

На правах рукописи

ТОПЧЯН АРПИ ГРАЙРОВНА

**Оценка эффективности криобаллонной изоляции устьев легочных
вен у пациентов с рецидивами тахиаритмий**

14.01.05 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2019

Работа выполнена в отделе нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Давтян Карапет Воваевич

Официальные оппоненты:

Доцент кафедры факультетской терапии №1
лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук, профессор

Благова Ольга Владимировна

Заведующий отделением хирургического лечения
тахикардий ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Москва,
доктор медицинских наук

Сергуладзе Сергей Юрьевич

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (101990, г. Москва, Петроверигский пер. 10, стр. 3) и на сайте www.gnicpm.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2019 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААП	антиаритмические препараты
ДИ	доверительный интервал
ИКР	интерквартильный размах
ИЛВ	изоляция лёгочных вен
КБА	криобаллонная абляция
КТИ	кавотрикуспидальный истмус
ЛВ	лёгочная вена
ЛВЛВ	левая верхняя лёгочная вена
ЛЛВ	левые лёгочные вены
ЛНЛВ	левая нижняя лёгочная вена
ЛП	левое предсердие
Me	медиана
МНО	международное нормализованное отношение
НОАК	новые оральные антикоагулянты
ОШ	отношение шансов
ПВЛВ	правая верхняя лёгочная вена
ПЛВ	правые лёгочные вены
ПНЛВ	правая нижняя лёгочная вена
ПТ	предсердная тахикардия
РЧА	радиочастотная абляция
ТП	трепетание предсердий
ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФП	фибрилляция предсердий
ЭКГ	электрокардиография
CHA2DS2-VASc	шкала риска тромбоэмболических осложнений
EHRA	European Heart Rhythm Association
ridge	мышечный гребень между ушком левого предсердия и левыми лёгочными венами
STAR AF 2	Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial Part II

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. ФП – наиболее распространенный вид аритмий (Chugh SS, et al, 2014), характеризующийся хаотичной электрической активностью предсердий, приводящей к их механической неорганизованности. Высокий риск осложнений, способствующих инвалидизации и увеличению смертности, снижению качества жизни пациентов, сделали ФП серьезной медико-экономической проблемой (Татарский Б.А. и др., 2010). Наибольшее значение в патогенезе ФП имеют очаги с высокочастотной электрической активностью в муфтах ЛВ (Haïssaguerre M, et al, 1998). Частая электрическая залповая активность из муфт ЛВ запускает процесс электрического ремоделирования в ЛП и делает возможным индукцию ФП. Характерная для ФП электрическая/механическая неорганизованность усугубляет процесс ремоделирования: к электрическому ремоделированию присоединяется структурная перестройка предсердий. Сравнительно низкая эффективность катетерной аблации при персистирующей форме ФП объясняется развившимся электрическим и/или анатомическим ремоделированием ЛП (субстрат аритмии) и с целью повышения эффективности предлагалось дополнить процедуру ИЛВ воздействиями в ЛП (Ревешвили А.Ш. и др., 2014, Tilz R, et al, 2012). Однако результаты исследования STAR AF 2 показали, что дополнение процедуры ИЛВ воздействиями в ЛП не увеличивает эффективность катетерной аблации при ФП (Verma A, et al, 2015).

КБА ЛВ - альтернативный метод, позволяющий достичь одномоментной циркулярной изоляции устьев ЛВ. Сопоставимая эффективность и безопасность процедуры (Providencia R, et al, 2016, Kuck K, et al, 2016) и возможность более быстрого её освоения медперсоналом (Velagić V, et al, 2017) обеспечили стремительное внедрение КБА ЛВ в клиническую практику как альтернативу РЧА, в том числе в России (Михайлов Е.Н. и др., 2015), а увеличение поверхности охлаждения у криобаллона второго поколения еще более упростили её выполнение. Параметры и факторы, обеспечивающие достижение устойчивой ИЛВ при КБА с применением криобаллона второго поколения (Arctic Front Advance, Medtronic, USA) в настоящее время изучены недостаточно. Результаты зарубежного ретроспективного исследования с применением криобаллона второго поколения и сроком наблюдения 14 ± 3 мес. показали высокий процент достижения эффективной устойчивой ИЛВ - 74,5% ЛВ (Aryana A, et al, 2016). Выявлена прогностическая значимость 2 параметров: времени,

необходимого для достижения блокады входа, и времени восстановления 0°C температуры криобаллона. Однако ретроспективный характер анализа результатов, отсутствие данных о связи анатомических особенностей ЛВ с эффективностью процедуры являются ограничениями этого исследования. Вопрос о выявлении достоверных предикторов устойчивой ИЛВ после первичной КБА ЛВ с применением криобаллона второго поколения является весьма актуальным.

Цель исследования. Определить клинические, анатомические, электрофизиологические и биофизические предикторы стойкой изоляции устьев ЛВ методом КБА с применением криобаллона второго поколения.

Задачи исследования.

1. Изучить устойчивость изоляции муфт ЛВ у больных с сочетанными нарушениями ритма сердца через ≥ 3 мес. после первичной КБА ЛВ.
2. Оценить связь между анатомическими показателями ЛВ и эффективностью процедуры КБА ЛВ.
3. Определить связь между параметрами процедуры КБА ЛВ и устойчивостью изоляции муфт ЛВ в отдаленном периоде.
4. Исследовать ассоциацию между рецидивами ФП и возвратной активностью муфт ЛВ после процедуры первичной КБА.
5. Определить предикторы клинической эффективности повторных процедур катетерной аблации ФП после КБА ЛВ.

Научная новизна исследования. Впервые на проспективной исследуемой выборке изучена взаимосвязь клинической эффективности процедуры КБА ЛВ с биофизическими и электрофизиологическими параметрами первичной процедуры КБА. Установлено, что достижение минимальной температуры криобаллона ниже -45,5°C обладает высокой прогностической значимостью в отношении устойчивой ИЛВ.

Впервые исследована ассоциация анатомических показателей ЛВ с эффективностью процедуры первичной КБА, установлено отсутствие взаимосвязи между вариабельностью анатомии ЛВ и интраоперационной и отдалённой эффективностью процедуры ИЛВ.

Выявлено, что рецидив ФП после первичной КБА ЛВ с высокой вероятностью связан с нарушением изоляции и возвратной активностью в ЛВ.

Установлено, что персистирующая форма ФП у пациентов, перенесших первичную процедуру КБА ЛВ, является достоверным предиктором рецидива ФП после повторной катетерной аблации ФП.

Практическая значимость. Показано, что строгое соблюдение стандартных критериев подбора пациентов для проведения КБА ЛВ в соответствии с клиническими рекомендациями по катетерному лечению пациентов с ФП обеспечивает эффективность и безопасность процедуры, сопоставимую с аналогичными данными для методики РЧА.

Выявлена решающая роль оптимальной техники транссептальной пункции для «выравнивания» условий выполнения аппликаций в анатомических группах ЛВ, о чем свидетельствует сопоставимая частота окклюзии ЛВ криобаллоном и достижения устойчивой ИЛВ.

