

На правах рукописи

Новиков Петр Сергеевич

**Значимость комплекса клинико-инструментальных показателей
для прогнозирования эффективности катетерной аблации
кавотрикуспидального истмуса в комбинации с
медикаментозным антиаритмическим лечением у больных с
сочетанием типичного трепетания и фибрилляции предсердий**

14.01.05 — кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в отделе клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр кардиологии» Минздрава России

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Певзнер Александр Викторович

Официальные оппоненты:

Новикова Нина Александровна - доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Явелов Игорь Семенович - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «07» июня 2018 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, 121552, 3-я Черепковская ул., д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России <http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан « __ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Сергиенко Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность исследования

Типичное трепетание предсердий (ТТП) и фибрилляция предсердий (ФП) являются двумя наиболее распространёнными нарушениями ритма сердца в клинической практике. Ежегодно в мире насчитывается до 200 т. новых случаев ТТП и до 215 т. - ФП [Granada J. и соавт., 2000; Kirchhof P. и соавт. 2016]. Несмотря на имеющиеся различия в основных механизмах развития ТТП и ФП, эти нарушения ритма сердца имеют схожие этиологические и патогенетические факторы, и могут сосуществовать у одних и тех же больных до 25-62% случаев [Bertaglia E. и соавт., 2004; Ellis K. и соавт., 2007]. ФП может трансформироваться в ТТП как спонтанно, так и на фоне применения антиаритмических препаратов (ААП) 1С и III класса (по классификации E.Vaughan-Williams), что в свою очередь может приводить к акселерации сердечного ритма в случае проведения на желудочки 1:1, т.е. к более тяжелому клиническому течению аритмии [Huang DT и соавт., 1998]. Факторы, предрасполагающие к переходу одной формы аритмии в другую, и в последующем вызывающие доминирование в клиническом течении ТТП над ФП или ФП над ТТП, а также приводящие к существованию указанных аритмий в изолированных формах, остаются недостаточно изученными.

Учитывая установленный аритмический субстрат в правом предсердии (ПП), недостаточную эффективность ААП в профилактике аритмии, радиочастотная катетерная абляция (РЧА) кавотрикуспидального истмуса (КТИ) является методом выбора в лечении ТТП, с эффективностью от вмешательства до 80-90 % [Calkins H. и соавт., 2012]. Однако, если у пациентов с ТТП наблюдалась и ФП то, как правило, она сохраняется после РЧА КТИ, что практически может нивелировать антиаритмический эффект проведенной абляции у больного. Даже тогда, когда ТТП встречалось в «изолированной» форме, после РЧА КТИ и длительном наблюдении за больными ФП может появиться впервые. В этих случаях, «кажущееся» излечение больного от аритмии (ТТП) может нести в себе потенциальную опасность для его жизни,

вследствие недооценки риска развития ФП, и связанных с нею тромбоэмболических и гемодинамических осложнений.

Опубликованные на сегодняшний день данные по применению катетерной изоляции устьев легочных вен в отношении лечения ФП, показывают, что отдаленная эффективность этого вмешательства составляет 50-60% у пациентов с пароксизмальной формой аритмии. У пациентов с персистирующей ФП эффективность аблации не превышает 40-50%, даже при условии выполнения повторных вмешательств [Heeger СН, Kuck КН и соавт. 2017]. Кроме того, при РЧА в лечении ФП необходимо учитывать ряд серьезных и даже жизнеугрожающих осложнений, включая возможное повреждение пищевода, тампонаду сердца и эпизоды церебральной эмболии [Kirchhof P. и соавт. 2016].

Альтернативой такому подходу к лечению больных, имеющих сочетание ФП и ТТП, может являться т.н. гибридная терапия, подразумевающая использование ААП после РЧА КТИ. Данный подход имеет меньший риск осложнений, связанный с интервенционным вмешательством.

Работы, пытающиеся оценить эффективность и безопасность «гибридной терапии», немногочисленны и дали противоречивые результаты в определении клиничко - инструментальных факторов, влияющих на её результаты [Starek Z. и соавт. 2015].

Цель исследования определить эффективность и безопасность «гибридной терапии» у больных с сочетанием типичного трепетания и фибрилляции предсердий, а также клиничко-инструментальные показатели, оказывающие влияние на её результаты.

Задачи исследования:

- 1) изучить эффективность и безопасность радиочастотной катетерной аблации кавотрикуспидального истмуса при устранении типичного трепетания предсердий;
- 2) определить факторы риска и частоту возникновения фибрилляции предсердий после радиочастотной катетерной аблации кавотрикуспидального

истмуса у пациентов, у которых типичное трепетание предсердий считалось единственной документированной аритмией;

3) провести сравнительное изучение основных электрофизиологических показателей (время внутрипредсердного и межпредсердного проведения, рефрактерность и «уязвимость» предсердий) при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования у больных с типичным трепетанием предсердий и фибрилляцией предсердий, протекающих в формах «изолированных» аритмий, а также при их сочетании;

4) изучить эффективность и безопасность «гибридной терапии» (катетерная абляция кавотрикуспидального истмуса в комбинации с медикаментозным антиаритмическим лечением) у больных с сочетанием типичного трепетания и фибрилляции предсердий при длительном (до 12 месяцев) наблюдении;

5) определить возможное влияние клинико-инструментальных параметров (данные анамнеза, ЭКГ, ЭХОКГ, внутрисердечного ЭФИ) на результаты «гибридной терапии» у данной категории больных.

Научная новизна. При проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ), впервые детально изучены электрофизиологические показатели у больных с ТТП и ФП, протекающих как в формах «изолированных» аритмий, так и при различном их сочетании. Установлены важные электрофизиологические особенности, отличающие больных с ТТП от пациентов с ФП.

Констатировано, что после успешного устранения ТТП при помощи РЧА КТИ у 60% больных (без анамнеза ФП) при длительном наблюдении впервые может возникать эта форма аритмии. Определены факторы риска возникновения ФП после РЧА КТИ у данной категории больных.

Установлена эффективность и безопасность «гибридной терапии» у больных с сочетанием ТТП и ФП. Впервые выявлены электрофизиологические предикторы эффективности гибридного лечения у больных данной категории.

Практическая значимость. Результаты исследования подтвердили высокую эффективность РЧА КТИ в лечении типичной формы трепетания предсердий.

Высокий риск возникновения ФП после РЧА КТИ у больных, не имеющих предшествующего анамнеза этой аритмии, следует учитывать при решении вопроса о необходимости назначения антиаритмической терапии, и о сроках продолжения антикоагулянтной терапии у данной категории больных.

