия) диаметром 8,5 Fr. На стенде фиксировались нижняя и верхняя полые вены, и через переднюю стенку ЛП выполнялся вертикальный разрез для прямой визуализации дорсальной стенки; пищевод размещался за дорсальной стенкой ЛП в его типичном анатомическом положении. Выполнялся продольный разрез от верхней трети до нижней трети пищевода по его дорсальной стенке для наблюдения и измерения температуры на поверхности слизистой оболочки вентральной стенки пищевода. Для измерения температуры тепловизионная камера Flir E6 (Flir, Швеция) была установлена на расстоянии 30 см. Протокол абляции включал воздействие мощностью 15 Вт, орошение со скоростью 40 мл/мин, аппликации длительностью 15, 30, 45, 60 и 75 секунд. Параметры абляции были подобраны на основании предыдущих исследований в эксперименте [12, 13]. В начале и конце каждой аппликации проводилось тепловое сканирование ЛП, внутренней и наружной частей пищевода с помощью тепловизионной камеры, а также макроскопическая оценка повреждения предсердного миокарда, трансмуральности повреждения, оценка повреждения пищевода.

Условия проведения эксперимента лазерной абляции миокарда у свиней (*in vivo*)

В предыдущих экспериментальных условиях показано, что трансептальная пункция и манипуляции в ЛП у свиней существенно ограничены и ассоциированы с высоким риском осложнений ввиду малого расстояния между межпредсердной перегородкой и задней (дорсальной) стенкой ЛП [14]. В нашей работе при катетерной абляции зон ганглионарных сплетений (эксперимент *in vivo*) мы ограничивались воздействиями в правом предсердии в анатомических зонах концентрации ГС. Схематическое изображение расположения зон наибольшей концентрации ГС предсердий у свиней представлено на рис. 1 [11].

Экспериментальные операции проводились на 13 свиньях линии Ландрас (средний вес животных составил $38,8 \pm 1,2$ кг). Экспериментальное исследование было одобрено Комитетом по контролю содержания и использования лабораторных животных ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России. Процедуры были острыми, то есть животные выводились из эксперимента в конце операции. Все процедуры выполнялись в экспериментальной операционной, оборудованной передвижной флюороскопической установкой (BV Endura, Philips, Нидерланды), а также системой нефлюороскопической навигации «Биоток Unity» (Биоток, Томск, Россия). Седация осуществлялась с помощью внутримышечного введения 1,5 мл раствора Золетила 100 (Virbac, Франция), после чего выполнялся периферический венозный доступ к подкожной ушной вене. Затем выполнялась интубация трахеи и проводилась ин-

вазивная вентиляция легких (аппарат WATO EX-35, Mindray, Китай) со следующими параметрами: FiO_2 - 0,3, дыхательный объем - 10 мл/кг, положительное давление конца выдоха - 6 см. вод. ст. Поддержание анестезии осуществлялось с использованием 1% изофлюрана (Baxter, Пуэрто Рико). Выполнялась пункция и канюляция правой бедренной артерии и правой бедренной вены. В область бедренной вены устанавливался многоцелевой управляемый интродьюсер Flexcath диаметром 12 F (Medtronic, Ирландия) и гемостатический интродьюсер диаметром 7 F (Avanti, Cordis, США). В правую бедренную артерию устанавливался гемостатический интродьюсер диаметром 7 F (Avanti, Cordis, США). После выполнения сосудистых доступов внутривенно вводился раствор гепарина (B. Braun, Германия) в дозе 300 Ед/кг. Проводился контроль уровня активированного времени свертывания крови каждые 30 минут, целевой уровень составлял ≥ 250 секунд.