Разработан оригинальный протокол регистрации параметров КБА с возможностью применения в стационарах, осуществляющих данную аритмологическую процедуру.

Определена тактика ведения пациентов с рецидивом тахиаритмий после первичной КБА ЛВ, позволяющая оптимизировать объем повторной катетерной аблации по результатам оценки состояния ИЛВ.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научно-практическую работу отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 04.04.2019 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в т. ч. 3 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК. Основные результаты работы также представлены в виде докладов на российских и международных конференциях: VII Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2017 г.), Европейском конгрессе аритмологов (Лиссабон, 2019 г.), VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 2019 г.).

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 96 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования; выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, состоящего из 10 российских и 161 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 33 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование наблюдательное, нерандомизированное, проспективное, проведенное в ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России в период с 10.2016 по 12.2018 гг. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом.

Критерии включения:

1. Пациенты с рецидивами тахиаритмий после процедуры первичной КБА через ≥ 3 мес.
2. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Предшествующее процедуре КБА интервенционное/хирургическое лечение ФП.
2. Отказ пациента от участия в исследовании.

Подбор пациентов для первичной КБА ФП проводился согласно «Клиническим рекомендациям Всероссийского научного общества аритмологов по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств» от 2013 г. Была создана база данных, включающая клинико-антропометрические характеристики 515 пациентов с резистентной к антиаритмической терапии (≥ 1 ААП), симптомной (≥ 2 А по шкале EHRA) пароксизмальной/персистирующей формой ФП, которым в период с октября 2016 г. по август 2018 г. выполнялась первичная КБА ЛВ с применением криобаллона второго поколения, минимальный срок после первичной процедуры составил 3 мес. (этап скрининга). Пациенты, которым после первичной КБА выполнялись повторные вмешательства по поводу рецидива ФП и/или сочетанной аритмии были включены в исследование. Число включенных пациентов составило 41 чел. (рисунок 1).



Рис.1 Общая схема исследования.

Перед повторной процедурой катетерной аблации у всех пациентов был выполнен стандартный комплекс лабораторно-инструментальных исследований, включающий клиническое и биохимическое исследование крови, определение уровня тиреотропного гормона в крови, общий анализ мочи, эзофагогастродуоденоскопию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ЭКГ в покое, трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию.

ААП были отменены за период времени, соответствующий 3 периодам полувыведения. После процедуры КБА антиаритмическая терапия назначалась только пациентам с персистирующей формой ФП на срок 3-6 месяцев. Пациентам с пароксизмальной формой ФП ААП не назначались.

Тактика антикоагулянтной терапии в предоперационном периоде: НОАК отменялись на срок, равный двум периодам полувыведения препарата. Варфарин

отменялся до достижения показателя МНО 1,5-2,0. Антикоагулянтная терапия возобновлялась через 4 часа после процедуры катетерной аблации при отсутствии противопоказаний по данным контрольной эхокардиографии.

Процедура первичной КБА устьев ЛВ

Процедура КБА ЛВ проводилась под в/в анестезией Пропофолом. Сразу после транссептальной пункции в области овальной ямки в центральном заднем положении транссептальной иглы (под флюороскопическим и эхокардиографическим контролем) в/в вводился гепарин в дозе на 100 Ед/кг. Выполнялось контрастирование ЛП и ЛВ на фоне сверхчастой желудочковой стимуляции (длительность цикла 250 мс) и через сосудистый интродьюсер FlexCath (Medtronic, USA, 12Fr) вводился криобаллон второго поколения Arctic Front Advance с диагностическим электродом Achieve (AC, Medtronic, USA, 25mm). Электрод, после регистрации потенциалов в устье ЛВ, позиционировался более дистально для поддержания криобаллона. После ангиографического подтверждения окклюзии (вводился контраст дистальнее места окклюзии) выполнялась КБА в следующем порядке - ЛВЛВ, ЛНЛВ, ПНЛВ, ПВЛВ с длительностью 180-240 сек. В случае сохранения потенциалов/их восстановлении выполнялись дополнительные воздействия. На рисунке 2 представлен протокол регистрации биофизических и электрофизиологических параметров процедуры КБА ЛВ.

Параметры КБА	ЛВЛВ	ЛНЛВ	ПНЛВ	ПВЛВ	
Регистрация потенциалов на электроде Achieve	есть	есть	есть	есть	
Количество воздействий, п	1	1	1	1	
Длительность воздействий, сек.	240	240	240	240	
Время до изоляции ЛВ	Блокада входа, сек.	19	48	32	54
	Блокада выхода, сек.	19	48	32	54
Стабильность окклюзии ЛВ криобаллоном на 30-й сек. воздействия	есть	есть	есть	есть	
Минимальная температура криобаллона, °С	-46	-44	-48	-50	
Достижение интраоперационной ИЛВ	есть	есть	есть	есть	

Рис.2 Протокол регистрации параметров КБА устьев ЛВ на примере пациента Т. 47 лет.

При КБА в ПЛВ выполнялась стимуляция правого диафрагмального нерва с частотой 30 уд/мин (2000 мс, 25 мА) и пальпация экскурсии диафрагмы для постоянного мониторинга функции нерва (электрод устанавливался в верхнюю полую вену выше точки аблации, в позиции со стабильным захватом диафрагмального нерва). При снижении или исчезновении экскурсии диафрагмы в ответ на стимуляцию аблация мгновенно прекращалась, и выполнялось экстренное сдувание криобаллона.

С целью контроля развития электрической ИЛВ в реальном времени проводилось мониторинг спайковой активности на электроде Achieve (рисунок 3А). При отсутствии явных потенциалов мышечной активности муфты ЛВ на электроде одновременно проводилась стимуляция Achieve (с той пары, с которой был захват муфты с предсердным ответом) (рисунок 3Б).