Полученные результаты исследования указывают на 72% эффективность «гибридной терапии» у больных с сочетанием ТТП и ФП. Определение перед РЧА КТИ значения эффективного рефрактерного периода (ЭРП) латерального отдела ПП целесообразно использовать для прогнозирования эффективности назначения медикаментозной антиаритмической терапии у больных с сочетанием ТТП и ФП.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в клиническую практику НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Апробация работы состоялась 7 июня 2017 г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол № 1). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных научных работ, из них 2 в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Материалы диссертации были представлены на: Конгрессе “Кардиостим-2016”, Санкт-Петербург, февраль 2016 г.; Российском национальном конгрессе кардиологов, Екатеринбург, сентябрь 2016г.; Конгрессе “9th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session”, Сеул, октябрь 2016г.; 5-ой Всероссийской конференции “Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы”, Самара, октябрь 2016 г.; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию

А.Ф.Самойлова: “Фундаментальная и клиническая электрофизиология сердца. Актуальные вопросы аритмологии”, Казань, апрель 2017 г.; Конгрессе EHRA “Europace - Cardioslim 2017”, Вена, июнь 2017 г.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 151 страницах машинописи, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 158 работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 16 таблиц, 17 рисунков, 4 схемы и 2 клинических примера.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В исследование включили 84 пациента, из которых 65 (77%) мужчин, средний возраст $56 \pm 10,6$ лет, с колебаниями от 18 до 73 лет, направленных в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова для проведения катетерной аблации по поводу ТТП и ФП. У всех больных данные аритмии были документированы на ЭКГ и сопровождались клиническими симптомами (учащенное сердцебиение, головокружение, одышка).

Всем больным проводилось клинико-инструментальное обследование, которое включало в себя сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, общий клинический и биохимические анализы крови, определение концентрации T_4 и ТТГ в сыворотке крови, общий анализ мочи, ЭКГ в 12-ти отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ЭХОКГ), рентгенографию органов грудной клетки. Пациентам с персистирующей формой ТТП и ФП для исключения внутрисердечного тромбообразования перед катетерной аблацией выполнялась чреспищеводная эхокардиография. Больным, направленным для проведения криоаблации (изоляции) устьев легочных вен, проводилась контрастная мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с целью определения анатомических особенностей впадения легочных вен в левое предсердие, его объемных характеристик и топической картины расположения пищевода.

По данным обследования гипертоническая болезнь (ГБ) II стадии выявлена у 43 (51%) больных, ГБ III стадии – у 9 (11%). ИБС диагностирована у 11 (13%) больных (из них у 9 – 11% в сочетании с ГБ), сахарный диабет 2 типа – у 5 (6%) больных (из них у 2 – 2% в сочетании с ГБ). У 5 (6%) пациентов в анамнезе отмечался эпизод острого нарушения мозгового кровообращения. Аутоиммунный тиреоидит без нарушения функции щитовидной железы был выявлен у 26 (32%) больных. У 17 (20%) пациентов не выявлено какой-либо патологии со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем. По данным ЭХОКГ в среднем по группе выявлено умеренное увеличение переднезаднего размера левого предсердия (ЛП) – 42 мм (25-75%: 38-44), его объема – 70 мл (55-75) и индексированного показателя его объема – 34 мл/м² (29-37). Также в среднем по группе отмечалось увеличение площади ЛП – 19 см² (16-21). Размеры левого желудочка, фракция выброса, систолическое давление в легочной артерии находились в пределах нормальных значений.

Критериями исключения больных из исследования были: клапанная этиология ТП и ФП, нестабильная стенокардия и стенокардия III-IV ФК, острый инфаркт миокарда, острый и подострый миокардит и перикардит, тромбоэмболия легочной артерии, недостаточность кровообращения 3-4 ФК по NYHA, злокачественная и рефрактерная артериальная гипертензия, острый и хронический тромбофлебит вен ног, хроническая болезнь почек III стадии, хронические заболевания печени, терминальная почечная и печеночная недостаточность, дисфункция щитовидной железы с нарушением ее функции, тяжелые неврологические и психические заболевания, онкологические заболевания, беременность, лактация.

Специальные методы исследования

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование. Перед проведением катетерной аблации всем больным выполнялось ЭФИ в условиях рентгеноперационной. Перед ЭФИ все ААП отменялись за 5 периодов их полувыведения, за исключением амиодарона, который был отменен как минимум за 2 месяца. Прием β – адреноблокаторов у больных с

персистирующей формой ТТП прекращался не ранее чем за 8 часов перед ЭФИ с целью предотвращения чрезмерного увеличения ЧСС в условиях их отмены.

Перед проведением ЭФИ, больные, которые получали пероральные антикоагулянты, переводились на гепарин. У всех больных ЭФИ выполнялось на фоне предварительной медикаментозной седации, при однократном внутримышечном введении раствора диазепама в дозе 10 мг.

Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина по методу Сельдингера производилась пункция правой общей бедренной вены. Под флюороскопическим контролем в полость ПП проводились 3 зонда-электрода (рис.1).