Для проведения эндокардиального электрофизиологического исследования использовалась система «Биоток» (Томск, Россия) с встроенным программируемым электрокардиостимулятором. В область правой бедренной вены через короткий гемостатический интродьюсер диаметром 7 F вводился 10-полюсный неуправляемый электрофизиологический катетер Webster (Biosense Webster, США), который под флюороскопическим контролем позиционировался в область коронарного синуса. Эффективный рефрактерный период (ЭРП) предсердий измеряли по принятой в клинической практике методике, а именно: с помощью десятиполюсного диагностического электрода, установленного в коронарный синус, на миокард предсердий наносится серия из восьми электрических импульсов с одинаковой амплитудой и частотой. Затем девятый импульс наносится с постепенным уменьшением временного интервала до тех пор, пока не будет зарегистрировано отсутствие ответа миокарда предсердий на импульс. Цикл дополнительного, девятого импульса, при котором миокард предсердий не ответил на электрический импульс, считается ЭРП предсердий. Затем, в течение 2-х минут, с использованием высокочастотной электрической стимуляции предсердий (33 Гц) проводилась стимуляция предсердий с целью индукции ФП (рис. 2). При выключении стимуляции фиксировался факт индукции ФП и измерялось время, в течение которого продолжалась ФП. В случае, если ФП не купировалась самостоятельно в течение 5 минут, проводилось восстановление синусового ритма с применением наружной бифазной электрической кардиоверсии (200 Дж).

Транссосудистая лазерная абляция зон предсердных ганглионарных сплетений правого предсердия

После восстановления синусового ритма в полость правого предсердия через управляемый интродьюсер, установленный в правой бедренной вене, вводился прототип фиброоптического катетера для лазерной абляции (СМТС, Россия), который был подключен к генератору лазерной энергии (Medilas D, Гер-

Таблица 1.

Измерение температуры во время лазерной абляции и оценка поражения пищевода

	Органокомплекс 1							Органокомплекс 2							Органокомплекс 3						
	0	15	30	45	60	75		0	15	30	45	60	75		0	15	30	45	60	75	
Длительность абляции, с																					
Температура в левом предсердии, °С	17	32,2	30	26,4	36,3	36,5		10,8	22,8	33,7	41,4	44,3	40,3		14,2	28,2	35,2	39,2	29,1	48,6	
Температура во внутренней части пищевода, °С	-	26,9	25,8	29,5	30,8	32,8		-	23,7	25,6	30,7	33,5	27,6		-	19,5	28,1	26,4	33,8	36,5	
Температура в наружной части пищевода, °С	18,4	21	38,5	28	39,7	41,8		20	28,1	32,6	36,4	34,3	32,3		15	24,2	34	32,5	32,1	39,8	
Повреждение левого предсердия	-	Нет	Нет	Нет	Нет	Да		-	Нет	Да	Да	Да	Да		-	Нет	Да	Да	Да	Да	
Трансмуральное повреждение левого предсердия	-	Нет	Нет	Нет	Нет	Да		-	Нет	Да	Да	Да	Да		-	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	
Коллатеральное повреждение пищевода	-	Нет	Нет	Нет	Нет	Да		-	Нет	Нет	Да	Да	Да		-	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	

Таблица 2.

Электрофизиологические показатели до и после проведения лазерной абляции ганглионарных сплетений

№ животного	Вес, кг	ЭРПП до абляции, мс	ДФП до абляции, с	ЭИТ	ВВСП до абляции, с	Число аблаций, п	ЭРПП после абляции, мс	ДФП после абляции, с	ЭИТ	ВВСП после абляции, с
1	39,2	170	300	Да	-	6	190	-	-	-
2	37	150	5	Нет	6	6	150	5	Нет	6
3	37,3	190	-	-	-	6	180	60	Нет	61
4	39,6	160	28	Нет	29	5	170	-	-	-
5	39	170	20	Нет	21	7	190	-	-	-
6	38,8	150	300	Да	-	6	150	100	Нет	101
7	40,8	200	141	Нет	142	6	200	7	Нет	8
8	37,9	200	300	Да	-	6	200	300	Нет	-
9	39,5	200	4	Нет	5	6	200	2	Нет	3
10	40,8	200	14	Нет	15	6	200	14	Нет	15
11	39,5	200	3	Нет	4	6	200	-	-	-
12	37,6	200	5	Нет	6	6	200	-	-	-
13	37,5	200	18	Нет	19	6	200	-	-	-

Примечания: ЭРПП - эффективный рефрактерный период предсердий; ДФП - длительность фибрилляции предсердий; ЭИТ - электроимпульсная терапия; ВВСП - время восстановления синусового ритма.

мания). Под контролем нефлюороскопической навигационной системы «Биоток» катетер устанавливался в область перехода дорсальной стенки ПП в межпред-

сердную перегородку, после чего наносилась серия лазерных воздействий на расстоянии 4-6 мм между абляционными точками с использованием следующих параметров: 15 Ватт, 30 секунд, скорость орошения 40 мл/мин. Абляция проводилась с использованием лазерной энергии с непрерывным излучением длиной волны 1064 нм. После лазерной абляции миокарда проводился повтор протокола индукции ФП.

