

*На правах рукописи*

**КРИВОШЕЕВ Юрий Сергеевич**

**РАДИОЧАСТОТНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ  
ГАНГЛИОНАРНЫХ СПЛЕТЕНИЙ В СОЧЕТАНИИ С ИЗОЛЯЦИЕЙ  
ЛЕГОЧНЫХ ВЕН  
С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ  
АТРИОВЕНОЗНОГО ПРОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С  
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

**14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Новосибирск – 2018**

## **СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ФП – фибрилляция предсердий

ИЛВ – изоляция легочных вен

ЛП – левое предсердие

ЛВ – легочные вены

РЧА – радиочастотная абляция

ГС – ганглионарные сплетения

ВЧС – высокочастотная стимуляция

АТФ – аденозинтрифосфат

ИЗО – изопреналин

ВТ – внелегочные триггеры

ААП – антиаритмические препараты

ИХМ – аппарат длительного подкожного мониторирования ЭКГ

ТП – трепетание предсердий

ТИА – транзиторная ишемическая атака

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

На сегодняшний день фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых часто встречающихся видов нарушений ритма сердца. Распространенность данной аритмии в популяции составляет 34% от всех типов аритмий [Chugh S.S. et al., 2001]. У людей старше 65 лет частота выявления новых эпизодов ФП составляет 5% на каждый год жизни, являясь при этом одной из ведущих причин возникновения ишемического инсульта. Назначение медикаментозной терапии, направленной на поддержание синусового ритма, имеет эффективность в пределах 43-50% с последующим снижением с течением времени и развитием в большинстве случаев побочных эффектов принимаемых лекарственных средств [Haissaguerre M et al., 2005].

Сегодня «золотым стандартом» интервенционного лечения ФП является катетерная антральная изоляция устьев легочных вен (ИЛВ) левого предсердия (ЛП) [Calkins H. et al., 2017]. Показатель эффективности данной хирургической методики с оценкой в течение первых 12 месяцев после операции колеблется в пределах 65-85% в зависимости от формы аритмии, клиники, в которой выполняются операции и еще целого ряда факторов [Ganesan A.N. et al, 2013]. Увеличение срока наблюдения пациентов до 2-5 лет обнаруживает прогрессивное снижение эффекта оперативного лечения [Ouyang F., 2010]. Главной причиной рецидива ФП является электрическая реконнекция легочных вен (ЛВ) [Cappato R. et al., 2003, Elayi C.S. et al., 2013]. Вторым по частоте встречаемости фактором, обуславливающим возобновление приступов аритмии, является наличие очагов внелегочной триггерной активности [Lin W.S. et al., 2003, Cheng H. Et al., 2014]. Регистрация симптомных пароксизмов ФП определяет необходимость выполнения повторного оперативного вмешательства для реизоляции ЛВ,

радиочастотной аблации (РЧА) эктопических очагов.

Как по данным экспериментальных исследований, так и по результатам клинических работ доказана важная роль вегетативных ганглиев автономной нервной системы сердца в индукции и поддержании ФП [Patterson E. et al., 2005, Po S.S. et al., 2006, Kumagai K. et al., 2010]. На основании этих данных была разработана технология аблации ганглионарных сплетений (ГС) левого предсердия, которая продемонстрировала клиническую эффективность соразмерную традиционной изоляции устьев ЛВ [Шабанов В.В. и др., 2010]. Аблация ГС ЛП в дополнение к изоляции ЛВ позволила дополнительно повысить процент успешности катетерного лечения ФП [Katrtsis D.G. et al., 2011]. Однако при оценке отдаленных результатов таких операции также наблюдалось снижение эффективности выполненного интервенционного лечения ФП.

С целью верификации более точного расположения ГС в ЛП для их последующей аблации была предложена методика высокочастотной стимуляции (ВЧС). Однако ее применение в качестве навигации при выполнении аблации ГС не продемонстрировало своего преимущества перед анатомическим подходом РЧА ГС [Pokushalov E. et al., 2009]. В тоже время сохранение активности ГС ЛП, выявляемая посредством ВЧС после достижения изоляции ЛВ, является независимым предиктором рецидива ФП в послеоперационном периоде у пациентов с пароксизмальной формой ФП [Kurotobi T. et al., 2015].

Другим направлением повышения эффективности интервенционного лечения ФП является разработка методов интраоперационного подтверждения стойкой изоляции ЛВ. Одной из таких методик является фармакологическая проба, основанная на внутривенной инъекции аденозинтрифосфата (АТФ) совместно с изопреналином (ИЗО). Введение этой комбинации медикаментов способствует выявлению зон скрытого проведения возбуждения из ЛВ к ЛП, позволяет обнаружить внелегочные очаги триггерной активности (ВТ). Нанесение дополнительных

радиочастотных воздействий в данных областях способствует повышению положительного результата выполняемой операции, что было доказано в целом ряде исследований [Nachiya H. et al., 2007; Matsuo S et al., 2007].

Таким образом, высоко вероятно, что сочетание изоляции устьев ЛВ с исключением внелегочных триггеров и устранением «скрытого» атриовенозного проведения, обнаруженного с помощью медикаментозного тестирования, и анатомической аблации ГС, подтвержденной отсутствием реакции на ВЧС, может иметь большую эффективность, чем стандартная методика катетерной аблации ФП. Рандомизированные исследования для оценки данного подхода ранее не проводились, что определяет актуальность данной проблемы, решение которой легло в основу настоящего исследования.

**Гипотеза:** дополнительная аблация ганглионарных сплетений левого предсердия после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием и отсутствием внелегочных триггеров, превосходит по эффективности изоляцию легочных вен.

**Цель исследования:** оценить эффективность аблации ганглионарных сплетений в сочетании с изоляцией устьев легочных вен с применением медикаментозного тестирования атриовенозного проведения у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

**Задачи исследования:**

1) Оценить эффективность (отсутствие предсердных тахиаритмий) радиочастотной изоляции устьев легочных вен с применением медикаментозного тестирования атриовенозного проведения изолированно и в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений.