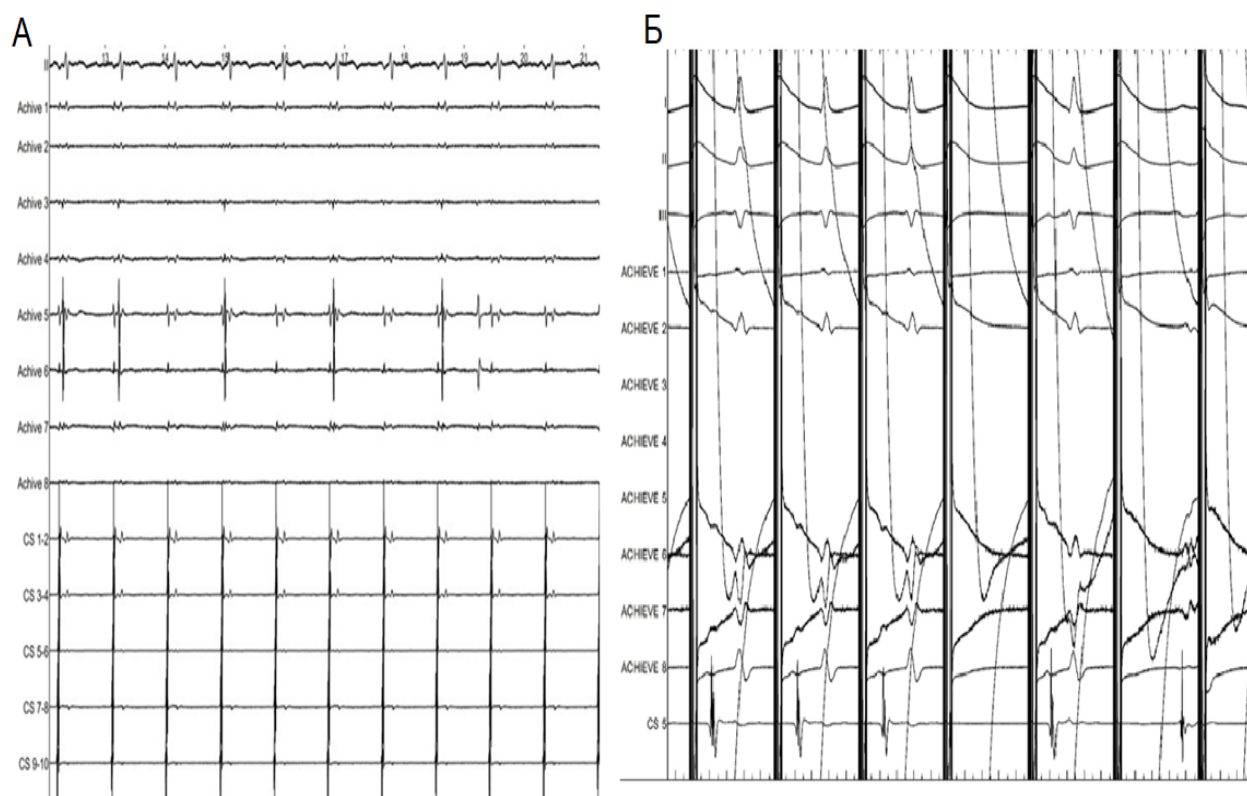


Рис.3 Блокада входа и выхода в ЛВ. А - блокада входа. На электроде Achieve регистрируется остроконечный, высокоамплитудный спайк муфты ЛВ, проведение которого прогрессивно замедляется (2:1) и в итоге полностью блокируется. Б - блокада выхода из ЛВ. В начале рисунка (комплексы 1, 2, 3) в ответ на каждую стимуляцию электрода Achieve имеется предсердный ответ. В ответ на повреждающее воздействие хладагента проведение с ЛВ в ЛП замедляется (комплексы 4 и 5) и полностью прекращается (комплексы 6 и 7).

При аблации в ПЛВ применялся метод параллельной стимуляции ПЛВ и диафрагмального нерва для одновременной верификации блокады выхода и контроля

отсутствия осложнений процедуры. При необходимости дифференциации потенциала муфты ЛВ от наведенных потенциалов отдаленных участков проводилась стимуляция электродом Achieve. В сомнительных случаях предсердного захвата (захват ушка ЛП для ЛЛВ и ПП для ПЛВ) применялся манёвр установки 10-полюсного диагностического электрода максимально близко к стимулируемой ЛВ со стороны предсердного миокарда. При наличии прямого захвата предсердий, на диагностическом электроде задержка между артефактом стимула и ответом миокарда была минимальна (до 30 мс). После КБА выполнялось заключительное картирование ЛВ, и производился контроль блокады выхода из ЛВ.

Повторная процедура катетерной аблации аритмогенного субстрата с оценкой состояния изоляции устьев ЛВ

Для оценки клинической эффективности КБА через 3, 6 и 12 мес. использовались данные ЭКГ покоя, 24-часового ЭКГ мониторинга по Холтеру, телефонные контакты с пациентами, позволяющие оценить наличие аритмий. Показанием для повторного вмешательства было наличие у пациента клинически значимых рецидивов ФП/сопутствующих аритмий и приверженность пациента к инвазивному лечению (через ≥ 3 мес.).

Стабильность ИЛВ оценивалась с помощью циркулярного картирующего электрода Lasso (Biosense Webster, USA). При наличии возвратной активности выполнялась сегментарная или точечная РЧА ЛВ при мощности 32-35Вт и температуре 44°C с достижением полной блокады проведения. У пациентов с клинически значимым ТП выполнялась РЧА КТИ. При наличии ПТ выполнялось активационное картирование с помощью систем нефлюороскопического электроанатомического картирования и по необходимости проводилась РЧА. Дополнительные линейные аппликации в ЛП выполнялись по усмотрению оператора.

Для оценки анатомии ЛВ у 30 пациентов выполнялась мультиспиральная компьютерная томография ЛП и ЛВ с контрастированием по стандартной методике. Построены трёхмерные модели ЛП и ЛВ (программное обеспечение Inobitec PRO, Медитек, РФ) и определены показатели объёма ЛП с учётом ушка, максимальных продольного и поперечного размеров устьев ЛВ. Размеры ЛЛВ измерялись на уровне ridge. При наличии у пациента общего коллектора с длиной ≤ 10 мм измерение происходило на уровне первого деления ЛВ, при длинном коллекторе >10 мм - на

уровне ridge. Размеры ПЛВ определялись на уровне перехода устья ЛВ в заднюю стенку ЛП. Коэффициент овальности определялся по формуле $a = 2 \left(\frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{\max} + D_{\min}} \right) \times 100\%$, где a – коэффициент овальности, D_{\max} – максимальный продольный размер, D_{\min} – минимальный продольный размер.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнялся на персональном компьютере с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для проверки нормальности выборок с количественными переменными применялся критерий Шапиро-Уилка. Для количественных показателей определялись среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) или Me с ИКР, а для их сравнения применялись t критерий Стьюдента или U -критерий Манна-Уитни. Использовался непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона, ранговый дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса с применением метода Холма-Бенферони для контроля над групповой вероятностью ошибки. При выявлении достоверных различий между группами по результатам рангового анализа далее проводилось попарное сравнение с использованием U -критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между параметрами был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена (r). Для выявления предикторов ИЛВ и рецидива аритмии был использован однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, построены ROC кривые и рассчитана площадь под кривой (AUC – area under curve) для суммарной оценки точности диагностического теста и выявления отрезных точек предикторов ИЛВ. Различия считались статистически достоверными при значении двухстороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов

В исследование включен 41 пациент – 20 мужчин и 21 женщина, Me возраста составила 57 (49-63) лет. Подавляющее большинство пациентов (82,9%) страдали пароксизмальной формой ФП с Me длительности анамнеза аритмии 4 (2-8) года. Средний размер ЛП составил $39,6 \pm 6,4$ мм, ФВ ЛЖ $63,0 \pm 5,9\%$. Среди сопутствующих патологий наиболее часто встречалась артериальная гипертония - 51,2%, у 7,3% отмечался сахарный диабет. Неблагоприятные мозговые события (транзиторные ишемические атаки) в анамнезе имелись у 2 пациентов. Детальный анализ клинических характеристик пациентов представлен в таблице 1.