Патоморфологическое исследование

В конце эксперимента проводилась эвтаназия животных с помощью внутривенного введения раствора летальной дозы калия хлорида. После наступления биологической смерти осуществлялся забор сердца и легких единым блоком. Препарат фиксировался в 10% растворе забуференного формалина для дальнейшего макроскопического и гистологического исследований. Гистологическое исследование проводилось по стандартным протоколам с использованием окрашивания парафиновых срезов гематоксилином и эозином. Морфометрический анализ проводился с использованием анализатора изображений LeicaApplicationSuite V 4.5.0 и LeicaScope (Германия).

Статистический анализ

База данных была создана в программе MS Excel. Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета STATISTICA 12 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, США). Категориальные показатели представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений. Количественные показатели проверялись на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные описаны в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения; медианы, 25% и 75% квартилей - в случае распределения, отличающегося от Гауссовского. Для анализа различий

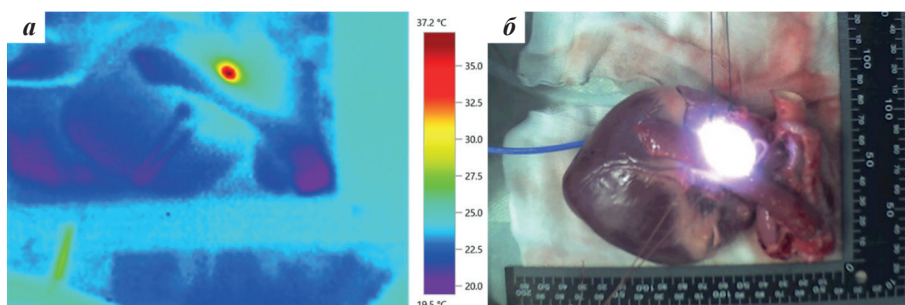


Рис. 3. Термографическая регистрация изменения температуры препарата сердца свиньи во время применения лазерной энергии с использованием тепловизионной камеры, где максимальная температура в месте контакта 37,2 °С (а - термографическое изображение контакта лазерного катетера с препаратом сердца свиньи, б - нанесение лазерного воздействия на заднюю стенку левого предсердия).

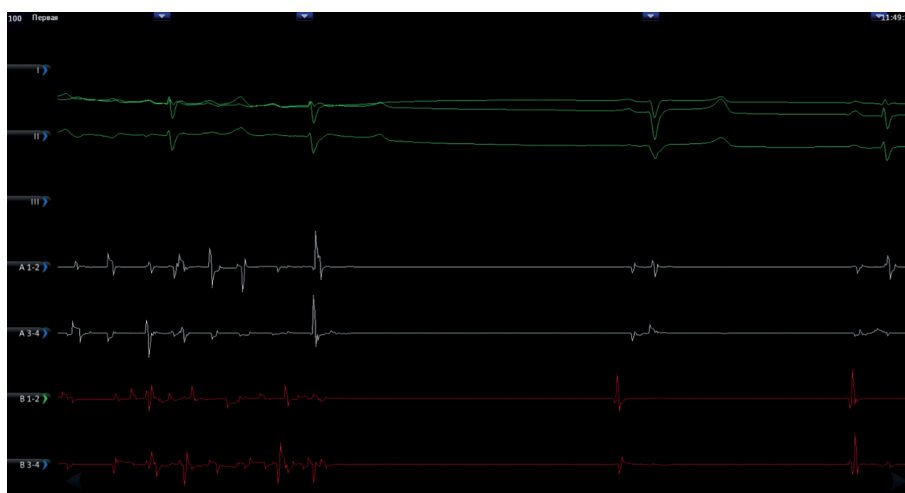


Рис. 4. Восстановление синусового ритма после индукции фибрилляции предсердий у свиньи №1 с использованием высокочастотной электрокардиостимуляции после лазерной кардионейроабляции, где А 1-2 и А 3-4 - запись эндограмм с диагностического электрода, установленного в коронарный синус; аbl 1-2 - запись эндограммы с абляционного электрода.