2) Оценить эффективность изоляции легочных вен после выполнения медикаментозного тестирования и отрицательного ответа на

высокочастотную стимуляцию.

3) Оценить влияние внелегочных триггеров на эффективность оперативного вмешательства после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием.

4) Оценить процент фибрилляции предсердий и респондеров по данным непрерывного мониторирования ЭКГ.

5) Выявить предикторы рецидивов предсердных тахикардий после двух видов оперативного вмешательства.

### **Научная новизна исследования.**

Впервые будет оценена частота рецидивирования фибрилляции предсердий/трепетания предсердий/предсердных тахикардий после изолированной катетерной радиочастотной изоляции устьев ЛВ и в сочетании с аблацией ГС с проведением медикаментозного теста наличия атриовенозного блока и исключением внелегочных триггеров в течение периода наблюдения в 12 месяцев. Впервые будет оценена частота позитивного вагусного ответа при ВЧС после изоляции легочных вен и проведения медикаментозного тестирования атриовенозного проведения. Впервые будет оценена частота возникновения предсердных тахикардий в отдаленном периоде наблюдения после изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием атриовенозного проведения, и отрицательным ответом ГС на ВЧС. Впервые будут оценены предикторы рецидивирования предсердных тахикардий после первичной операции изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием атриовенозного проведения и исключением ВТ, как в сочетании с аблацией ГС, так и без воздействий в области вегетативных структур сердца.

### **Практическая значимость работы.**

Результаты настоящего исследования подтверждают важность роли вегетативной нервной системы сердца в патогенезе ФП. В работе

продемонстрировано, что выполнение изоляции ЛВ в преобладающем большинстве случаев сопровождается сохранением активности ГС ЛП. Выявление и устранение ГС ЛП в дополнение к изоляции ЛВ позволяет повысить эффективность операции. Аблацию ГС целесообразно выполнять по анатомическому подходу, применяя ВЧС только в качестве маркера сохраненной жизнеспособности вегетативных структур ЛП. Применение провокационного медикаментозного теста позволяет выявить внелегочные очаги триггерной активности, абляция которых может способствовать повышению отдаленной эффективности оперативного вмешательства.

### **Достоверность выводов и рекомендаций.**

Достаточная мощность исследования (0,8) и количество клинических наблюдений (194 пациента), использование высокотехнологичных методов лабораторно-инструментального обследования и лечения, комплексный подход при выполнении научного анализа с применением современных методов статистической обработки и программного обеспечения свидетельствует о достоверности сформулированных выводов и рекомендаций.

### **Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами.**

Впервые выполнено проспективное рандомизированное исследование, в котором оценена эффективность аблации ГС ЛП в дополнение к изоляции ЛВ при медикаментозном тестировании наличия внелегочных триггеров и «скрытого» атриовенозного проведения в сравнении со стандартной процедурой изоляции ЛВ. В отличие ранее выполненных исследований впервые верификация жизнеспособности вегетативных структур левого предсердия выполнялась посредством ВЧС после предварительного исключения внелегочных очагов триггерной активности и наличия «прорывов» через линии изоляции ЛВ посредством

введения АТФ+ИЗО. Впервые оценена частота регистрации позитивных ответов ГС ЛП на ВЧС после достижения изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием атриовенозного проведения.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения диссертации внедрены в повседневную практику ГБУЗ СК «КККД», ФГБУ «НМИЦ им. Акад. Е.Н. МЕШАЛКИНА» Минздрава РФ. Материалы работы использовались для подготовки докладов на всероссийских конференциях сердечно-сосудистых хирургов.

### **Краткая характеристика методологии и методов исследования**

Клиническая часть работы выполнена на базе ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», ФГБУ «НМИЦ им. Акад.Е.Н.Мешалкина» МЗ РФ в период с 2014 по 2017 годы. Критерии включения: пациенты с пароксизмальной ФП, рефрактерной минимум к двум антиаритмическим препаратам. Критерии исключения: персистирующая и длительно персистирующая формы ФП, снижение фракции выброса левого желудочка менее 35%, наличие тромба в полости ЛП, клинически значимое поражение коронарного русла, некоррегированные пороки сердца, соматические заболевания в острой фазе, острый эндокардит, острый миокардит, ранее выполнявшаяся катетерная изоляция ЛВ, предполагаемая продолжительность жизни менее 3-х лет, выявленные интраоперационно очаги триггерной активности вне легочных вен, отрицательный ответ на ВЧС ГС ЛП. На дооперационном этапе всем пациентам проводился стандартный протокол обследования.

**Оперативное вмешательство** выполнялось в условиях электроанатомического картирования с использованием навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster, США). После доказательства отсутствия внелегочных триггерных очагов посредством провокационного медикаментозного теста (технология теста приведена ниже), всем пациентам

выполнялась радиочастотная циркулярная изоляция правых и левых легочных вен отдельными коллекторами 4-мм биполярным электродом NaviStar ThermoCool (Biosense Webster, USA) по стандартной методике.

**Рисунок 1.** Схема исследования



Примечание: ПФП – пароксизмальная фибрилляция предсердий; АТФ – аденозинтрифосфат; ИЗО – изопреналин; ЛВ – легочные вены; ВЧС – высокочастотная стимуляции, ГС – ганглионарные сплетения.

**Медикаментозная провокационная проба.** До начала радиочастотных воздействий всем пациентам проводилась медикаментозная проба по следующей схеме: в течение 3 мин. проводилась инфузия изопреналина (ИЗО) в дозе 20 мкг/мин. (целевое значение прибавки ЧСС - более 50% от исходной). На фоне капельной инфузии ИЗО болюсом вводилось 20мг аденозинтрифосфата (АТФ). Пациенты, у которых по результатам пробы регистрировались очаги VT, не включались в исследование. Больные, у которых на фоне медикаментозной пробы инициировалась эктопическая активность из ЛВ, либо инициировалась ФП, были отобраны для дальнейшей работы.

