

Брутян Акоп Альбертович

**Оценка эффективности криобаллонной изоляции устьев
легочных вен у больных с фибрилляцией предсердий при
помощи имплантируемых кардиомониторов**

3.1.20. – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Давтян Карапет Воваевич

Официальные оппоненты:

Заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «Центральной клинической больницы с поликлиникой» Управления делами президента Российской Федерации, г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор

Чапурных Александр Васильевич

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: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2022 в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.01 (Д 208.016.01) на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и 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 терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (101990, г. Москва, Петроверигский пер. 10, стр. 3) и на сайте www.gnicpm.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

В/в – внутривенно

ДИ – доверительный интервал

ИК – имплантируемый кардиомонитор

ИКР – интерквартильный размах

ИМТ – индекс массы тела

КБА – криобаллонная абляция

ЛВ – лёгочная вена

ЛВЛВ – левая верхняя лёгочная вена

ЛНЛВ – левая нижняя лёгочная вена

ЛП – левое предсердие

Me – медиана

МНО – международное нормализованное отношение

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПВЛВ – правая верхняя лёгочная вена

ПНЛВ – правая нижняя лёгочная вена

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

РЧА – радиочастотная абляция

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧП ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

EHRA – European Heart Rhythm Association

NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид

ФГБУ НМИЦ ТПМ – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
Минздрава России терапии и профилактической медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. ФП является важной медико-социальной проблемой, представляя собой наиболее распространённую аритмию, сопряжённую с риском инсульта, тромбоэмболии и сердечной недостаточности. Увеличение числа пациентов с ФП обусловлено как появлением новых диагностических возможностей, так и естественным старением организма и увеличением числа факторов риска (Schnabel T, et al., 2015). 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 возможной индукцию ФП. Катетерная абляция на сегодняшний день является методом выбора у пациентов с резистентной к антиаритмической терапии ФП (Kirchhof C, et al., 2017) (Calkins H, et al., 2018). Проведенные большие мета-анализы показали, что радиочастотная изоляция устьев ЛВ в качестве терапии первой линии является более эффективным методом удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой ФП в сравнении с медикаментозным лечением (Nakalahti A, et al., 2015) (Ganesan P., et al., 2013). Альтернативным методом для достижения изоляции ЛВ, является КБА. Данная технология произвела переворот в мире электрофизиологии, учитывая возможность более быстрого её освоения медперсоналом и достижения изоляции ЛВ единой аппликацией (Velagić V, et al., 2017).

Согласно консенсусу EHRA первые 90 дней после процедуры катетерной абляции ЛВ считаются «слепым периодом» в оценке эффективности катетерного лечения ФП, так как предсердный миокард находится в физиологическом процессе восстановления кардиомиоцитов, не подвергшихся полному цитолизу под воздействием радиочастотного тока (Calkins H, et al., 2018). Всеми принятый трехмесячный «слепой период» в первую очередь обусловлен сложностью различия истинных рецидивов, от транзиторных рецидивов ФП, которые связаны с пери-процедурными временными процессами (Hindricks G, et al., 2005;). Несмотря на многочисленные исследования, прогностическая способность ранних рецидивов

в отношении долгосрочной эффективности процедуры КБА ЛВ с использованием криобаллона второго поколения полностью не изучена.

Анализируя данные исследований, которые оценивали эффективность РЧА при помощи длительного мониторинга ЭКГ, можно отметить регистрацию довольно частых асимптомных рецидивов ФП (Hindricks G, et al., 2005). Так в исследовании (Hindricks G, et al., 2005), к 6-и месяцам после РЧА ЛВ процент асимптомных пациентов достиг 37%. Достаточно много публикаций описывающих изменение клинических симптомов, после РЧА ЛВ, при этом лишь единичные исследования оценивали изменение симптомов после КБА.

NT-proBNP является одним из предикторов для выявления ФП как в обычной популяции, так и у пациентов после вмешательств на открытом сердце (Schnabel R, et al., 2010) (Wazni O, et al., 2004). С учетом связи высокого уровня NT-proBNP с пароксизмами ФП, этот показатель стал применяться исследователями для оценки рецидивов после катетерного лечения ФП. Так в исследовании Dennis W. den Uijl et al 2018, пациенты с нарушениями ритма после РЧА, имели более высокий уровень исходного NT-proBNP, чем пациенты со свободой от аритмии. Несмотря на накопленные данные о связи маркеров воспаления с послеоперационными рецидивами, до настоящего момента не существует критериев диагностики ФП и рецидивов ФП после катетерного лечения с помощью уровня NT-proBNP.

Цель исследования: изучить абсолютную и относительную эффективность первичной процедуры криобаллонной изоляции легочных вен у симптомных пациентов с пароксизмальной/персистирующей формой фибрилляции предсердий.

Задачи исследования:

1. По данным ЭКГ, ХМ-ЭКГ и имплантируемого подкожного петлевого регистрирующего устройства провести сравнительную оценку «абсолютной» и «относительной» эффективности процедуры криобаллонной изоляции устьев легочных вен.
2. Определить необходимость «слепого периода» у пациентов после криобаллонной изоляции легочных вен, в изучении эффективности лечения ФП.
3. Оценить уровень NT-proBNP, как предиктора для рецидива ФП.

4. Оценить динамику уровня NT-proBNP, как предиктора для рецидива ФП у пациентов после КБ изоляции ЛВ, как маркера оценки эффективности катетерного лечения ФП

Научная новизна. Впервые на проспективной исследуемой выборке при помощи имплантируемых кардиомониторов проведена оценка эффективности КБА с использованием криобаллола второго поколения для лечения пациентов с ФП. С помощью непрерывного мониторинга ЭКГ также проведена оценка ранних рецидивов. Полученные результаты о связи ранних и поздних рецидивов, делают возможным принятие решения по поводу повторных аблаций в более короткие сроки.

Впервые проведена оценка изменения симптомности ФП после КБА ЛВ. При анализе послеоперационных рецидивов при помощи имплантированных кардиомониторов, получены данные об отсутствии изменений в клинических симптомах пациентов.