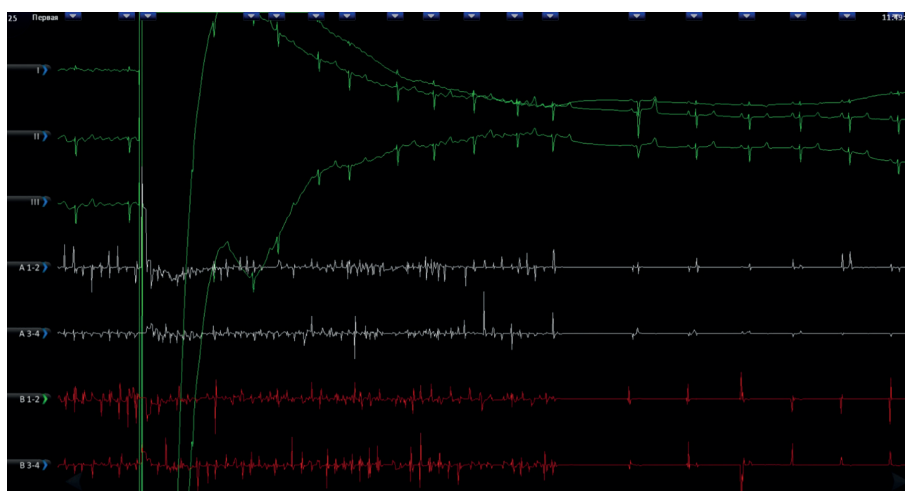


Рис. 5. Попытка восстановления синусового ритма с помощью электрической кардиоверсии при устойчивом пароксизме фибрилляции предсердий, вызванном высокочастотной электрокардиостимуляцией, где А 1-2, А 3-4 - запись эндограмм с абляционного электрода, В 1-2 и В 3-4 - запись эндограмм с диагностического электрода, установленного в коронарный синус.

показателей с таким распределением применялся тест Манна-Уитни или Вилкоксона, для показателей с нормальным распределением - t-критерий. Для категориальных переменных проводился анализ Хи-квадрат. Различия считались значимыми при значении $P < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лазерной абляции *ex vivo*

Всего было нанесено 15 аппликаций на дорсальной стенке ЛП. После аппликаций длительностью 15 секунд не наблюдалось видимых повреждений миокарда, но при аппликациях 30 секунд выявлялись повреждения стенки предсердия в образцах № 2 и № 3 (табл. 1). Трансмуральное повреждение миокарда и повреждение пищевода были достигнуты в органном комплексе № 2 после 30, 45, 60 и 75 секунд при температуре, которая варьировала от 32,3 °C до 36,4 °C с внешней стороны пищевода (зарегистрирован прирост температуры во время абляции на 11,3-15,4 °C по сравнению с исходной); а в органном комплексе № 3 трансмуральное повреждение миокарда и повреждение пищевода наблюдались только после 75 секунд аппликации с достижением температуры на наружной вентральной стороне пищевода 39,8 °C (прирост температуры на 18,8°C). При абляции стенки ЛП среднее максимальное повышение температуры составило 27,8 °C при длительности воздействия 75 секунд, а минимальное повышение - на 13°C при воздействии в течение 15 секунд. Также наблюдалось значительное повышение температуры на 15 ($P=0,004$), 30 ($P=0,025$) и 75 ($P=0,024$) секундах воздействия; напротив, статистически значимого повышения температуры не наблюдалось на 45 ($P=0,076$) и 60 ($P=0,057$) секундах. Значительное повышение температуры на поверхности пищевода наблюдалось

в конце каждой лазерной аппликации на секундах 30 ($P=0,018$), 45 ($P=0,028$), 60 ($P=0,013$) и 75 ($P=0,036$). На 15-й секунде не наблюдалось статистически значимого повышения температуры ($P=0,083$). Максимальный прирост температуры составил +20 °C на 75-й секунде (рис. 3).