Клиническая характеристика пациентов (n=41)

Показатель	Значение
Пол, муж/жен, n	20/21
Возраст, лет, Me (ИКР)	57 (49-63)
Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD	28,2±4,2
Длительность анамнеза аритмии, лет, Me (ИКР)	4 (2-8)
Пароксизмальная форма ФП, % (n)	82,9 (34)
Количество принимаемых ААП, M±SD	2,7±0,9
Сопутствующие заболевания:	
✚ Артериальная гипертензия, % (n)	51,2 (21)
✚ Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, % (n)	4,9 (2)
✚ Сахарный диабет, % (n)	7,3 (3)
✚ Стенокардия напряжения, % (n)	2,4 (1)
✚ Хронический миокардит, % (n)	2,4 (1)
✚ Хроническая обструктивная болезнь лёгких, % (n)	2,4 (1)
✚ Криптогенная эпилепсия, % (n)	2,4 (1)
Прием НОАК, % (n)	75,6 (31)
Линейный размер ЛП, мм, M±SD	39,6±6,4
ФВ ЛЖ, % M±SD	63,0±5,9
Объем ЛП, мл, M±SD	129,9±34,9
CHA2DS2-VASc, баллы, Me (ИКР)	1 (1-2)
Средняя длительность пребывания в стационаре, день, M±SD	3,7±1,0

Результаты картирования ЛВ

Количество визуализированных ЛВ у 41 пациента составило 162 (ЛВЛВ - 39, ЛНЛВ - 39, коллектор ЛЛВ - 2, ПНЛВ - 41, ПВЛВ - 41). У 3 пациентов в связи с повреждением правого диафрагмального нерва при аппликации в ПНЛВ аппликация в ПВЛВ не выполнялась, а 1 коллектор ЛЛВ не был изолирован по техническим причинам. Острая (интраоперационная) ИЛВ была достигнута в 97,5% ЛВ – 158 ЛВ из 162 визуализированных ЛВ: 100% ЛВЛВ, 100% ЛНЛВ, 100% ПНЛВ, 92,7% ПВЛВ. По результатам повторного картирования ЛВ через ≥ 3 мес. ЛВ были разделены на 2 группы: изолированные и с возвратной активностью (рисунок 4).

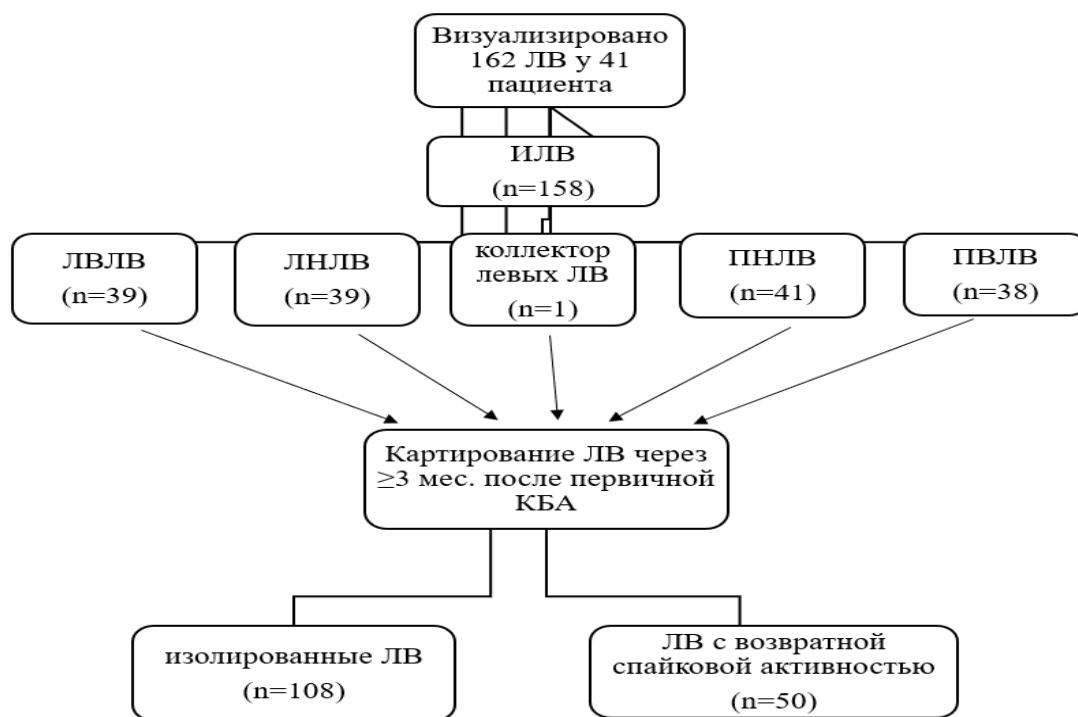


Рис.4 Распределение визуализированных и изолированных ЛВ у 41 пациента, включенного в исследование.

Анатомические характеристики ЛВ и параметры первичной КБА

В таблице 2 представлены показатели максимального и минимального продольных размеров и коэффициента овальности устьев ЛВ у 30 пациентов, прошедших мультиспиральную компьютерную томографию.

Таблица 2

Показатели анатомических групп ЛВ

Параметры	ЛВЛВ	ЛНЛВ	ПНЛВ	ПВЛВ	$P_{KWallis}$
Максимальный продольный размер устья ЛВ, мм, Ме (ИКР)	16,3 (15,1-18,8)	14,3 (13,6-15,7)	15,9 (12,9-17,6)	18,3 (15,8-22,1)	0,0004
Минимальный продольный размер устья ЛВ, мм, $M \pm SD$	11,9 \pm 2,6	11,7 \pm 2,6	12,4 \pm 3,3	15,2 \pm 4,3	0,0035
Коэффициент овальности, %, Ме (ИКР)	32,6 (17,9-43,98)	21,9 (10,4-30,6)	22,9 (5,9-35,8)	16,6 (5,7-27,8)	0,018

Выявлены статистически значимые различия между группами ЛВ по всем 3 анатомическим параметрам. Последующее попарное сравнение групп по показателю

максимального продольного размера выявило статистически значимое различие между группами ЛВЛВ и ЛНЛВ ($p=0,025$), ЛНЛВ и ПВЛВ ($p=0,0004$) и ПВЛВ и ПНЛВ ($p=0,047$) (рисунок 5А). Минимальный продольный размер в ПВЛВ был значительно больше, чем в ЛВЛВ ($p=0,010$) и ЛНЛВ ($p=0,008$) (рисунок 5Б). Коэффициент овальности достоверно отличался между группами ЛВЛВ и ПВЛВ ($p=0,024$) (рисунок 5В).