Оценена связь исходного уровня NT-proBNP и успеха КБА. Непрерывный мониторинг ЭКГ и выявление всех рецидивов, показали отсутствие непосредственной связи между уровнем вышеуказанного показателя и успеха аблации.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования расширяют и углубляют представления о клинкоинструментальных показателях, позволяющих оптимизировать послеоперационное ведение пациентов с ФП, перенесших КБА устьев ЛВ. Показана целесообразность использования стандартных методов регистрации нарушений ритма сердца, вместо имплантации кардиомонитора, для наблюдения симптомных пациентов КБА ЛВ.

Учитывая полученные данные о несостоятельности «слепого периода» после КБА, становится возможным выбрать тактику дальнейшего лечения, не дожидаясь истечения трёхмесячного периода.

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на принципах доказательной медицины. Исследование проспективное, не рандомизированное, интервенционное. Объект исследования - пациенты с пароксизмальной и персистирующей формой ФП, перенесшие процедуру КБА устьев ЛВ и имплантацию кардиомонитора. Для решения поставленных задач

использовался комплекс аналитических, клинических, инструментальных, лабораторных методов. Основными инструментальными методами исследования являлись анализ данных кардиомонитора, ХМ-ЭКГ, трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ. Подбор пациентов для проведения катетерного лечения ФП проводился согласно «Клиническим рекомендациям Всероссийского научного общества аритмологов по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств» от 2017 г.

Положения, выносимые на защиту

1. «Абсолютная эффективность» после КБА устьев ЛВ статистически значимо не отличается от «относительной эффективности» и составляет в обоих случаях 66%, что указывает на отсутствие влияния данного вида энергии на симптомность пациентов.

2. «Слепой период» после КБА устьев ЛВ показал свою несостоятельность т. к. все эпизоды возврата аритмии в раннем послеоперационном периоде с высокой достоверностью повторялись в отдаленные сроки и были расценены как истинный рецидив ФП.

3. Исходный высокий уровень NT-proBNP при однофакторном анализе является предиктором возврата аритмии в отдаленном периоде после КБА устьев ЛВ, хотя при многофакторном анализе он не влияет на исходы катетерного лечения ФП.

4. Уровень NT-proBNP достоверно не снижается после эффективного катетерного лечения ФП и, соответственно, не может быть маркером для оценки эффективности проведенной КБА устьев ЛВ.

Апробация диссертации состоялась 8 октября 2020 года на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Основные результаты работы представлены в виде докладов на: VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 2019 г.), VIII Всероссийском съезде аритмологов (Санкт Петербург, 2020 г.).

Личное участие заключалось в непосредственном участии в интервенционном лечении пациентов, включенных в исследование, проведении

неинвазивного и инвазивного электрофизиологического исследования, имплантации кардиомониторов, анализе историй болезни и формировании базы данных, проведении 12-месячного наблюдения, в которое входило программирование и анализ данных имплантированного кардиомонитора. Автором подготовлены статьи и доклады по материалам диссертационной работы.

Публикации. По теме диссертации опубликована 5 научных работ, в т. ч. 3 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus, 1 патент и 1 тезис.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 95 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 111 источников. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами и 36 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное наблюдательное Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в период с апреля 2017 г по ноябрь 2019 г. Работа является проспективной, с отсутствием рандомизации. Исследование зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov, с идентификационным номером: NCT03587181. Подбор пациентов для КБА ЛВ проводился согласно «Клиническим рекомендациям Всероссийского научного общества аритмологов по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств» от 2017 г.

Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Термины:

«Слепой период» - первые 3 мес. после выполненной процедуры в ходе, которых клинические проявления заболевания не учитываются для оценки общей эффективности лечения, т. к. как большинство этих проявлений связаны с острым послеоперационным периодом и далее исчезают.

В рамках выполнения научной работы были разработаны и внедрены следующие термины:

«Абсолютная эффективность» - отсутствие эпизодов ФП по данным имплантированного кардиомонитора (имплантированный кардиомониторинг – «золотой» стандарт, выявляющий даже бессимптомную аритмию).

«Относительная эффективность» - отсутствие эпизодов ФП >30 сек по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ, отсутствие жалоб, связанных с ФП (большинство клинических исследований при расчете общей эффективности опираются на эти критерии).

Критерии включения

Пациенты с пароксизмальной/персистирующей формой ФП, направленные на первичную криобаллонную изоляцию ЛВ, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

- пациенты, которым ранее выполнялось интервенционное/хирургическое лечение ФП,
- переднезадний размер ЛП > 5,0 см,
- наличие тромба в полостях сердца,
- пациенты с органической патологией митрального клапана,
- состояние после протезирования клапанов сердца,
- ФВ ЛЖ $\leq 40\%$,
- хроническая сердечная недостаточность II, III и IV ФК по классификации NYHA,
- атриовентрикулярная блокада II степени (тип 2) и III степени,

- транзиторная ишемическая атака головного мозга/ инсульт <6 мес. до процедуры КБА,
- нестабильная стенокардия/ инфаркт миокарда давностью <3 мес. до процедуры КБА,
- выполненная коронароангиопластика или маммарокоронарное/ аортокоронарное шунтирование < 6 мес. до процедуры КБА,
- не поддающаяся коррекции артериальная гипертензия,
- хроническая обструктивная болезнь легких с установленной легочной гипертензией,
- декомпенсированный гипер- и гипотиреоз,
- ожирение III степени,
- отказ пациента от участия в исследовании.

Данная работа состояла из 2-х этапов:

1 этап стационарный – для проведения КБА ЛВ, в ходе которой для объективной оценки рецидивов всем пациентам выполнялась имплантация кардиомонитора. Помимо этого, проводилось биобанкирование крови и оценка исходного уровня NT-proBNP, которая преследовала задачу определения связи между изначальным уровнем данного показателя с рецидивами.

2 этап амбулаторный – визиты на 3-й, 6-й и 12-й месяц для оценки данных ИК. На 3 мес. наблюдения, во время амбулаторного визита по данным ИК проводилась оценка рецидивов в «слепом периоде». На 12-м мес. осуществлялось биобанкирование крови. Из биобанкированного материала проводилось определение уровня NT-proBNP – исходно и через 12 мес., далее оценивали связь динамики уровня данного показателя с наличием либо отсутствием рецидивов ФП.