После достижения изоляции ЛВ с контролем стимуляционного блока «входа-выхода» проводился медикаментозный тест на выявления зон скрытого атриовенозного проведения: осуществлялась инфузия ИЗО в дозе 20 мкг/мин. в течение 3 мин. с одновременным болюсным внутривенным введением 40 мг АТФ (дискретно по 10мг на каждую ЛВ). Оценка наличия зон скрытого атриовенозного проведения проводилась этапно через 1-3-5-7 мин. Положительным результатом пробы являлось исчезновение блока входа/выхода при стимуляции вдоль линии РЧ воздействий, возобновление регистрации электрической активности на катетере Lasso, расположенном в тестируемой ЛВ кнутри от линии изоляции. В зонах выявленных прорывов возбуждения наносились дополнительные РЧ воздействия. С целью подтверждения устранения скрытого атриовенозного проведения повторно вводили 10 мг. АТФ.

**Высокочастотная стимуляция.** После достижения стойкого блока атриовенозного проведения для подтверждения наличия активности вегетативной нервной системы проводилась высокочастотная стимуляция анатомических зон расположения ГС со следующими параметрами: частота стимуляции - 20Hz, амплитуда тока - 30mA, длительность - 10 мс, продолжительность стимуляции 5 сек. (диагностический электрокардиостимулятор В-53, «Биоток», РФ). Высокочастотная

стимуляция проводилась в четырех основных областях ГС на спонтанном дыхании на фоне внутривенной седации (бензодиазепины, пропофол): область верхней левой ЛВ (область устья ЛВЛВ и крыши ЛП), нижней левой ЛВ (область взаимодействия левого предсердия с ЛНЛВ), правой нижней ЛВ (область взаимодействия левого предсердия с ПНЛВ), а также правой верхней ЛВ (область взаимодействия левого предсердия с ПВЛВ). В качестве позитивного ответа на стимуляцию принимался вагусный ответ в виде асистолии желудочков, атрио-вентрикулярного блока проведения или увеличения интервала R-R более, чем на 50% от исходного, гипотензивной реакции со снижением АД на 20 мм.рт.ст и более. Далее по методу конвертов проводилась рандомизация пациентов с положительным ответом на ВЧС на две группы. По окончании операции части пациентов имплантировался аппарат длительного подкожного мониторинга ЭКГ.

**Абляция ганглионарных сплетений левого предсердия.** Пациентам, отобраным в исследуемую группу, дополнительно выполнялась абляция ганглионарных сплетений по анатомическому подходу. 27 пациентам I группы (ИЛВ) и 26 пациентам II группы (ИЛВ+абляция ГС) был имплантирован ИКМ для анализа процента ФП (AF burden).

**Послеоперационное наблюдение.** Эффективность проведенного оперативного лечения оценивалась с помощью традиционных методов обследования: клиническое наблюдение за пациентами, запись ЭКГ во время приступа, анализ 24-часового ХМ ЭКГ, данных опроса аппарата длительного подкожного мониторинга ЭКГ. Период послеоперационного наблюдения за пациентами составил 12 мес. с контрольным осмотром кардиологом в 3-6-9-12 месяцев после операции. В течение 12 недель после операции все пациенты получали медикаментозную терапию антиаритмическими препаратами I, II, III классов, а также пероральные антикоагулянты. Необходимость продолжения антикоагулянтной и антиаритмической терапии определялась согласно клиническим рекомендациям.

Рецидив ФП оценивался через 3 месяца после операции, как пароксизм любой предсердной тахикардии (ФП/ГП/ПТ), продолжающийся более 30 секунд. При дополнительном анализе данных аппаратов ИХМ применялись стандартные критерии: ответившими на терапию считались пациенты с процентом ФП менее 0,5%, что соответствовало сохранению синусового ритма в течение 99,5% времени. Больные, у которых процент ФП превышал 0,5%, считались неответившими на терапию.

**Статистический анализ.** Результаты представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Для определения статистически значимых межгрупповых различий применялись: при доказанном распределении значений близком к нормальному количественные переменные сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента, в группах номинальных данных – с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). В группах порядковых, непрерывных данных с доказанным ненормальным распределением – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Первичная конечная точка (различия в рецидивах предсердных тахикардий) оценивалась с помощью лог-рангового теста и графически выражалась с помощью метода Kaplan-Meier. Для выявления предикторов рецидива предсердных тахикардий использовалась однофакторная и многофакторная логистическая регрессия (бинарные переменные). Регрессионный анализ Кокса использовался для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и временем возникновения предсердных тахикардий (вероятности риска возникновения предсердных тахикардий). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Все статистические расчеты проводились с помощью программы STATA (версия 13.0, Чикаго, Иллинойс, США).

#### **Материально-техническое обеспечение.**

1. Система эхокардиографии «Vivid 9», США, «General Electric».
2. Комплекс холтеровского мониторирования ЭКГ «Астрокард HE12N», РФ,

ЗАО «Медитек».

3. Электрофизиологический комплекс LabSystem PRO EP Recording System, США, Boston Scientific.
4. Система нефлуороскопического навигационного картирования «CARTO 3», США, «Biosense Webster Inc.».
5. Диагностический кардиостимулятор В-53, РФ, «Биоток».
6. Ангиографическая установка для эндоваскулярных вмешательств «Allura FD 20», Нидерланды, «Philips Medical System».

### **Личный вклад автора в получении научных результатов.**

Автор самостоятельно разработал план предоперационной подготовки пациентов, принимал активное участие в отборе и обследовании пациентов на всех этапах исследования, непосредственно провел часть оперативных вмешательств, осуществлял диспансерное наблюдение и лечение в отдаленном послеоперационном периоде, выполнил статистический анализ полученных данных. Личное участие автора в получении научных результатов, приведенных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

### **Апробация работы и публикации по теме диссертации**

Основные положения, выводы и практические рекомендации доложены на форумах разного уровня. По теме диссертации опубликовано 3 научных работы в центральной печати из перечня ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа оформлена в виде специально подготовленной рукописи, изложена на 101 странице машинописного текста. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы насчитывает 95 источников (из них 89

зарубежных и 6 отечественных). Работа содержит 15 таблиц и 26 рисунков.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Абляция ганглионарных сплетений левого предсердия в дополнение к изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием с исключением внелегочных триггеров, превосходит по эффективности изоляцию легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

2. Изоляция легочных вен, подтвержденная медикаментозным тестированием с отсутствием внелегочных триггеров, и отрицательным ответом на высокочастотную стимуляцию превышает по эффективности изоляцию легочных вен, подтвержденную медикаментозным тестированием, без воздействия на внелегочные триггеры и отсутствием дополнительной абляции ганглионарных сплетений при позитивном ответе на высокочастотную стимуляцию.