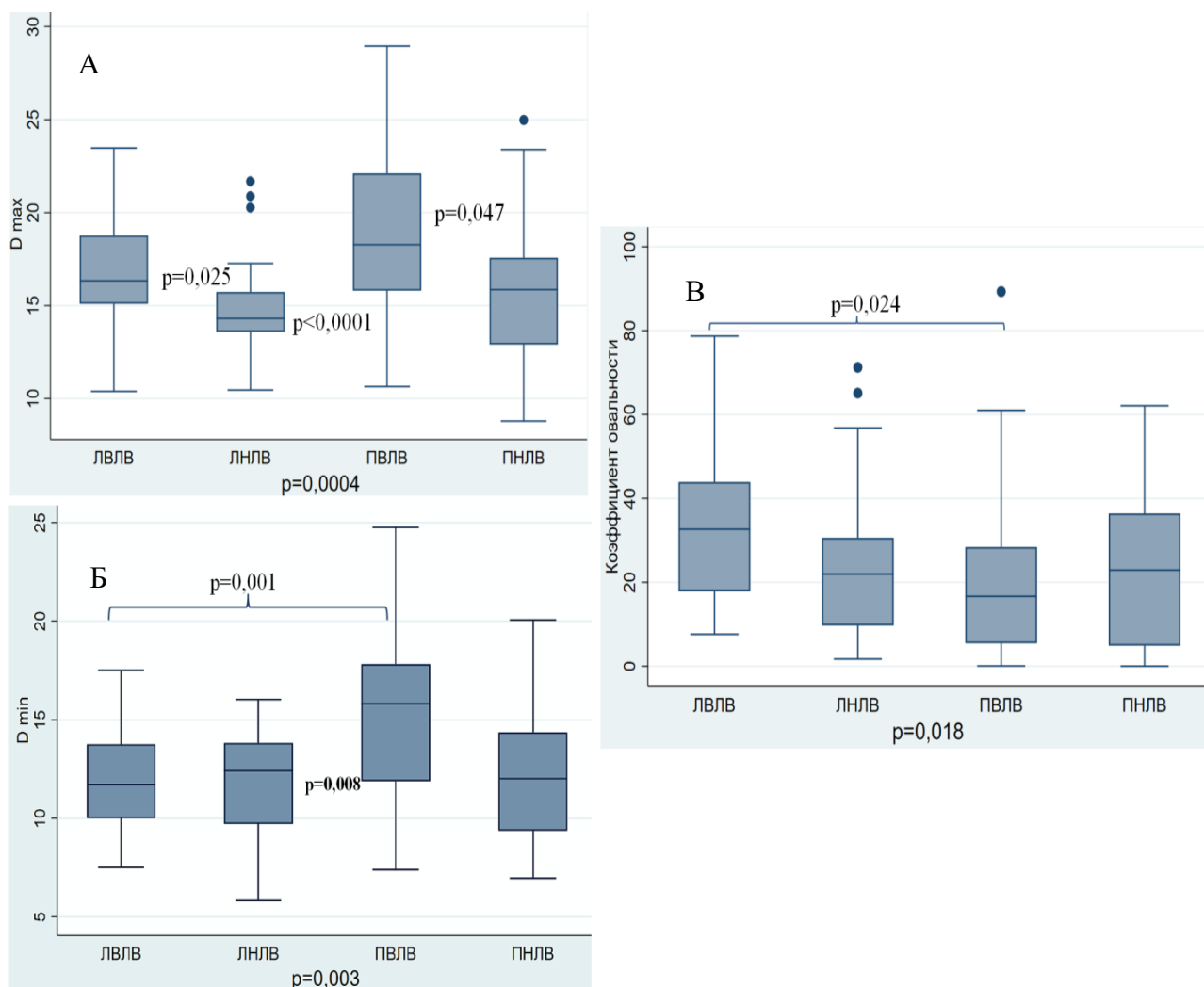


Рис.5 Анатомические параметры ЛВ. Сравнительный анализ по критерию Краскелла-Уоллиса. А - максимальный продольный размер ЛВ, Б - минимальный продольный размер ЛВ, В - коэффициент овальности для анатомических групп ЛВ. Примечания: D max и D min - максимальный и минимальный продольные размеры устья ЛВ.

Выявленные значимые вариации анатомических показателей ЛВ позволили предположить подверженность криобаллонной технологии анатомии ЛВ. Однако сопоставление анатомической формы устья ЛВ с возможностью достижения стабильной окклюзии их криобаллоном показало отсутствие связи между этими

параметрами ($r=-0,053$, $p=0,567$). Стабильная окклюзия ЛВ криобаллоном была достигнута в 82,2% ЛВ. В более чем 87% ЛВ изоляция была достигнута одной аппликацией криобаллоном.

При сравнительном анализе параметров КБА в анатомических группах ЛВ статистически значимые различия были получены только для параметра контроля ИЛВ в реальном времени между группами ЛВЛВ и ПВЛВ (электрофизиологический критерий) (таблица 3). Спайковая активность мышечной муфты на электроде Achieve с документацией блокады входа регистрировались в 63,3% ЛВ: ЛВЛВ - 85%, ЛНЛВ – 62,5%, ПНЛВ – 58,5% и ПВЛВ – 44,7%. Дополнительно в 2,5% случаев для контроля электрической ИЛВ в реальном времени применялся показатель блокады выхода. Возможность контроля ИЛВ в реальном времени значительно варьировала в зависимости от положения электрода Achieve, длины и выраженности муфты ЛВ, сопутствующей аритмии, особенно в ПЛВ из-за более коротких и неполных мышечных муфт.

Таблица 3

Данные первичной КБА ЛВ вен у пациентов с рецидивами тахиаритмий

Параметры	ЛВЛВ	ЛНЛВ	ПНЛВ	ПВЛВ	$P_{KWallis/ANOVA}$
Контроль ИЛВ в реальном времени, %	85,0	70,0	58,5	43,9	0,004
Количество КБА на 1 ЛВ, n	1,2	1,12	1,07	1,13	0,258
Длительность КБА, сек., Me	240	240	240	240	0,781
Стабильность окклюзии ЛВ криобаллоном, %	87,5	82,5	75,6	83,1	0,699
Минимальная температура криобаллона, °C, M±SD	-48,4±5,3	-45,2±6,5	-47,8±7,7	-48,8±6,4	0,065

Сопоставимые значения показателей первичной процедуры КБА (количество и длительность воздействий, достижение стабильной окклюзии криобаллоном независимо от формы устья ЛВ, минимальная температура криобаллона при аблации) при выявленных анатомических различиях указывают на возможность «нивелирования» анатомических вариаций ЛВ при оптимальном транссептальном доступе. В данном исследовании оптимальный доступ был достигнут благодаря

технике транссептальной пункции в центральном заднем положении транссептальной иглы под эхокардиографическим контролем.

Показания, стратегия и результаты повторной процедуры катетерной изоляции ЛВ

Основным показанием для повторного вмешательства был рецидив ФП, который регистрировался у 30 пациентов из 41. У 9 пациентов наблюдалось устойчивое пароксизмальное/персистирующее ТП, еще у 2 пациентов - приступы ПТ (рисунок 6). Ме времени до повторной процедуры составила 158 (94 – 261) дней.