Индукция острой ФП, транссосудистая лазерная абляция ганглионарных сплетений

При высокочастотной стимуляции предсердий индукция ФП была достигнута в 92% случаев, у 12 из 13 экспериментальных животных (табл. 2). Наименьшая длительность индуцируемой ФП составила 4 секунды (животное №11, рис. 4). Максимальная длительность эпизода ФП >300 секунд наблюдалась у трех животных (животные №№ 1; 6; 8) (рис. 5), купирована электрической кардиоверсией (200

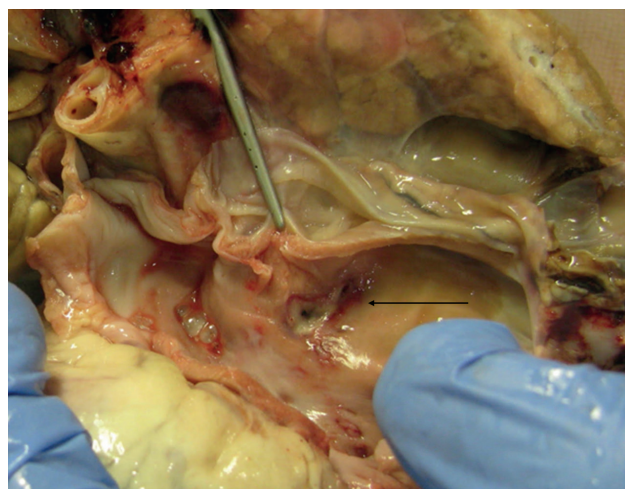


Рис. 6. Точка абляции после нанесения лазерного воздействия по задней стенке правого предсердия с некрозом черного цвета в центре (отмечено стрелкой).

Таблица 3.

Макро- и микроскопическая картина после лазерной абляции ганглионарных сплетений

№	ПСО	РПМ, мм	ТП	ПНГ	Микроскопическая характеристика
1	Нет	2x2	Нет	-	-
2	Нет	1x2	Нет	-	-
3	Нет	10x6	Да	Нет	Коагуляционный некроз, трансмиокардиальный отек
4	Нет	5x5	Нет	Да	Коагуляционный некроз эндотелия
5	Нет	2x1	Нет	Нет	Повреждение миокарда, точечный некроз
6	Нет	-	Нет	Нет	Интрамуральное коагуляционное повреждение КМЦ
7	Нет	3x2	Нет	Нет	Трансмуральные повреждения: коагуляционный некроз КМЦ с кровоизлиянием, очаги отложения фибрина
8	Нет	5x4	Да	Нет	Интрамуральное коагуляционное повреждение КМЦ с массивным кровоизлиянием
9	Нет	12x4	Да	Нет	Коагуляционный некроз эндокарда и субэндокардиальных КМЦ
10	Нет	3x2	Да	Нет	Наложение фибрина из эндокарда, внутримиеокардиальное кровоизлияние с мелкоочаговым некрозом мышечных волокон
11	Нет	3x3	Да	-	-
12	Нет	4x2	Нет	Нет	Интрамуральные коагуляционные изменения в КМЦ
13	Нет	1x1	Да	-	-

Примечания: ПСО - повреждение соседних органов; РПМ - размер повреждения миокарда, мм; ТП - трансмуральность повреждения; ПНГ - повреждение нервных ганглиев.

Дж). У девяти животных время самостоятельного восстановления синусового ритма составляло от 4-х до 142 секунд (15 [6; 21]). Среднее значение ЭРП предсердий составило 183 ± 20 мс. Во время лазерной абляции зон предсердных ГС у всех животных был стойкий синусовый ритм. Всего было выполнено 78 лазерных воздействий (6 ± 1 лазерных аппликаций на 1 животного) на дорсальной стенке правого предсердия и в межпредсердной перегородке. При повторной попытке индукции у 6 экспериментальных животных (46%) ФП не была индуцирована ($P=0,03$ в сравнении с исходной индукцией). У 7 (53%) ФП была спровоцирована, у шестерых из них синусовый ритм восстановился самостоятельно. У одной свиньи (№8) продолжительность ФП составляла 300 секунд, после чего была проведена электрическая кардиоверсия. Была выявлена тенденция к снижению длительности ФП после абляции зон предсердных ГС (18 [5; 141] секунд до абляции против 2 [0; 14] секунды после абляции, $P=0,06$). ЭРП предсердий после проведения лазерной абляции составил 186 ± 18 мс, без статистически значимой разницы в сравнении с исходным значением ($P=0,99$).