3. Независимыми предикторами рецидива предсердных тахиаритмий после оперативных вмешательств являются длительный анамнез фибрилляции предсердий, наличие сахарного диабета, в то время как дополнительная абляция ганглионарных сплетений снижает вероятность риска рецидива предсердных тахиаритмий.

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Исходно в исследование было скринировано 367 пациентов с пароксизмальной формой ФП, у которых имелись показания к оперативному лечению - катетерной изоляции устьев ЛВ. На интраоперационном этапе 94 пациента были исключены из работы в связи с выявленными в результате медикаментозного тестирования внелегочными триггерами, а 79 пациентов были выделены в отдельную группу ввиду регистрации отрицательного ответа ГС на высокочастотную стимуляцию после достижения изоляции ЛВ. Таким образом, 194 пациента были подвергнуты рандомизации согласно

протоколу исследования: I группа – изоляция ЛВ; II группа – изоляция ЛВ с аблацией ГС.

Средний возраст пациентов в группе ИЛВ составил  $58,8 \pm 6,3$  лет, в группе ИЛВ+аблация ГС –  $58,6 \pm 6$  лет ( $p=0,99$ ). Клинические признаки сердечной недостаточности наблюдались у 182 (93,8%) пациента. Длительность аритмологического анамнеза составила в I и II группах  $5,6 \pm 1,9$  лет и  $5,9 \pm 2$  соответственно ( $p=0,9$ ). Общая характеристика пациентов и анализ сопутствующей патологии приведены в **таблице 1**.

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов

Показатель	Группа I ЛВ, n=97	Группа II ЛВ+ГС, n=97	P
Возраст, лет	$58,8 \pm 6,3$	$58,6 \pm 6$	0,74
Возраст > 50 лет, n (%)	89 (92)	93 (96)	0,76
Мужчины n (%)	56(57,7)	55(56,7)	0,92
Вес, кг	$82,9 \pm 11$	$79,4 \pm 11,6$	0,04
Класс СН по NYHA			0,74
I	17 (18,9)	15 (16,3)	
II	64 (71,1)	70 (76,1)	
III	9 (10)	7 (7,6)	
Длительность аритм. анамнеза, лет	$5,6 \pm 1,9$	$5,9 \pm 2$	0,66
Длительность аритм. анамнеза > 5 лет, n (%)	71 (73,2)	69 (71,1)	0,84
Длительность медикаментозной терапии, лет	$3,6 \pm 1,3$	$4 \pm 1,5$	0,2
Баллы по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	$1,9 \pm 1,2$	$1,7 \pm 1$	0,44
ИБС	80	65	0,21
ТИА/Инсульт в анамнезе	4	2	0,41
Артериальная гипертензия, n(%)	66(68)	69(71,1)	0,8
Патология почек, n(%)	2(2,1)	4(4,1)	0,41
Эндокринная патология, n(%)			
- Сахарный диабет	21 (21,7)	18 (18,6)	0,63
- Патология щитовидной железы	16 (16,5)	14 (14,4)	0,72

КДР ЛЖ, см	4,9±0,4	5,1±0,4	0,56
КДО ЛЖ, мл	126,3±10,3	124,4±12,2	0,32
ФВ ЛЖ, % (Тейхольц)	60,4±4	60,2±3,9	0,74
МЖП, см	1,0±0,13	1,0±0,14	0,66
ЛП, см	5,1±0,4	5,0±0,3	0,56
ПП, см	4±0,3	3,9±0,4	0,2

### **Интраоперационные результаты.**

По результатам провокационного медикаментозного теста у 56 человек исходно и у 38 человек после изоляции ЛВ были выявлены внелегочные очаги триггерной активности. Общая частота обнаружения аритмогенных очагов вне ЛВ составила 25,6%.

У всех пациентов были достигнуты критерии антральной изоляции устьев ЛВ. У 20 пациентов в процессе операции произошла трансформация ФП в правопредсердное истмусзависимое трепетание предсердий, что потребовало дополнительных РЧ воздействий в области кавотрикуспидального перешейка.

### **Тестирование «скрытого» атриовенозного проведения.**

После изоляции ЛВ на фоне введения АТФ+ИЗО и исключения наличия ВТ «скрытое» атриовенозное проведение было выявлено у 94 (34,4%) человек. При этом в большинстве случаев (у 69 пациентов, 73,4% случаев) регистрировался «прорыв» только из одной ЛВ. В то время как у 25 (26,6%) больных проведение медикаментозного тестирования сопровождалось восстановлением проведения в двух ЛВ. Для удобства локализации зон прорывов атриовенозного проведения окружность каждой вены была представлена в виде циферблата. Топическое распределение локализации прорывов возбуждения отображено в **таблице 2**.

**Таблица 2.** Локализация «скрытого» атриовенозного проведения.

<b>Показатель</b>	<b>Количество</b>
Левая верхняя лёгочная вена, n(%)	61(51,3)
Левая нижняя лёгочная вена, n(%)	11(9,2)
Правая верхняя лёгочная вена, n(%)	29(24,4)
Правая нижняя лёгочная вена, n(%)	18(15,1)
Общее количество «прорывов», n	119

Во всех случаях обнаружения «скрытого» атриовенозного проведения в точках их локализации были выполнены дополнительные радиочастотные воздействия с целью достижения стойкой изоляции ЛВ. В среднем  $3,6 \pm 2,5$  радиочастотных аппликации понадобилось для устранения выявленных прорывов возбуждения. Проведение повторного медикаментозного тестирования подтвердило целостность линий радиочастотных воздействий.

