Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Новиков Иван Андреевич

“Факторы риска рецидива фибрилляции предсердий после катетерной баллонной криоаблации легочных вен”

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Майков Евгений Борисович

Москва, 2021 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ **4**

ВВЕДЕНИЕ **5**

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ **11**

1.1 Определение и классификация ФП 11

1.2 Эпидемиология 11

1.3 Факторы риска развития ФП 12

1.4 Роль автономной нервной системы сердца в патогенезе ФП 12

1.5 ВРС в клинической практике. 15

1.6 Методы профилактики осложнений и лечения ФП 18

1.7 Предикторы рецидивов ФП после КБА 28

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ **35**

2.1 Структура исследования. 35

2.2 Предоперационное обследование 37

2.3 Протокол операции КБА и послеоперационное наблюдение 39

2.4 Статистический анализ 41

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ **43**

3.1 Исследование факторов риска рецидива ФП после КБА 43

3.1.1 Клинико-инструментальные характеристики пациентов 43

3.1.2 Влияние метода доступа в ЛП на эффективность и безопасность КБА. 48

3.1.3 Анализ факторов риска рецидивов ФП 51

3.1.4 Оценка качества жизни и тяжести симптомов после КБА 55

3.2 Изучение ВРС у пациентов после КБА 57

3.2.1 Оценка динамики ВРС после выполнения КБА 57

3.2.2 Влияние изменения BPC на эффективность КБА. 63

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 70

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 79

ВЫВОДЫ 79

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 80

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 81

ПРИЛОЖЕНИЯ 108

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП - антиаритмический препарат

ГБ - гипертоническая болезнь

ИБС - Ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

КА - катетерная аблация

КБА- криобаллонная аблация

ЛВ - легочные вены

ЛП - левое предсердие

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НЖТ - наджелудочковая тахикардия

НС - нервная система

ПТ- предсердная тахикардия

РЧА - радиочастотная аблация

СД - сахарный диабет

СН - сердечная недостаточность

ТИА - транзиторная ишемическая атака

ФП- фибрилляция предсердий

ХМ-ЭКГ - холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭХО-КГ - эхокардиография

EHRA - шкала оценки симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий

HF – высокочастотный компонент спектра

LF - низкочастотный компонент спектра

SDNN - стандартное отклонение длительности RR интервалов

RMSSD — среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно действующим рекомендациям по катетерной аблации (КА) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) изоляция устьев легочных вен (ЛВ) является ключевым моментом интервенционного лечения этой аритмии [1]. Долгое время радиочастотная аблация (РЧА) оставалась единственной катетерной методикой, которая позволяла выполнять эндокардиальную изоляцию ЛВ.

Трудоемкость процесса, необходимость выполнения множественных точечных радиочастотных воздействий и возможные риски, связанные с этим, являются основными ограничениями метода. Попытки решить указанные выше проблемы, в конечном итоге, привели к созданию технологии криобаллонной аблации (КБА), позволяющей выполнять изоляцию каждой из ЛВ с помощью однократного («single shot») криовоздействия [2].

В настоящее время альтернативная технология КБА получила широкое распространение в практике в качестве метода интервенционного лечения ФП.

Однако использование технологии КБА может иметь и потенциальные ограничения у некоторых больных.

В ряде исследований было показано, что определенные варианты анатомии ЛВ могут ограничивать эффективность КБА. В работе *Kubala et al.* было обнаружено, что эффективность КБА снижается при наличии у пациента общего вестибюля левых ЛВ [3]. Напротив, в исследовании *Khoueiry et al.* было высказано предположение, что анатомия устьев ЛВ при проведении КБА не оказывает критического влияния на отдаленные результаты [4].

При анализе размеров левого предсердия (ЛП) в исследовании *Gerede et al.* большие размеры ЛП увеличивает риск рецидива ФП [5].

В работе *Irfan et al.* было продемонстрировано, что рецидив ФП в первые 3 месяца после КА являлся независимым фактором риска неэффективности вмешательства [6].

Анализ послеоперационной предсердной эктопической активности в исследовании *Coutiño et al.* продемонстрировал, что у пациентов с большим, чем 76 предсердных экстрасистол в сутки, к концу 3-х месячного периода, риск отдаленного рецидива ФП был выше, чем у пациентов с меньшим количеством. При этом размер ЛП не был предиктором неэффективности криоаблации [7].

В рамках мета-анализа 16 исследований были выделены 4 достоверных фактора рецидива ФП после КБА: ранний рецидив в первые 3 месяца (“слепой период”), увеличение размеров левого предсердия, продолжительность ФП до аблации и персистирующая форма ФП [8].

Другим потенциальным фактором, влияющим на эффективность КБА ,может быть активность парасимпатической нервной системы или дисбаланс между отделами автономной нервной системы. Это было показано в экспериментальных работах. Исследования в условиях клинической практики продемонстрировали противоречивые результаты.

В экспериментальных работах на животных было показано, что парасимпатические ганглии играют значительную роль в инициации пароксизма ФП. В исследовании *Pokushalov et al.* модификация парасимпатических ганглиев в дополнение к антральной РЧА ЛВ увеличивала эффективность процедуры по сравнению с РЧА ЛВ без дополнительного воздействия в области ганглионарных сплетений (77,5% и 42,5% соответственно, P=0,02)[9].

В работе *Oswald et al.* оценивались показатели вариабельности сердечного ритма (ВРС) в качестве маркера модификации парасимпатических ганглиев автономной нервной системы сердца после КБА ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП [10].

Эта работа продемонстрировала, что после выполнения КБА отмечалось снижение показателя SDNN (стандартное отклонение длительности RR интервалов), который косвенно отражает активность парасимпатического отдела автономной нервной системы сердца, однако этот эффект сохранялся лишь в течение 3х месяцев и не являлся предиктором отсутствия аритмии в дальнейшем. Исследование имеет один существенный недостаток. В этой работе криоаблация выполнялась с помощью баллонных катетеров 1-го поколения, которые, как было показано в дальнейшем, имеют меньшую площадь воздействия в антральном отделе по сравнению с катетерами 2-го поколения.

В другой работе *Kuyumcu et al.* исследовали степень изменения активности автономной нервной системы сердца путем оценки ВРС после выполнения КБА. В этой работе после 3х месяцев наблюдения у всех пациентов отмечалось значительное преобладание активности симпатической нервной системы (НС), однако это также не оказывало влияния на эффективность криоаблации [11].

При сравнении катетерных методик лечения ФП (как КБА, так и РЧА) в исследовании *Yanagisawa et al.* продемонстрировало, что снижение парасимпатической активности сохраняется на протяжении более 1 года, а более высокая парасимпатическая активность по сравнению с исходными показателями до аблации была связана с повышенным риском рецидива фибрилляции предсердий [12].

Кроме этого, по данным анализа литературы в настоящее время нет данных о влиянии доступа через открытое овальное окно на исходы КБА.

Актуальность и новизна планируемой работы определяется недостаточным исследованием влияния на эффективность КБА различных клинических и инструментальных показателей.

Цель исследования

Определить факторы риска рецидива ФП после КБА у больных с пароксизмальной ФП.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность КБА у пациентов с пароксизмальной формой ФП.
2. Изучить безопасность КБА с точки зрения развития интра- и послеоперационных осложнений.
3. Изучить прогностическое влияние на эффективность КБА различных клинико-инструментальных факторов.
4. Оценить динамику показателей ВРС (в течение 12 месяцев после вмешательства), отражающих изменения вагосимпатического баланса после КБА, и изучить состояние автономной нервной системы сердца как потенциального фактора, влияющего на эффективность КБА.
5. Изучить динамику выраженности симптомов ФП по модифицированной шкале EHRA (мEHRA) и качества жизни у пациентов после КБА.

Научная новизна

Впервые в проспективном исследовании проведена оценка изменений ВРС после КБА в течение 12 месяцев и влияния этих изменений на эффективность КБА.

Впервые проведено сравнение частоты рецидивов ФП в зависимости от метода доступа в ЛП (с помощью транссептальной пункции или через открытое овальное окно).

Выявлены предикторы рецидива ФП, которые позволяют отнести пациентов к высокому риска неэффективности КБА.

Практическая значимость результатов исследования

По результатам исследования получены данные о достоверных предикторах неэффективности КБА, что позволяет выявить группы пациентов, которым при

наличии симптомных рецидивов возможно выполнение повторного вмешательства в более ранние сроки. Также, на основании полученных результатов сформулированы практические рекомендации по выбору метода оптимального доступа в ЛП, что позволяет снизить потенциальное количество осложнений, связанных с выполнением транссептальной пункции.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Криобаллонная аблация является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, достоверно улучшающим качество жизни пациентов.
2. Общий вестибюль легочных вен, большее количество неэффективных антиаритмических средств до аблации и ранний рецидив в первые 3 месяца после вмешательства являются факторами риска рецидива ФП после КБА.
3. Выполнение доступа в левое предсердие через открытое овальное окно не снижает эффективность КБА в отдаленном периоде.
4. КБА приводит к значимому и длительному изменению вагосимпатического баланса автономной нервной системы сердца.

Достоверность научных положений и выводов

С учетом проведенного анализа научной литературы, использование соответствующих задачам исследования методов статистического анализа, достаточный объем выборки пациентов, а также логичность выводов, сформулированных по данным проведенной работы - все это подтверждает достоверность полученных результатов исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 263 публикации отечественных и зарубежных авторов. Работа содержит 9 таблиц и 15 рисунков.

Личный вклад автора

При определении темы работы, выборе задач, формировании дизайна исследования, обзоре литературных данных, а также реализации всех этапов исследования вклад автора был определяющим. Автором самостоятельно осуществлял ведение пациентов, сбор и контроль соответствия полученных данных, а также наблюдение за пациентами. В последующем автором самостоятельно проводился статистический анализ и интерпретация полученных данных, что в результате было изложено в статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, и в тексте диссертационной работы. Соответственно, вклад автора является определяющим на всем протяжении исследования.

Внедрение

Полученные результаты внедрены в научную и клиническую практику Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения РФ.

Степень достоверности и апробация результатов

Всего по теме работы опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи, опубликованные в изданиях, входящих в перечень российских рецензируемых научных журналов. Материалы диссертации были представлены на Cardiostim 2018 (15-18 февраля 2018, Санкт-Петербург) и Cardiostim 2020 (27-29 февраля 2020 года, Санкт-Петербург), Всероссийском научно-образовательном форуму с международным участием "Кардиология XXI века: альянсы и потенциал" (Томск, 25-27 апреля, 2018 г), EHRA Congress 2019 (17-19 марта, 2019 Лиссабон, Португалия), IX Всероссийском съезде аритмологов «Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям» (20-22 мая, 2021 Санкт-Петербург), Российском национальном конгрессе кардиологов 2021 (21-23 октября, 2021, Санкт-Петербург).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение и классификация ФП

Фибрилляция предсердий (ФП) - наджелудочковая тахиаритмия (НЖТ), которая характеризуется: 1) хаотической предсердной электрической активностью с частотой 350-700 в минуту; 2) отсутствием Р-волны на ЭКГ; 3) как правило, нерегулярным ритмом желудочков [13].

По клиническому течению и длительности выделяют несколько форм: 1) **Впервые диагностированная** - ФП, которая не была ранее диагностирована; 2) **Пароксизмальная** - аритмия, которая купировалась (самостоятельно или путем кардиоверсии) в течение 7 дней; 3) **Персистирующая** - форма, при которой эпизоды ФП длятся более 7 суток, купируются самостоятельно или после выполнения кардиоверсии; 4) **Длительно персистирующая** - ФП, которая сохраняется более 1 года в случае выбора тактики контроля ритма; 5) **Постоянная** - в случае, когда пациент и врач принимают решение о выборе тактики контроля частоты без попыток выполнения восстановления ритма в дальнейшем [1,13].

1.2 Эпидемиология

ФП является самым распространенным устойчивым нарушением сердечного ритма в мире. Согласно наиболее актуальным данным ФП встречается у 2-4% населения [14]. Основной мировой тенденцией в настоящее время является старение населения и увеличение количества долгожителей [15]. С возрастом распространенность ФП растет и достигает пика в возрастной группе старше 80 лет (13.6%) [16]. Предполагается, что к 2050 году количество пациентов с ФП увеличится более чем в 2 раза [17]. По данным российского исследования РЕКВАЗА наличие ФП увеличивает риск госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями практически в 2,5 раза [18]. Это вносит огромный

экономический вклад. Так, в Великобритании затраты на лечение пациентов с ФП составляют 1% от всех средств, которые выделяются в сфере здравоохранения [19].

1.3 Факторы риска развития ФП

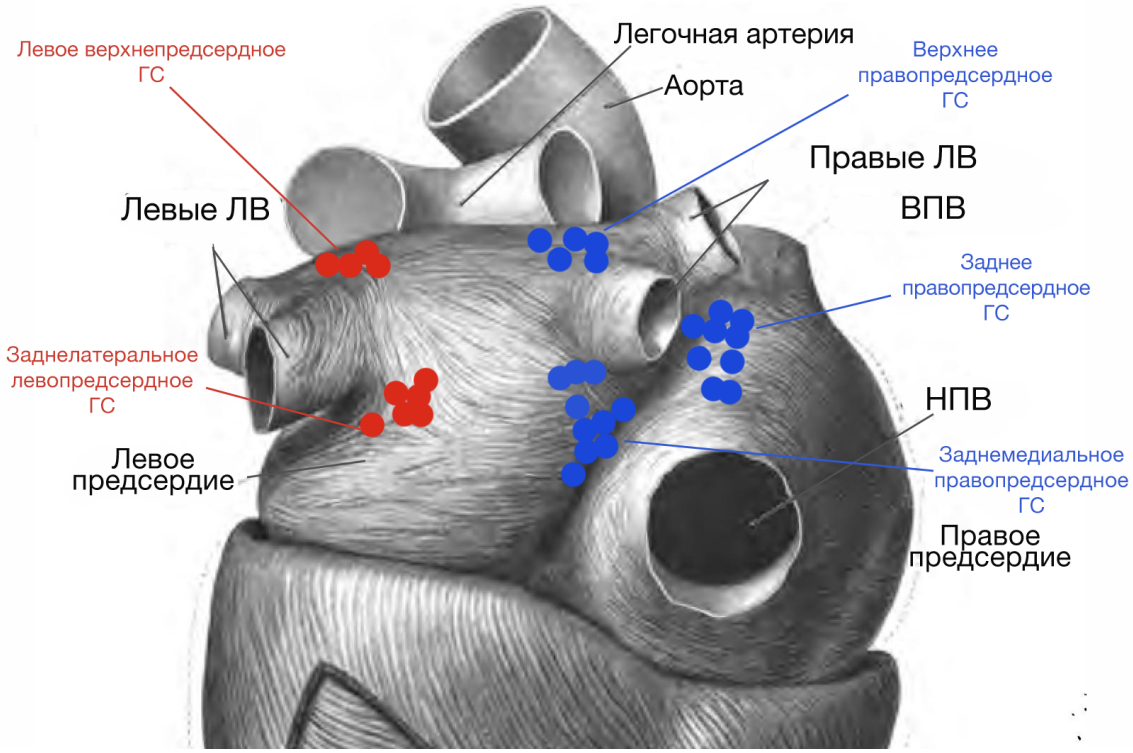
ФП встречается как у пациентов с сопутствующей соматической патологией (сердечно-сосудистые, эндокринные, инфекционные заболевания, заболевания легких), так и у пациентов без явных клинических признаков каких-либо заболеваний [20]. Зачастую у каждого отдельного пациента трудно оценить вклад тех или иных факторов риска, но крупные эпидемиологические исследования позволяют выделить наиболее значимые из них. К социально-демографическим факторам риска относят мужской пол, возраст, курение, гиподинамию и ожирение, а также потребление алкоголя [21–26]. Кроме этого, патогенетический вклад в развитие ФП могут вносить такие заболевания, как гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), поражение клапанного аппарата, гипертрофическая кардиомиопатия [27–32]. По данным анализа регистра GLORIA AF в Российской популяции у пациентов с ФП чаще всего встречалась ГБ - 93,6%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - 56,4% и ИБС - 37,4%. При этом больше половины (54%) пациентов имели пароксизмальную ФП, почти треть пациентов (30,2%) - персистирующую, остальные - постоянную ФП (15,8%). Стоит отметить, что бессимптомное течение аритмии отмечалось у 14,1% пациентов [33]. Также в патогенезе ФП важную роль может играть вегетативная регуляция сердца или дисбаланс между ее отделами [34–37].