Патоморфологическое исследование

У 12 из 13 экспериментальных животных наблюдались повреждения эндокарда, которые были представлены в виде пятен коричневого цвета неправильной формы или кровоизлияний, расположенных по дорсальной стенке правого предсердия и межпредсердной перегородке (рис. 6, табл. 3). Трансмуральное повреждение наблюдалось в 46% обследованных комплексов органов сердца (табл. 3). Коллатерального повреждения соседних органов не было выявлено. Микроскопическое исследование было проведено у 10 экспериментальных животных, всего было проанализировано 107 фрагментов стенок предсердия. У животного №4 наблюдался коагуляционный некроз ганглионарного сплетения с интрамуральным расположением, у остальных экспериментальных животных ганглионарные сплетения и нервные волокна были визуальными интактными. Повреждения, наблюдаемые в миокарде предсердий, варьировали от кровоизлияния с фибрином, коагуляционного некроза до интрамуральных коагуляцион-

ных изменений в кардиомиоцитах, представленных вакуолизацией и «комковатым» разложением цитоплазмы с кровоизлияниями (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе нашего исследования выявлено, что при мощности аппликаций 15 Вт на задней (дорсальной) стенке ЛП риск повреждения пищевода существенно увеличивается при воздействии ≥ 30 секунд. Одновременно мы предполагаем, что более короткие воздействия могут быть относительно безопасными ввиду отсутствия нагрева стенки пищевода и ограниченного нагрева эпикардальной поверхности предсердия. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку термометрия проводилась в условиях комнатной температуры препаратов, что отличается от температуры тканей в реальных клинических условиях катетерной абляции. Также мы оценивали термическое повреждение в условиях острого эксперимента, без анализа потенциальных отсроченных эффектов на микроциркуляцию стенки пищевода, способных приводить к вторичным трофическим повреждениям стенки пищевода в отдаленном периоде [15].

В данной работе впервые продемонстрировано использование лазерной технологии для кардионейроабляции с эффектом снижения индуцируемости ФП. Ранее многократно демонстрировалась возможность модификации автономной нервной регуляции при радиочастотной эндокардиальной абляции. Аппликации радиочастотным током в области расположения ГС предсердий приводили к акселерации синусового ритма, а также улучшению АВ проводимости [16].

Для более точного определения расположения ГС применялась высокочастотная стимуляция с картирующего электрода для оценки замедления синусового ритма в ответ на электрическую активацию ганглиев. Однако такой подход зачастую приводил к индукции фибрилляции предсердий во время стимуляции и не являлся высокоспецифичным. В связи с этим, был предложен подход к абляции анатомических зон предсердий с наибольшей концентрацией ГС [17-19].

Лазерные источники энергии широко используются в медицине в качестве методов воздействия для различных лечебных и диагностических подходов [8]. В настоящее время возможно производство оптоволоконного малого диаметра, способного проводить достаточную мощность для медицинских транссосудистых вмешательств [9]. Оптоволоконные лазеры потенциально применимы для абляционного воздействия и имеют преимущества по сравнению с другими методами абляции. Во-первых, доступны волоконно-оптические лазеры с высокой средней мощностью (>40 Вт), лазерный поток может быть сфокусирован, а также коллимирован для селективного воздействия. При этом воздействие может быть лучше титровано, а общее время необходимого воздействия может меньше, чем при радиочастотной или ультразвуковой абляции. Во-вторых, лазерное воздействие позволяет создать значимый температурный градиент существенно глубже поверхности аппликации, что позволяет индуци-

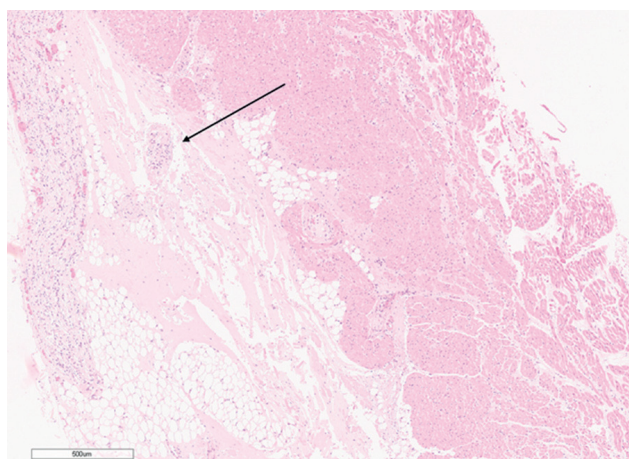


Рис. 7. Коагуляционный некроз нервного ганглия в зоне абляции у свиньи №4 (стрелка).