**Высокочастотная стимуляция ганглионарных сплетений и их абляция.**

ВЧС выполнялась после достижения стойкой изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием. В процессе выполнения ВЧС среднее количество стимуляционных воздействий составило  $28 \pm 4$ . Частота выявления позитивного ответа на ВЧС после изоляции ЛВ составила 71,1%. Результаты стимуляционных протоколов суммированы в таб. 3. В среднем у каждого пациента из 4 областей ГС, в которых выполнялась ВЧС, минимум в 2 регистрировался позитивный вагусный ответ.

Все вагусные реакции носили транзиторный характер и купировались в течение 3-5 мин наблюдения. Пациентам исследуемой группы была выполнена ГС сплетений по анатомическому подходу. Среднее количество абляционных воздействий, потребовавшихся для достижения поставленной цели, составило  $24,6 \pm 9,6$ .

**Таблица 3.** Результаты высокочастотной стимуляции ганглионарных сплетений левого предсердия

<b>Анатомическая область позитивного вагусного ответа</b>	<b>Группа I ЛВ, n=97</b>	<b>Группа II ЛВ+ГС, n=97</b>	<b>P</b>
Левое верхнее ганглионарное сплетение, n(%)	65(30,7)	70 (33)	0,76
Левое нижнее ганглионарное сплетение, n(%)	33(15,6)	39 (18,4)	0,56
Правое верхнее ганглионарное сплетение, n(%)	51(24,1)	57(26,9)	0,7
Правое нижнее ганглионарное сплетение, n(%)	41(19,3)	46(21,7)	0,88
Общее количество позитивных ответов, n	190	212	0,3

### **Сравнительный анализ двух методик**

Продолжительность оперативного вмешательства, время рентгеноскопии, количество абляционных воздействий были статистически значимо больше в группе ИЛВ+абляция ГС (таб.4). Частота послеоперационных осложнений составила 5,2% без статистической разницы между группами.

**Таблица 5.** Характеристики оперативных вмешательств в обеих группах

<b>Показатель</b>	<b>Группа I ЛВ, n=97</b>	<b>Группа II ЛВ+ГС, n=97</b>	<b>P</b>
Продолжительность операции, мин.	121,7±5	140,8±6,2	<0,01
Время рентгеноскопии, мин.	15,7±2,2	23,1±4,2	<0,01
Количество радиочастотных аппликаций, n	95,9±5,8	119,6±6,9	<0,01
Абляция КТИ, n	12	18	0,27

## **Осложнения**

Из всех 194 пациентов, включенных в исследование, послеоперационные осложнения были выявлены у 4 (4,1%) больных группы ИЛВ и у 6 (6,2%) пациентов группы ИЛВ+абляция ГС ( $p=0,53$ ). Распределение осложнений по типу было следующим: гемоперикард у 3 пациентов, при этом, пункция перикарда по Марфану потребовалась только 2 больным; постпункционная гематома в паховой области наблюдалась у 5 пациентов, но ни одному из них не потребовалось дополнительного хирургического вмешательства; у одного пациента из каждой группы в процессе послеоперационного наблюдения был диагностирован СССУ, в связи с чем были имплантированы аппараты ЭКС DDDR.

Таким образом, применение методики медикаментозного тестирования атриовенозного проведения после РЧ изоляции устьев ЛВ позволяет эффективно выявить внелегочные триггеры и «скрытые» зоны прорывов возбуждения, которые в отдаленном периоде могут служить субстратом рецидивирования аритмии. Наличие в преобладающем большинстве случаев позитивных вагусных ответов ГС на ВЧС ЛП после изоляции ЛВ говорит в пользу сохраняющейся активности структур вегетативной нервной системы ЛП, что может иметь значимый вклад в формировании послеоперационных рецидивов ФП. Выполнение РЧА ГС ЛП в дополнение к изоляции ЛВ сопровождается изменением регионарного тонуса вегетативной нервной системы, что также имеет значение в устранении одного из механизмов аритмогенеза ФП.

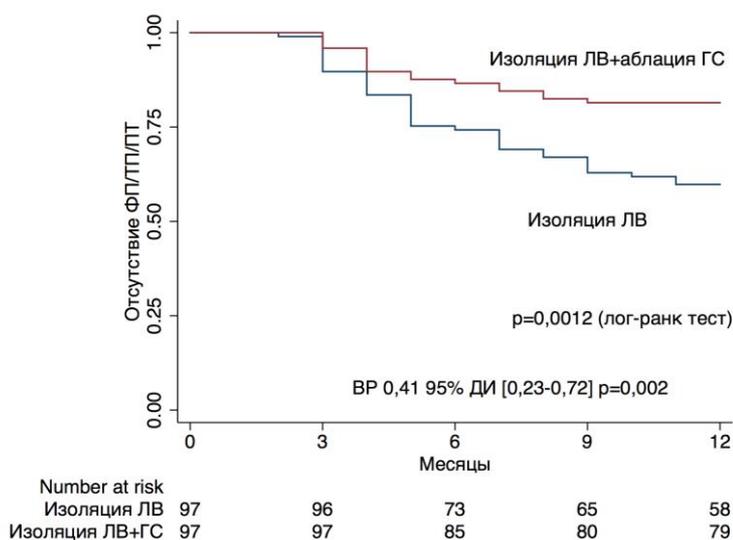
## **Отдалённый эффект катетерных аблаций**

**Первичная конечная точка.** Период наблюдения пациентов в обеих группах составил  $12,5 \pm 2,2$  месяцев. 100% пациентов прошли все контрольные точки послеоперационного наблюдения с обязательным анализом ритма по данным ЭКГ, ХМ ЭКГ. ИХМ для был имплантирован 53 (27,3%) пациентам (27 пациентам группы ИЛВ и 26 пациентам группы ИЛВ

+ абляция ГС). За весь период послеоперационного наблюдения в обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая летального исхода, развития инсульта/ТИА, инфаркта миокарда.