1.4 Роль автономной нервной системы сердца в патогенезе ФП

В норме регуляция сердца осуществляется как парасимпатической, так и симпатической НС [38]. Симпатическая НС берет свое начало в боковых рогах спинного мозга, далее через симпатические стволы нервные окончания идут к сердцу, где они распределяются по предсердиям и желудочкам. Парасимпатические нервы берут свое начало в центральных ядрах головного мозга и далее по волокнам

блуждающего нерва достигают парасимпатических ганглиев, которые расположены в основном в области предсердий (Рис. 1) [39]. В толще эпикардиальной жировой ткани располагаются нервные волокна и группы парасимпатических ганглиев, наибольшее количество которых находятся в левом предсердии, а также в пространстве между левым и правым предсердиями. [40]

Рисунок 1. Расположение парасимпатических ганглионарных сплетений. (Адаптировано из J.Sobotta Atlas and text-book of human anatomy [41]).



Эти два отдела имеют важное регуляторное влияние на процессы возбуждения и проведения в предсердиях. Физиологическая активация симпатической НС происходит в условиях стресса (физического или эмоционального) и реализуется путем положительного инотропного (увеличение сократимости), хронотропного (увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)), дромотропного (улучшение проведения) и батмотропного (увеличение возбудимости) эффектов. Эти влияния опосредуются преимущественно через бета-

1 и, в меньшей степени, бета-2 адренорецепторы, что приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция за счет активации аденилатциклазы и продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Активация парасимпатической НС приводит к противоположным эффектам (за исключением влияния на сократимость) [42]. Это реализуется за счет основного медиатора - ацетилхолина через мускариновые рецепторы (M_2-рецепторы). Активация M_2-рецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы, что в свою очередь приводит к снижению концентрации цАМФ и внутриклеточного кальция [43,44].

Исторически автономная нервная система сердца рассматривали в качестве одной из причин возникновения ФП. Для проверки этой гипотезы использовались модели, в которых ФП воспроизводилась с помощью длительной стимуляции и последующей оценки нейронного ремоделирования, которое отражалось в изменении соотношения между парасимпатическими и симпатическими волокнами, а также активности различных отделов автономной нервной системы сердца. В работе *Chang et al.* длительная правопредсердная стимуляция приводила к возникновению ФП у собак. При этом авторы обнаружили, что после прекращения стимуляции отмечалось увеличение активности симпатической НС, а также увеличивалась плотность иннервации по данным иммуногистохимического анализа [45]. Как демонстрируют гистологические исследования, адренергические и холинергические нервные окончания находятся в достаточно близком контакте [46]. Кроме изолированной симпатической активности причиной ФП может стать дисбаланс или одновременная активация обоих отделов автономной нервной системы сердца. Аблация симпатических ганглиев и левой верхней сердечной ветви блуждающего нерва приводила к отсутствию пароксизмов ФП или предсердных тахикардий (ПТ), что указывает на наличие связи между активностью автономной нервной системы сердца и предсердными тахиаритмиями [47]. Кроме этого, в исследованиях было продемонстрировано, что повышенная активность парасимпатических ганглиев в области ЛВ и связки Маршала играет важную роль в инициации ФП [46,48].

Одной из причин, по которой повышенная активность или дисбаланс автономной нервной системы сердца приводит к инициации ФП, может быть способность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной НС влиять на электрические процессы в кардиомиоцитах. Холинергическая стимуляция приводит к уменьшению рефрактерных периодов при одновременном увеличении дисперсии скорости проведения в предсердиях, что увеличивает риск возникновения ФП [49]. Это обусловлено увеличением активности ацетилхолин-чувствительных калиевых каналов (I_{kach}), представленных только в кардиомиоцитах предсердий [50]. Немаловажную роль в возникновении ФП может играть как активация симпатической, так и дисбаланс между двумя отделами вегетативной иннервации сердца. Кроме I_{kach}, ФП может вызывать нарушение работы медленных кальциевых каналов L типа (I_{CaL}), медленно активируемых калиевых каналов (I_{ks}), и каналов входящего калиевого тока (I_{k1}), которые регулируются адренергическими медиаторами [51–53]. Изменение активности этих каналов приводит к возникновению триггерной активности в виде ранних постдеполяризаций и, как следствие, к индукции ФП [54]. Все это может объяснять патогенез некоторых форм ФП. Так, у атлетов нередко ФП возникает после интенсивной физической нагрузки. Напротив, хорошо известна категория пациентов с исключительно ночными пароксизмами ФП [55–57].

1.5 ВРС в клинической практике.

Исследование ВРС проводится на основе анализа R-R интервалов, из которых главными методами являются временной (time-domain) и спектральный (frequency domain). Временной анализ основан на вычислении средней величины R-R интервалов или его стандартному отклонению. К показателям временного анализа относятся такие параметры, как SDNN (стандартное отклонение длительности синусовых RR интервалов), RMSSD — среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов, SDNNi — средняя всех стандартных отклонений всех нормальных интервалов R-R для всех

5-минутных сегментов записи за все время наблюдения; pNN50 — процент соседних интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мсек [58]. Эти показатели используют для оценки парасимпатической активности, однако наиболее чувствительным из них считается показатель RMSSD, так как он является менее чувствителен к частоте респираторных циклов [59].

Исследование ВРС у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда продемонстрировало, что снижение показателя SDNN связано с увеличением смертности [60,61]. Повышение смертности связывали с дисфункцией автономной иннервации, которая могла повышать риск развития фатальных желудочковых нарушений ритма в данной группе пациентов. Однако в дальнейшем крупное исследование с использованием больших данных продемонстрировало, что большой вклад в величину показателя SDNN вносит величина дневной физической активности [62]. Что может объяснять более высокую смертность у пациентов после инфаркта миокарда низкой физической активностью, что и отражало снижение показателя SDNN.

У пациентов с ФП отмечается более низкие значения временных параметров ВРС (SDNN, pNN50, RMSSD) по сравнению с пациентами без ФП [63]. Анализ эхокардиографических параметров продемонстрировал, что снижение параметров ВРС (в частности RMSSD) коррелировал с увеличением размеров ЛП [63,64].

Другим немаловажным инструментом оценки ВРС является анализ спектральных показателей. К ним относятся ln HF (высокочастотный компонент спектра), ln LF (низкочастотный компонент спектра) и LF/HF (отношение высокочастотного к низкочастотному компоненту спектра). Эти показатели получаются в результате разделения R-R интервалов на спектры различной плотности. Для этого, как правило, используются пятиминутные временные отрезки. Отрезным значением, которое разделяет высоко- и низкочастотный компоненты спектра является 0,15 Гц. Это значение было получено в результате экспериментальных работ, посвященных анализу синусового ритма в ответ на стимуляция парасимпатической или симпатической НС [65,66]. По данным

различных исследований было продемонстрировано, что высокочастотный компонент отражает активность парасимпатической НС и кроме этого, зависит от частоты дыхательных циклов, что также связано с активностью парасимпатического компонента вегетативной НС в разные фазы дыхания [67]. Связь высокочастотного компонента с парасимпатической НС была доказана экспериментальными работами, в которых выполнялась парасимпатическая денервация, после которой отмечалось исчезновение осцилляций высокочастотного спектра [68]. Наибольшую корреляцию HF имеет с показателем RMSSD [69]. Низкочастотный компонент спектра (LF) исторически рассматривался в качестве маркера симпатической активности, однако это не нашло подтверждения в последующих исследованиях. Так, выполнение парасимпатической денервации синусового узла у собак приводило к значимому снижению показателя LF [70]. Поэтому в настоящее время нет убедительных доказательств связи низкочастотного компонента с активностью симпатической НС. Показатель LF/HF также не стоит рассматривать в качестве маркера преобладания одного из отделов вегетативной нервной системы, так как исследование продемонстрировало, что в данном случае низкочастотный компонент отражает активность барорефлекса, а не симпатической НС [71]. Кроме этого, работы по оценке этих показателей при подъеме или повороте в ходе тилт-теста демонстрируют, что динамика показателя LF/HF происходит в основном за счет HF компонента [72]. Исследование среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией продемонстрировало значительное снижение всех показателей ВРС по сравнению со здоровыми добровольцами, а показатель LF имел значимую предсказательную способность в развитии синкопальных состояний в данной группе пациентов. Кроме этого, анализ ВРС имел низкую предсказательную способность возникновения ФП при проспективном наблюдении [73].

Динамика показателей ВРС и влияние этих параметров на исходы КА у пациентов с ФП будут рассмотрены в следующих разделах.

1.6 Методы профилактики осложнений и лечения ФП

По данным Фремингемского исследования ФП является независимым фактором, который увеличивает риск смерти почти в 2 раза у женщин и в 1.5 раза у мужчин [74]. Данные того же исследования продемонстрировали, что неклапанная ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5 раз, что значимо влияет на смертность пациентов, так как они характеризуются острым течением и частыми рецидивами [75–77]. Для оценки риска тромбоэмболических осложнений в настоящее время применяется шкала CHADS2-VASc [78]. Основным методом профилактики тромбоэмболических осложнений является применение пероральной антикоагулянтной терапии. Решение о назначении антикоагулянтной терапии принимается исходя из суммарного количества баллов по шкале CHADS2-VASc у пациентов с ФП вне зависимости от формы (пароксизмальная, персистирующая или постоянная)[79]. Одним из первых препаратов, используемых с этой целью, был варфарин, применение которого позволило снизить риск ишемического инсульта на 62% [80–82]. В настоящее время широкое применение получили прямые оральные антикоагулянты [83]. Эти препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность в профилактике тромбоэмболических осложнений по сравнению с варфарином, при этом риск геморрагических осложнений был достоверно ниже [84–88].

Кроме этого, ФП является фактором риска развития ХСН, что также влияет на прогноз пациентов [89–91]. По данным крупного международного регистра частота встречаемости ХСН при пароксизмальной ФП составила 33%, в группе пациентов с персистирующей и постоянной формой отмечалось увеличение до 44% и 56% соответственно [92]. Рецидивирующее течение ФП приводит к значимому увеличению частоты госпитализаций (37.5% против 17.5% у пациентов без ФП) [93]. По данным крупного регистра 14% от всех госпитализаций происходят в связи с рецидивами ФП [94].

Другой немаловажной проблемой является значимое ухудшение качества жизни пациентов. По данным исследований более чем у 60% пациентов отмечается

снижение качества жизни [95–97]. Кроме снижения толерантности к физическим нагрузкам это приводит к более частому развитию тревожных или депрессивных расстройств [98,99]. Для оценки качества жизни у пациентов с ФП валидированы различные инструменты, в частности, опросники SF-36, SF-12, EuroQoL и AFEQT [100–106]. Эти инструменты были валидированы для пациентов с ФП и включают оценку как физического, так и ментального здоровья. Для оценки выраженности симптомов ФП используют шкалу EHRA или ее модификацию [107,108]. Шкала EHRA подразумевала разделение на симптомы от I (бессимптомное течение) до IV класса (инвалидизирующие симптомы). Модифицированная шкала подразумевает разделение II класса на подклассы IIa и IIb, что значительно более точно коррелирует с изменением качества жизни пациентов.

Также имеются данные о том, что ФП повышает риск развития деменции не только у пожилых, но и у молодых пациентов [109–111]. Применение антикоагулянтов позволяет снизить риск развития деменции. При этом стоит отметить, что применение прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином, связано с меньшим риском снижения когнитивных функций [112,113].

Кроме антикоагулянтной терапии улучшение исходов по некоторым показателям удалось достичь за счет применения тактики контроля частоты или тактики контроля ритма. Тактика контроля частоты подразумевает использование ритмурежающей терапии (бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, дигоксина), тактика контроля ритма включает в себя выполнение кардиоверсии, использование ААП I и III классов или выполнение катетерной аблации (КА). В каждом случае решение о выборе метода принимается на индивидуальной основе.

Тактика контроля частоты подразумевает достижение целевых значений частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижения симптомов ФП и улучшения качества жизни [114]. Для этой цели используются препараты, замедляющие атриовентрикулярное (АВ) проведение. К ним относятся бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (верапамил/дилтиазем), дигоксин и, в редких случаях, в качестве последней линии может использоваться амиодарон [115–118].

По данным крупного исследования, где проводилось сравнение исходов между пациентами, у которых применялась тактика контроля частоты, с теми, у кого была выбрана тактика раннего контроля ритма, последняя продемонстрировала более значимое улучшение исходов [119]. Исследование, проведенное у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса, в котором сравнивались исходы между пациентами, разделенными на группы контроля ритма и контроля частоты, не продемонстрировало значимых различий [120]. В другой работе, проведенной среди пациентов старше 65 лет с ХСН с сохранной фракцией выброса, было продемонстрировано, что тактика контроля ритма значимо снижает риск смерти (ОР 0.86; 95% ДИ, 0.75–0.98; P=0.02) [121].

Тактика контроля ритма включает в себя восстановление и удержание синусового ритма [122]. Восстановление синусового ритма возможно путем электрической кардиоверсии (ЭИТ), этот метод актуален у гемодинамически нестабильных пациентов или пациентов, у которых медикаментозная кардиоверсия оказалась неэффективна [122,123]. Кроме этого, возможно выполнение медикаментозной кардиоверсии. Длительное время для ее выполнения использовались лишь пропафенон (по принципу “таблетка в кармане” или для внутривенного введения (в/в) и амиодарон (в/в) с относительно невысокой эффективностью [124]. За последние годы появились препараты, которые обладают более высокой эффективностью восстановления синусового ритма. В странах Европейского союза таким препаратом стал вернакалант, зарегистрированный для применения у пациентов с пароксизмальной ФП [125]. Эффективность по данным различных исследований составляет от 45.7% до 76% [126–128]. В Российской Федерации таким препаратом стал ниферидил (торговое наименование “Рефралон”) [129]. Однако, в отличие от вернакаланта, ниферидил позволяет с высокой эффективностью восстанавливать синусовый ритм у пациентов с персистирующей ФП даже в тех случаях, когда ЭИТ оказалась неэффективна [130,131].

Для длительной профилактики рецидивов ФП в Российской Федерации используются ААП I и III классов: пропафенон, лаппаконитина гидробромид, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин, соталол и амиодарон [132–137].

Другим методом лечения в рамках контроля ритма выступает КА. Этот метод, в отличие от операций по типу “Лабиринт”, является малоинвазивным методом лечения [138]. Для выполнения эндокардиальной аблации используется сосудистый доступ, при эпикардиальной аблации чаще всего используется субксифоидальный доступ [139].

После публикации работы группой ученых во главе с *M. Haïssaguerre*, в которой они продемонстрировали, что основным триггером пароксизмов ФП является патологическая активность из ЛВ, эндокардиальная КА при ФП становится реальной альтернативой медикаментозному лечению ФП [140]. Первой методикой, получившей широкое применение для лечения как ФП, так и других аритмий, была радиочастотная КА [141]. Ранние работы подразумевали выполнение элиминации источников (фокусная аблация) или выполнение сегментарной изоляции ЛВ. Однако такой подход имел несколько недостатков: невысокая эффективность, большая продолжительность процедуры вследствие длительного картирования эктопических очагов и частое возникновение стенозов ЛВ при воздействиях внутри вены [142–144]. *Pappone et al.* была предложена циркулярная изоляция, при которой воздействия выполнялись по всей окружности антральной части ЛВ, что позволило снизить частоту осложнений и увеличить эффективность аблации (до 85% при пароксизмальной ФП) [145].