По результатам картирования устойчивая изоляция всех ЛВ сохранялась у 11 (26,8%) пациентов. Прорывы блокады проведения в ЛВ отмечались у 30 (73,2%) пациентов. У 12 (29,3%) пациентов прорыв блокады проведения наблюдался в 1 ЛВ, у 12 (29,3%) пациентов – в 2 ЛВ, у 4 (9,75%) – в 3 ЛВ и у 2 (4,87%) пациентов – во всех ЛВ.

У 27 (90,0%) пациентов с рецидивом ФП регистрировалась возвратная активность в ЛВ (рисунок 6). При анализе была выявлена взаимосвязь между восстановлением спайковой активности в мышечных муфтах ЛВ и возвратом клинически значимой ФП (ОШ 2,48; 95 % ДИ 1,12-5,46; $p < 0,001$). У 3 пациентов (10%) со стабильной ИЛВ сохранялись приступы ФП, у остальных 8 пациентов со стабильной ИЛВ приступы ФП не рецидивировали, показанием для проведения повторной процедуры у этих пациентов было пароксизмальное/персистирующее ТП/ПТ. У 3 пациентов, несмотря на наличие возвратной активности в ЛВ, клинически значимые эпизоды ФП не были зарегистрированы. Показанием проведения процедуры было пароксизмальное/персистирующее ТП (рисунок 6). Учитывая, что частота рецидивов ФП, как правило, нарастает при отдалённых сроках наблюдения (≥ 1 год), отсутствие у этих пациентов возврата клинически значимой ФП при наличии восстановления спайковой активности в ЛВ, возможно, было связано с относительно небольшим периодом времени, прошедшем после катетерного вмешательства (3-10 мес.), либо отсутствием аритмогенеза в конкретных ЛВ. При картировании ПТ ранняя зона эктопической активности отмечалась в области крыши правого предсердия у одного пациента, у второго пациента регистрировалась эктопическая активность из атриовентрикулярного узла.

Стратегия повторной процедуры катетерной аблации после первичной КБА представлена на рисунке 6. РЧА ЛВ (точечная или сегментарная) выполнялась всем 30 пациентам с возвратной активностью в ЛВ вне зависимости от клинической формы аритмии для исключения основного запускающего компонента ФП. РЧА КТИ проводилась 8 пациентам в качестве основной или дополняющей процедуры. У 3 пациентов с рецидивом ФП и 1 пациента с левопредсердным инцизионным ТП без возвратной активности в ЛВ выполнялись линейные воздействия в ЛП. У 2 пациентов с ПТ проводилась РЧА аритмогенных очагов (в области «крыши» правого предсердия и медленных путей атриовентрикулярного соединения) (рисунок 6).

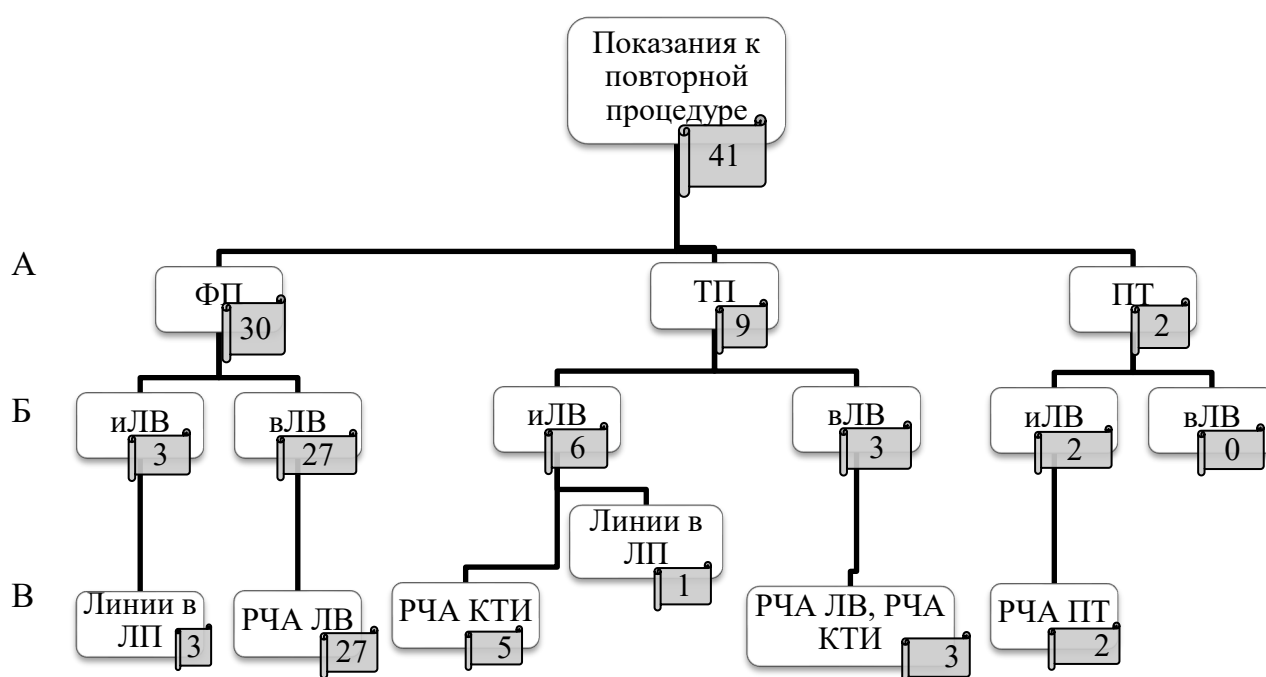


Рис. 6 Показания (А) и стратегия повторного вмешательства (В) в сопоставлении с результатами картирования ЛВ (Б). Примечания: иЛВ – изолированные ЛВ, вЛВ – ЛВ с наличием возвратной активности.

Выявление факторов, связанных с наличием и отсутствием возвратной активности ЛВ

Возвратная активность регистрировалась в 31,6% ЛВ. Частота устойчивой ИЛВ составила 68,4%. Нижние и задненижние отделы устьев ЛВ - основная локализация возвратной активности. Обращает внимание, что более низкие значения достигнутых минимальных температур криобаллона и меньшая необходимость дополнительных аппликаций были зарегистрированы в группе устойчивой ИЛВ (таблица 4).

Таблица 4

Биофизические и электрофизиологические параметры в группах ЛВ с наличием и отсутствием возвратной активности

Параметры	Изолированные ЛВ (n=108)	ЛВ с возвратной активностью (n=50)	p
Контроль ИЛВ в реальном времени, %	68,5	58,8	0,230
Длительность КБА, сек., Me	240	240	0,746
Время, необходимое для достижения ИЛВ, сек, Me (ИКР)	39,5 (27-55,2)	39 (27-59)	0,846
Стабильность окклюзии ЛВ криобаллоном, %	85,2	79,6	0,382
Минимальная температура криобаллона, °C, M±SD	- 49,1±6,7	- 44,4±5,4	<0,0001
Необходимость дополнительных аппликаций для достижения ИЛВ, %	9,3%	23,5%	0,015

По результатам многофакторного анализа показатель минимальной температуры криобаллона являлся единственным независимым предиктором устойчивой ИЛВ (таблица 5).