По окончании 12-месячного периода послеоперационного наблюдения у 79 (81,4%) пациентов в группе ИЛВ + абляция ГС и у 58 (59,8%) в группе ИЛВ сохранялся синусовый ритм без приема антиаритмических препаратов ( $p = 0,0012$ ; лог-ранк тест; вероятность риска 0,41, 95% доверительный интервал [0,23-0,72],  $p = 0,002$ ; регрессионный анализ Кокса; **рис. 2**)

**Рисунок 2.** Отсутствие предсердных тахиаритмий у пациентов двух групп.



Примечание: ФП-фибрилляция предсердий, ТП-трепетание предсердий, ПТ-предсердная тахикардия, ЛВ-легочные вены, ГС- ганглионарные сплетения, ВР-вероятность риска, ДИ-доверительный интервал

**Вторичные конечные точки.** По данным многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса предикторами рецидива ФП/ТП/ПТ явились анамнез ФП более 5 лет ( $p=0,038$ ), наличие сахарного диабета ( $p=0,002$ ). Абляция ГС увеличивала вероятность сохранения синусового ритма на 60% ( $p=0,001$ ).

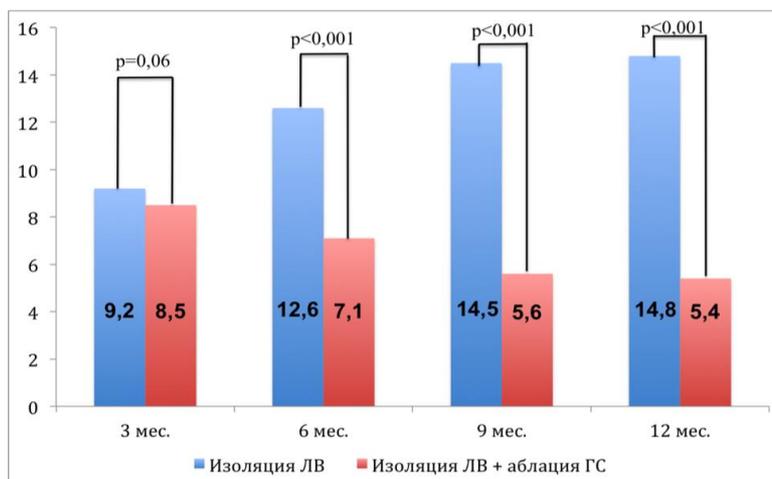
**Таблица 6.** Однофакторная и многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на рецидивы ФП/ТП/ПТ после двух методов лечения

Признак	ВР	ДИ 95%	Р
<b>Однофакторный анализ</b>			
Пол	1,18	0,7-2	0,52
Возраст	1,01	0,96-1,05	0,51
Анамнез ФП> 5лет	1,12	0,98-1,28	0,08
Абляция ГС	0,41	0,23-0,73	<b>0,002</b>
«Скрытое» атриовенозное проведение	1,2	0,76-2,2	0,34
Артериальная гипертензия	1,2	0,68-2,23	0,47
Сахарный диабет	2,5	1,49-4,44	<b>0,001</b>
<b>Многофакторный анализ</b>			
Пол	1,17	0,67-2,02	0,59
Возраст	1,02	0,98-1,06	0,39
Анамнез ФП> 5 лет	1,15	1,01-1,32	<b>0,038</b>
Абляция ГС	0,4	0,23-0,7	<b>0,001</b>
«Скрытое» атриовенозное проведение	1,28	0,75-2,2	0,36
Артериальная гипертензия	0,85	0,44-1,66	0,64
Сахарный диабет	2,62	1,42-4,84	<b>0,002</b>

Примечание: ВР – вероятность риска, ДИ – доверительный интервал, ФП – фибрилляция предсердий, ГС – ганглионарные сплетения.

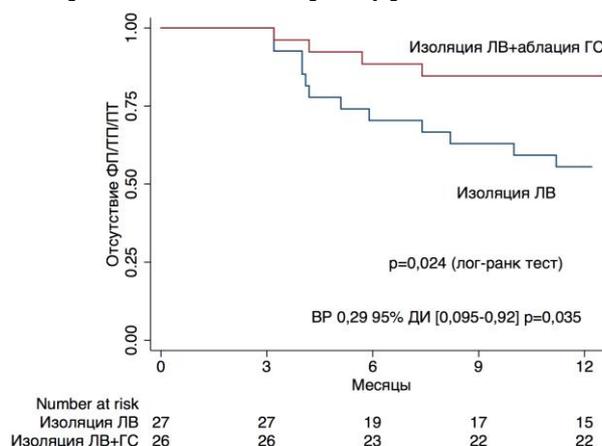
Из 194 пациентов, включенных в исследование, 53 больным (27 пациентам группы ИЛВ и 26 пациентам группы ИЛВ+абляция ГС) был имплантирован ИКМ для анализа процента ФП (AF burden). Процент ФП по данным ИКМ в конце периода наблюдения был статистически значимо ниже в группе ИЛВ + абляция ГС по сравнению с ИЛВ (5,4% и 14,8%, соответственно,  $p<0,001$ ; **рис. 3**).

**Рисунок 3.** График процента ФП (AF burden) по данным ИКМ в течение периода наблюдения у пациентов двух групп.



Кроме того, процент респондеров по данным ИКМ был так же статистически значимо выше в группе пациентов с ИЛВ и аблацией ГС (84,6% и 55,6%, соответственно,  $p=0,024$ ; лог-ранк тест; **рис. 4**)