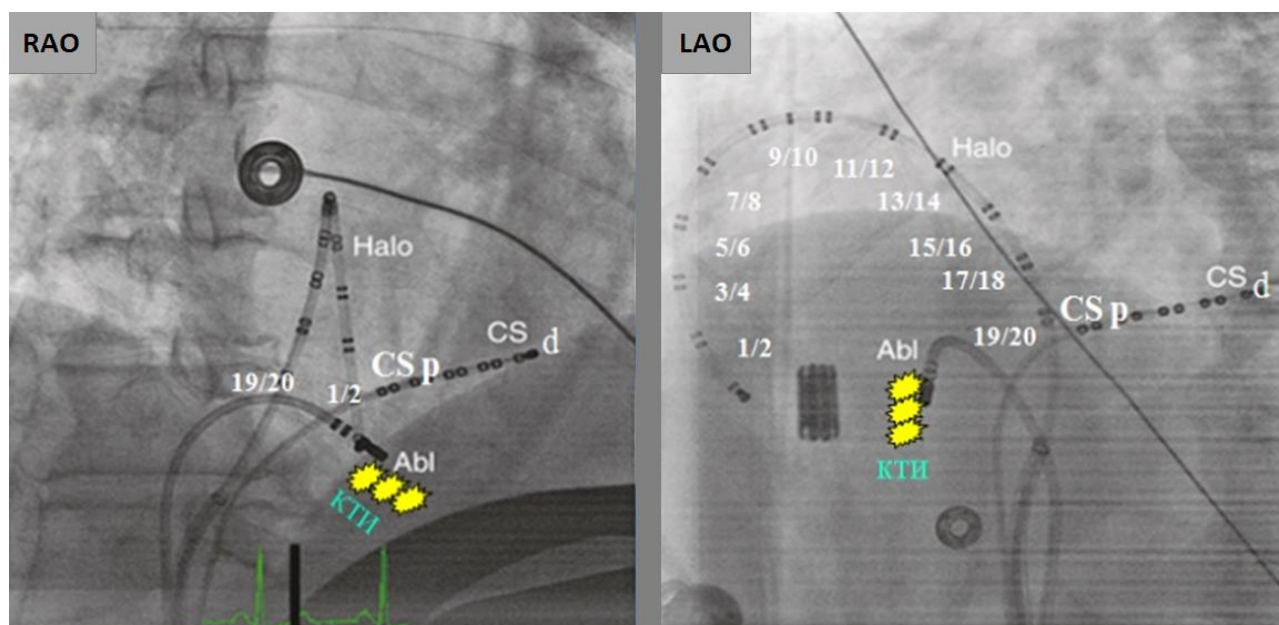


Рис. 1. Расположение зондов-электродов при проведении протокола ЭФИ

Примечание. Halo - 20-ти полюсный диагностический катетер, цифры указывают на пары электродов (1/2 и 3/4 – нижнелатеральный отдел, 5/6 и 7/8 - латеральный отдел, 9/10 и 11/12 - верхний отдел правого предсердия, 13/14-19/20 - отдел межпредсердной перегородки); CS - 10-ти полюсный катетер в коронарном синусе: CSp, CSd - проксимальная и дистальная пары электродов; Abl - аблационный орошаемый электрод; КТИ - кавотрикуспидальный истмус; RAO - правая косая проекция, LAO - левая косая проекция.

Управляемый 20-ти полюсный биполярный катетер «Halo» (Biosense Webster, США) устанавливался по периметру трикуспидального клапана для регистрации последовательной активации ПП. Управляемый 10-ти полюсный биполярный катетер «CS» (Bard Electrophysiology, США) устанавливался в коронарный синус (КС) на всем доступном его протяжении, для определения активации левого предсердия (ЛП). Регистрация и анализ ЭКГ в стандартных

отведениях (I, II, III, aVF, V1) и внутрисердечных эндограмм проводилась на электрофизиологической станции (Cardiolab system, Prucka Engineering v. 6.5, США) со скоростью записи 100 и 200 мм/сек, с возможностью увеличения амплитуды сигнала до 2 мВ, для устранения помех записи использовались фильтры 30-150 Гц. Стимуляцию предсердий выполняли при помощи электрокардиостимулятора фирмы «Biotronic», модель UHS-20 (Германия), с длительностью импульсов 2 мс и силой тока вдвое превышающей диастолический порог деполяризации.

После расположения зондов-электродов, перед протоколом ЭФИ проводилась оценка исходного ритма сердца. При исходном ритме ТПП или ФП, а также в случае индукции устойчивых форм этих аритмий в ходе частой или программной стимуляции, проводилось их купирование с использованием сверхчастой стимуляции предсердий (при ТПП) или наружной электрической кардиоверсии (при ФП). Протокол ЭФИ для решения задач настоящего исследования включал в себя исходное определение частоты синусового ритма и длительности Р-волны, проведение частой стимуляции предсердий для измерения времени внутрипредсердного и межпредсердного проведения, а также программной стимуляции для оценки эффективных рефрактерных периодов в различных областях предсердий. Длительность Р-волны измеряли вручную в стандартных отведениях ЭКГ. Начало и конец зубца «Р» определялись, как стык между изоэлектрической линией и началом/концом кривой Р-волны соответственно.

Длительность времени проведения в предсердиях оценивалась на базовом стимуляционном ритме с частотой, превышающей собственный синусовый ритм на 10 имп/мин. У большинства больных базовая частота стимуляции составила 100 имп/мин. Время межпредсердного проведения в прямом направлении определялось при стимуляции наиболее латеральных (по данным флюороскопии) пар электродов катетера «Halo» (5/6, 7/8 или 9/10), расположенных в ПП (см. **рис.1**). За показатель длительности времени межпредсердного проведения принимали интервал между стимулом «S₁» одной

из вышеуказанных точек ПП и началом предсердной осцилляции «A₁», зарегистрированной на дистальной паре электродов катетера, расположенного в КС, отражающего активацию ЛП (рис.2).