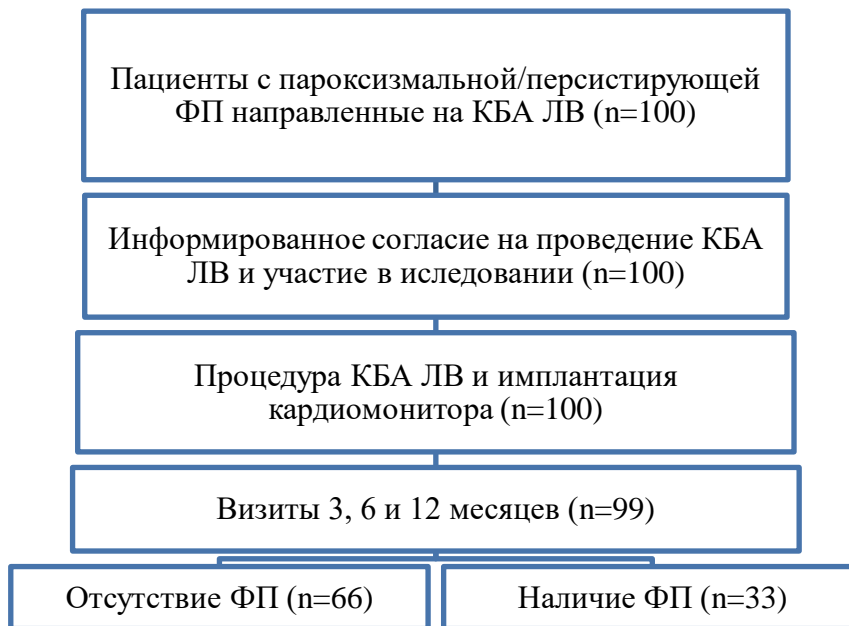


Рис. 1 Дизайн клинического исследования.

Биобанкирование крови. Всем пациентам, включенным в исследование, до проведения КБА проводился забор крови для биобанкирования. Сохраненный биоматериал использовался для оценки маркеров воспаления (NT-proBNP). Для биобанкирования использовался регламент стандартного сбора, процессирования и хранения биоматериала (документированная процедура «Биобанкирование» QMS_VB_DP-14). Для анализа уровня NT-proBNP использовалась предварительно размороженная плазма крови. Размораживание плазмы крови проводилось в контейнере с поддерживаемой температурой +4 градуса по Цельсию. Далее проводилось исследование на анализаторе PathFast.

Антикоагулянтная тактика в предоперационном периоде: в случае приема пациентом прямых оральных антикоагулянтов ПОАК, препарат отменялся за 2 периода полувыведения. В случае приема антагонистов витамина К, препарат отменялся за 2-3 дня до процедуры с достижением показателя международного нормализованного отношения 1,5-2,0. Интраоперационно вводился гепарин из расчета 100 Ед/кг. Через 4 ч после процедуры проводилось ЭхоКГ перикардиальной полости и при отсутствии выпота возобновлялась пероральная

антикоагулянтная терапия. Антиаритмические препараты отменялись за 3 периода полувыведения перед КБА.

Процедура КБА с одномоментной имплантацией кардиомонитора

Процедура КБА ЛВ проводилась под в/в анестезией Прополом. Сразу после транссептальной пункции в области овальной ямки в центральном заднем положении транссептальной иглы (под флюороскопическим и внутрисердечным ультразвуковым контролем) в/в вводился гепарин в дозе на 100 Ед/кг. Проводилось контрастирование ЛП и ЛВ на фоне сверхчастой желудочковой стимуляции (длительность цикла 250 мс) и через сосудистый интродьюсер FlexCath (Medtronic, USA, 12Fr) проводился 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 или их восстановления выполнялись дополнительные воздействия.

Всем пациентам интраоперационно имплантировался подкожный кардиомонитор (Reveal XT, Medtronic). У пациентов с низким ИМТ или с отсутствием выраженной подкожной клетчатки, кардиомонитор имплантировался в 3-4 межреберье по передней подмышечной линии. Ложе и разрез ушивались непрерывным швом, с использованием рассасывающегося шовного материала (VICRYL 3-0. ETHICON). Антибиотикотерапия после имплантации ИК не применялась. Далее проводилось программирование регистратора для детекции аритмий с помощью программатора Medtronic. ИК в случае выявления нарушений ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков; брадиаритмии, асистолия, трепетание предсердий/ФП) сохранял данные эпизоды. Оценивая нерегулярные интервалы R-R, ИК сохранял эпизоды аритмии продолжительность >2 мин. Чувствительность записи кардиомонитора программировалось индивидуально для каждого пациента. Помимо регистрации эпизодов ФП, устройство также записывало все виды желудочковых нарушений ритма. Активация записи выполнялась пациентом с помощью наружного активатора

(пульт помощника). До момента выписки включенные в исследование пациенты были проинформированы о необходимости проведения ЭКГ и ХМ-ЭКГ перед плановыми визитами. Помимо плановых обследований, также была рекомендована регистрация ЭКГ при рецидивировании аритмии.

Данные ИК оценивались на амбулаторных визитах на 3, 6 и 12 мес. При выявлении ложноположительных или ложноотрицательных событий, соответствующий эпизод независимо оценивали 2 эксперта-кардиолога. При наличии жалоб на нарушения ритма проводились внеплановые дополнительные визиты. Пациентам с рецидивами аритмии была назначена антиаритмическая терапия, либо было выполнено повторное катетерное вмешательство.