Следующим этапом развития методов КА стало появление технологии КБА. Данная методика была внедрена в клиническую практику в 2010 году. Технология криоаблации подразумевает использование хладагента (оксида азота), который охлаждает поверхность баллона для создания циркулярного повреждения в антральной части ЛП, прилегающей к легочным венам. Данная технология относится к типу “single-shot”, при которых достижение изоляции ЛВ возможно

после однократного воздействия в антральной части каждой из вен [2]. Первая модель имела 4 охлаждающих порта, что приводило к неравномерному охлаждению. В связи с чем была создана модификация второго поколения баллонных катетеров, в которых имеется уже 8 портов. Это способствовало более равномерному охлаждению, в том числе и дистальных отделов устьев ЛВ. Также это позволило снизить количество и продолжительность аппликации: 2 аппликации по 300 секунд для катетеров первого поколения против однократной аппликации продолжительностью 240 или даже 120 сек при использовании баллонных катетеров второго поколения [146,147].

Использование катетеров второго поколения имело преимущество как по эффективности, так и по уменьшению суммарного времени процедуры и флюороскопии [148]. В настоящее время зарегистрировано третье поколение баллонных катетеров, позволяющих регистрировать проксимальные сигналы ЛВ, что, в свою очередь, увеличивает вероятность регистрации изоляции в режиме реального времени (Time-to-isolation; TTI) [149–151].

Ряд исследований были посвящены изучению сравнительной эффективности РЧА и КБА. Первым из них стало исследование FREEZE AF, которое продемонстрировало, что КБА не уступало в эффективности РЧА (73,6% и 70,7% соответственно) [152]. В последующем эти результаты были подтверждены в крупном рандомизированном исследовании FIRE and ICE [153].

Стоит отметить, что в большинстве работ под эффективностью принято считать отсутствие рецидивов ФП зафиксированных с помощью различных методов регистрации ЭКГ (ЭКГ в 12 отведениях, суточного мониторирования ЭКГ или с помощью методов длительного мониторирования ЭКГ) за пределами первых трех месяцев после аблации (“слепой” период). В последнее время внимание исследователей обращено к т.н. бремени фибрилляции (суммарной продолжительности фибрилляции предсердий за определенный период времени), который обычно анализируется с помощью петлевых регистраторов ЭКГ.

Основными осложнениями, которые встречаются после выполнении КБА, являются тампонада сердца, тромбоэмболические осложнения, предсердно-пищеводная фистула, парез диафрагмального нерва и осложнения в месте пункции (венозные тромбозы, гематомы, артерио-венозные фистулы).

Такое грозное осложнение, как предсердно-пищеводная фистула благодаря развитию технологий и модификации протоколов криоаблации, встречается в настоящее время достаточно редко (0,00396%) [154]. Одним из наиболее частых и специфичных для КБА осложнений по данным различных работ является парез диафрагмального нерва. Данное осложнение встречается в 6,2-10,8% случаев [155,156]. Из них большинство случаев носит транзиторный характер и полностью разрешается к концу госпитализации.

Осложнения в месте пункции, такие как венозные тромбозы, гематомы или артерио-венозные соустья по данным различных работ встречаются в 1.3- 2.0% [150,157].

Исследования, которые сравнивали безопасность КБА и РЧА, продемонстрировали большее количество осложнений в месте доступа, а также увеличение частоты выпотов в полость перикарда и тампонады сердца в группе радиочастотной изоляции. Частота этого осложнения в группе криоаблации составляет 0,45%. Между тем, в группе КБА отмечалось большее количество парезов диафрагмального нерва, при этом общее число осложнений между методиками не отличалось [8,158].

Стоит также отметить более короткую кривую обучения технике КБА. У врачей, которые выполняли сопоставимое или меньшее количество процедур КБА, встречалось меньшее количество осложнений по сравнению со специалистами, которые выполняли радиочастотную изоляцию ЛВ [159].

Также проводились сравнительные исследования эффективности КБА и антиаритмической терапии. КБА показала значительно большую эффективность, что делает ее более предпочтительным методом лечения ФП [160,161].

Можно выделить несколько групп пациентов, у которых выполнение катетерного вмешательства имеет значимое преимущество перед медикаментозной терапией: молодые пациенты без значимых сопутствующих заболеваний и пациенты с ХСН, у которых назначение ААП зачастую невозможно из-за противопоказаний.

Проведенное исследование CASTLE-AF, в котором оценивалась эффективность КА по сравнению с медикаментозной терапией (контроль ритма и контроль частоты) у пациентов с СН. В группе медикаментозной терапии исходы были достоверно хуже как в отношении первичной композитной точки (смерть от всех причин или госпитализация вследствие СН), так и в отношении частоты повторных госпитализаций [162]. Это нашло отражение в последних рекомендациях по лечению пациентов с ФП, в которых КА имеет первый класс показаний у пациентов с ФП и сопутствующей ХСН со сниженной фракцией выброса [1].

Работы, посвященные изучению КА у молодых пациентов, продемонстрировали высокую эффективность вмешательства в этой подгруппе. По результатам почти пятилетнего наблюдения эффективность КА среди 78 пациентов (медиана возраста пациентов 31 год) составила 84% [163].

Симптомные рецидивы ФП после КБА часто требуют повторного катетерного вмешательства. По данным анализа исходов пациентов, которым была выполнена повторная аблация в рамках исследования FIRE and ICE, восстановление проведения между ЛВ и ЛП чаще отмечалось у пациентов в группе РЧА [164]. Так как восстановление проведения между ЛВ и ЛП чаще определяется в одной или нескольких венах, часто требуется одновременное устранение других предсердных тахиаритмий (атипичного ТП или ПТ), предпочтительным методом повторного вмешательства является РЧА [165]. Это было подтверждено в небольшом исследовании *Pokushalov et al.*, где в качестве повторного катетерного вмешательства проводилось сравнение КБА и РЧА. По данным этой работы успешная изоляция ЛВ, в которых отмечалось восстановление проведения, было

чаще достигнуто в группе РЧА (100% против 88%), а частота рецидивов после повторного вмешательства была значимо выше в группе КБА (59% против 38%) [166]. При этом, как демонстрируют результаты мета-анализа, эффективность после повторной КА дополнительно увеличивается в среднем на 26,7% (с 53,1% до 79,8%) [167].

Теоретические основы патогенеза ФП, а именно изучение электрофизиологических свойств аритмии: распространение волн фибрилляции, изучение роторной активности или механизмов микрореентри, стали основной для разработки дополнительных методик, которые потенциально могли бы увеличить эффективность КА у пациентов с ФП.

Было продемонстрировано, что выполнение линейной аблации в области крыши ЛП не улучшает исходы катетерного вмешательства у пациентов с пароксизмальной ФП. Кроме этого, у пациентов с линейной аблацией в области крыши ЛП после вмешательства чаще встречалось левопредсердное ТП [168].

Дополнительным источником ФП могут быть так называемые триггеры вне ЛВ. К ним могут быть отнесены участки эктопической активности, расположенные в области задней стенки ЛП, ушка ЛП, верхней полой вены и коронарного синуса [169–171].

Изоляция задней стенки ЛП является перспективной методикой, которая позволяет элиминировать эти триггеры. Данная методика может быть выполнена как с помощью РЧ-воздействий, так и с использованием КБА [172,173]. При КБА изоляция задней стенки ЛП осуществляется путем последовательного нанесения криовоздействий, что приводит к созданию зоны фиброза на всем протяжении задней стенки. Однако результаты исследований у пациентов с пароксизмальной ФП не продемонстрировали улучшение исходов по сравнению со стандартным протоколом изоляции ЛВ. В связи с чем у пациентов с пароксизмальной ФП пациентов выполнение изоляции задней стенки ЛВ в качестве первичной стратегии не рекомендовано [174,175]. При этом у пациентов с персистирующей ФП выполнение изоляции задней стенки значимо повышало эффективность

вмешательства. В связи с чем у пациентом с персистирующей ФП выполнение изоляции задней стенки ЛП в текущих рекомендациях имеет класс рекомендаций IIb[175].

Выявление триггеров в верхней полой вене, коронарном синусе или ушке ЛП осуществляется с помощью панорамного картирования (с использованием большого количества электродов, которые расположены в области основных триггеров) в комбинации с провокационными фармакологическими пробами (изопротеренол или аденозин) [176].

Другим потенциальным субстратом для аблации могут быть участки ЛП с фракционированными электрограммами. Эти участки отражают гетерогенность проведения в ЛП и могут участвовать в поддержании аритмии [177]. Но данная гипотеза пока не находит подтверждения в клинической практике. Мета-анализ исследований, в которых изучалась эффективность аблации фракционированных электрограмм у пациентов с пароксизмальной ФП, не продемонстрировал улучшение эффективности по сравнению со стандартным протоколом изоляции ЛВ [178].

При анализе пространственно-временных параметров распространения фибрилляторных волн в миокарде предсердий с помощью бесконтактного картирования было высказано предположение о наличии участков активности, которые в последующем были названы роторами. По данным работ, посвященных этой теме, роторная активность характеризуется наличием центра ротации, который имеет относительно стабильное расположение [179]. Регистрация роторной активности может быть выполнена с помощью 64-полюсного баскет катетера, FIRM протокола (Focal Impulse and Rotor Modulation, FIRM) или с помощью неинвазивного поверхностного картирования [180–182]. Несмотря на многообещающие результаты более ранних работ, в дальнейшем исследования не продемонстрировали улучшение исходов [183]. Это может быть связано с тем, что наиболее стабильные участки распространения фибрилляторных волн по механизму являются микро-реентри (или драйверы), а центр роторной активности

не является, критическим истмусом [184]. В основе формирования микро-реентри лежит наличие фиброзной ткани, как это было продемонстрировано в работе *Hansen et al.* Кроме этого выявление критических участков микрореентри является оператор-зависимым методом, а FIRM протокол не стандартизован. В связи с чем использование алгоритмов машинного обучения может позволить улучшить и автоматизировать процесс интерпретации данных мультиэлектродного картирования [185].

Использование неинвазивного картирования также имеет ряд ограничений, в частности эпикардиальная регистрация сигналов предсердий, регистрация электрических сигналов тканей грудной клетки. Все эти недостатки пока не позволяют аблации роторной активности стать общепризнанным методом лечения пациентов с ФП [175].

Как было отмечено ранее, дисбаланс вегетативной НС, а также изменение рефрактерности предсердий может быть причиной триггерной активности и, как следствие, инициации ФП. Воздействие на основные звенья автономной НС является одним из перспективных методов лечения пациентов с ФП. Одним из направлений является изучение влияния денервации почечных артерий [54,186]. В рандомизированном клиническом исследовании *Chen et al.* оценивалась эффективность изоляции ЛВ в комбинации с денервацией почечных артерий у пациентов с пароксизмальной ФП и артериальной гипертензией, резистентной как минимум к 1 гипотензивному препарату. По данным этой работы комбинированная стратегия (изоляция ЛВ+ денервация почечных артерий) имела значительно более высокую эффективность как в отношении снижения артериального давления (АД), так и профилактики рецидивов ФП [187]. Схожие результаты были получены в исследовании ERADICATE-AF, в которое также включались пациенты с пароксизмальной ФП и артериальной гипертензией, рефрактерной, как минимум, к одному гипотензивному препарату [187].

Другим перспективным направлением является воздействие непосредственно на различные отделы автономной нервной системы сердца

(парасимпатические ганглии, симпатические волокна, расположенные в толще тканей сердца). Определение локализации ганглиев возможно с помощью стимуляции или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с фармпрепаратом метайодбензилгуанидином (123I-МИБГ) [9,188,189]. Исследования, в которых оценивалась эффективность этой методики, продемонстрировали противоречивые результаты. После выполнения РЧ-воздействий в области нервных ганглиев (без выполнения полноценной изоляции ЛВ) эффективность вмешательства составила 77.5% [9]. Сравнение эффективности комбинированной терапии (изоляция ЛВ+аблация ганглиев) продемонстрировало более высокую эффективность по сравнению со стандартным протоколом изоляции ЛВ (74% против 56%, p=0,004). Оценка эффективности в этом исследовании осуществлялась с помощью имплантированных устройств длительной записи ЭКГ, что может объяснять снижение эффективности в группе изоляции ЛВ без воздействия в области ганглиев [190]. Кроме этого, по данным исследований среди пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП дополнительные воздействия в области ганглионарных сплетений позволяли увеличить эффективность катетерного вмешательства до 49% против 34% [191]. Эти результаты продемонстрировали, что воздействие на автономную нервную систему сердца может улучшить исходы катетерных вмешательств у пациентов с пароксизмальной ФП.

1.7 Предикторы рецидивов ФП после КБА

Несмотря на высокую эффективность катетерных методов лечения ФП она не достигает 100%, а варьирует от 64.5 до 87% [153,192–194]. Поэтому поиск предикторов рецидива после КБА является важной задачей, решение которой позволит значительно улучшить отбор пациентов и, как следствие, результаты лечения.

Сейчас все большую актуальность в исследованиях приобретает выбор метода оценки эффективности катетерного вмешательства. Более доступными методами оценки эффективности являются опрос пациентов, суточное

мониторирование ЭКГ [195]. Такой подход имеет существенный недостаток при редких, малосимптомных или бессимптомных пароксизмах, что может значимо влиять на оценку эффективности методики. Этих недостатков можно избежать при использовании устройств длительной регистрации ЭКГ [196]. К ним относятся петлевые регистраторы, устройства удаленного мониторинга (имплантируемые или носимые) [197,198]. Кроме этого, все большую актуальность получают носимые устройства (“умные” часы) с возможностью записи ЭКГ. Их алгоритмы обладают достаточно высокой точностью определения ФП при относительно невысокой стоимости, что позволяет выявлять не только пароксизмы, которые фиксирует пациент самостоятельно, но и те приступы, которые протекают бессимптомно [199].

При этом результаты исследований демонстрируют значимые различия в частоте выявления предсердных тахиаритмий после КА в зависимости от метода регистрации событий. По данным *Davtyan et al.* при использовании имплантируемого регистратора ЭКГ детекция рецидивов ФП увеличивалась на 15,9% по сравнению со стандартным протоколом наблюдения [200]. В исследовании CIRCA-DOSE частота бессимптомных рецидивов ФП, которые были выявлены благодаря использованию имплантированных регистраторов ЭКГ, составляла 26% [147]. Кроме самого факта рецидива ФП, влияние на отдаленные исходы пациентов (смертность, частота инсультов и развитие СН) может оказывать бремя ФП [162]. Этот показатель отражает суммарное количество пароксизмов или общую продолжительность аритмии за определенный промежуток времени [201]. По данным исследования бремя предсердных тахиаритмий продолжительностью более 5,5 часов в течение 1 суток было ассоциировано с увеличением риска тромбоэмболических осложнений [202]. Анализ бремени аритмии может позволить более объективно сравнивать пациентов с рецидивами между собой по сравнению с бинарной системой оценки наличия/отсутствия рецидивов ФП. Наиболее актуально это может быть у пациентов с персистирующей или длительно персистирующей ФП, так как отсутствие рецидивов ФП в течение

трех лет наблюдения удалось достигнуть только у 41,6% [167]. В связи с непредсказуемостью рецидивов ФП оценка ЭКГ на коротких промежутках времени может ложно увеличивать или уменьшать эффективность вмешательства. Поэтому для наиболее объективной оценки бремени ФП требуется выполнение исследований с использованием устройств длительной регистрации ЭКГ. Однако этот метод также не лишен недостатков. Данные, полученные с помощью автоматизированных алгоритмов выявления ФП, требуют тщательного анализа, из-за большого количества ложно-положительных результатов [203]. Работы, посвященные предикторам рецидивов ФП после КБА, оценивали как предоперационные (демографические, клинические), интраоперационные, и послеоперационные показатели, выступающие факторами риска «позднего» рецидива ФП.