**Рисунок 4.** График процента респондеров по данным ИКМ в течение периода наблюдения у пациентов двух групп.



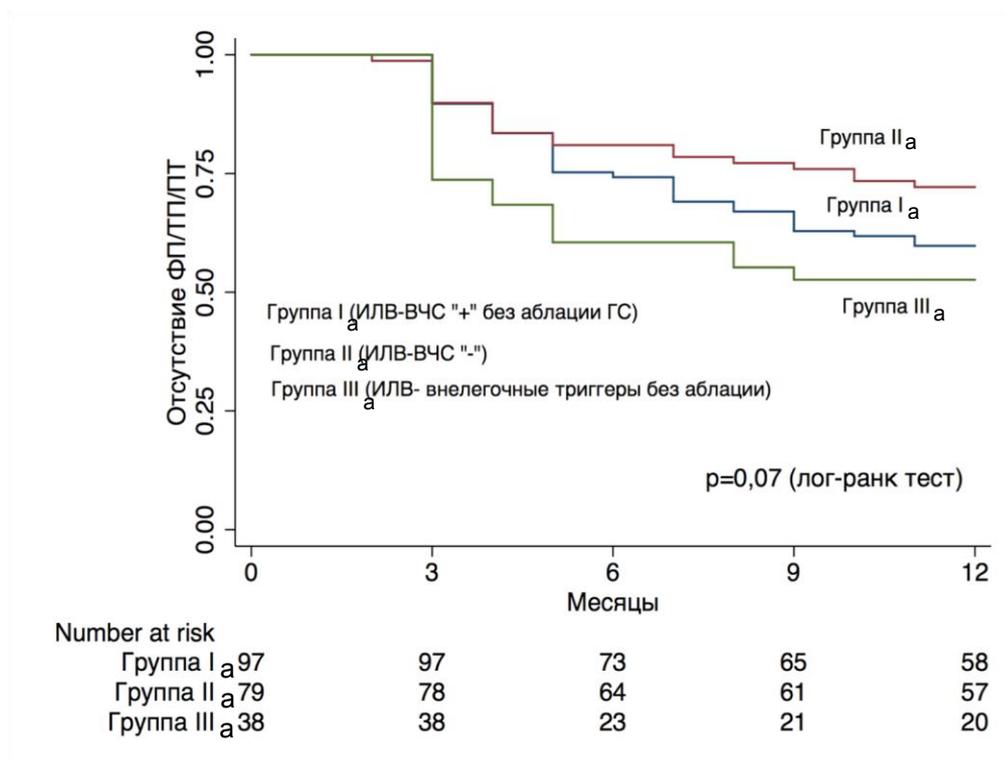
Примечание: ФП-фибрилляция предсердий, ТП-трепетание предсердий, ПТ-предсердная тахикардия, ЛВ-легочные вены, ГС- ганглионарные сплетения, ВР-вероятность риска, ДИ-доверительный интервал

Сравнительный анализ эффективности изоляции ЛВ по окончании 12 месяцев с момента оперативного лечения был также проведен в следующих подгруппах: группа ИЛВ с сохраненной активностью ГС на ВЧС без их

аблации (группа Ia); группа изоляции ЛВ с отрицательными ответами ГС на ВЧС (группа IIa); группа изоляции ЛВ с выявленными при медикаментозном тестировании внелегочными триггерами (группа IIIa).

По окончании 12-месячного периода послеоперационного наблюдения у 57 (72,2%) пациентов после ИЛВ с отрицательным ответом на ВЧС в местах скопления ГС (группа IIa), 58 (59,8%) пациентов после ИЛВ с позитивным ответом на ВЧС в местах скопления ГС, но без аблации ГС (группа Ia) и у 20 (52,6%) пациентов после ИЛВ с наличием ВТ (группа IIIa) сохранялся синусовый ритм без приема антиаритмических препаратов ( $p = 0,07$ ; лог-ранк тест; **рис. 5**).

**Рисунок 5.** Отсутствие предсердных тахиаритмий у пациентов трех подгрупп.

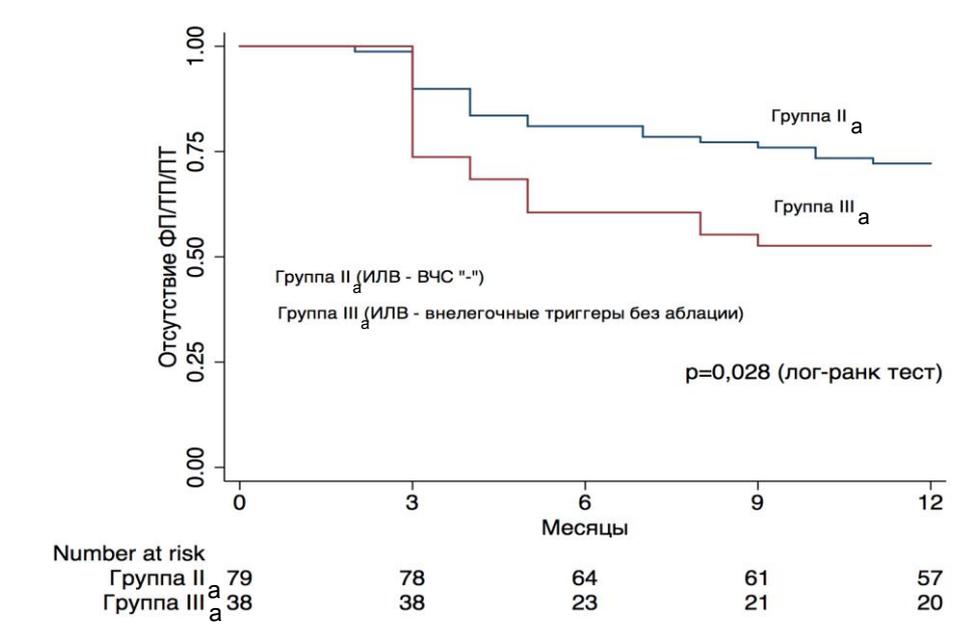


Примечание: ФП-фибрилляция предсердий, ТП-трепетание предсердий, ПТ-предсердная тахикардия, ЛВ-легочные вены, ГС- ганглионарные сплетения, ВЧС – высокочастотная стимуляция.

При этом статистически значимая разница в эффективности катетерной изоляции ЛВ наблюдалась только при сравнении группы пациентов с ИЛВ и

отрицательными ответами ГС на ВЧС с группой больных с ИЛВ и выявленными ВТ (подгруппы IIa и IIIa; 72,2% и 52,6%;  $p=0,028$ ; лог-ранк тест, соответственно; **рис. 6**).