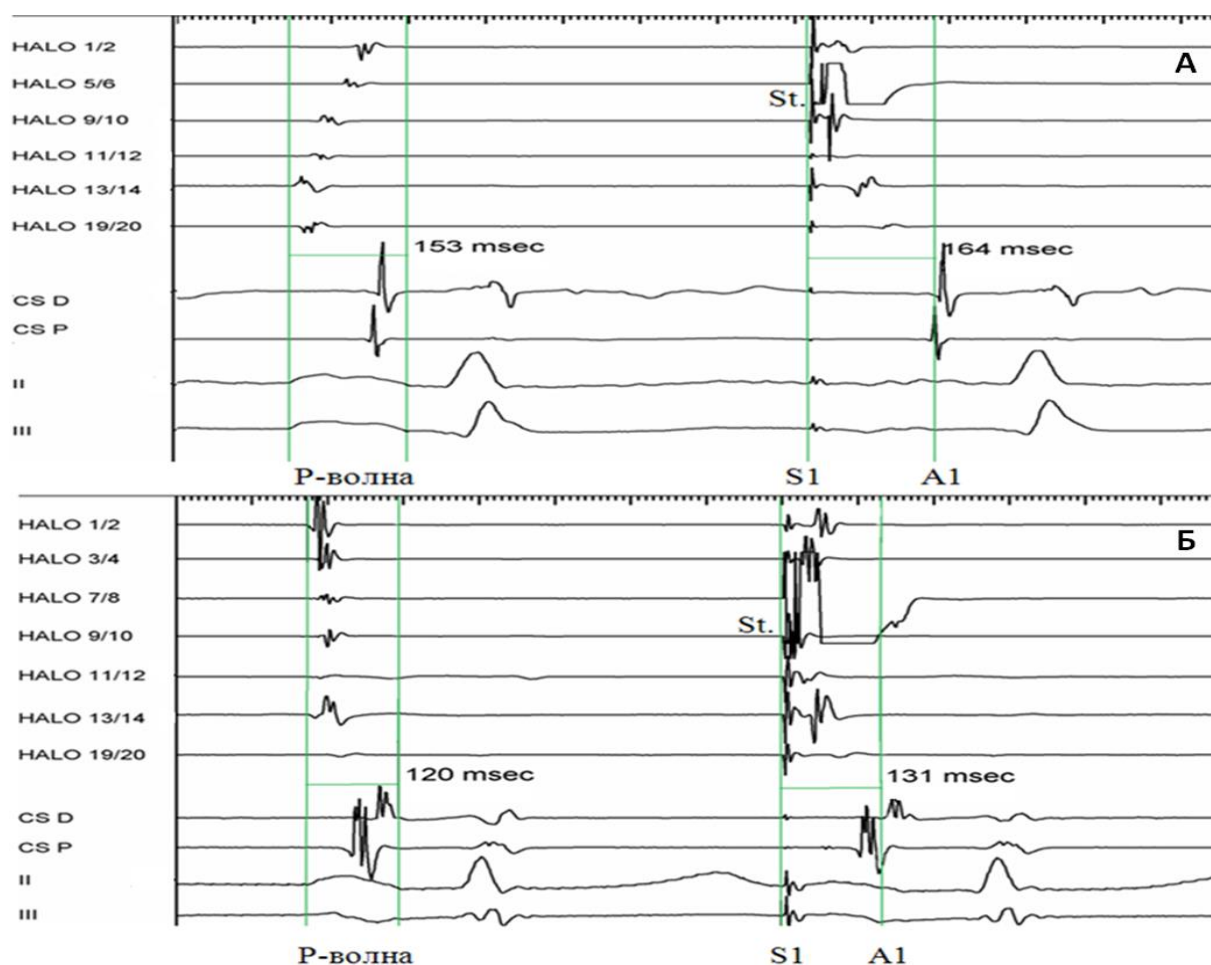


Рис.2. Фрагмент записи внутрисердечного ЭФИ у больных с типичным трепетанием предсердий (А) и фибрилляцией предсердий (Б)

Примечание. Последовательно сверху вниз представлены каналы записи внутрисердечных эндограмм с катетера «HALO» (пары электродов: 1/2 – 19/20) и с катетера для регистрации потенциалов коронарного синуса (CS D и CS P – дистальные и проксимальные пары электродов), а также два (II и III) стандартных отведения ЭКГ. Длительность Р-волны и время межпредсердного проведения (интервал S1-A1) у больного с ТТП (А) существенно больше, чем у больного с ФП (Б).

Длительность времени проведения между левым и правым предсердиями в обратном направлении, измерялось как интервал, определяемый при стимуляции дистальной пары электродов, расположенных в КС, и активацией латеральной пары электродов катетера «Halo», идентичных по расположению при оценке времени межпредсердного проведения в прямом направлении. Время внутриведсердного (через КТИ) проведения в прямом направлении определялось при стимуляции нижнелатеральной области ПП (пара 1/2

электродов катетера «Halo» - см рис.1). За показатель длительности времени проведения импульса через КТИ принимали интервал между стимулом указанной точки и началом предсердной осцилляции на проксимальной паре электродов, расположенных в КС. Определение времени проведения через КТИ также осуществлялось и в обратном направлении. Оценка ЭРП проводилась при программной стимуляции предсердий на фоне базового навязанного ритма сердца, длительностью 6 циклов с частотой 100 имп/мин и декрементальным уменьшением интервала сцепления экстрастимула на 10 мс при каждом цикле стимуляции. За ЭРП стимулируемой области предсердий принимался наиболее продолжительный интервал сцепления преждевременного импульса, при котором в ответ на него не происходило возбуждения стимулируемой области предсердий. ЭРП определяли в латеральном отделе ПП, а также в проксимальном и дистальном отделах КС.

При выполнении вышеописанного протокола ЭФИ учитывали возможность индукции пароксизмов ФП, что расценивалось как «уязвимость» предсердий.

Радиочастотная катетерная абляция кавотрикуспидального истмуса.

Применялся управляемый 4-х полюсный биполярный орошаемый аблационный катетер “Thermocool SF” (Biosense Webster, США), который позиционировался на область КТИ для последовательного нанесения радиочастотных воздействий. Целью процедуры РЧА являлось формирование линейной трансмуральной зоны повреждения в КТИ между кольцом трикуспидального клапана и нижней полой веной. РЧА КТИ проводилась срединным, латеральным или септальным доступом, с установленной мощностью от 25 до 30 Ватт, при скорости орошения дистального полюса аблационного катетера 8-15 мл/мин.

РЧА КТИ выполнялось на фоне стимуляции нижнелатерального отдела ПП (пара электродов 1/2 катетера «Halo») или проксимальной области КС (проксимальная пара электродов катетера «CS»). Критерием эффективности процедуры РЧА являлось достижение двунаправленного блока проведения

импульсов через КТИ, сохранявшийся в течение 30 минут последующего наблюдения.

Разделение пациентов на группы и дизайн исследования. После проведенного общеклинического обследования, исходя из аритмического анамнеза, изучаемый контингент больных был разделен на 4 группы (рис.3).

Группа №1 включила 28 (33%) пациентов, у которых ТТП считалось единственной документированной аритмией (без анамнеза ФП). Данная группа была введена для сравнения изучаемых ЭФИ данных, основных клинко-инструментальных показателей и исследования отдаленных результатов РЧА КТИ.



Рис.3. Разделение больных с ТТП и ФП на группы.

В основную группу было включено 41 (49%) больных с сочетанием ТТП и ФП. В зависимости от наличия или отсутствия индукции ТТП антиаритмическими препаратами, основная группа была разделена на группу №2 и №3. Группа №2 включила 27 (32%) больных с сочетанием ТТП и ФП, у которых не прослеживалась связь развития ТТП с приемом ААП. Группу №3 составили 14 (17%) пациентов с ФП и ТТП, которое было индуцировано ААП IС и III класса. Группа №4 включила 15 (18%) больных, у которых ФП была

единственной документированной аритмией (без анамнеза ТТП). Эта группа была использована для сравнения изучаемых клинико-инструментальных и ЭФИ параметров.

Больным всех групп было проведено ЭФИ, после завершения которого пациентам 1-ой, 2-ой и 3-ей групп была выполнена РЧА КТИ, а пациентам 4-ой группы - криоабляция (изоляция) устьев легочных вен.