В консенсусом документе, посвященном КА при ФП особо выделяют несколько факторов риска рецидива ФП: «ранний» рецидив ФП, регистрируемый в первые 3 месяца после КА, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, неконтролируемая ГБ и потребление алкоголя [175]. Ранние рецидивы ФП упоминаются в многочисленных наблюдениях, в которых рецидив во время “слепого” периода выступал в качестве фактора риска рецидива ФП [6,204–207].

Такие факторы риска рецидива ФП после КА, как ожирение и синдром обструктивного апноэ сна, часто являются сопутствующими друг другу [208–210]. У этих пациентов отмечается повышение как внутригрудного давления, так и системного артериального давления, что может быть одним из механизмов увеличения риска развития рецидива ФП. [211] Кроме этого, синдром обструктивного апноэ сна приводит к нарушениям вагосимпатического баланса, в частности гиперактивации симпатической НС, что может стать одной из причин инициации ФП [211,212].

В ряде исследований СД оказался предиктором неэффективности КА, однако по данным мета-анализа наличие СД не увеличивало риск развития рецидива ФП после катетерного вмешательства [213,214]. Наличие инсульта или транзиторной

ишемической атаки (ТИА) в анамнезе по данным работы *Bavishi et al.* также было фактором риска отдаленного рецидива ФП [195]. Это может объясняться наличием фиброзной миопатии предсердий, которая служит субстратом как для тромбоэмболических осложнений, так и дополнительным фактором, который наряду с активностью ЛВ, может быть причиной ФП [215,216].

Кроме клинических стоит отдельно выделить анатомические факторы риска рецидива ФП. В отличие от РЧА, где выполняется последовательные точечные воздействия, баллонный катетер, за счет своей формы, в большей степени зависит от анатомических особенностей ЛВ, что при определенных вариантах строения вен может препятствовать полноценной обтурации. Принято выделять несколько видов аномалий строения ЛВ: общий вестибюль левых или правых ЛВ, дополнительные вены, различные варианты ветвления (Рис.2) [217]. О вкладе различных вариантов строения ЛВ, таких как единый вестибюль ЛВ, на эффективность КБА имеются противоречивые данные. Одни работы продемонстрировали, что наличие общего вестибюля ЛВ является предиктором неэффективности КБА [3,218]. Другие же исследования не выявили связи между общим вестибюлем ЛВ и повышенным риском рецидивов ФП после вмешательства [4,158].

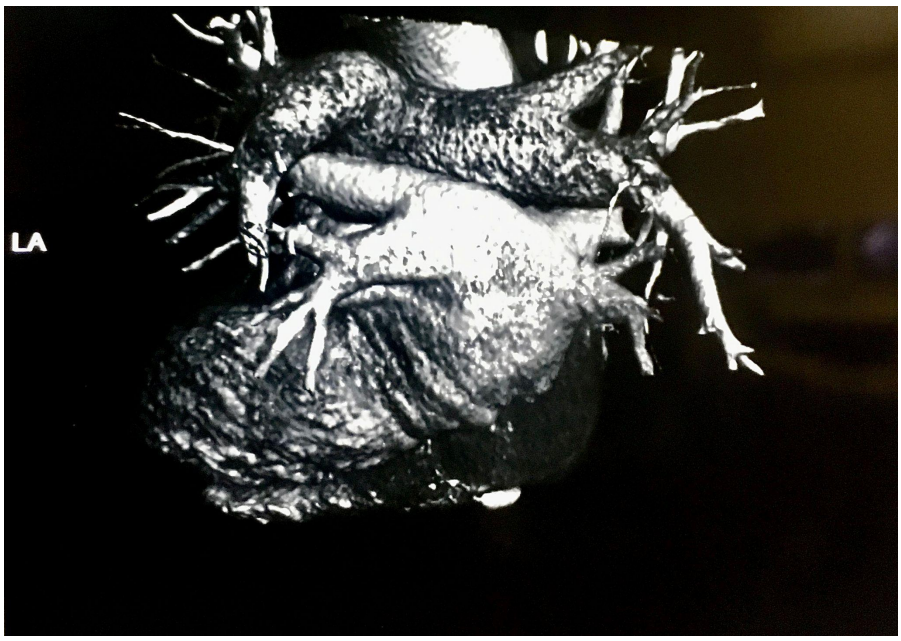


Рис. 2. Общий вестибюль левых легочных вен.

Еще одним потенциальным фактором, влияющим на эффективность КБА, может быть метод доступа в левое предсердие (ЛП). Для этого при выполнении КА фибрилляции предсердий используется транссептальный доступ, в ходе которого выполняется пункция межпредсердной перегородки. При этом выполнение транссептальной пункции может быть причиной развития таких осложнений, как перикардиальный выпот или тампонада сердца, а также увеличивать продолжительность операции и время флюороскопии [219]. Другим перспективными методом может быть доступ в ЛП через открытое овальное окно (Рис.3). Так, по данным литературы открытое овальное окно встречается у 24% пациентов [220]. Зачастую его локализация может отличатся от предпочтительного расположения транссептальной пункции, что может осложнять выполнение изоляции ЛВ [221]. Но крупное исследование, посвященное изучению влияния на эффективность и безопасность доступа через открытое овальное окно при выполнении РЧА ЛВ, продемонстрировало, что частота успешной изоляции не отличались между группами, а количество осложнений было выше в группе, где выполнялась транссептальная пункция [222]. Выполнив анализ литературных данных, нами не было найдено ни одного исследования, посвященного сравнению эффективности и безопасности доступа в левое предсердие (ЛП) при КБА через открытое овальное окно с пациентами, у кого доступ осуществлялся с помощью транссептальной пункции.

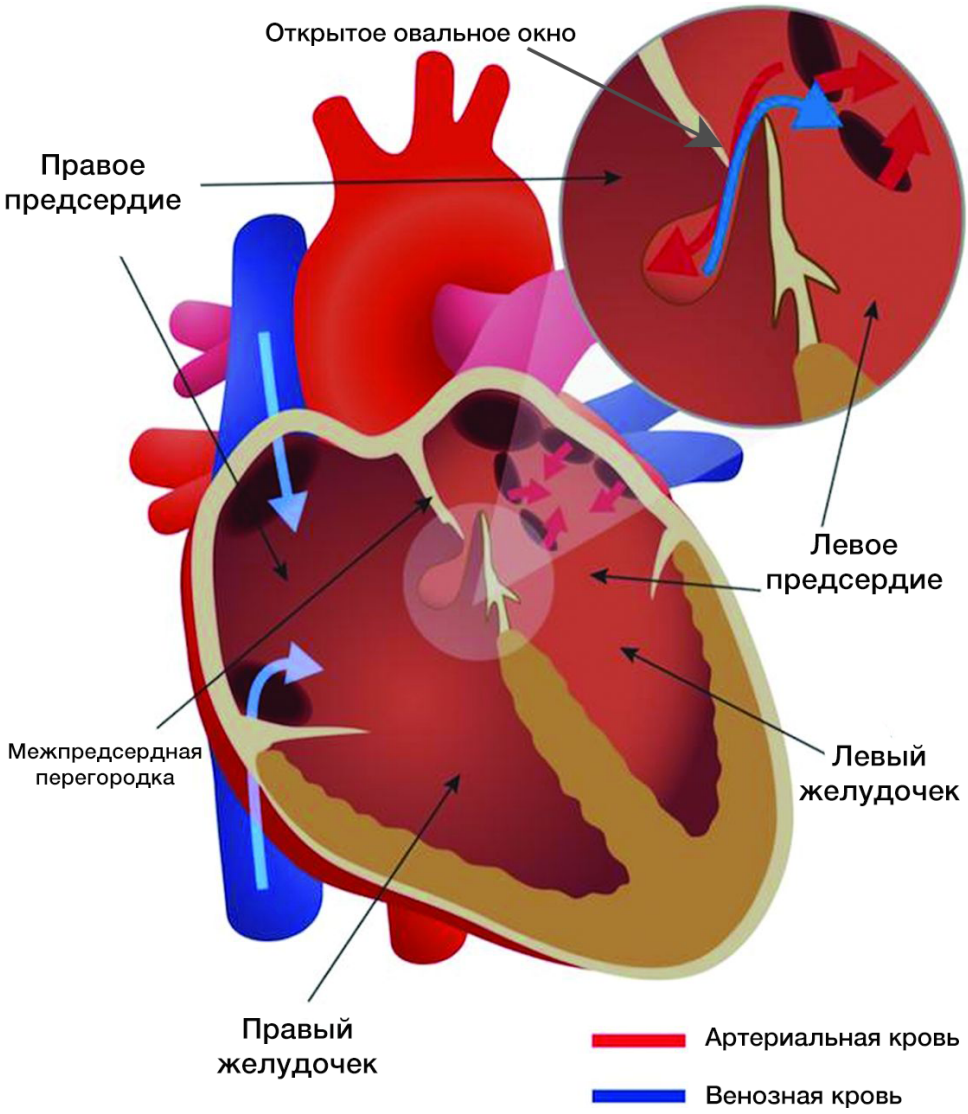


Рис. 3 Иллюстрация локализации открытого овального окна. Адаптировано из [223]**.**

Другим потенциальным предиктором эффективности КБА может быть изменение вагосимпатического баланса. По данным экспериментальных исследований ВРС позволяет оценить активность автономной нервной системы сердца и вагосимпатического баланса [224–226]. Ранние работы продемонстрировали, что выполнение РЧА по поводу НЖТ приводит к значимому изменения ВРС [227]. В последующем работы продемонстрировали противоречивые данные относительно вклада вагосимпатического баланса в эффективность КА при ФП. Так ретроспективное исследование *Yanagisawa et al.*

продемонстрировало, что показатель ln HF, который отражает активность парасимпатической НС, был значимо выше у пациентов с рецидивом ФП на 12 месяце наблюдения. Однако в эту работу были включены пациенты как после РЧА ЛВ, так и после КБА, что делает выборку достаточно гетерогенной и затрудняет однозначную интерпретацию результатов [12]. В исследовании *Wagner et al.* при оценке ЧСС после КБА брадикардия была связана с более высокой частотой рецидивов [228]. По данным других работ параметры ВРС не были предикторами неэффективности КБА [10,229].

Результаты имеющихся исследований, посвященных факторам риска рецидивов ФП после КБА, имеют достаточно гетерогенные результаты, что не позволяет однозначно выделить пациентов, у которых выполнение вмешательства будет наиболее эффективно. Поиск надежных факторов риска рецидива ФП после КБА важен для понимания патогенеза ФП и определения тактики интервенционного и медикаментозного лечения больных с этой аритмией и требует дальнейшего изучения.

Как видно из обзора литературы, исследования, посвященные изменению ВРС и влиянию этих изменений на эффективность КБА, имеют противоречивые результаты, что не позволяет однозначно выделить достоверные факторы рецидива ФП, в связи с чем данное направление является перспективным для дальнейшего изучения.

Кроме этого, нами не обнаружено ни одного исследования, посвященного доступу в левое предсердие через открытое овальное окно при выполнении КБА и оценки исходов при применении этой методики, что может иметь высокую практическую ценность.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Структура исследования.

Исследование проводилось на базе ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Исследование было проведено с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями) и отраженных в ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», правилах ICH GCP и действующих нормативных требованиях.

Проведение исследования было одобрено Комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ до начала исследования (протокол № 240 от 29.10.2019 г).

В проспективное нерандомизированное исследование включались пациенты старше 18 лет с пароксизмальной ФП (с показаниями к КА), которым выполнялась КБА. Показаниями к выполнению КБА были симптомные пароксизмы фибрилляции предсердий вне зависимости от опыта приема ААП. Показания определялись согласно наиболее актуальным на момент начала исследования клиническим рекомендациям 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [230].

Отбор пациентов осуществлялся среди пациентов, госпитализированных в различные отделения ФГБУ “НМИЦ Кардиологии” Минздрава РФ. Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия об участии в исследовании.

Критерием невключения были:

1) Предшествующие эндокардиальные аблации или любые хирургические вмешательства на левом предсердии;

2) Декомпенсация сердечной недостаточности;

3) Острый коронарный синдром за последние 3 месяца до начала исследования;

4) Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака за последние 3 месяца до начала исследования;

5) Переднезадний размер левого предсердия более 55 мм по данным трансторакальной ЭХО-КГ или объем ЛП более 140 мл по данным ЭХО-КГ или МСКТ;

6) Больные с ФП, развившейся на фоне врожденных или приобретенных пороков сердца (кроме открытого овального окна), и имеющих показания для хирургической коррекции пороков;

7) Наличие противопоказаний к длительному приему антикоагулянтов;

8) Количество тромбоцитов менее 100 000/мл или более 600 000/мл

9) Активное инфекционное заболевание;

10) Тромбоз полостей сердца;

11) Нескорректированная дисфункция щитовидной железы;

12) Прием амиодарона в течение последних 3 месяцев до вмешательства;

13) Тяжелое поражение почек (скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин)

14) Любые иные противопоказания к интервенционному катетерному вмешательству

Критерием исключения:

1) Невозможность прохождения пациентом обследования на контрольных точках исследования;

2) Отказ от дальнейшего участия пациента в исследовании;

3) Невозможность выполнения КБА в соответствующем объеме (изоляция не менее трех вен из четырех ЛВ);

4) Несоблюдение пациентом рекомендаций в ходе наблюдения (продолжение приема антиаритмических препаратов I или III класса по окончанию слепого периода).

Первичной конечной точкой исследования был первый рецидив за пределами 3 месяцев после КБА (слепого периода) любой устойчивой предсердной тахиаритмии (продолжительностью более 30 секунд) на протяжении 12 месяцев наблюдения.

Вторичной конечной точкой являлось развитие осложнений после КБА.

При наличии у пациентов рецидива любой устойчивой предсердной тахиаритмии (более 30 секунд) по окончании трехмесячного “слепого” периода после вмешательства КБА считалась неэффективной.

Проводился анализ факторов риска среди демографических показателей (таких как пол, возраст), клинико-инструментальных (длительность анамнеза ФП и продолжительность пароксизмов, количество неэффективных ААП в анамнезе, ИМТ, количество баллов по CHADS2-VASc, размеры ЛП по данным ЭХО-КГ и МСКТ, наличие общего вестибюля ЛВ по данным МСКТ, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и наличие сахарного диабета). Неэффективность антиаритмической терапии определялась наличием симптомных рецидивов ФП на фоне приема ААП в терапевтических дозах, оценка проводилась путем опроса пациента. Длительность анамнеза ФП считалась от первого зарегистрированного приступа на ЭКГ. Также выполнялась оценка динамики параметров ВРС после КБА на 3, 6 и 12 месяце наблюдения и влияние этих параметров на риск развития рецидива. Кроме этого, проводилась оценка динамики качества жизни с помощью визуально-аналоговой шкалы на 12-й месяц после КБА, где 0 - это наихудшее, а 100 - наилучшее состояние здоровья (Приложение 1) .

2.2 Предоперационное обследование

Всем пациентам в рамках предоперационного обследования проводился опрос с оценкой выраженности симптомов по модифицированной шкале EHRA

(Приложение 2) , качества жизни по шкале визуально-аналоговой шкале (где 0 - это наихудшее, а 100 - наилучшее состояние здоровья), длительности анамнеза ФП, частоты и продолжительности пароксизмов ФП. Выполнялся комплекс лабораторных и инструментальных исследований: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, 12-канальную ЭКГ, ХМ-ЭКГ, трансторакальную ЭХО-КГ, ультразвуковую допплерографию сосудов подвздошно-бедренного сегмента и МСКТ сердца с контрастированием, в ходе которого проводилась оценка анатомии ЛВ и исключение тромбоза ушка ЛП. По показаниям также выполнялась проба с физической нагрузкой (стресс ЭХО-КГ).