**Рисунок 6.** Эффективность оперативного лечения у пациентов IIa и IIIa подгрупп в течение периода наблюдения.



Примечание: ФП-фибрилляция предсердий, ТП-трепетание предсердий, ПТ-предсердная тахикардия, ЛВ-легочные вены, ВЧС -высокочастотная стимуляция

По данным многофакторной логистической регрессии (бинарные признаки) предикторами прогрессирования ФП так же явились анамнез ФП более 5 лет ( $p=0,042$ ), наличие сахарного диабета ( $p=0,002$ ). Абляция ГС увеличивала шансы сохранения синусового ритма на 69% (0,001).

Из 57 пациентов с рецидивом ФП повторная процедура абляции ФП была выполнена 21 пациенту группы ИЛВ и 11 пациентам группы ИЛВ + абляция ГС ( $p = 0,74$ ). В процессе повторного оперативного вмешательства у 16 (76,2%) пациентов I группы и 8 (72,8%) пациентов II группы были выявлены «прорывы» возбуждения во всех ЛВ ( $p = 0,66$ ). У 5 (23,8%) пациентов группы ИЛВ и у 3 (27,2%) пациентов в группе ИЛВ + абляция ГС при повторной операции восстановления антриовенозного проведения регистрировалось только либо в правых, либо в левых ЛВ. Всем пациентам

была выполнена реизоляция ЛВ. Абляция ГС при повторных процедурах не выполнялась.

Таким образом, предложенная методика абляции ГС в дополнение к изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием атриовенозного проведения с исключением внелегочных триггеров, обеспечивает большую эффективность в отношении сохранения синусового ритма по сравнению с изоляцией ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП.

## **ВЫВОДЫ**

1. Изоляция легочных вен с исключением внелегочных триггеров и «скрытого» атриовенозного проведения посредством медикаментозного тестирования в сочетании с абляцией ганглионарных сплетений левого предсердия увеличивает вероятность сохранения синусового ритма на 59% по сравнению с изоляцией легочных вен.

2. Процент фибрилляции предсердий по данным непрерывного мониторирования ЭКГ после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, в сочетании с абляцией ганглионарных сплетений достоверно ниже по сравнению с изоляцией легочных вен и составляет 5,4% и 14,8%, соответственно.

3. Процент респондеров по данным непрерывного мониторирования ЭКГ после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, в сочетании с абляцией ганглионарных сплетений был достоверно выше по сравнению с изоляцией легочных вен и составил 84,6% и 55,6%, соответственно.

4. Изоляция легочных вен, подтвержденная медикаментозным тестированием, при отсутствии ответа на высокочастотную стимуляцию в области ганглионарных сплетений левого предсердия имеет тенденцию к более высокой эффективности по сравнению с изоляцией легочных вен с положительным ответом на высокочастотную стимуляцию без воздействия на ганглионарные сплетения, однако без статистической достоверности.

5. Наличие внелегочных триггеров после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, связано с низкой эффективностью в отдаленном периоде наблюдения.

6. Эффективность изоляции легочных вен, подтвержденная медикаментозным тестированием, при отрицательном ответе на высокочастотную стимуляцию в области ганглионарных сплетений левого предсердия, превышает эффективность изоляции легочных вен с наличием внелегочной триггерной активности.

7. По данным многофакторного регрессионного анализа предикторами рецидива предсердных тахиаритмий явились анамнез ФП более 5 лет, сахарный диабет. Абляция ГС снижает вероятность риска рецидива предсердных тахиаритмий.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при выполнении интервенционного лечения целесообразно выполнять медикаментозный провокационный тест для выявления внелегочных очагов триггерной активности.

2. При проведении провокационного медикаментозного тестирования целесообразно использовать комбинированное введение АТФ и изопротеренола.

3. После достижения изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестом, целесообразно выполнение абляции ганглионарных сплетений, используя анатомический подход в следующих зонах: 1) область №1 (left superior) примыкает к устью левой верхней лёгочной вены на 8ч – 1ч по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия; 2) область №2 (left inferior) примыкает к устью левой нижней лёгочной вены на 5ч – 10ч по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия; 3) область №3 (right superior) примыкает к устью правой верхней лёгочной вены на 7ч – 1ч по окружности устья вены в

проекции изнутри левого предсердия; 4) область №4 (right inferior) примыкает к устью правой нижней лёгочной вены на 2ч – 8ч по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия.

4. При аблации ганглионарных сплетений рекомендовано использовать результаты высокочастотной стимуляции только в качестве маркера сохраненной жизнеспособности вегетативных ганглиев. Высокочастотную стимуляцию основных скоплений ганглионарных сплетений левого предсердия рекомендовано выполнять со следующими параметрами: частота стимуляции – 20 Hz, амплитуда тока – 30 mA, длительность - 10 мс, продолжительность стимуляции 5 сек.

5. Для более точной оценки процента предсердных тахикардий в послеоперационном периоде рекомендована имплантация аппарата непрерывного подкожного мониторирования ЭКГ.

## **ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 4 научных работы в центральных медицинских журналах, входящих в систему РИНЦ (Российский индекс научного цитирования):

1. Симонян А.А., Колесников В.Н., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2016. Т. 20 (3) С. 72–81.

2. Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Симонян А.А., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А., Колесников В.Н. Аденозинтрифосфат при катетерной радиочастотной изоляции устьев легочных вен: действительно ли устранение «скрытого» атриовенозного проведения улучшает отдаленные результаты операции? // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2017. № 21 (4) С.23-30.

3. Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Симонян А.А., Красильникова С.Ю., Виленский Л.И., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А., Колесников В.Н.

Абляция ганглионарных сплетений в сочетании с изоляцией легочных вен после медикаментозного тестирования «скрытого» атриовенозного проведения с исключением внелегочных триггеров у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2018. №22. Опубликовано онлайн 4 сентября 2018 г. [В печати].

4. Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Симонян А.А., Тихонова Н.А., Модников К.В., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А., Колесников В.Н. Катетерная изоляция легочных вен с медикаментозным тестированием «скрытого» атриовенозного проведения с выявлением внелегочных триггеров и высокочастотной стимуляцией ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2018. №22. Опубликовано онлайн 4 сентября 2018 г. [В печати].