Статический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США) и Stata версия 15 для Windows (StatSoft Inc., США). Для проверки нормальности выборок с количественными переменными применялся критерий Шапиро-Уилка. Для количественных показателей определялись среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) с интерквартильным размахом (ИКР). Для сравнения количественных переменных применялись t-критерий Стьюдента или U критерий Манна-Уитни. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (%). При сравнении качественных показателей использовали методы статистического анализа критерий χ^2 Пирсона. Эффективность аблации и наличие рецидивов в слепом периоде анализировали с применением метода Каплана-Мейера. Для сравнения кривых Каплана-Мейера использовали Лог-ранк тест. Проводился однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, построены ROC кривые и рассчитана площадь под кривой (AUC – area under curve). При анализе конечных точек использовались модели пропорциональных рисков Кокса и логистической регрессии. Для модели Кокса приводился ОР с 95% ДИ, для логистической регрессии – ОШ с 95% ДИ. Для выявления предикторов клинической эффективности процедуры применялась модель пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически достоверными при значении двухстороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографические данные пациентов. В данное исследование было включено 100 пациентов. Ме возраста пациентов составил 58 (47-65) лет, из них 58% (n=58) мужского пола. В 87% случаях пациенты были со значимыми клиническими проявлениями ФП. Средний ИМТ составил $29,5 \pm 4,2 \text{ кг/м}^2$. Подавляющее большинство пациентов (89%) страдали пароксизмальной формой ФП с Ме анамнеза аритмии 4 года и ИКР 2-8 лет. Детальный анализ клинических характеристик пациентов представлен в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=100)

Параметры	Значение
Пол, муж/жен, n	58/42
Возраст, лет, Ме (ИКР)	58 (47-65)
Длительность анамнеза аритмии, лет Ме (ИКР)	4 (2-8)
Пароксизмальная форма ФП, %	89
Количество баллов по шкале CHA2DS2VASc, Ме (ИКР)	2,00 (1,00; 3,00)
Количество баллов по шкале HASBLED, Ме (ИКР)	1,00 (0,00; 2,00)
Количество ААП, n (M \pm SD)	2,7 \pm 0,9
НОАК, %	75,6%
Линейный размер ЛП, мм (M \pm SD)	41,2 \pm 3,7
ФВ ЛЖ, % (M \pm SD)	63,0 \pm 6,2
Объем ЛП, мл (M \pm SD)	129,9 \pm 34,9
Конечно-диастолический размер, Ме (ИКР)	52,0(48,75-57,25)
Артериальная гипертензия (%)	71
Сахарный диабет (%)	7
Ишемическая болезнь сердца (%)	2
ИМ в анамнезе, (%)	1
Транзиторная ишемическая атака/острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (%)	5

Характеристики процедуры КБА

Средняя продолжительность КБА составила 72 ± 26 мин., среднее рентгеновское время - 22 ± 12 мин. Интраоперационная изоляция ЛВ была достигнута в 99,5% случаях: ЛВЛВ – 100%, ЛНЛВ – 100%, ПНЛВ – 100%, ПВЛВ – 99%. В одном случае аппликация в ПВЛВ была досрочно прекращена из-за развития пареза правого диафрагмального нерва. Парез разрешился ко вторым суткам по данным рентгеноскопии грудной клетки. Стабильная окклюзия ЛВ криобаллоном была достигнута в 87,8% случаев. Регистрация спайковой активности в ЛВ была возможна в 90,5% случаев.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $3,5 \pm 1,55$ дней. Один пациент выбыл из исследования ввиду нагноения ложа ИК, на 5-е сутки устройство было удалено. В ходе стационарного этапа и всего периода наблюдения летальных случаев, малых и больших осложнений, кроме вышеуказанного пареза диафрагмального нерва зарегистрировано не было.

Нарушения ритма в слепом периоде

99 пациентов из 100 закончили 12 месячное наблюдение. По данным ИК ранние рецидивы предсердных тахикардий (≤ 90 дней) наблюдались у 31(31,2%) пациента из 99, которые составили группу раннего рецидива. При оценке типа нарушений ритма сердца в подавляющем большинстве случаев 96,3% ($n=31$) регистрировалась ФП. У 1 (3,7%) пациента развилось типичное трепетание предсердий. Стоит отметить, что все ранние нарушения ритма были зарегистрированы в течение первых 45 дней (рисунок 2). Оставшиеся 68 пациентов были включены в группу отсутствия раннего рецидива.

При сравнении клинико-демографических показателей пациентов с наличием и отсутствием ранних рецидивов, оказалось что пациенты с ранним рецидивом тахикардий имели достоверно большую длительность анамнеза ФП – 7 (4,5-9) лет ($p=0,0014$). По остальным показателям различия между группами были статистически незначимыми. Таблица 2 представляет более детальный анализ клинико-демографических данных пациентов с ранними рецидивами и без рецидивов.

Таблица 2

Клинико-демографические характеристики пациентов с наличием и отсутствием ранних рецидивов ФП

Показатель	Все пациенты (n)	С ранними рецидивами (n=31)	Без ранних рецидивов (n=68)	p
Пол, муж/жен, n	57/42	15/16	42/26	0,093
Форма ФП, пароксизмальная /персистирующая, n	88/11	25/6	63/5	0,167
Возраст, лет M±SD	58,2±4,7	57,9±5,5	58,3±4,8	0,62
Возраст манифестации аритмии, лет M±SD	53,3±3,3	53,2±4,1	53,4±3,7	0,92
Длительность анамнеза ФП, лет, Me (ИКР)	4,5 (2-7)	7 (4,5-9)	4 (2-5)	0,001
CHA2DS2Vasc, баллы, Me (ИКР)	2 (1-3)	2 (1,5-3)	1,5 (1-3)	0,123
HASBLED, баллы, Me (ИКР)	1 (0-2)	1 (0,5-1,5)	1 (0-2)	0,216
ИМТ, кг/м ² , Me (ИКР)	29,5 (27,5-32,3)	29,5 (27,85-32,25)	29,7 (26,9-32,3)	0,929
ФВ ЛЖ, %	63 (60-66)	62(59-68)	62(59-68)	0,566
Антикоагулянтная терапия, да/нет (n)	94/5	30/1	64/4	0,218
Антиаритмическая терапия, да/нет (n)	88/11	27/5	62/6	0,322
Артериальная гипертензия, да/нет (n)	70/29	26/6	45/23	0,158
Транзиторная ишемическая атака/острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе да/нет, (n)	6/93	3/28	3/65	0,381
Сахарный диабет, да/нет (n)	4/95	2/29	2/66	0,591