Таблица 5

Связь параметров первичной процедуры КБА с возвратной активностью ЛВ по данным многофакторного анализа

Параметры	ОШ наличия возвратной активности устьев ЛВ	95% ДИ	p
Минимальная температура криобаллона	1,11	1,05 – 1,18	0,001
Дополнительные аппликации для достижения ИЛВ	1,97	0,74 – 5,27	0,176

По данным ROC анализа, пороговое значение минимальной температуры криобаллона, обеспечивающее устойчивую ИЛВ, составило $-45,5^{\circ}\text{C}$ с чувствительностью 68,5% и специфичностью 60,8 % (рисунок 7). Прогностическое значение указанной отрезной точки также было подтверждено в многофакторном анализе (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,20-5,09; $p=0,014$).

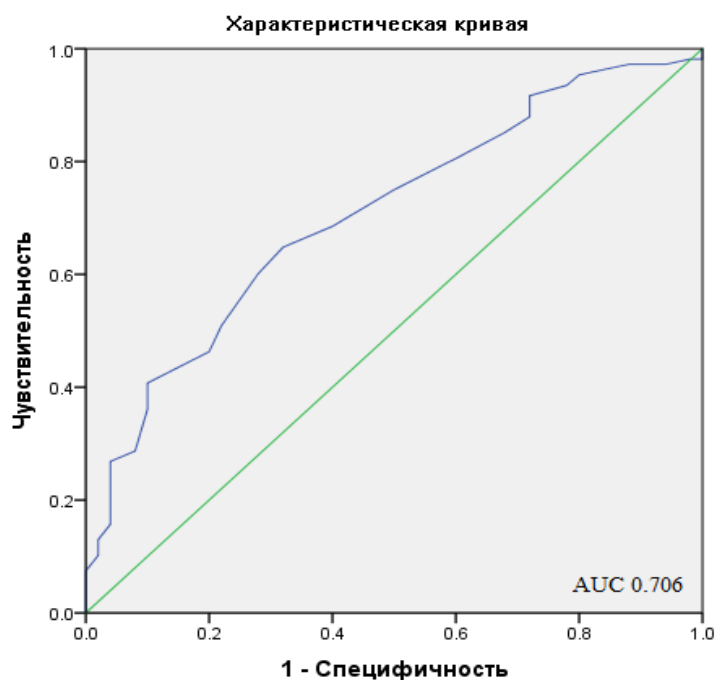


Рис.7 Характеристическая кривая показателя минимальной температуры криобаллона при КБА ЛВ. Уровень площади под характеристической кривой (AUC) 0,706 указывает на хорошее качество диагностического теста.

Температурные показатели криобаллона не могут с абсолютной точностью отражать степень снижения температуры в ткани. Размер ЛВ, уровень положения криобаллона и степень окклюзии ЛВ, активное «промывание» проксимальной части криобаллона поступающим кровотоком – известные факторы, влияющие на степень снижения температуры.

Между анатомическими параметрами ЛВ с наличием и отсутствием возвратной активности статистически значимые различия не были выявлены (таблица 6).

Таблица 6

Анатомические параметры групп ЛВ с наличием и отсутствием возвратной спайковой активности

Параметры	Изолированные ЛВ	ЛВ с возвратной активностью	p
Коэффициент овальности, %, Ме (ИКР)	22,7 (10,3-35,7)	24,9 (9,2-36,4)	0,608
Максимальный продольный размер, мм, Ме (ИКР)	16,8 (14,3-18,6)	15,2 (13,3-17,6)	0,171
Минимальный продольный размер, мм, Ме (ИКР)	12,6 (10,1-15,5)	12,5 (10,4-14,3)	0,612

Ключевая роль минимальной температуры криобаллона вероятно связана с относительным «выравниванием» условий выполнения аппликаций для всех групп ЛВ в результате оптимальной транссептальной пункции. Оптимизация транссептального доступа дала возможность «преодолеть» традиционные преграды к достижению эффективной катетерной изоляции ЛВ, особенно ПНЛВ, что привело к относительному увеличению значимости показателя температуры криобаллона. Более высокая температура при проведении воздействия в ЛНЛВ, обусловленная возможным активным «промыванием» проксимальной части криобаллона поступающим кровотоком, являлась основной причиной статистически незначимой, но более частой возвратной спайковой активности в ЛНЛВ.

Эффективность повторной аблации устьев ЛВ

Общая эффективность повторной процедуры катетерного лечения ФП составила 66,7% (рисунок 8) с Ме срока наблюдения 13 (8,0 -17,5) мес.

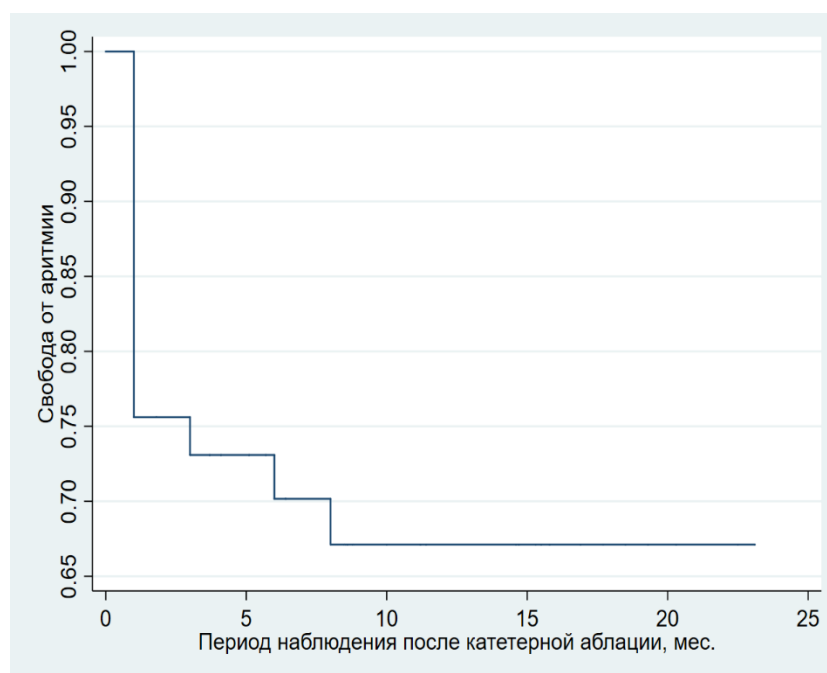


Рис.8 Графическое представление свободы от аритмии у пациентов после повторной процедуры катетерного лечения ФП (кривая Каплана-Мейера).

При сравнительном анализе клинических показателей в группах пациентов с рецидивом ФП и с удержанием синусового ритма после повторной процедуры катетерного лечения, статистически значимые различия были выявлены только в отношении клинической формы ФП: доля пациентов с персистирующей формой ФП в группе рецидива была значительно выше (46,2% vs 3,6%, $p=0,002$) (таблица 7).