Анализ параметров ВРС посредством ХМ-ЭКГ проводился на фоне полной отмены всех ААП, включая бета-блокаторов и дигоксина, на промежуток времени, равный 5 периодам полувыведения лекарственных препаратов. При этом пациенты получавшие амиодарон включались в исследование, если последний прием препарата был более чем 3 месяца назад. По результатам ХМ-ЭКГ выполнялась оценка следующих параметров ВРС: SDNN (стандартное отклонение длительности RR интервалов), RMSSD (среднеквадратичная разность между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R), ln HF (высокочастотный компонент спектра), ln LF (низкочастотный компонент спектра) и LF/HF (отношение высокочастотного к низкочастотному компоненту спектра) в соответствии с рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [58]. Пациенты, у которых эпизоды ФП по данным ХМ-ЭКГ составляли более 10% от общей продолжительности записи и частой экстрасистолией (более 5% от общего числе сердечных сокращений), были исключены из анализа ВРС.

Предоперационная антикоагулянтная терапия прямыми оральными антикоагулянтами прерывалась согласно практическим рекомендациям [83]. Прием последней таблетки дабигатрана этексилата и апиксабана перед вмешательством осуществлялся вечером перед вмешательством, прием последней таблетки ривароксабана осуществлялся за сутки до вмешательства. Переход на терапию

низкомолекулярными или нефракционированными гепаринами перед вмешательством не выполнялся.

2.3 Протокол операции КБА и послеоперационное наблюдение

КБА выполнялась в условиях внутривенной седации в комбинации с эндотрахеальным наркозом. Сосудистый доступ обеспечивался двойной пункцией правой бедренной вены. Под рентгеноскопическим контролем в коронарный синус устанавливался многополюсный управляемый катетер (EP-XT, Boston Scientific, MN, USA). Интраоперационно тромбоз ушка левого предсердия исключался с помощью ЧП-ЭХОКГ.

Пункция МПП проводилась под контролем ЧП-ЭХОКГ. При наличии открытого овального окна пункция МПП не проводилась.

По проводнику в полость ЛП вводили управляемый интродьюсер FlexCathAdvance (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) и баллонный катетер Arctic Front Advance 28-мм (Medtronic,Minneapolis, MN, USA). Картирование ЛВ осуществлялось с помощью циркулярного катетера Achieve 20 мм (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Криоаблация проводилась в условиях гипокоагуляции с внутривенным введением нефракционированного гепарина под контролем активированного времени образования сгустка, которое поддерживалось в пределах целевых значений 300-350 сек. В ходе аблации в каждой из устьев ЛВ выполнялось однократное криовоздействие длительностью 4 минуты. Критерием электрической изоляции ЛВ было наличие блока входа и выхода импульсов по окончании двадцатиминутного периода ожидания после заключительного криовоздействия.

Если после первого криовоздействия не удавалось достигнуть стойкой изоляции ЛВ, выполнялось повторное воздействие продолжительностью 3 минуты. Криовоздействие в правых ЛВ проводилось на фоне постоянной стимуляции диафрагмального нерва (15мА) с помощью эндокардиального катетера-электрода, расположенного в верхней полой вене. При появлении признаков пареза

диафрагмального нерва (ослабление или прекращение движения диафрагмы) воздействие прекращалось.

При наличии у пациента типичного трепетания предсердий (ТП) дополнительно проводилась РЧА кавотрикуспидального истмуса (КТИ). Доза излучения, время флюороскопии и продолжительность операции анализировались после исключения пациентов, кому дополнительно к КБА выполнялась РЧА КТИ, так как это могло привести к завышенным результатам. Антикоагулянтная терапия возобновлялась не позднее, чем через 3 часа после завершения аблации.

Всем пациентам на следующие сутки после аблации выполнялся общий анализ крови, дуплексное сканирование места пункции, 12 канальная ЭКГ и ХМ-ЭКГ.

После КБА выполнялось ХМ-ЭКГ и через 24 часа возобновлялась антиаритмическая терапия препаратами I или III класса (за исключением амиодарона), или бета-блокаторами на срок до трех месяцев (“слепой период”) с дальнейшей отменой. Срок назначения антикоагулянтной терапии составлял не менее двух месяцев, предпочтение отдавалось прямым оральным антикоагулянтам. По окончании этого периода решение о продолжении постоянной антикоагулянтной терапии проводилось на основе оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS2-VASc [13].

Пациенты наблюдались в течение 1 года после операции. Пациентам, у которых до КБА выполнялась оценка ВРС, ХМ-ЭКГ проводилось на 1-е сутки после операции, через 3, 6 и 12 месяцев после выполнения КБА на фоне полной отмены антиаритмических препаратов, а также бета-блокаторов на промежуток, равный пяти периодам полувыведения препарата. Среди этих пациентов проводилась оценка динамики показателей ВРС. Также эти показатели включались в анализ предикторов рецидивов ФП (Рис. 4).

Пациентам, у которых не проводился анализ ВРС, ХМ-ЭКГ выполнялось в те же сроки без обязательной отмены терапии бета-блокаторами. Кроме этого, в ходе очного визита проводился опрос о наличии симптомов аритмии. Рецидивом

считались любые предсердные тахиаритмии длительностью более 30 сек после окончания трехмесячного “слепого” периода. Ранними рецидивами ФП считались приступы, которые регистрировались в первые 3 месяца после КБА.

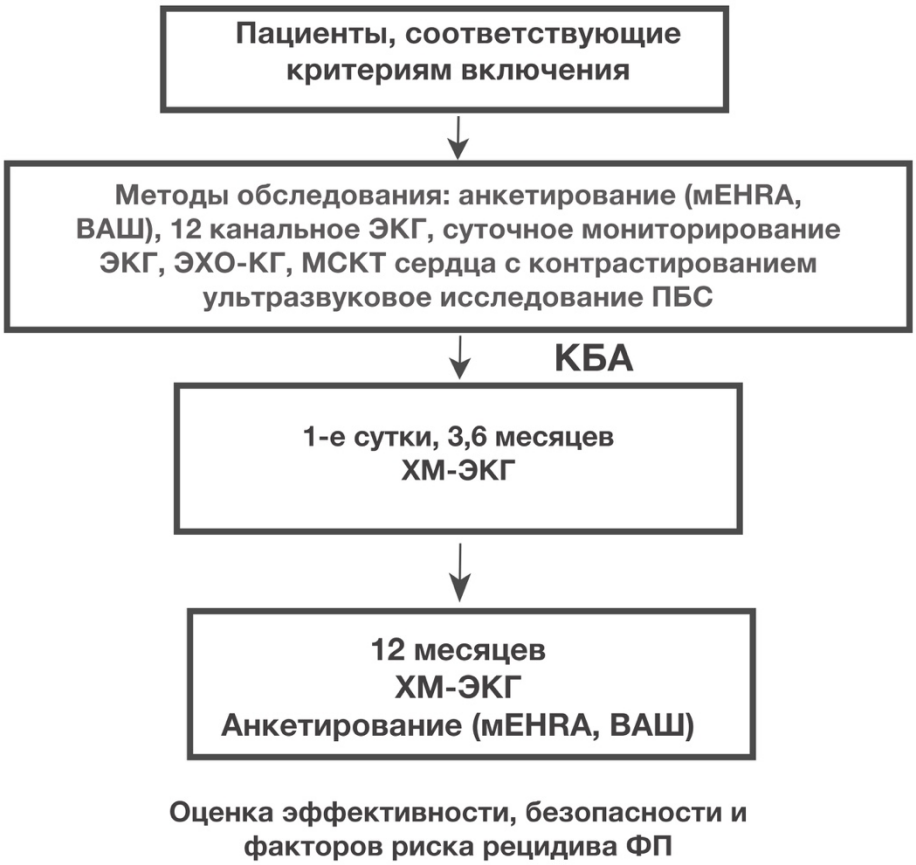
Бессимптомными считались рецидивы, которые были зафиксированы на ЭКГ или ХМ-ЭКГ, при этом пациент не ощущал абсолютно никаких симптомов аритмии (учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца). Эти рецидивы соответствовали 0 классу по шкале мEHRA. Малосимптомными считались рецидивы, которые проявлялись приступами учащенного сердцебиения, которые не вносили значимого вклада в ежедневную активность пациента. Эти рецидивы соответствовали 2а классу по шкале мEHRA. Рецидивы, которые проявлялись симптомами от средних до тяжелых относились ко 2b, 3 или 4 классу по шкале мEHRA в зависимости от выраженности (Приложение 2).

2.4 Статистический анализ

Для статистического анализа полученных данных применялся пакет программ SPSS Statistics версия 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Проверка количественных показателей с помощью критерия Колмогорова-Смирнова продемонстрировала отсутствие нормального распределения, поэтому эти данные выражались в виде медиан, значения 25 и 75 процентиля. При сравнении показателей ВРС исходно и через 1 год применялся Т- критерий Уилкоксона. Для сравнения количественных показателей между группами использовался U-критерий Манн-Уитни. Категориальные показатели выражались в абсолютных значениях и процентах. Сравнение категориальных значений между группами проводилось с помощью критерия Хи-квадрат. Для сравнения эффективности КБА в зависимости от факторов, которые статистически значимо различались между группами, и графического отображения были построены кривые Каплана-Мейера. Для выявления независимых факторов риска рецидива ФП после КБА выполнялся однофакторный и многофакторный анализ с использованием регрессии Кокса. В многофакторный анализ включались только параметры, которые были значимы по

данным однофакторного анализа. Статистически значимой считалась разница при $p<0.05$.

Рис. 4 Дизайн проспективного исследования.



Сокращения: ВАШ-визуально аналоговая шкала, мEHRA – шкала оценки симптомов фибрилляции предсердий; ЭКГ-электрокардиография, ХМ-ЭКГ-холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭХО-КГ - эхокардиография, МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография, ПБС - подвздошно-бедренный сегмент, КБА - криобаллонная аблация.

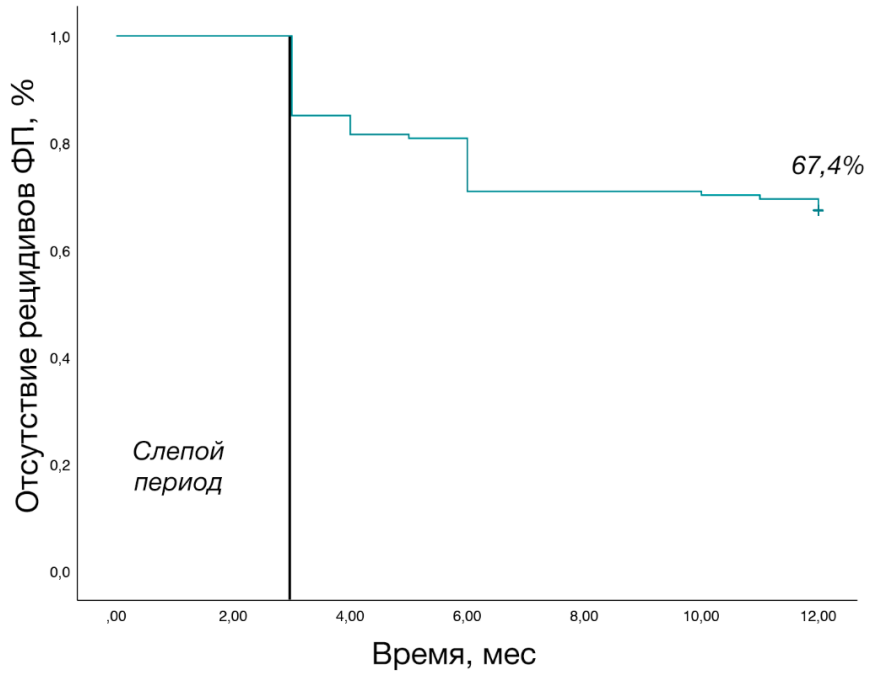
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Исследование факторов риска рецидива ФП после КБА

3.1.1 Клинико-инструментальные характеристики пациентов

Всего в исследование было включено 153 пациента, из них 12 пациентов были исключены из исследования в связи с невозможностью прохождения обследования в ходе контрольных точек. Таким образом итоговый анализ был выполнен среди 141 пациента. По окончании 12 месячного периода наблюдения устойчивые (более 30 секунд) предсердные тахиаритмии, зарегистрированные по данным 12 канальной ЭКГ и/или ХМ-ЭКГ отсутствовали у 95 пациентов (67.4%) (Рис.5). Из всех рецидивов полностью бессимптомные были зарегистрированы у 4 пациентов (8,7%). Если отдельно выделить группу пациентов, у которых отсутствовали какие-либо сопутствующие заболевания, эффективность вмешательства составила 67% [231].

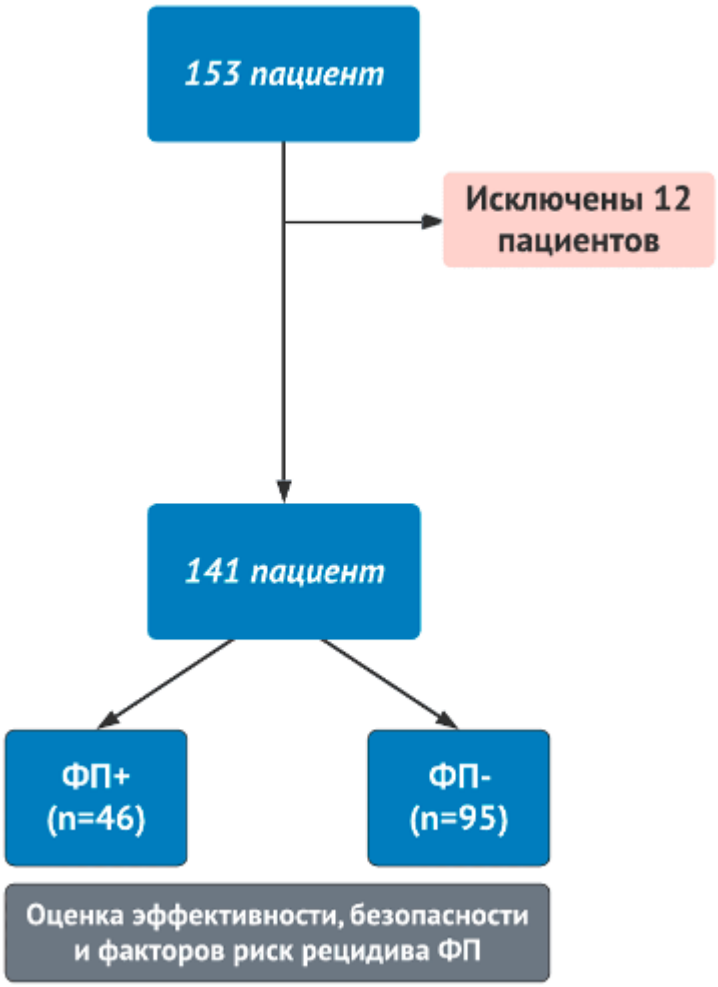
Рис. 5. Отсутствие рецидивов фибрилляции предсердий после выполнения криобаллонной аблации (Кривая Каплана-Мейера).



Сокращения: ФП - фибрилляция предсердий

Всего у 46 (32,6%) пациентов отмечались рецидивы ФП. (Рис. 6)

Рисунок 6. Итоговое количество пациентов, включенных в исследование.



Сокращения: ФП - фибрилляция предсердий

За период наблюдения в связи с рецидивами ФП 16 пациентам (11,3%) была выполнена РЧА ЛВ, медиана времени до выполнения РЧА ЛВ составила 11 месяцев. В зависимости от наличия рецидивов ФП пациенты были разделены на 2 группы.

Основные клинико-инструментальные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 1.

В группе пациентов с рецидивами ФП достоверно чаще в анамнезе были диагностированы ТИА или инсульты, по данным МСКТ сердца чаще встречался

общий вестибюль ЛВ, а также большее количество ААП продемонстрировало свою неэффективность.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов.