После РЧА КТИ пациентам в группах №1, №2 и №3 в раннем послеоперационном периоде проводилась оценка ритма при помощи регистрации ЭКГ и ХМЭКГ в течение 24 часов. На основании полученных результатов, больным с сочетанием ТТП и ФП (группа №2 и №3) проводился индивидуальный подбор ААП с целью профилактики рецидивирования ФП. Выбор ААП основывался на современных отечественных и европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП. ААП назначались в индивидуально переносимых дозировках, в зависимости от исходного этиологического заболевания сердечно-сосудистой системы, сократительной функции миокарда, предшествующего анамнеза противоаритмического лечения и возможной сопутствующей внекардиальной патологии. При отсутствии признаков органического поражения миокарда с целью предупреждения рецидивов ФП назначали ААП IC класса (аллапинин, пропафенон), при наличии ИБС, гипертрофии миокарда левого желудочка, сердечной недостаточности – препараты III класса (соталол, амиодарон), β - адреноблокаторы (бисопролол) - ААП II класса применяли как в виде монотерапии, так и в качестве дополнения к препаратам IC класса. В ряде случаев применяли также комбинацию аллапинина и соталола при отсутствии антиаритмического эффекта от монотерапии указанными лекарственными средствами. Препараты назначали внутрь в предельно переносимых дозах, что индивидуально определялось для каждого пациента.

Больным в группе №1 после РЧА КТИ антиаритмическая терапия не назначалась, за исключением β – адреноблокаторов, прием которых в ряде случаев возобновлялся для коррекции основного заболевания (ГБ, ИБС).

Контроль за эффективностью катетерного вмешательства (для группы №1) и «гибридной терапии» (для групп №2 и №3) осуществлялся путем длительного клинического (не менее 12 месяцев) наблюдения, с регистрацией ЭКГ и ХМЭКГ каждые 3, 6, 12 месяцев, а также внепланово в случае возникновения эпизодов учащенного сердцебиения. Всем больным в установленные периоды наблюдения проводилась оценка качества жизни (с использованием модифицированного миннесотского опросника) и коррекция терапии основного заболевания. У больных в основной группе гибридного лечения, на основании клинического наблюдения и данных клинико-инструментального обследования, определялось наличие или отсутствие рецидивов ФП. В случае документации ФП впервые у больных с «изолированным» ТП (группа №1) в ходе установленного наблюдения, этим пациентам проводился индивидуальный подбор ААП с оценкой их эффективности и безопасности, и далее они были внесены в основную группу «гибридной терапии».

Факт отсутствия пароксизмов ФП как клинически, так и по данным ЭКГ и ХМЭКГ расценивался как полный антиаритмический эффект. Существенное уменьшение количества и длительности пароксизмов ФП или ТП на фоне регулярного приема ААП, отсутствие необходимости их купирования, снижение выраженности симптомов, связанных с данными аритмиями, улучшение качества жизни пациента расценивалось как частичный антиаритмический эффект. В остальных случаях рецидивирования ФП делалось заключение об отсутствии эффективности «гибридной терапии».

В основной группе (группы №№ 2 и 3) антикоагулянты назначались с учетом индивидуального риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, согласно отечественным и европейским рекомендациям по диагностике и лечению ФП. В группе №1 антикоагулянтная терапия назначалась в течение 4-х недель только в случае предшествующего персистирующего течения аритмии. В случае возникновения ФП в этой группе при длительном наблюдении решение вопроса о приеме антикоагулянтов

принимали индивидуально с учетом имеющихся факторов риска. Все пациенты, которые нуждались в коррекции основного сердечно-сосудистого заболевания, приведшего к развитию ТП и ФП, получали соответствующую лекарственную терапию.

Статистическая обработка. Для сравнения показателей между изучаемыми группами применялись непараметрические методы статистики: U-тест Манн-Уитни для сравнения непрерывных величин и точный тест Фишера при сравнении дискретных величин. С целью оценки диагностической ценности изучаемых показателей использовался анализ операционных характеристик (ROC-анализ). При выполнении статистического анализа между изучаемыми группами учитывали поправку Бонферрони на множественные сравнения. Обработка данных производилась с помощью программ управления электронными таблицами Microsoft Excel 2007 и пакета статистических программ Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты внутрисердечного ЭФИ в различных группах ТП и ФП. Сравнительный анализ данных ЭФИ, проведенный между 4-мя изучаемыми группами, выявил достоверные различия в длительности Р-волны (**табл. 1**). Значения этого показателя в каждой из групп с ТП (группы №№1,2,3) были больше, чем в группе с «изолированной» формой ФП (группа №4).

При оценке времени межпредсердного проведения (между латеральным отделом ПП и дистальным отделом КС) констатированы схожие различия между группами. С учетом введенной статистической поправки на множественные сравнения межгрупповые различия в длительности времени межпредсердного проведения были недостоверны. Однако при условном объединении всех групп больных с ТП (№№ 1, 2 и 3) в одну и сравнении их с пациентами группы №4 различия в этом параметре приобрели статистическую значимость ($p=0,025$).

Таким образом, в отличие от пациентов с «изолированной» ФП для больных с приступами ТП, представленными как в «изолированной» форме,

так и в сочетании с ФП, было характерно существенное замедление времени межпредсердного проведения импульса. Наглядные различия в показателях длительности Р-волны и времени проведения от латерального отдела ПП до дистального отдела КС у больных с ТТП и ФП приведены на **рис.2**.

Табл. 1

Результаты сравнительного статистического анализа электрофизиологических показателей у больных (n=84) различных групп ТТП и ФП

Электрофизиологические параметры	№1 (n=28)	№2 (n=27)	№3 (n=14)	№4 (n=15)
Длительность Р-волны, мс	143 * (133-157)	135 * (126,5-147)	139 * (135-146)	115 * (109-126)
Время проведения между латеральным отделом ПП и дистальным отделом КС, мс	153 (146,5-163)	137,5 (131-155)	144,5 (138-167)	128 (117-146)
Время проведения между дистальным отделом КС и латеральным отделом ПП, мс	159 (146,5-167)	141 (132-163)	153 (138-174)	133 (120-156)
Время проведения между нижнелатеральным отделом ПП и проксимальным отделом КС исходно, мс	81 (62-93,5)	70 (63-83)	82 (67-97)	74,5 (56-88,5)
Время проведения между проксимальным отделом КС и нижнелатеральным отделом ПП исходно, мс	85,5 (69,5-95)	67 (65-74)	75,5 (68-97,5)	76 (61-83)
ЭРП латерального отдела ПП, мс	220 (200-230)	235 (210-260)	230 (210-260)	220 (200-260)
ЭРП проксимального отдела КС, мс	230 (210-250)	240 (220-270)	240 (240-270)	240 (230-260)
ЭРП дистального отдела КС, мс	250 (230-270)	250 (230-260)	260 (240-280)	260 (240-300)
Индукция ФП при программной стимуляции ПП	6 (21)	7 (26)	2 (14)	5 (33)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-75%) и в виде n (%). (*) - достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения ($p < 0,0083$)

Данный факт, как отражение одного из условий устойчивой циркуляции волны возбуждения по замкнутой цепи, может объяснять склонность к развитию тахиаритмий по механизму макро-reentry в миокарде предсердий у больных с зарегистрированными приступами ТТП.