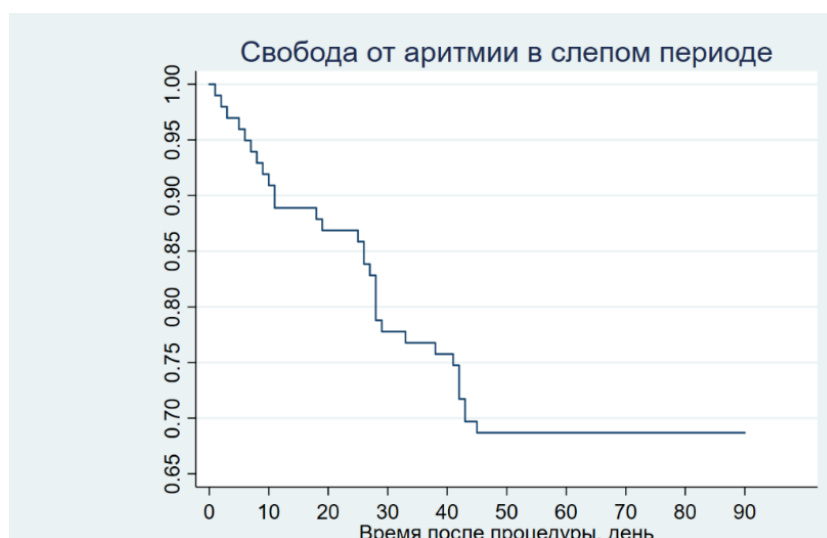


Рис. 2 Частота нарушений ритма в течение слепого периода. Все рецидивы зарегистрированы в течение первых 45 дней.

Частота рецидива ФП в сроки >90 дней составила 33,3% (n=33). На протяжении 12 месячного периода наблюдения, частота рецидива ФП в группе с ранним рецидивом была достоверно выше при сравнении с группой без раннего рецидива (рисунок 3). Возобновление аритмии отмечалось у 84,2% (n=27) пациентов группы раннего рецидива, у 4 пациентов приступы не рецидивировали. В группе пациентов с отсутствием ранних рецидивов при дальнейшем наблюдении приступы аритмии возникли у 6 (6%) больных (рисунок 3).

Наличие раннего рецидива тахикардий было ассоциировано с достоверным увеличением риска возврата аритмии (ОР 13,4; 95% ДИ 6,2-29,0; p<0,0001).

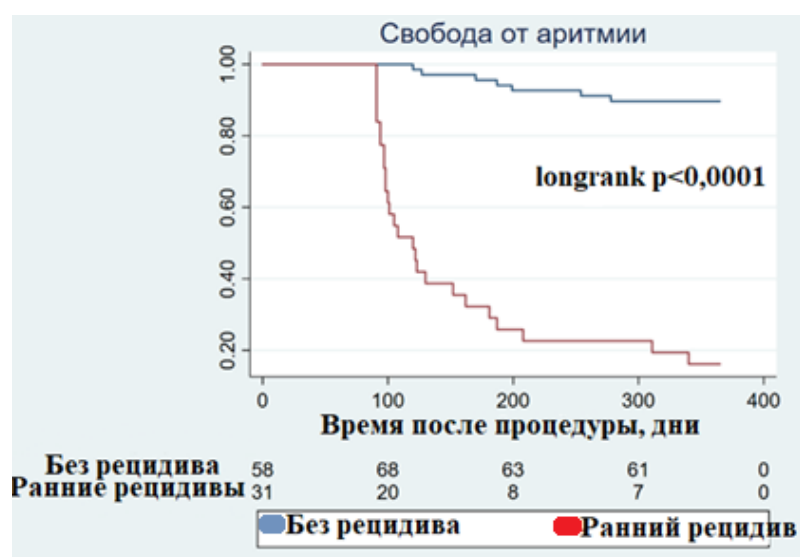


Рис. 3 Регистрация возврата аритмии после «слепого периода» у пациентов с наличием и отсутствием ранних рецидивов ФП.

Эффективность КБА ЛВ без учета слепого периода составила 65% (рисунок 4А). Данный результат сопоставим с эффективностью КБА, с учетом «слепого периода» (63%) (рисунок 4В).

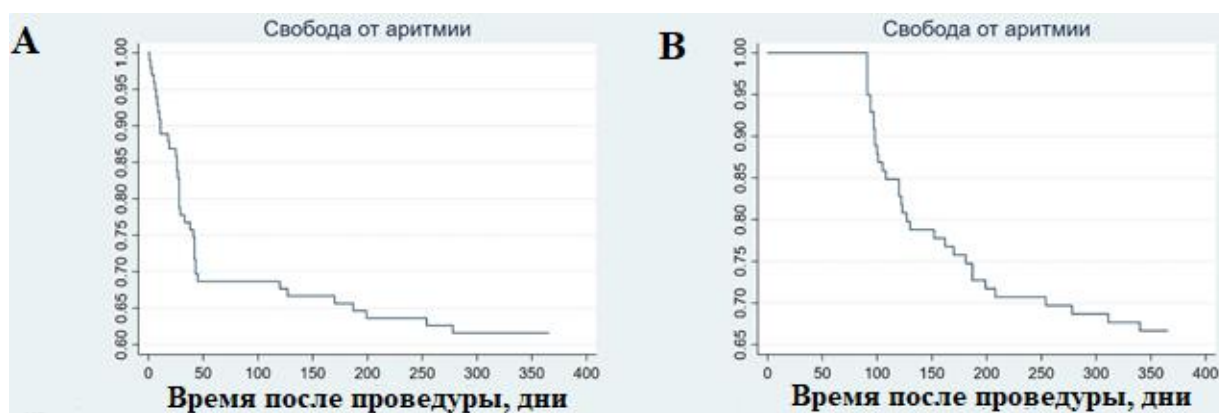


Рис. 4 А) Отдалённая эффективность КБА с учётом «слепого периода» составила 63%. В) Отдалённая эффективность КБА без учета «слепого периода» составила 65%.