	Все пациенты (n=141)	**Рецидив ФП (n=46)**	**Без рецидива ФП (n=95)**	***P***
Возраст, лет	60 [51; 65]	59.5 [48; 65,25]	60 [51; 64]	0,787
Мужчины, n (%)	85 (60.3)	23 (50)	62 (65.2)	0,082
ИМТ, кг/м2	28 [26; 31]	29 [26; 32]	28 [25; 31]	0,262
CHADS2-VASc, баллы	2 [1; 3]	2 [1; 3]	1 [1; 2]	0,07
Анамнез ФП, месяцы	72 [24; 120]	84 [24; 120]	72 [24; 114]	0.282
Количество неэффективных ААП в анамнезе, n	2 [1; 3]	2 [1; 3]	1 [1; 2]	0.014*
Кардиоверсии, n (%)	21 (14.9)	9 (19.6)	12 (12.6)	0.278
ГБ, n (%)	96 (68.1)	33 (71.7)	63 (66.3)	0.517
СД, n (%)	12 (8.5)	6 (13.0)	6 (6.3)	0.180
ИБС, n (%)	7 (5.0)	4 (8.6)	3 (3.1)	0.156
ИМ, n (%)	2 (1.4)	1 (2.1)	1 (1.0)	0.598
Инсульт/ТИА, n (%)	12 (8.5)	7 (15.2)	5 (5.2)	0.047*
ХБП, n (%)	3 (2.1)	2 (4.3)	1 (1.0.0)	0.204
Объем ЛП, мл	60 [30; 100]	62 [52; 74]	58 [50; 65]	0.127
Диаметр ЛП, см	3,9 [3; 4,8]	4 [3,7; 4,1]	3.8 [3,6; 4,1]	0.479

Общий вестибюль ЛВ, n (%)	38 (27.0)	19 (41.3)	19 (20.0)	0.008*
Антикоагулянты, n (%)	120 (85.1)	41 (89.1)	79 (83.2)	0.350
Бета-блокаторы, n (%)	58 (41.1)	20 (43.5)	38 (40.0)	0.694

Примечание: данные отражены в медианах [25 и 75 процентиль] или в абс. значениях (%). Сокращения: ИМТ - индекс массы тела; ФП - фибрилляция предсердий; CHADS2-VASc – шкала риска тромбоэмболических осложнений; ААП - антиаритмические препараты; ЛВ - легочные вены; ЛП- левое предсердие ГБ - гипертоническая болезнь; СД - сахарный диабет; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ИМ - инфаркт миокарда; ХБП- хроническая болезнь почек; МСКТ- мультиспиральная компьютерная томография;

Интраоперационные параметры, количество осложнений и ранних рецидивов после КБА представлены в Таблице 2. По данным статистического анализа в группе пациентов с рецидивами ФП достоверно чаще встречались ранние рецидивы как за период госпитализации (52,2% против 8,4%, p<0.001), так и в первые 3 месяца после КБА (71,7% против 11,6%, p<0.001). Остальные параметры были сопоставимы между группами. Ни одного серьезного осложнения за период наблюдения зарегистрировано не было (смерть, тампонада сердца/гемоперикард, крупное кровотечение, предсердно-пищеводная фистула). Общая частота осложнений составила 7%. Из них наиболее часто встречались осложнения в месте пункции 4,2% (6 случаев):в трех случаях регистрировался тромбоз бедренной вены, у одного пациента гематома в месте пункции, у двух пациентов артериовенозное соустье. Все эти осложнения не требовали дополнительного хирургического вмешательства. Транзиторный парез диафрагмального нерва, который разрешился к моменту выписки пациента из стационара был зарегистрирован у 2,1% пациентов. У одного пациента была зарегистрировано эрозивное поражение пищевода на первые сутки

после КБА, которое регрессировало в последующем на фоне консервативной терапии.

Таблица 2. Интраоперационные показатели, частота осложнений и ранних рецидивов.

	Все пациенты (n=141)	**Рецидив ФП (n=46)**	**Без рецидива ФП (n=95)**	***P***
Изоляция ЛВ, n (%)	96,9	95	97,8	0,054
ИЛВ+РЧА КТИ, n (%)	32 (22,7)	8 (17,4)	24 (25,2)	0,295
Длительность операции, мин	180 [157,5; 240]	200 [80; 330]	180 [161; 240]	0,72
Доза излучения, мЗв	2,11[1,25;3,4]	2,06 [1,65; 3]	2 [1,3; 3,5]	0,501
Время флюороскопии, мин	7,11 [5,41; 10,2]	7 [5; 11,7]	7,2 [5,5; 10,2]	0,929
Осложнения, n (%)	10 (7,0)	5 (10,8)	5 (5.2)	0,226
Транзиторный парез диафрагмального нерва, n (%)	3 (2.1)	2 (4.3)	1 (0.7)	0.454
Осложнения в месте пункции, n (%)	6 (4.2)	3 (6.5)	3 (3.1)	0.355
Поражение пищевода, n (%)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0.487
Рецидивы в период госпитализации, n (%)	32 (22.6)	24 (52.2)	8 (8.4)	<0.001*
Рецидив в первые 3 месяца, n (%)	44 (31.2)	33 (71.7)	11 (11.6)	<0.001*

Примечание: данные отражены в медианах [25 и 75 процентиль] или в абс. значениях (%). Сокращения:ФП – фибрилляция предсердий; ЛВ- легочные вены; ИЛВ - изоляция легочных вен; РЧА КТИ - радиочастотная аблация кавотрикуспидального истмуса.

Таким образом можно выделить несколько потенциальных факторов риска отдаленных рецидивов (общий вестибюль ЛВ, инсульты/ТИА в анамнезе, количество неэффективных ААП и ранний рецидив), которые будут включены в однофакторный и многофакторный анализ для оценки вклада каждого из них в риск рецидива.

3.1.2 Влияние метода доступа в ЛП на эффективность и безопасность КБА.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от метода доступа в ЛП: через открытое овальное окно или с помощью транссептальной пункции. КБА с использованием доступа через открытое овальное окно была выполнена у 17 пациентов. Основные клинико-демографические показатели у пациентов, включенных в исследование, значимо не отличались между группами (Таблица 3).

Таблица 3. Сравнение клинико-демографических показателей пациентов в зависимости от метода доступа в ЛП в ходе КБА.

	Открытое овальное окно (n=17)	**ТСП (n=125)**	***P***
Возраст, лет	58 [54; 66,5]	60 [51; 64,75]	0,837
Мужчины, n (%)	11 (64,7)	74 (59,2)	0,691
ИМТ, кг/м2	27 [26; 28]	28 [25,25; 31]	0,303
CHADS2-VASc, баллы	2 [1; 3]	2 [1; 2]	0,966
Анамнез ФП, месяцы	36 [12; 138]	72 [24; 120]	0,512
Количество неэффективных препаратов в анамнезе, n	1 [1; 3]	2 [1; 3]	0,144
Кардиоверсии, n (%)	2 (11,7)	19 (15,2)	0,699

ГБ, n (%)	11 (64,7)	86 (68,8)	0,75
СД, n (%)	2 (11,7)	10 (8,0)	0,608
ИБС, n (%)	0 (0)	7 (5,6)	0,315
Инсульт/ТИА, n (%)	1 (5,8)	11 (8,8)	0,679
Объем ЛП, см	60 [54; 70]	58 [50; 68]	0,483
Общий вестибюль ЛВ, n (%)	2 (11,7)	36 (28,8)	0,93

Примечание: данные отражены в медианах [25 и 75 процентиль] или в абс. значениях (%). Сокращения: КБА – криобаллонная аблация; ИМТ - индекс массы тела; CHADS2-VASc – шкала риска тромбоэмболических осложнений; ФП-фибрилляция предсердий; ГБ - гипертоническая болезнь; СД - сахарный диабет; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ЛП-левое предсердие, ЛВ – легочные вены.

При сравнении интраоперационных показателей, осложнений и частоты отдаленных рецидивов не было выявлено статистически значимой разницы между группами (Таблица 4). Анализ продолжительности операции, дозы излучения и времени флюороскопии выполнен среди пациентов, кому выполнялась только КБА без РЧА КТИ. В группе с открытым овальным окном анализ по этим показателям выполнен среди 13 пациентов, в группе с транссептальной пункцией среди 96 пациентов.

Таблица 4. Сравнение интраоперационных показателей, осложнений и частоты отдаленных рецидивов между группами.

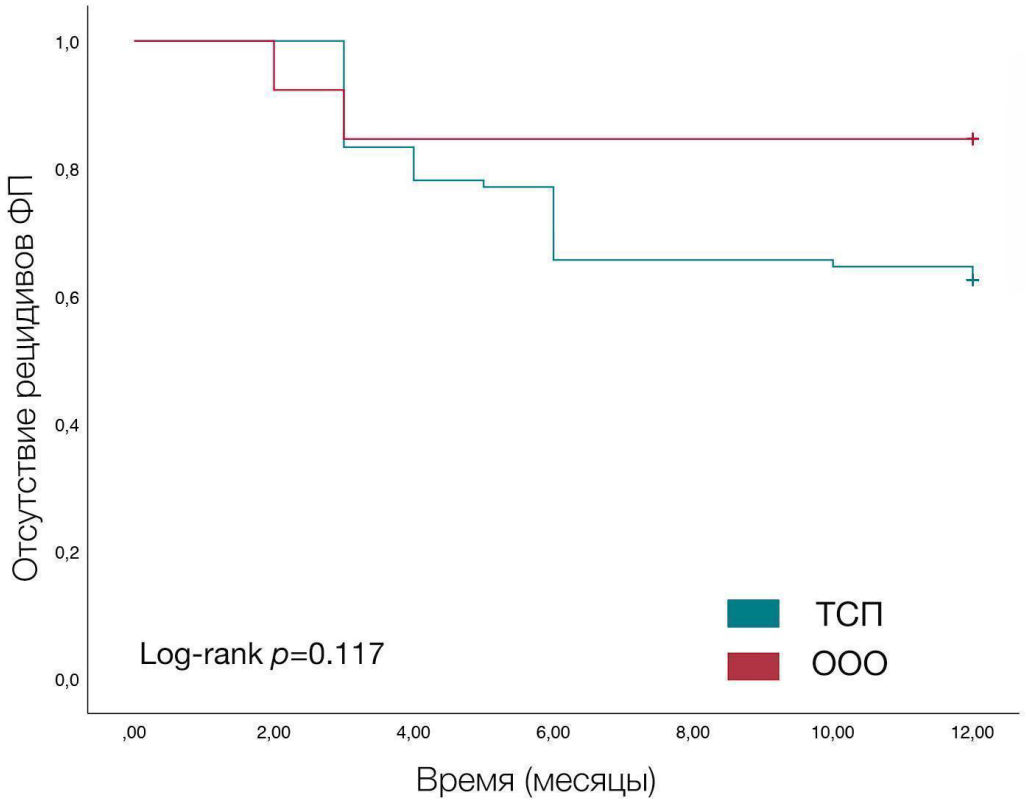
	Открытое овальное окно (n=17)	ТСП (n=125)	*P*
Частота рецидивов ФП, n (%)	2 (11,7)	44 (35,2)	0,05
Изоляция всех ЛВ, n (%)	15 (88,2)	109 (87,2)	0,969
ИЛВ+РЧА КТИ, n (%)	4 (23,5)	28 (22,4)	0,930
Продолжительность операции, мин§	190 [180; 240]	180 [150; 240]	0,516
Доза излучения, мЗв§	2 [1,4; 3]	2,11 [1,2; 3,45]	0,962
Время флюороскопии, мин§	9 [6,4; 12,7]	7,1 [5,35; 9,5]	0,145
Осложнения, n (%)	0 (0)	10 (8,0)	0,224
Рецидив в первые 3 месяца, n (%)	3 (17,6)	41 (32,8)	0,198
повторная РЧА ЛВ, n (%)	0	16 (12,8)	0,116

§ Анализ продолжительности операции, дозы излучения и времени флюороскопии выполнен среди пациентов, кому выполнялась только КБА без РЧА КТИ. В группе с открытым овальным окном анализ выполнен среди 13 пациентов, в группе с транссептальной пункцией среди 96 пациентов.

Примечание: данные отражены в медианах [25 и 75 процентиль] или в абс. значениях (%). Сокращения: ТСП - транссептальная пункция; ФП - фибрилляция предсердий; ЛВ - легочные вены; ИЛВ - изоляция легочных вен; РЧА КТИ - радиочастотная аблация кавотрикуспидального истмуса.

По данным log-rank теста доступ через открытое овальное окно не влиял на эффективность КБА (Рис.7).

Рисунок 7. Отсутствие рецидивов в зависимости от метода доступа в ЛП. Кривая Каплана-Мейера.



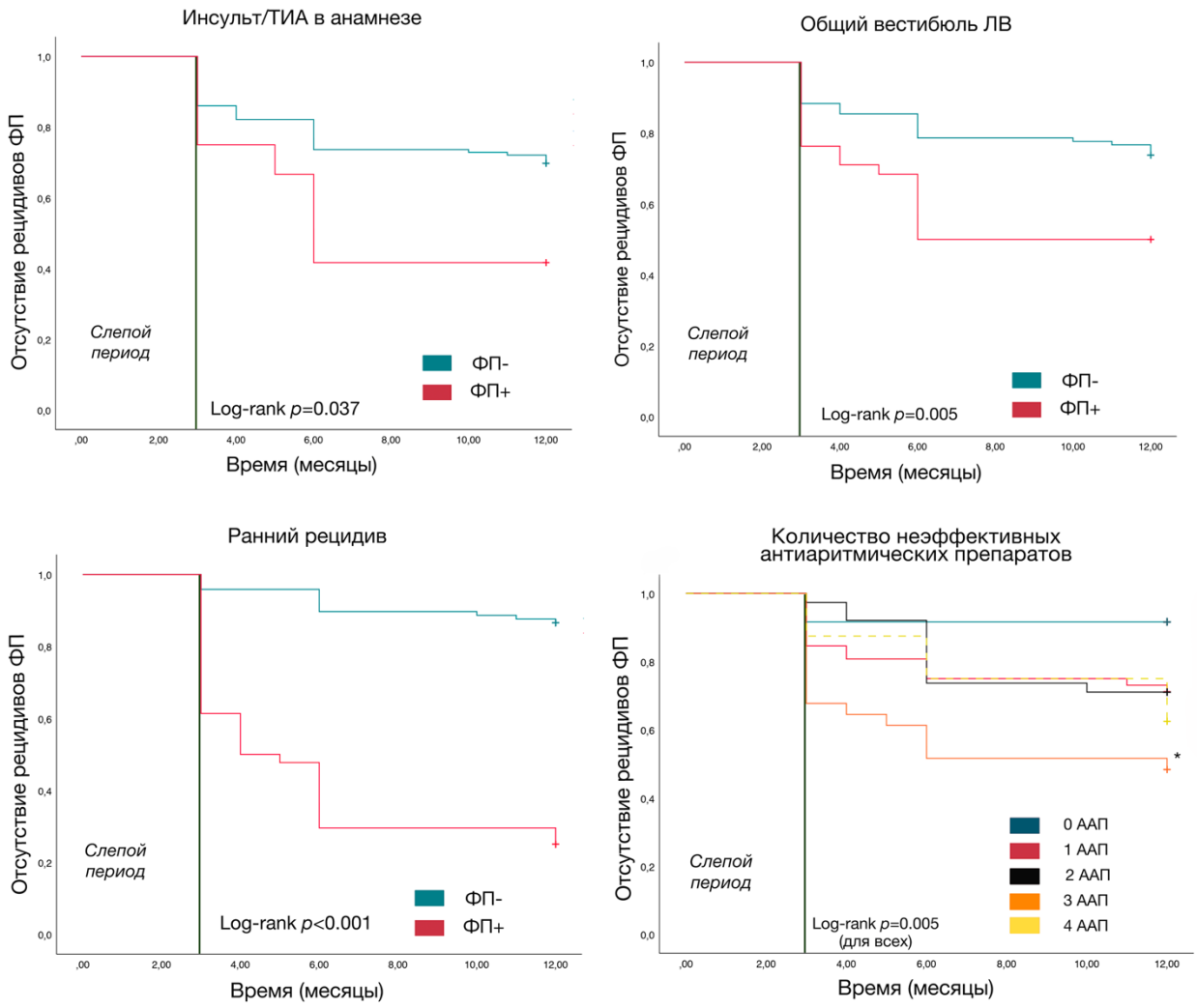
Сокращения: ЛП – левое предсердие; ООО- открытое овальное окно; ТСП - транссептальная пункция; ФП - фибрилляция предсердий.