Анализ показателей, характеризующих время проведения импульса через кавотрикуспидальный перешеек (между нижнелатеральным отделом ПП и проксимальным отделом КС в прямом и в обратном направлении), не выявил достоверных различий между сравниваемыми группами. При условном объединении трех групп больных с ТТП в одну и сравнении их с больными, имеющими «изолированную» ФП, также не было получено статистически значимых различий ($p=0,65$).

При сравнении между группами длительности ЭРП в заданных точках стимуляции правого и левого предсердий не отмечено достоверных отличий. Однако для каждой из четырех групп определены схожие закономерности: наименьшая величина ЭРП выявлена в латеральной области ПП, наибольшая - в дистальном отделе КС. Промежуточные значения получены в проксимальном отделе КС. В нашем исследовании между больными с ТТП и ФП при проведении вышеуказанного протокола предсердной стимуляции во время ЭФИ не выявлено статистически значимых различий по частоте индукции ФП.

Ближайшие и отдаленные результаты РЧА КТИ при устранении ТТП. Проведение оперативного вмешательства у всех больных с ТТП не сопровождалось развитием серьезных осложнений. В раннем послеоперационном периоде у 9 (13%) больных были зарегистрированы сосудистые осложнения, сопряженные с пункцией (подкожные гематомы, артериовенозные соустья), не потребовавшие хирургического вмешательства.

По результатам длительного наблюдения после РЧА КТИ в 3-х группах с ТТП первичная эффективность от проведенной процедуры отмечена у 62 (90%) больных. У 7 (10%) больных, имевших рецидивы ТТП, в ходе ЭФИ было выявлено восстановление проведения через КТИ, в связи с чем проводилась повторная абляция перешейка. При дальнейшем наблюдении ТТП у этих больных не возникало.

Таким образом, проведение первичной и повторной РЧА позволило добиться суммарного длительного антиаритмического эффекта в отношении устранения ТТП у всех 69 (100%) больных.

Предикторы и частота возникновения ФП после РЧА КТИ у пациентов, у которых ТТП считалось единственной документированной аритмией.

После успешно проведенной РЧА КТИ у 17 (60%) из 28 больных в группе №1 впервые были диагностированы устойчивые пароксизмы ФП, причем в 10 случаях (36%) ФП была выявлена в течение ближайших 3-х месяцев наблюдения. У 4 (10%) пациентов аритмия в дальнейшем приобрела персистирующее течение.

Нами был выполнен сравнительный анализ 39-ти клинико-инструментальных параметров у больных с наличием и отсутствием ФП после РЧА КТИ. В круг сравниваемых показателей были включены половые и возрастные данные о больных, наличие ГБ, ИБС, сахарного диабета, перенесенного инсульта, сведения о риске тромбоэмболических осложнений и приёме антикоагулянтов, клинические и электрокардиографические признаки, характеризующие ТТП, эхокардиографические данные о состоянии сократительной функции миокарда левого желудочка и объеме ЛП, электрофизиологические параметры, определяющие длительность ЭРП и время проведения в различных отделах предсердий, а так же их «уязвимость».

Результаты проведенного статистического анализа показали, что наиболее значимым фактором, разделяющим больных с наличием ФП и её отсутствием, был временной фактор существования ГБ. Если у больного давность анамнеза ГБ превышала 6 лет, то по данным ROC-анализа этот факт достоверно предсказывал возникновение ФП после РЧА КТИ (**рис. 4**).

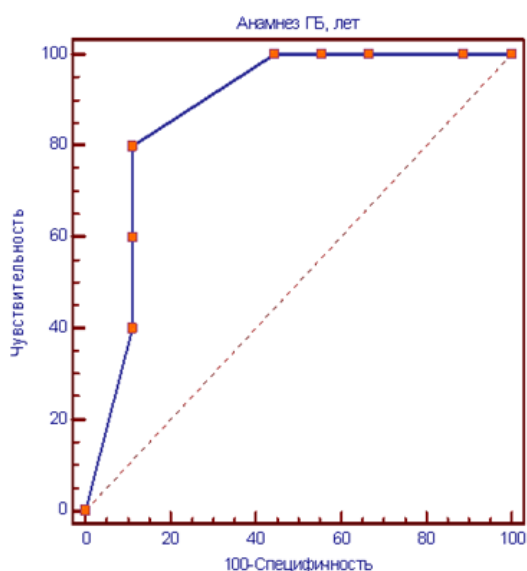


Рис.4. Результат ROC-анализа для показателя длительности анамнеза гипертонической болезни, проведенного с целью прогнозирования возникновения ФП после РЧА КТИ у больных с ТТП

Примечание. Разделяющее значение – 6 лет, чувствительность 80%, специфичность 89%, положительное предсказывающее значение 80%. Площадь под кривой 0,881, 95% доверительный интервал 0.532 - 0.995.

Результаты «гибридной терапии» (РЧА КТИ + применение ААП) у больных с сочетанием ТТП и ФП. Эффективность и безопасность «гибридной терапии» была определена у 50 больных. Длительность наблюдения за больными в среднем составила 12 месяцев (максимально до 24 месяцев). У 17 (34%) больных рецидивы ФП отсутствовали, что согласно установленным в работе критериям определило полный антиаритмический эффект. Среди больных с рецидивами ФП частичный антиаритмический эффект был констатирован у 19 (38%) больных, отсутствие эффекта - у 14 (28%) больных. Таким образом, суммарный (полный и частичный) эффект «гибридной терапии» получен у 36 (72%) больных.

На фоне «гибридной терапии» ни в одном случае не было выявлено проаритмического действия ААП. У 1 больного - 2% наблюдалась брадикардия, что потребовало имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора.

Табл. 2.

Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных показателей у больных (n=50) с различной эффективностью гибридной терапии

Клинические показатели	Полный А/А эффект (n=17)	Частичный А/А эффект (n=19)	Отсутствие А/А эффекта (n=14)
Пол (муж.)	15 (88)	17 (89)	10 (71)
Возраст, лет	57 (50-65)	61(56-65)	53,5 (50-62)
Курение	8 (47)	3 (16)	3 (21)
Гипертоническая болезнь	9 (53)	14 (74)	10 (71)
Давность анамнеза ГБ, лет	5 (3,5-9)	10 (7-10)	8 (5-11)
ИБС	5 (29)	3 (16)	1 (7)
Сахарный диабет 2 типа	0	2 (11)	0
Инсульт в анамнезе	1 (6)	3 (16)	0
Давность существования ТТП/ФП, мес.	2 (0,7-5)	2 (1-7)	3 (1-4)
Персистирующая форма ТТП	9 (53)	4 (19)	7 (50)
Длительность персистирования ТТП, мес.	1 (0,9-6)	12 (1-48)	0,5 (0,33-3)
Индукция ТТП на фоне приема ААП	2 (12)	6 (32)	5 (36)
Переднезадний размер ЛП, мм	4,4 (4,2-4,8)	4,2 (3,9-4,4)	4,3 (4,2-4,4)
Объем левого предсердия, мл	85,5 (60-93)	62 (60-75)	73,5 (65-80)
Индекс объема ЛП, мл/м ²	36,7 (31-42)	31,6 (28,5-37,2)	35,55 (33-37,8)
Площадь ПП, см ²	20 (16-23)	18,5 (16-19,2)	20 (19-21)
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,45 (5-5,8)	5,3 (5,1-5,5)	5,4 (5,2-5,5)
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,5 (3,3-4,1)	3,6 (3,1-3,7)	3,5 (3,1-3,7)
ФВ ЛЖ (по Симпсону), %	60 (54,5-60)	60	60
СДЛА, мм.рт. ст.	25 (22-29)	25 (25-29)	26 (25-30)
Электрофизиологические параметры			
Длительность Р-волны на синусовом ритме, мс	136 (122-143)	140 (134-144)	135 (127-145)
Время проведения между латеральным отделом ПП и дистальным отделом КС, мс	146 (126-152)	147 (135-160)	141 (131-168)
Время проведения между дистальным отделом КС и латеральным отделом ПП, мс	145 (124-168)	145 (142-169)	143 (134-168)
Время проведения между нижелатеральным отделом ПП и проксимальным отделом КС исходно, мс	85 (68-98)	78 (62-100)	67 (61-80)
Время проведения между проксимальным отделом КС и нижелатеральным отделом ПП исходно, мс	89(65-100)	70 (67-110)	68 (65-80)
Время проведения между нижелатеральным отделом ПП и проксимальным отделом КС после РЧА, мс	145 (130-160)	155 (135-170)	140 (135-153)
Время проведения между проксимальным отделом КС и нижелатеральным отделом ПП после РЧА, мс	153(130-162)	155 (138-170)	143 (135-157)
ЭРП латерального отдела ПП, мс	220 (200-230)*	230 (210-250)*	255 (240-270)*
ЭРП проксимального отдела КС, мс	240 (220-240)	240 (240-250)	255 (240-270)
ЭРП дистального отдела КС, мс	250 (240-260)	260 (250-280)	270 (250-290)
Индукция ФП при программной стимуляции ПП	6 (35)	8 (42)	1 (7)
Антиаритмическая лекарственная терапия			
Бисопролол ^	7 (42)	7 (37)	6 (43)
Соталол ^	7 (40)	9 (47)	6 (43)
Аллапинин ^	13 (76)	8 (42)	5 (36)
Пропафенон ^	0	2 (11)	2 (14)
Амиодарон	0	0	1 (7)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-75%) и в виде n (%). (*) - достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения (p<0,017). (^) – применение ААП как в виде монотерапии, так и в комбинациях (бисопролол + аллапинин, бисопролол + пропафенон, соталол + аллапинин). А/А – антиаритмический эффект.

С целью определения возможных предикторов эффективности «гибридной терапии» был проведен сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей (**табл.2**), включая данные ЭФИ, между 3-мя группами больных (1 - с полным А/А, 2 – с частичным А/А, а также 3 - с отсутствием А/А). Группы статистически значимо не различались между собой по полу, возрасту, основному заболеванию, которое приводило к развитию ТТП и ФП, по продолжительности анамнеза аритмии и по форме ее течения.

При сравнении данных ЭХОКГ (переднезадний размер и объем ЛП, площадь ПП, размеры и фракция выброса ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии) не получено достоверных межгрупповых различий. По данным ЭФИ между группами не выявлено статистически значимых различий в длительности времени межпредсердного и внутрисердечного проведения, а также частоте индукции ФП. Больные с полным и частичным А/А эффектом достоверно отличались от больных с отсутствием А/А эффекта более коротким значением ЭРП в латеральном отделе ПП. Длительность ЭРП в других отделах предсердий не имела достоверных отличий.

По данным проведенного ROC-анализа, если у больного ЭРП латерального отдела ПП был ниже или равнялся 240 мс, то значение данного показателя достоверно предсказывало эффект «гибридной терапии» с чувствительностью 81%, специфичностью 71% и положительной предсказывающим значением 88% (**рис. 5**).

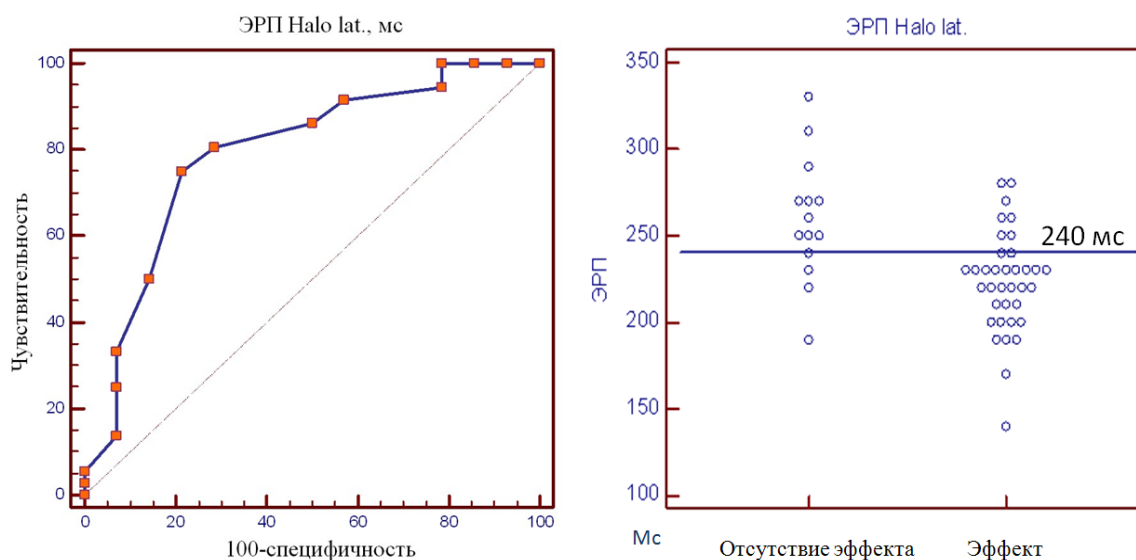


Рис.5. Результат ROC-анализа для показателя ЭРП латерального отдела ПП, проведенного с целью прогнозирования эффективности «гибридной терапии» у больных с сочетанием ТТП и ФП.