Полученные данные показывают, что все аритмические события в «слепом периоде» возникали в течение первых 45 дней. Т. о. стратегия непрерывного мониторинга ЭКГ при помощи ИК с высокой точностью помогала верифицировать сроки возникновения нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде, вне зависимости от их симптомности. Анализ случаев ранних рецидивов показал, что при последующим наблюдении более чем в 84% случаев регистрируется возврат аритмии. Всего 4 пациента имели тахиаритмии, которые далее не наблюдались, и соответственно не являлись истинными рецидивами. Объяснение этого феномена заключается в радикально другом механизме повреждения миокарда при КБА. По сравнению с РЧА, технология КБА обеспечивает ограниченную зону повреждения и более четкую демаркационную линию, без образования локального отека. Это явление и полученные в настоящем исследовании данные о высокой корреляции между ранними и поздними рецидивами приводят к выводу об отсутствии «слепого периода» у пациентов после КБА и указывают на целесообразность рассмотрения ранних послеоперационных аритмий, как истинных рецидивов ФП, что позволяет не дожидаясь возобновления ФП после трехмесячного послеоперационного периода принимать решение о необходимости повторного катетерного вмешательства.

Абсолютная и относительная эффективность процедуры КБА

После «слепого периода» нарушения ритма были зарегистрированы у 33 пациентов, 29 (87,8%) пациентов из них имели исходно высокий уровень симптомности аритмии по шкале EHRA (2b и выше). После выполнения КБА снижение симптомности у пациентов не отмечалось. У всех пациентов с симптомными рецидивами, пароксизмы были документированы при регистрации 12 канальной ЭКГ, ХМ-ЭКГ зафиксировало послеоперационные рецидивы только у 51,7% (n=15) пациентов. Использование пульта помощника позволило документировать нарушения ритма у всех пациентов с возвратом аритмии и это абсолютно соответствовало количеству аритмий зарегистрированных ИК. Т. о., у пациентов с симптомным течением аритмии стандартная ЭКГ и ХМ-ЭКГ по эффективности не уступают ИК, в регистрации возврата аритмии (рисунок 5). Полученные данные показывают, что абсолютная эффективность после КБА у пациентов с симптомным течением аритмии достоверно не отличалась от относительной эффективности и составляет в обоих случаях 66%. В отличие от РЧА, у пациентов перенесших КБА, изменения симптомности не отмечается. Т рутинные методы регистрации ЭКГ для выявления рецидивов после КБА являются недостаточными.

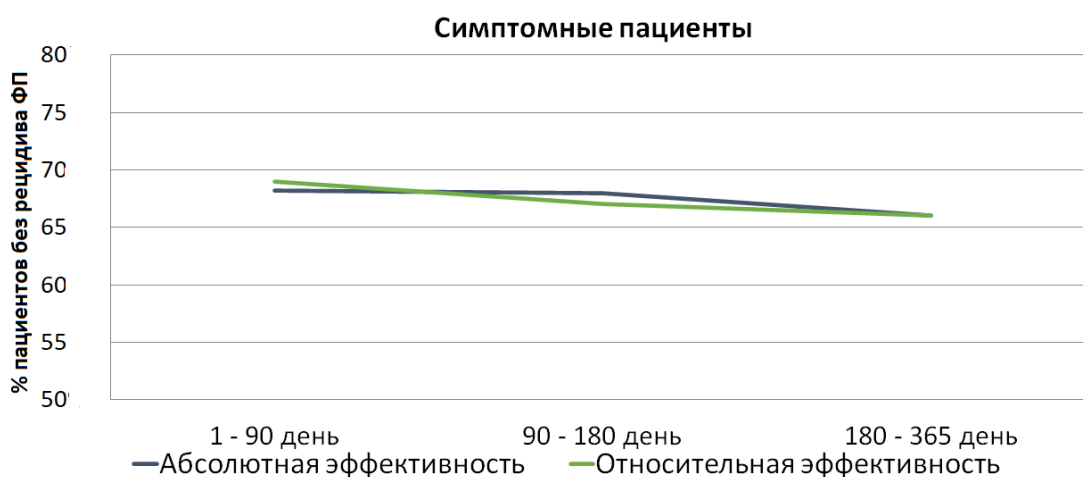


Рис. 5 Абсолютная и относительная эффективность КБА у симптомных пациентов.

Среди 13 (12,2%) пациентов с исходно малосимптомным или асимптомным течением аритмии ($\text{EHRA} \leq 2a$) по данным ИК 4 пациента имели возврат аритмии. Изменения характера симптомов у данных пациентов не регистрировалось

(рисунок 6). У 3 чел. из них возврат ФП был верифицирован также по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ. У всех 3 пациентов рецидив имел персистирующий характер. Пульс помощник ИК был успешно применен только у одного пациента. У единственного пациента с пароксизмальным течением аритмии рецидивы были зарегистрированы только с помощью анализа данных ИК.

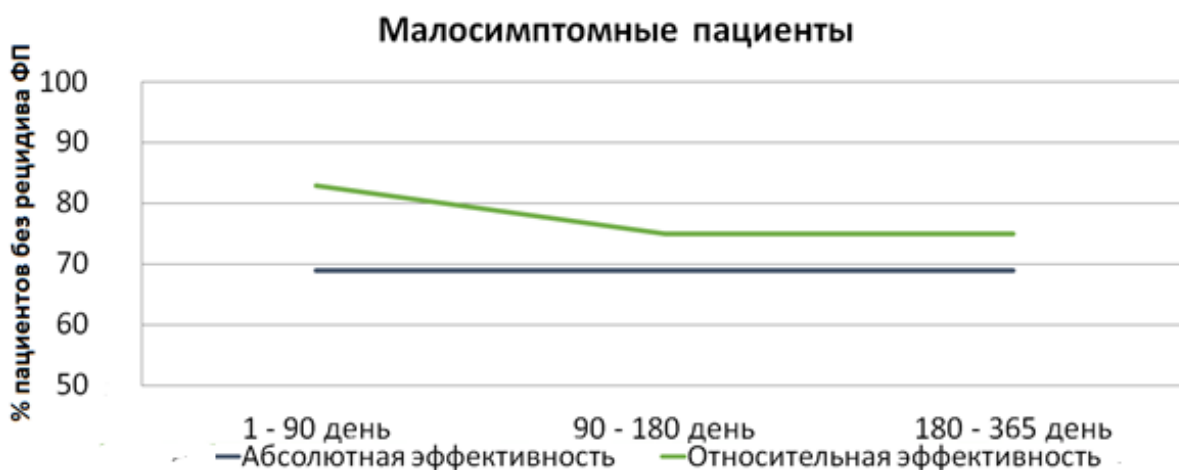


Рис. 6 Абсолютная и относительная эффективность КБА у малосимптомных пациентов.