Таким образом можно отметить, что доступ через открытое овальное окно не ухудшал эффективность КБА и не увеличивал частоту неполной изоляции ЛВ. При этом данная методика не отличалась по количеству осложнений, а интраоперационные показатели дозы, длительность флюороскопии и продолжительность операции были сопоставимы между группами.

3.1.3 Анализ факторов риска рецидивов ФП

Динамика рецидивов ФП в зависимости от факторов, которые статистически различались между группами в зависимости от исхода КБА, отражена с помощью кривых Каплана-Мейера на Рисунке 8.

Рисунок 8. Эффективность КБА в зависимости от различных факторов. Кривые Каплана-Мейера.



**Статистически более часто рецидивы отмечались у пациентов с 3 неэффективными антиаритмическими препаратами (ААП).*

Сокращения: КБА – криобаллонная аблация; ФП - фибрилляция предсердий; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ЛВ - легочные вены, АПП - антиаритмические препараты.

С целью выявления факторов риска рецидивов ФП был выполнен одно- и многофакторный анализ, результаты которого приведены в Таблице 5.

Многофакторный анализ выполнялся в два этапа: с оценкой только исходных параметров (Модель А) и с последующим введением параметра “Ранний рецидив ФП” в модель (Модель Б). По данным однофакторного и многофакторного анализов, такие параметры, как наличие общего вестибюля ЛВ, большее количество неэффективных ААП в анамнезе и ранний рецидив ФП в первые 3 месяца, были факторами риска неэффективности КБА.

Таблица 5. Однофакторный и многофакторный анализ факторов риска рецидива ФП.

Показатель	**Однофакторный анализ**		**Многофакторный анализ модель А[#]**		**Многофакторный анализ модель Б[§]**	
	ОР (95% ДИ)	*p*	ОР (95% ДИ)	*p*	ОР (95% ДИ)	*p*
Возраст, лет	1.01 (0.97-1.03)	0.936	-	-	-	-
Пол, мужской	0.59 (0.33-1.05)	0.075	-	-	-	-
ИМТ, кг/м2	1.02 (0.95-1.09)	0.503	-	-	-	-
Продолжительность ФП, лет	1.00 (0.99-1.00)	0.148	-	-	-	-
Количество неэффективных ААП	1.36 (1.04-1.77)	0.023*	1.42 (1.08-1.86)	0.011*	1.14 (0.84-1.55)	0.374
Общий вестибюль ЛВ	2.69 (1.20-3.97)	0.01*	2.35 (1.29-4.25)	0.005*	1.58 (0.87-2.88)	0.132
Диаметр ЛП, см	1.14 (0.49-2.62)	0.751	-	-		

ГБ	0.83 (0.43-1.58)	0.579	-	-		
СД	0.52 (0.22-1.22)	0.135	-	-	-	-
ИБС	0.49 (0.17-1.37)	0.178	-	-	-	-
Инсульт/ТИА в анамнезе	0.45 (0.20-1.01)	0.055	-	-	-	-
Доступ через открытое овальное окно	3,15 (0,76-13,01)	0,112	-	-	-	-
Ранний рецидив ФП, месяц	8.64 (4.50-16.58)	<0.001 *	-	-	7.57 (3.84-14.90)	<0.001*

§ Модель А многофакторного анализа, в которой использовались только исходные показатели пациентов.

 # Модель Б многофакторного анализа, в которую также включался показатель наличие рецидивов в первые 3 месяца.

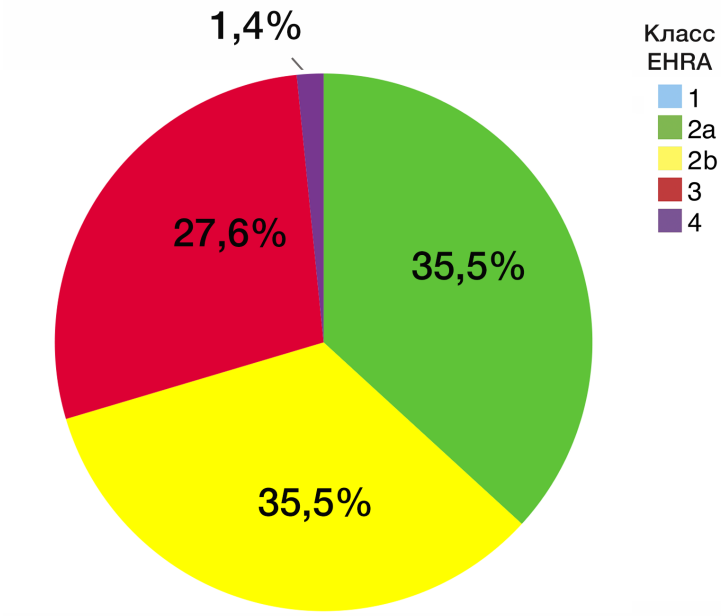
Сокращения: ИМТ - индекс массы тела; ФП - фибрилляция предсердий; ААП - антиаритмические препараты; ЛВ - легочные вены; ГБ - гипертоническая болезнь; СД - сахарный диабет; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Таким образом можно выделить несколько достоверных факторов риска, которые увеличивали риск рецидива ФП: количество неэффективных ААП, общий вестибюль ЛВ и ранние рецидивы ФП. Самый большой вклад имели ранние рецидивы в первые 3 месяца, они увеличивали риск отдаленного рецидива более чем в 8 раз.

3.1.4 Оценка качества жизни и тяжести симптомов после КБА

Тяжесть симптомов оценивалась с помощью модифицированной шкалы EHRA. Исходное распределение по классам тяжести симптомов среди всех пациентов отражено на Рисунке 9. Как видно из диаграммы лишь у 1 пациента (1.4%) отмечались инвалидизирующие симптомы, остальная часть практически равномерно распределена между пациентами с легкими и выраженными симптомами.

Рисунок 9. Распределение по классам тяжести симптомов среди всех пациентов до КБА.

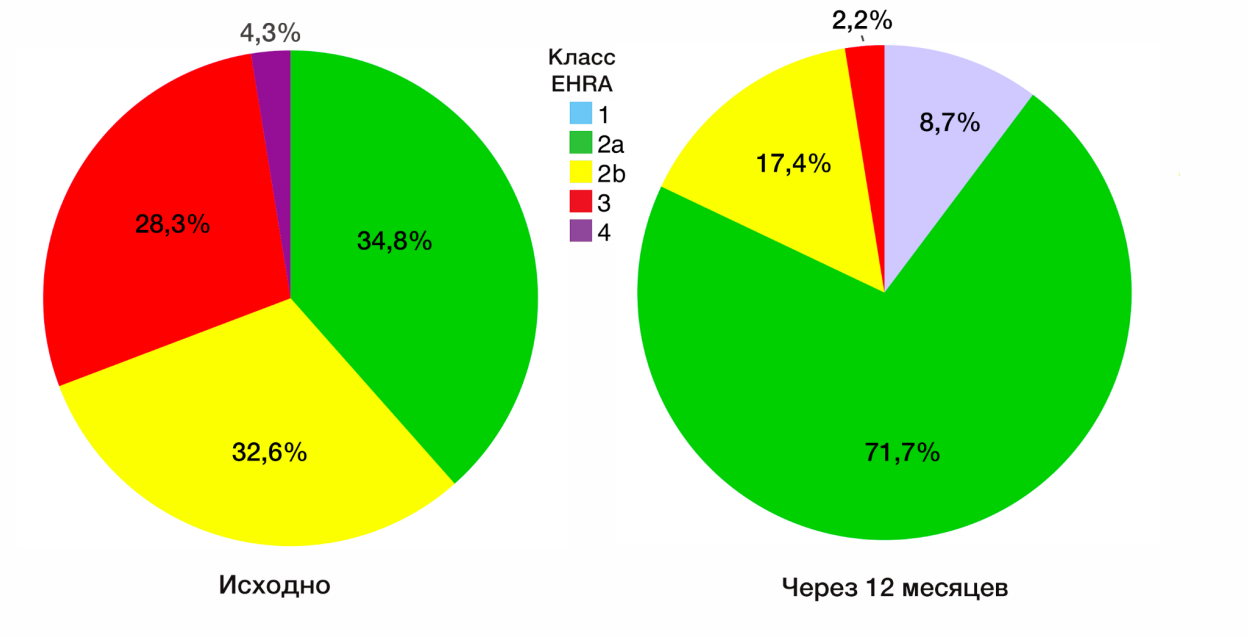


Сокращения: КБА- криобаллонная аблация, EHRA – шкала оценки выраженности симптомов фибрилляции предсердий.

Данные о тяжести симптомов у пациентов с рецидивами ФП исходно и после КБА продемонстрированы на Рисунке 10. Стоит отметить, что после выполнения КБА большинство пациентов (80,4%) с рецидивами имели симптомы легкой

степени, которые значимо не влияли на ежедневную активность, при этом 8,7% из них имели полностью бессимптомное течение.

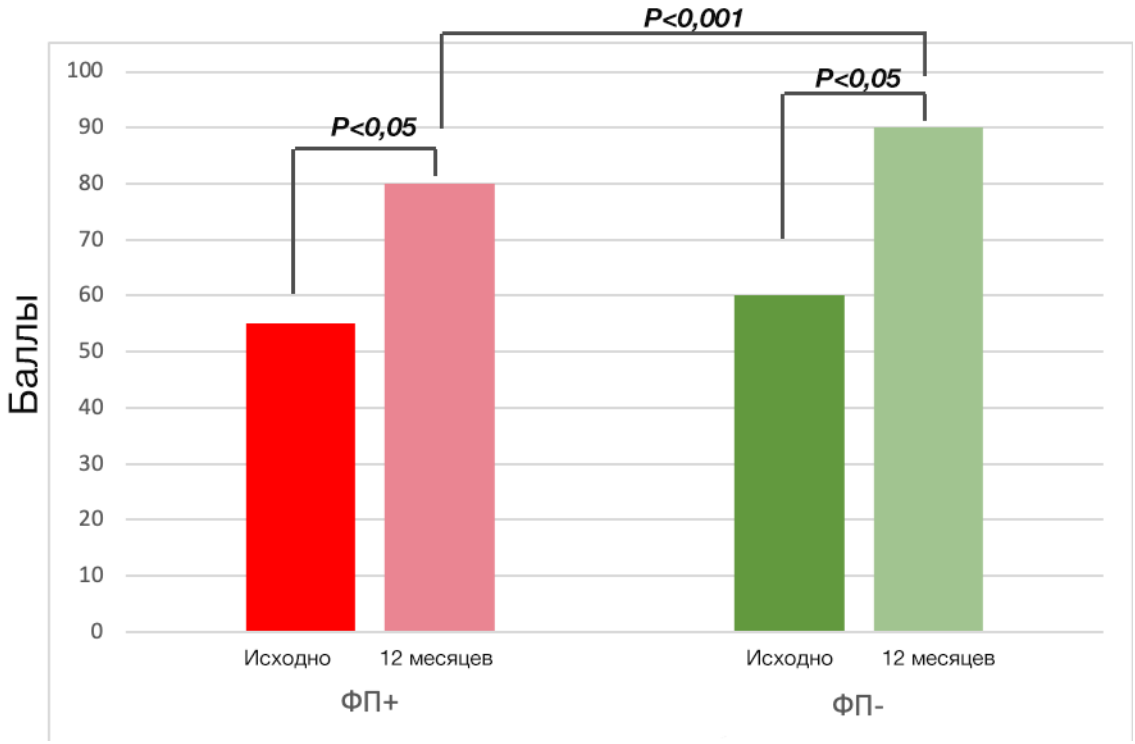
Рисунок 10. Тяжесть симптомов исходно и после КБА у пациентов с рецидивами ФП.



Сокращения: КБА- криобаллонная аблация; ФП – фибрилляция предсердий, EHRA – шкала оценки выраженности симптомов фибрилляции предсердий.

Сравнение качества жизни по визуально-аналоговой шкале продемонстрировало значимое улучшение качества жизни после выполнения КБА (Рисунок 11). В группе пациентов с рецидивами исходно медиана по визуально-аналоговой шкале составила 55 баллов, через 12 месяцев - 80 баллов ($p<0,001$). Аналогичные результаты были получены в группе пациентов с эффективной КБА: медиана по визуально-аналоговой шкале исходно 60 баллов, через 12 месяцев - 90 баллов ($p<0,001$). Между группами исходно показатели качества жизни не различались, а по окончанию наблюдения более высокий показатель по визуально-аналоговой шкале отмечался в группе пациентов без рецидивов ФП ($p<0,001$).

Рисунок 11. Динамика показателя качества жизни по ВАШ исходно и через 12 месяцев.



Сокращения: «ФП+» группа с рецидивом аритмии; «ФП-» - без рецидивов; ВАШ - визуально-аналоговая шкала.

Таким образом после выполнения КБА отмечается значимое улучшение качества жизни как у пациентов с эффективной аблацией, так и у пациентов с рецидивами ФП. Кроме этого после выполнения КБА у пациентов с рецидивами снижается тяжесть симптомов, связанных с аритмией. Суммарно симптомы I и IIa степени у пациентов с неэффективной КБА составили 80,4% (исходно 34,8%), а тяжелые симптомы III степени составили всего 2,2% (по сравнению с 28,3% исходно).

3.2 Изучение ВРС у пациентов после КБА

3.2.1 Оценка динамики ВРС после выполнения КБА

Из 141 пациента 55 были включены в анализ ВРС. В таблице 6 представлены демографические, клинические и интраоперационные показатели пациентов. В

общей группе пациентов преобладали мужчины, наиболее частым сопутствующим заболеванием была ГБ, размеры левого предсердия были в пределах нормы. Значимых различий показателей между группами выявлено не было. Все параметры были сопоставимы между группами пациентов с рецидивами ФП и теми, у кого КБА была эффективной.

Таблица 6. Клинико-демографические и интраоперационные характеристики пациентов, у которых выполнялась оценка ВРС.

	Все пациенты (n=55)	**С рецидивом ФП (n=13)**	**Без рецидива ФП (n=42)**	**p**
Возраст, лет	61 [50;66]	65 [52; 68,5]	60 [50; 63,25]	0,148
Мужчины, n (%)	36 (65,5)	6 (46,2%)	30 (71,4)	0,094
ИМТ, кг/м2	28 [25;32]	29 [26; 32]	27,5 [24,75; 32]	0,571
CHADS2-VASc	1 [1;3]	2 [1; 3,5]	1 [1; 2]	0,122
Неэффективные ААП, n	1 [1; 2]	2 [1; 3]	1 [1; 2]	0,185
Кардиоверсии, n (%)	8 (14,5)	1 (7,7)	7 (16,7)	0,423
ГБ, n (%)	39 (70,9)	9 (69,2)	30 (71,4)	0,879
СД, n (%)	6 (10,9)	3 (23,1)	3 (7,1)	0,107
ИБС, n (%)	4 (7,3)	2 (15,4)	2 (4,8)	0,197
Инсульт, n (%)	2 (3,6)	1 (7,7)	1 (2,4)	0,371
ТИА, n (%)	1 (1,8)	0	1 (2,4)	0,574
Объем ЛП, мл	59 [48; 67]	60 [55,5; 75]	56,5 [48; 65,5]	0,19
Общий вестибюль ЛВ, n (%)	16 (29,1)	6 (46,2)	10 (23,8)	0,121
Интраоперационные показатели				
Изоляция ЛВ, n (%)	97.7	96,2	98,2	0,371
ИЛВ+РЧА КТИ, n (%)	14 (25,5)	2 (15,4)	12 (28,6)	0,34
Осложнения, n (%)	1 (1,8)	0	1 (2,4)	0,574

Примечание: данные отражены в медианах [25 и 75 процентиль] или в абс. значениях (%) . Сокращения: ВРС – вариабельность ритма сердца; ФП - фибрилляция предсердий; ИМТ - индекс массы тела;CHADS2-VASc – шкала риска тромбоэмболических осложнений; ААП - антиаритмические препараты; ГБ - гипертоническая болезнь; СД - сахарный диабет; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ЛВ - легочные вены; ЛП- левое предсердие; ИЛВ - изоляция легочных вен; РЧА КТИ - радиочастотная аблация кавотрикуспидального истмуса.