Персистирующая форма ФП была сопряжена 23-кратным увеличением риска рецидива ФП после повторной процедуры катетерного лечения (ОШ 23,1; 95% ДИ 2,4-224,9; $p=0,007$). Отсутствие связи других параметров с рецидивом ФП, вероятно, было обусловлено четким соблюдением критериев отбора пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями по катетерному лечению пациентов с ФП.

Таблица 7

Клинические показатели пациентов с наличием и отсутствием ФП после повторной катетерной аблации

Параметры	Группа с рецидивом ФП (n=13)	Группа без рецидива ФП (n=28)	p
Пол, мужской, %	40(8)	60(12)	0,265
Возраст, лет, Me (ИКР)	53 (58-62)	56,5 (43,5-63,5)	0,747
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (ИКР)	29,7 (27,1-32,4)	27,9 (25,4-29,5)	0,183
Персистирующая форма ФП, %	46,2	3,6	0,002
Длительность анамнеза аритмии, лет, Me (ИКР)	4 (2-6)	2,5 (5-9)	0,316
Переднезадний размер ЛП, мм, Me (ИКР)	42 (38-45)	41 (33-43,5)	0,177
ФВ ЛЖ, %, Me (ИКР)	60 (56-67)	64(62-68)	0,109

Осложнения катетерной изоляции устьев ЛВ

Среди осложнений, связанных с КБА, у 3 (7,3%) пациентов отмечалось повреждение диафрагмального нерва. Контроль при повторной процедуре (через 3-6 мес.) показал полное восстановление функции нерва. Из других осложнений, связанных с процедурой, у 1 пациента (2,4%) наблюдалась гематома места пункции правой бедренной вены, не требующая хирургического вмешательства. У 1 пациентки при МСКТ перед повторной процедурой отмечен асимптомный стеноз ПНЛВ (10,4×7,5 мм). Детальный расспрос пациентки и инструментальная диагностика не выявили никаких симптомов, указывающих на нарушение дренирования левого лёгкого.

Выводы

1. У больных с рецидивом тахикардий после первичной криобаллонной абляции легочных вен достижение устойчивой изоляции муфт легочных вен отмечено в 68,5% случаев.
2. Не выявлено взаимосвязи между вариабельностью анатомии легочных вен и интраоперационной и отдалённой эффективностью изоляции устьев лёгочных вен методом криобаллонной абляции.
3. Достижение температуры криобаллона ниже $-45,5^{\circ}\text{C}$ является предиктором устойчивой изоляции муфт легочных вен в отдалённом периоде (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,3-5,4; $p=0,014$).
4. Рецидив фибрилляции предсердий после процедуры первичной криобаллонной абляции лёгочных вен ассоциирован с нарушением изоляции муфт лёгочных вен (ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,1-5,5; $p<0,001$).
5. У больных с рецидивом фибрилляции предсердий после первичной криобаллонной изоляции муфт легочных вен повторная процедура катетерной абляции фибрилляции предсердий обеспечивает удержание синусового ритма у 68,3% пациентов в сроки наблюдения от 8,0 до 17,5 (медиана 13) месяцев.
6. Достоверным предиктором рецидива фибрилляции предсердий после повторной катетерной абляции фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших первичную криоизоляцию муфт легочных вен, является персистирующая форма фибрилляции предсердий (ОШ 23,1; 95% ДИ 2,4-224,9; $p=0,007$).

Практические рекомендации

Стандартные критерии отбора пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями по катетерному лечению пациентов с фибрилляцией предсердий обеспечивают эффективность и безопасность процедуры криобаллонной абляции сопоставимые с аналогичными показателями процедуры радиочастотной абляции.

Выполнение транссептальной пункции в центральной задней части межпредсердной перегородки под эхокардиографическим контролем помогает нивелировать трудности, связанные с позиционированием и окклюзией устья лёгочной вены в ходе процедуры криобаллонной абляции, вне зависимости от многообразия анатомии устьев лёгочных вен.

При рецидиве аритмии после первичной криобаллонной аблации лёгочных вен рекомендовано их повторное картирование. При выявлении возвратной активности целесообразно проведение сегментарной радиочастотной аблации устья лёгочной вены.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК:

1. Михайлов Е.Н., Любимцева Т.А., Давтян К.В., **Топчян А.Г.**, Тарасюк Е.С., Крыжановский Д.В., Косоногов А.Я., Сагитов И.Ш., Хомутинин Д.Н., Грачев Н.И., Ревешвили А.Ш., Артюхина Е.А., Королев С.В., Нечепуренко А.А., Четвериков С.Ю., Рзаев Ф.Г., Лебедев Д.С. Криоаблация фибрилляции предсердий: дизайн российского проспективного регистра и промежуточные результаты // Российский кардиологический журнал. 2018;(7):21-25. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-21-25.
2. Давтян К.В., **Топчян А.Г.**, Калемберг А.А., Симонян Г.Ю. Криобаллонная аблация легочных вен у пациентов с общим коллектором легочных вен // Вестник аритмологии. 2019; Том 26, № 1 (95), с. 47-52; doi: 10.25760/VA-2019-95-47-52.
3. Давтян К.В., **Топчян А.Г.**, Калемберг А.А., Симонян Г.Ю. Предикторы устойчивой изоляции устьев лёгочных вен при криобаллонной аблации с применением криобаллона второго поколения Arctic Front Advance // Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):7-13.

Тезисы конференций, съездов, форумов:

4. **Топчян А.Г.**, Давтян К.В., Симонян Г.Ю., Калемберг А.А. Верификация блокады выхода из лёгочных вен в реальном времени методом параллельной стимуляции из двух источников при криобаллонной аблации. VII Всероссийский съезд аритмологов. Москва, 1-3 июня 2017 года. Материалы съезда 2017, стр. 166-167.
5. **Топчян А.Г.**, Давтян К.В., Симонян Г.Ю., Калемберг А.А. Влияние метода двухканальной стимуляции на безопасность и эффективность криобаллонной аблации лёгочных вен. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». Москва, 17-19 Мая 2018 года. Профилактическая медицина. 2018; Том 21, № 2(2), стр. 23-24.
6. **Топчян А.Г.** Перипроцедуральная эффективность криобаллонной аблации лёгочных вен у пациентов с общим коллектором лёгочных вен. II Санкт-Петербургский аритмологический форум. Санкт-Петербург, 7-9 июня 2018 года. Тезисы // Трансляционная медицина 2018, Приложение № 2, стр. 64.
7. **Topchyuan A.H.**, Davtyan K.V., Kalemberg A.A., Simonyan G.Y. Biophysical and procedural factors impact on chronic pulmonary vein isolation using second generation cryoballoon ablation. Lisbon 17-19 Mar 2019. Europace, Volume 21, Issue Supplement 2, P. ii370. doi:10.1093/europace/euz095.