В отношении пациентов, которые имели малосимптомное или бессимптомное течение аритмии стоит отметить, что абсолютная эффективность КБА у них составила 69%, а относительная эффективность 75%. Высокая выявляемость рецидивов ФП по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ у данных пациентов обусловлена наличием клинических проявлений аритмии. При этом 75% (n=3) малосимптомных пациентов с рецидивами имели персистирующую форму аритмии.

Уровень NTproBNP

Исходный уровень NT-proBNP составил 93 (53,6-110) пг/мл. Регистрация нарушений ритма с помощью ИК позволила более точно оценить связь уровня NT-proBNP и рецидивов. У пациентов с пароксизмальной формой аритмии уровень NT-proBNP составил 93,1 (51,325-194,5) пг/мл, у пациентов с персистирующей формой 514,00 (293,50-1055,50) пг/мл. Уровень NT-proBNP был выше у пациентов с персистирующей формой аритмии ($p = 0,0003$) (рисунок 7). Показатели ЭхоКГ не имели статистически значимой связи с уровнем NT-proBNP. Также не было выявлено достоверной связи между уровнем NT-proBNP и ИМТ.

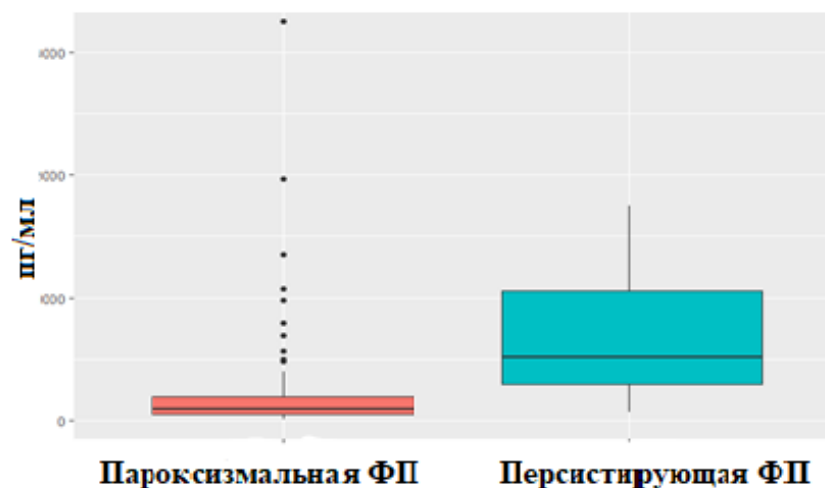


Рис. 7 Уровень NT-proBNP в зависимости от типов ФП.

Предикторы эффективности КБА

При оценке влияния исходного уровня NT-proBNP на долгосрочную эффективность КБА, данные однофакторного регрессионного анализа, показали связь высокого уровня NT-proBNP с возвратом аритмии (ОШ 1,002; 95% ДИ 1,000 – 1,003, $p=0,009$) (рисунок 8).

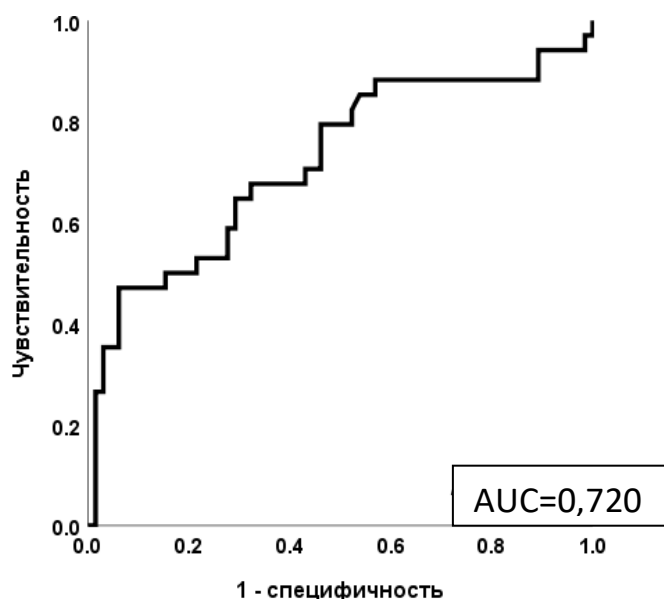


Рис. 8 ROC кривая характеризующая связь уровня NT-proBNP с наличием рецидива ФП.

По результатам однофакторного регрессионного анализа также предикторами успеха аблации являлись длительность анамнеза ФП ($p=0,004$) и клиническая форма аритмии ($p=0,01$) (таблица 10). Многофакторный регрессионный анализ показал связь рецидивов, с клинической формой аритмии (ОШ - 0,167 95% ДИ 0,037 -

0,756 $p=0,02$) и длительностью анамнеза ФП (ОШ - 1,21395% ДИ 1,081 – 1,361 $p=0,001$). Исходный уровень NT-proBNP в данном анализе статистического значения не имел (ОШ - 1,00195% ДИ 1,000 – 1,003 $p=0,062$) (таблица 3).