Примечание. ЭРП Halo lat. – эффективный рефрактерный период в области латерального отдела правого предсердия; Разделяющее значение – 240 мс, чувствительность 81%, специфичность 71%, положительное предсказывающее значение 88 %; Площадь под кривой 0,793; 95% доверительный интервал 0.655 - 0.894.

ВЫВОДЫ

- 1) Эффективность первичной процедуры радиочастотной катетерной абляции кавотрикуспидального истмуса в лечении больных с типичным трепетанием предсердий составляет 90%. С применением первичной и повторной (в случаях восстановления проведения электрического импульса через кавотрикуспидальный перешеек) РЧА достигается абсолютный эффективный результат лечения этой формы аритмии.
- 2) После успешно проведенной РЧА КТИ у 60% больных, у которых типичное трепетание предсердий считалось единственной документированной аритмией, при длительном наблюдении впервые выявляется фибрилляция предсердий. Длительный (более 6 лет) анамнез гипертонической болезни является наиболее значимым фактором, предрасполагающим к появлению ФП у данной категории больных.
- 3) Важной электрофизиологической особенностью больных с ТТП, отличающих их от пациентов с «изолированной» ФП, является существенное замедление времени межпредсердного проведения импульса, что отражает

основное условие устойчивой циркуляции волны возбуждения по замкнутой цепи макро-reentry в миокарде предсердий.

4) У 72% больных с сочетанием ТТП и ФП после РЧА КТИ, проведенной с целью устранения ТТП, назначение антиаритмической лекарственной терапии приводит к достижению антиаритмического эффекта, при этом в 34% случаев рецидивы ФП отсутствуют, в 38% случаев наблюдается существенное уменьшение частоты повторения ФП, длительности пароксизмов и симптоматичности аритмии.

5) Длительность эффективного рефрактерного периода в области латерального отдела правого предсердия является важным электрофизиологическим признаком, позволяющим прогнозировать результат «гибридной терапии». Его укорочение ≤ 240 мс указывает на возможность достижения эффекта у больных с ТТП и ФП с чувствительностью = 81 % и специфичностью = 71 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным с ТТП рекомендуется проведение РЧА КТИ – метода, который является высокоэффективным и относительно безопасным при лечении этой формы аритмии.

У больных, у которых ТТП считалось «изолированной» аритмией, после проведенной РЧА КТИ сохраняется вероятность появления ФП. Она особенно высока при наличии длительного (более 6 лет) анамнеза гипертонической болезни. Этот факт необходимо учитывать при решении вопроса о необходимости назначения антиаритмической терапии и о сроках продолжения антикоагулянтной терапии у данной категории больных.

У больных с сочетанием ТТП и ФП после РЧА КТИ рекомендуется назначение антиаритмической лекарственной терапии в целях предупреждения рецидивов ФП. В качестве предиктора эффективности «гибридной терапии» целесообразно использовать показатель длительности эффективного рефрактерного периода латерального отдела правого предсердия, который может быть определен непосредственно перед выполнением РЧА КТИ.

Значение этого параметра менее или равное 240 мс указывает на перспективность назначения медикаментозной антиаритмической терапии при лечении данной категории больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) **Новиков П.С., Шлевков Н.Б., Певзнер А.В., и др.** Анализ предикторов фибрилляции предсердий у больных с “изолированным” типичным трепетанием предсердий после радиочастотной абляции кавотрикуспидального истмуса// В кн: XII международная конференция по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии “Кардиостим -2016”. Материалы конгресса. – Санкт-Петербург – 2016. - стр.138;
- 2) **Новиков П.С., Шлевков Н.Б., Певзнер А.В., и др.** Длительный анамнез гипертонической болезни, как фактор риска возникновения фибрилляции предсердий у больных с “изолированным” типичным трепетанием предсердий после радиочастотной абляции кавотрикуспидального истмуса// В кн: Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. – Екатеринбург – 2016. - стр.63;
- 3) **Новиков П.С., Шлевков Н.Б., Певзнер А.В., и др.** Частота возникновения и факторы риска развития фибрилляции предсердий после радиочастотной катетерной абляции кавотрикуспидального истмуса у больных с «изолированным» типичным трепетанием предсердий// Вестник аритмологии – 2016. - №84 – стр.5-11;
- 4) **Novikov PS, Pevzner AV, Shlevkov NB, et al.** Incidence and risk factors of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus catheter ablation in patients with “isolated” typical atrial flutter// Journal of arrhythmia – 2016. – Vol. 32, Issue S. Supplement. - P. Ex27-Ex46;
- 5) **Новиков П.С., Шлевков Н.Б., Певзнер А.В., и др.** Факторы риска фибрилляции предсердий у больных, перенесших радиочастотную абляцию кавотрикуспидального истмуса по поводу “изолированного” типичного трепетания предсердий// В кн: 5-ая Всероссийская конференция “Противоречия

современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы”. Материалы конгресса. - Самара – 2016. - стр. 58;

б) **Новиков П.С.**, Певзнер А.В., Шлевков Н.Б., и др. Факторы риска фибрилляции предсердий у больных, перенесших радиочастотную аблации кавотрикуспидального истмуса по поводу “изолированного” типичного трепетания предсердий// В кн: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященной 150-летию А.Ф.Самойлова: “Фундаментальная и клиническая электрофизиология сердца. Актуальные вопросы аритмологии”. Материалы конгресса - Казань – 2017. - стр.78;

7) **Новиков П.С.**, Певзнер А.В., Шлевков Н.Б., и др. Сравнительные результаты внутрисердечного электрофизиологического исследования у больных с типичным трепетанием предсердий и фибрилляцией предсердий// Российский кардиологический журнал. – 2017. - № 7 (147) - стр. 125-131;

8) **Novikov P**, Shlevkov N, Pevzner A, и др. Occurrence and determinants of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation in patients with “isolated” typical atrial flutter// EP Europace – 2017 - Vol. 19, Issue S. 3, P. 291;

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ:

ААП – антиаритмические препараты

ГБ – гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КТИ – кавотрикуспидальный истмус

КС – коронарный синус

ЛП – левое предсердие

ЛЖ – левый желудочек

ПП – правое предсердие

РЧА – радиочастотная аблация

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ТТГ – тиреотропный гормон

T₄ – свободный тироксин

ТТП – типичное трепетание предсердий

ФП – фибрилляция предсердий

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ЭРП – эффективный рефрактерный период

ЭХОКГ – эхокардиография

ЭФИ – внутрисердечное электрофизиологическое исследование