ровать некроз в глубоко расположенных структурах, например, в жировых подушках на эпикардиальной поверхности предсердий. Более того, длина волны лазерного излучения, используемая в нашей работе, обладает достаточной проникающей способностью для абляции структур на субэпикардиальной поверхности. Избирательность повреждения тканей при использовании разной длины волны лазерного источника исследовалась ранее [20]. Тем не менее, остаются недостаточно изученными характер повреждения в зоне воздействия и реакция окружающих тканей.

Еще один способ инактивации передачи нервного импульса в парасимпатических нервных ганглиях предсердий - введение ботулотоксина. Клиническое применение препарата представляется многообещающим, но в исследованиях пока не продемонстрированы воспроизводимые результаты [21-23].

Новым методом воздействия является применение пульсового электрического поля, которое приводит к электропорации и гибели клеток миокарда в зоне воздействия. Потенциальным преимуществом этой методики в сравнении с традиционными методами (радиочастотной, лазерной абляцией, криоабляцией) является отсутствие серьезных термических повреждений прилежащих структур, прежде всего - пищевода и диафрагмального нерва. В недавно проведенном исследовании изучалось влияние электропорации на длительность ЭРП предсердий в качестве метода повреждения ГС предсердий в хроническом эксперименте [24]. Измерение ЭРП проводилось до и после абляции при стимуляции из области устья коронарного синуса. Было выявлено, что абляция ГС вызвала среднее острое удлинение ЭРП предсердий на 80 мс. Однако, через 4 месяца после абляции ЭРП предсердий укорачивался, что может быть объяснено реиннервацией [25]. Сходные результаты были получены в другом хроническом экспериментальном исследовании у собак, где проводилась абляция ГС в правом предсердии [26]. В нашем исследовании, с учетом отсутствия выраженных повреждений самих ГС при микроскопическом исследовании, данный эффект может быть связан с функциональным нарушением ганглиев, а также вероятным повреждением нервных отростков в толще миокарда.

Лазерная энергия представляет собой альтернативу радиочастотной абляции, данный подход способен

вызвать более глубокое повреждение по сравнению с другими способами абляции [13]. Учитывая малое расстояние между пищеводом и задней (дорсальной в случае экспериментальных животных) стенкой ЛП, риск термического повреждения пищевода вследствие радиочастотной абляции с последующим развитием предсердно-пищеводного свища составляет до 0,4% [10]. В экспериментах *in vivo* мы не наблюдали повреждения окружающих структур, не было выявлено случаев развития тампонады после лазерного воздействия.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести следующие: не проводился отсроченный анализ повреждения нервных ганглиев, так как данное экспериментальное исследование было острым и, в первую очередь, оценивались электрофизиологические параметры миокарда предсердий; объем выборки препаратов *ex vivo* был ограниченным, однако достаточным для определения длительности аппликаций, достаточной для существенного риска термического повреждения пищевода. Следует отметить, что не выполнялся контроль температуры с помощью интрамуральных термосенсоров в стенке предсердия, жировой ткани и стенке пищевода, однако температура поверхности пищевода измерялась во время и после воздействия непрерывно с помощью тепловизионной камеры, а в анализ были включены максимальные значения температуры. Также ограничения исследования включали отсутствие электрофизиологического картирования нервных ганглиев, мы использовали анатомический подход при определении целевых зон абляции; также не проводился анализ физиологических параметров активности автономной нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эксперименте на крупных животных катетерные лазерные аппликации в проекции зон предсердных ГС приводят к снижению индуцируемости ФП. В эксперименте *ex vivo* нанесение лазерных аппликаций на дорсальной (задней) стенке ЛП мощностью 15 Вт и длительностью более 30 секунд может приводить к значимому повышению температуры на поверхности пищевода, однако более короткие воздействия не приводят к изменению температуры пищевода в проекции аппликаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(19): 1747-1762. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.015>.
2. Martin P. The influence of the parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction. *Circulation research*. 1977;41(5): 593-599.
3. Шабанов ВВ, Романов АБ, Туров АН, и др. Пятилетний опыт использования радиочастотной абляции ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2010;61(61): 5-10. [Shabanov VV, Romanov AB, Turov AN, et al. Five year experience of radiofrequency ablation of ganglionic plexuses in the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2010;61(61): 5-10. (In Russ.)]
4. Calò L, Rebecchi M, Sciarra L, et al. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi in patients with vagal paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(1): 22-31. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.964262>.
5. Aksu T, Golcuk E, Yalin K, et al. Simplified Cardioneuroablation in the Treatment of Reflex Syncope, Functional AV Block, and Sinus Node Dysfunction. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2016;39(1): 42-53. <https://doi.org/10.1111/pace.12756>.
6. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al. "Cardioneu-