Таблица 3

Однофакторный и многофакторный анализ связи ряда параметров с возвратом аритмии

Параметры	ОШ рецидива ФП	95% ДИ	p
Однофакторный анализ			
Исходный уровень NT-proBNP	1,002	1,000 – 1,003	0,009
Возраст	1,036	0,988 – 1,085	0,141
Возраст манифестации аритмии	1,004	0,964 – 1,046	0,856
Длительность анамнеза ФП	1,172	1,053 – 1,304	0,004
Пароксизмальная форма ФП	0,157	0,039 - 0,640	0,01
Пол	1,015	0,437 – 2,357	0,972
Артериальная гипертензия	0,872	0,344-2,211	0,772
ИМТ	0,990	0,982-1,099	0,856
Ожирение	0,711	0,309-1,636	0,422
ЛП, размер	1,031	0,920-1,156	0,598
ФВ ЛЖ	0,998	0,937-1,064	0,954
Многофакторный анализ			
Длительность анамнеза ФП	1,213	1,081 – 1,361	0,001
Пароксизмальная форма ФП	0,167	0,037 - 0,756	0,02
Исходный уровень NT-proBNP	1,001	1,000 – 1,003	0,062

Динамика уровня NT-proBNP

На визите 12 мес. уровень NT-proBNP был analyzed у 93 пациентов (таблица 4). Концентрация составила 84,8 (43,9-146) пг/мл. Так же оценивалась динамика NT-proBNP, что явилось достаточно весомой частью данного анализа, так как у одних и тех же пациентов при сохраняющихся прочих условиях (вес, артериальная гипертензия, коморбидные патологии и другие факторы, потенциально влияющие на уровень NT-proBNP), было исключен лишь один фактор – ФП.

Именно такой подход к анализу дает понимание истинного влияния ФП на уровень NT-proBNP. Оценка уровня NT-proBNP через 12 мес. показала статистически достоверное снижение в группе пациентов с рецидивами ($p=0,02$) и, парадоксальным образом, отсутствие снижения у пациентов с успешной аблацией ($p=0,24$). Можно предположить, что изменение уровня NT-proBNP в группе пациентов с возвратом ФП является следствие снижения нагрузки (количества и длительности пароксизмов) ФП после КБА. Однако в целом полученные в настоящем исследовании данные о динамике NT-proBNP позволяют заключить, что этот показатель не может быть адекватным маркером эффективности лечения ФП.

Таблица 4

Исходный и конечный уровень NT-proBNP у пациентов с наличием и отсутствием рецидивов ФП

Показатель	Исходное значение	Через 12 мес.	p
Все пациенты			
NT-pro BNP (пг/мл) Me (ИКР)	110 (53,6-251)	84,8 (43,9-146)	0,03
С возвратом аритмии			
NT-pro BNP (пг/мл) Me (ИКР)	189 (88,8-514)	94,7 (66,8-229)	0,02
Без возврата аритмии			
NT-pro BNP (пг/мл) Me (ИКР)	94,7 (66,8-229)	79,9 (42,45-139,5)	0,24

ВЫВОДЫ

1. «Абсолютная эффективность» после криобаллонной аблации достоверно не отличается от «относительной эффективности» и составляет в обоих случаях 66%, что указывает на отсутствие влияния данного вида энергии на симптомность пациентов.
2. «Слепой период» после криобаллонной аблации показал свою несостоятельность при оценке эффективности данного вмешательства, так как все эпизоды возврата аритмии в раннем послеоперационном периоде с высокой достоверностью повторялись в отдаленные сроки (ОР 13,4; 95% ДИ 6,2-29,0; $p < 0,0001$) и были расценены как истинные рецидивы фибрилляции предсердий.
3. Исходный высокий уровень N терминального промозгового натриуритического пептида при однофакторном анализе является предиктором возврата аритмии в отдаленном периоде после криобаллонной аблации устья легочных вен, но при многофакторном анализе этот показатель не влияет на исходы катетерного лечения фибрилляции предсердий.
4. Уровень N терминального промозгового натриуритического пептида достоверно не снижается после эффективного катетерного лечения фибрилляции предсердий и, соответственно, не может быть маркером для оценки эффективности проведенной криобаллонной аблации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Несостоятельность «слепого периода» после криобаллонной аблации, дает возможность, не дожидаясь рецидивов после трехмесячного послеоперационного периода принимать решение о необходимости повторного вмешательства.
2. Отсутствие изменений симптомности фибрилляции предсердий после криобаллонной аблации позволяет наблюдать симптомных пациентов без имплантации кардиомонитора, что позволяет снизить экономическую нагрузку на систему здравоохранения.
3. Динамика уровня N терминального промозгового натриуритического пептида после проведенной криобаллонной аблации не может быть маркером для оценки эффективности лечения.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus:

1. Царева Е.Н., Давтян К.В., Топчян А.Г., Харлап М.С., Калемберг А.А., **Брутян А.А.**, Ефимова И.А., Богданова Н.Л. / Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):25-31. doi:10.15829/1728-8800-2020-2579.
2. Калемберг Е.Н., Давтян К.В., Благова О.В., Коган Е.А., Топчян А.Г., Харлап М.С., **Брутян А.А.** / Взаимосвязь морфологических изменений в миокарде и эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий. // Российский кардиологический журнал. 2021;26(2):80-89. doi:10.15829/1560-4071-2021-4283.
3. Davtyan K.V., Topchyan A.H., **Brutyanyan H.A.**, Kalemberg E.N., Kharlap M.S., Simonyan G.Yu., Kalemberg A.A., Kuznetsova M.V. / The predictive role of early recurrences of atrial arrhythmias after pulmonary vein cryoballoon ablation. Is blanking period an outdated concept? Insights from 12-month continuous cardiac monitoring. // ВМС Cardiovasc Disord. 2021;21:483 (p. 1-8). doi:10.1186/s12872-021-02300-2.

Патент на изобретение

4. Давтян К.В., Топчян А.Г., Симонян Г.Ю., Калемберг А.А., **Брутян А.А.**, Драпкина О.М. Способ одномоментной двухканальной стимуляции при криобаллонной аблации лёгочных вен с применением системы Астрокард - КардиоЭфи II. Патент на изобретение № RU 2718656 С1, Заявка № 2019107472 от 15.03.2019. Опубликовано 13.04.2020, Бюл. № 11.

Тезисы:

5. Davtyan, K.V., **Brutyanyan, H.A.** / Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins: Association of Recurrences in Blanking Period and Ablation // 11th Annual Emirates Cardiac Society Conference in joint collaboration with the European Society of Cardiology. 22.10-24.10.2020. Дубай, ОАЭ. Online.