- roablation”- new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005;7(1): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2004.10.003>.
7. Hu F, Zheng L, Liu S, et al. The impacts of the ganglionated plexus ablation sequence on the vagal response, heart rate, and blood pressure during cardioneuroablation. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*. 2021;233: 102812. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102812>.
8. Peng Q. Lasers in medicine. *Reports on Progress in Physics*. 2008;71: 056701.
9. Gerstenfeld EP. Have lasers finally found their niche in interventional cardiology? *Heart*. 2012;98: 525-527. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-30135>.
10. Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(22): 2724-2726. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131866.44650.46>.
11. Arora RC, Waldmann M, Hopkins DA, et al. Porcine intrinsic cardiac ganglia. *The anatomical record. Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology*. 2003;271(1): 249-258. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10030>.
12. Кондори Леандро ЭИ, Вахрушев АД, Коробченко ЛЕ, и соавт. Острые эффекты лазерной абляции миокарда в эксперименте ex-vivo и in vivo. *Вестник аритмологии*. 2021;28(1): 47-54. [Condori Leandro HI, Vakhrushev AD, Korobchenko LE, et al. Acute effects of laser myocardial ablation in ex vivo and in vivo. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(1): 47-54. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-47-54>
13. Vakhrushev AD, Condori Leandro HI, Goncharova NS, et al. Laser renal denervation: A comprehensive evaluation of microstructural renal artery lesions. *Anatomical record*. 2023;306(9): 2378-2387. <https://doi.org/10.1002/ar.25068>.
14. Hořda MK, Hořda J, Koziej E, et al. Porcine heart interatrial septum anatomy. *Annals of anatomy, Anatomischer Anzeiger: official organ of the Anatomische Gesellschaft*. 2018;217: 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.01.002>.
15. Han HC, Ha FJ, Sanders P, et al. Atrioesophageal Fistula: Clinical Presentation, Procedural Characteristics, Diagnostic Investigations, and Treatment Outcomes. *Circulation: Arrhythmia and electrophysiology*. 2017;10(11): e005579. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005579>.
16. Sikorska A, Pilichowska-Paszkiel E, Zuk A, et al. Acceleration of sinus rhythm following ablation for atrial fibrillation: A simple parameter predicting ablation efficacy. *Kardiologia Polska*. 2019;77: 960-965. <https://doi.org/10.33963/KP.14847>.
17. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6: 1257-1264. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.05.018>.
18. Aksu T, Guler T, Mutluer F, et al. Electroanatomic-mapping-guided cardioneuroablation versus combined approach for vasovagal syncope. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019;54: 177-188. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0421-4>.
19. John L, Mullis A, Payne J, et al. Fractionated mapping of the ganglionated plexi for cardioneuroablation. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2021;12: 4473-4476. <https://doi.org/10.19102/icrm.2021.120405>.
20. Sagerer-Gerhardt M, Weber HP. Open-irrigated laser catheter ablation: influence of catheter-tissue contact force on lesion formation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2015;42(2): 77-81. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-9977-4>.
21. Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery-one-year follow-up of a randomized pilot study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8:1334-1341. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003199>.
22. Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, et al. 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;16(2): 172-177. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.019>.
23. Waldron NH, Cooter M, Haney JC, et al. Temporary autonomic modulation with botulinum toxin type A to reduce atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm*. 2019;16(2): 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.021>.
24. O'Brien B, Reilly J, Coffey K, et al. Cardioneuroablation using epicardial pulsed field ablation for the treatment of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2023;10(6): 238. <https://doi.org/10.3390/jcdd10060238>.
25. Thurber C, Sneider D, Sauer W, et al. Recurrent vasovagal syncope following successful cardioneuroablation. *HeartRhythm Case Reports*. 2023;8: 465-468. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2022.04.001>.
26. Wang X, Zhang M, Zhang Y, et al. Long-Term effects of ganglionated plexi ablation on electrophysiological characteristics and neuron remodeling in target atrial tissues in a canine model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8(5): 1276-1283. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002554>.