По данным анализа ВРС (55 пациентов) после КБА отмечается значимое изменение всех параметров ВРС, в том числе и ЧСС. Эти изменения отражены на Рисунках 12, 13, 14 и Таблице 7.

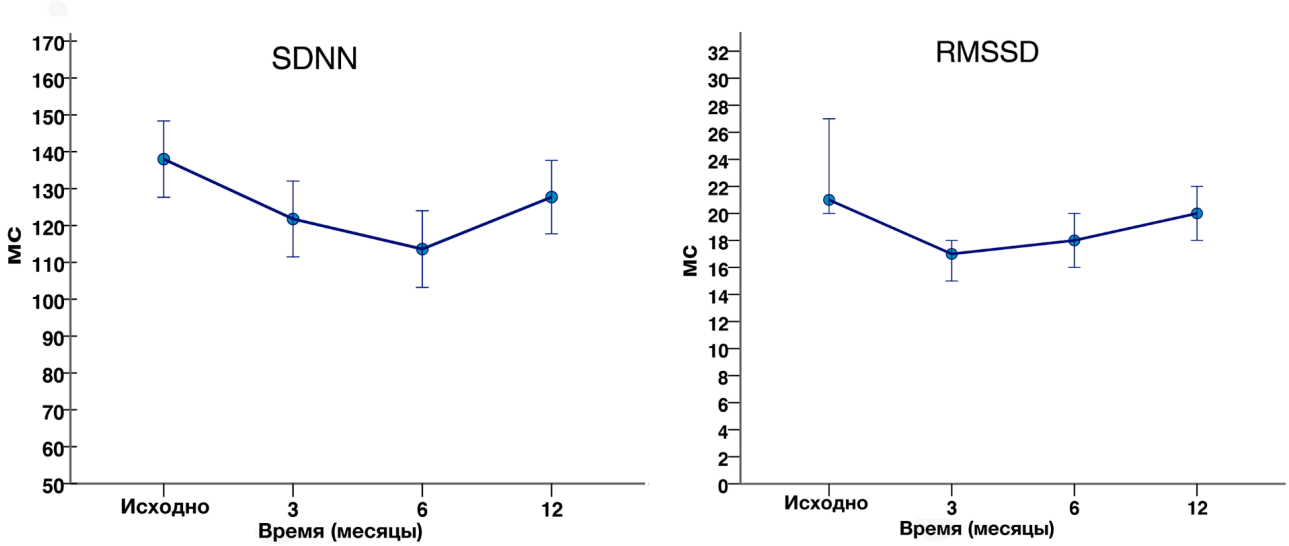
Таблица 7. Показатели вариабельности до и после выполнения КБА

Показатель, медиана	**До КБА**	**3 месяца**	**p***	**6 месяцев**	**p***	**12 месяцев**	**p***
SDNN (мс)	133 [109; 155]	109[92; 138]	0,001	109[88; 130]	<0,001	123[101; 142]	0,018
RMSSD (мс)	21 [18; 31]	16 [13; 20]	<0,001	19 [15; 23]	0,001	19 [15; 23]	<0,001
ln LF (мс^2)	6,37 [5,72; 7,12]	5,26 [4,81; 6,05]	<0,001	5,57 [4,99; 6,31]	<0,001	5,88 [5,28; 6,38]	<0,001
ln HF (мс^2)	4,52 [4,13; 5,1]	4,22 [3,64; 4,6]	<0,001	4,38 [3,76; 4,84]	0,006	4,43 [3,95; 4,82]	0,003
LF/HF	4,76 [2,97; 8,9]	3,31 [2,14; 4,2]	<0,001	3,52 [1,98; 5,07]	0,003	4,31 [2,39; 4,31]	0,005
Средняя ЧСС (1/мин)	66 [62; 72]	77 [73; 83]	<0,001	76 [70; 82]	<0,001	75 [69; 80]	<0,001
Минимальная ЧСС (1/мин)	47 [43; 51]	56 [51; 62]	<0,001	54 [49; 61]	<0,001	52 [48; 57]	<0,001
Максимальная ЧСС (1/мин)	110 [103; 120]	120 [115; 132]	<0,001	120 [112; 133]	0,002	122 [115; 132]	0,001

** - значение по сравнению с исходными параметрами*

Примечание: данные отражены в медианах [25 и 75 процентиль]. Сокращения: КБА- баллонная криоаблация; ЧСС - частота сердечных сокращений; SDNN - стандартное отклонение длительности RR интервалов; RMSSD - среднеквадратичная разность между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R; ln HF - высокочастотный компонент спектра; ln LF - низкочастотный компонент спектра; LF/HF - отношение высокочастотного к низкочастотному компоненту спектра.

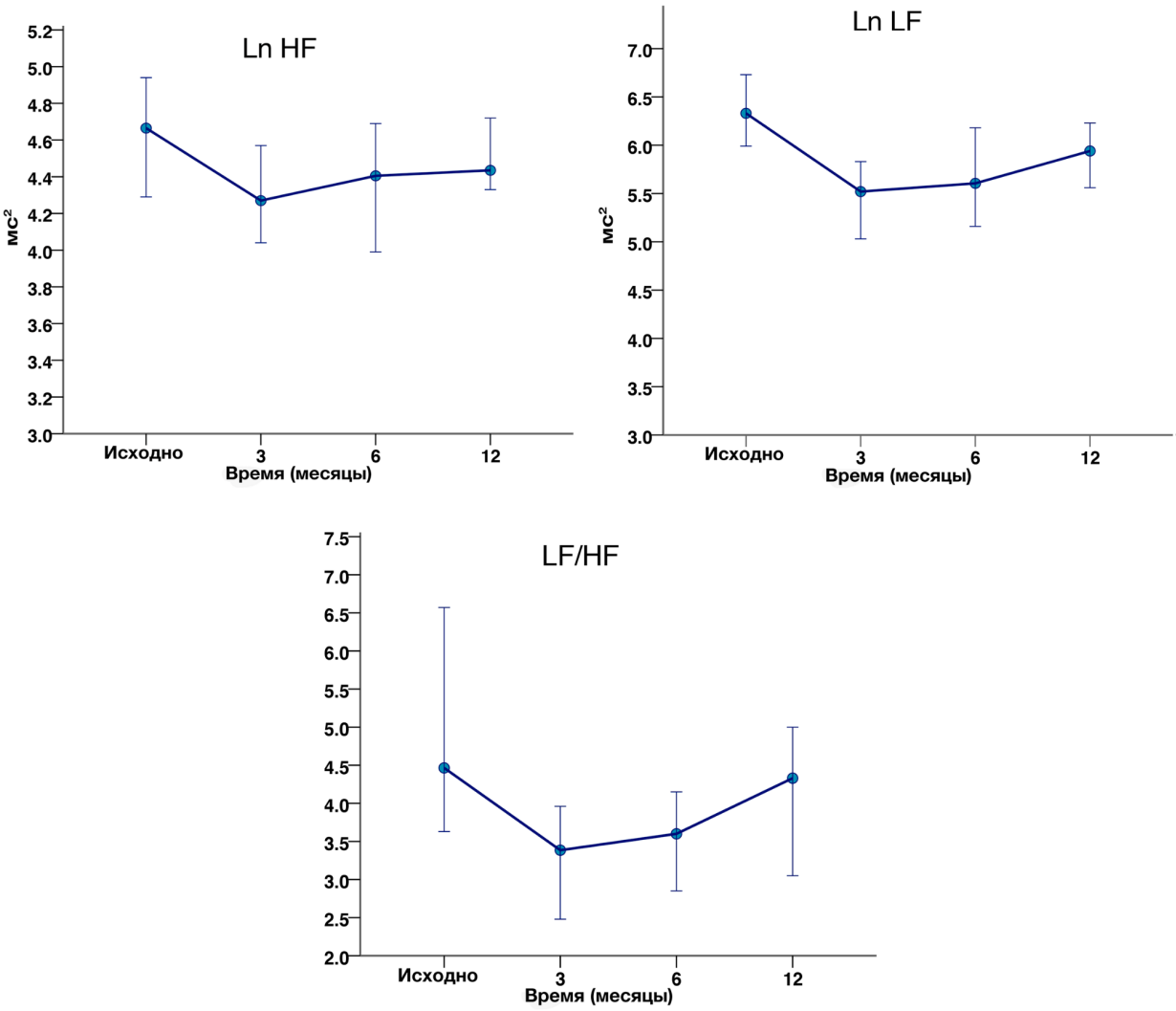
Рисунок 12. Динамика временных параметров ВРС после КБА



Примечание: данные представлены в виде медиан, столбцы ошибок отражают минимальное и максимальное значение показателя. На всех контрольных точка значения p<0,05. Сокращения: КБА- баллонная криоаблация; SDNN -стандартное отклонение длительности RR интервалов; RMSSD - среднеквадратичная разность между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R.

Как видно из графиков, отмечается снижение временных параметров ВРС. Снижение показателя RMSSD отражает снижение парасимпатической активности.

Рисунок 13. Динамика спектральных параметров ВРС после КБА

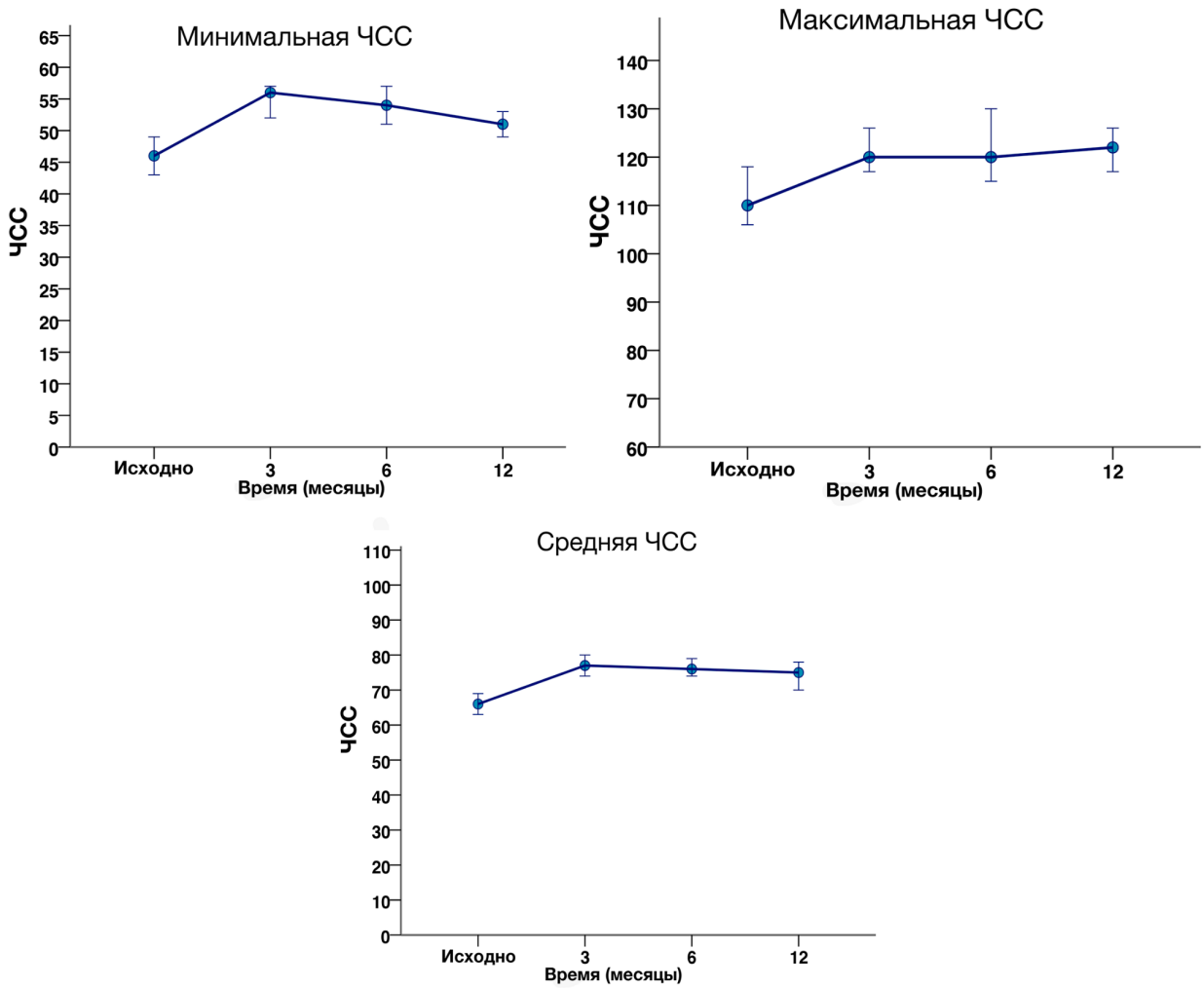


Примечание: данные представлены в виде медиан, столбцы ошибок отражают минимальное и максимальное значение показателя. На всех контрольных точка значения p<0,05.

Сокращения: КБА- баллонная криоаблация; ln HF - высокочастотный компонент спектра; ln LF - низкочастотный компонент спектра; LF/HF - отношение высокочастотного к низкочастотному компоненту спектра.

Анализ спектральных показателей ВРС демонстрирует снижение всех параметров с тенденцией к последующему восстановлению, однако к 12 месяцу полного возвращения к исходным значениям не происходит. Отдельно стоит отметить показатель ln HF, его динамика отражает снижение парасимпатической активности у всех пациентов.

Рисунок 14. Динамика ЧСС после КБА.



Примечание: данные представлены в виде медиан, столбцы ошибок отражают минимальное и максимальное значение показателя. На всех контрольных точка значения $p<0,05$.

Сокращения: КБА- баллонная криоаблация; ЧСС - частота сердечных сокращений.

После выполнения КБА отмечается увеличение как минимальной, средней и максимальной ЧСС. Все это также может отражать изменение вагосимпатического баланса со снижение парасимпатической активности, что и отражается в увеличении ЧСС. По нашим клиническим наблюдениями у некоторых пациентов симптомы тахикардии требуют назначения ритмурежающей терапии.

Таким образом изменения ВРС, которые отражают снижение парасимпатической активности сохраняются на протяжении всего периода наблюдения после выполнения КБА.

3.2.2 Влияние изменения ВРС на эффективность КБА.

Был выполнен анализ возможного влияния изменений ВРС после КБА на отдаленные рецидивы ФП.

В Таблице 8 представлены изменения ВРС в группах больных в зависимости от наличия или отсутствия рецидивов ФП после КБА (после окончания слепого периода) в течение 12 месяцев наблюдения. "Исходно значения различия ln LF между группами не достигли статистической разницы (что может быть обусловлено малой выборкой пациентов), однако после выполнения КБА в группе с рецидивом ФП показатель ln LF был значительно ниже, чем в группе без рецидивов аритмий на всем протяжении периода наблюдения (3 месяца p=0,02; 6 месяцев p=0,047; 12 месяцев p=0,029). Учитывая исходные различия показателя ln LF, было проведено сравнение динамики значений относительно исходного (Δln LF), которое продемонстрировало отсутствие значимых различий. Также в группе с рецидивами было зарегистрировано достоверно более высокая минимальная ЧСС на контрольной точке 3 месяца (медиана 58 против 55,5; p=0,033*).*″ Показатели RMSSD, SDNN, а также ln HF и показатель LF/HF в группах больных статистически значимо не отличались (Рис. 15).

Таблица 8. Показатели вариабельности ритма сердца исходно и после выполнения КБА между группами пациентов в зависимости от наличия рецидивов ФП.

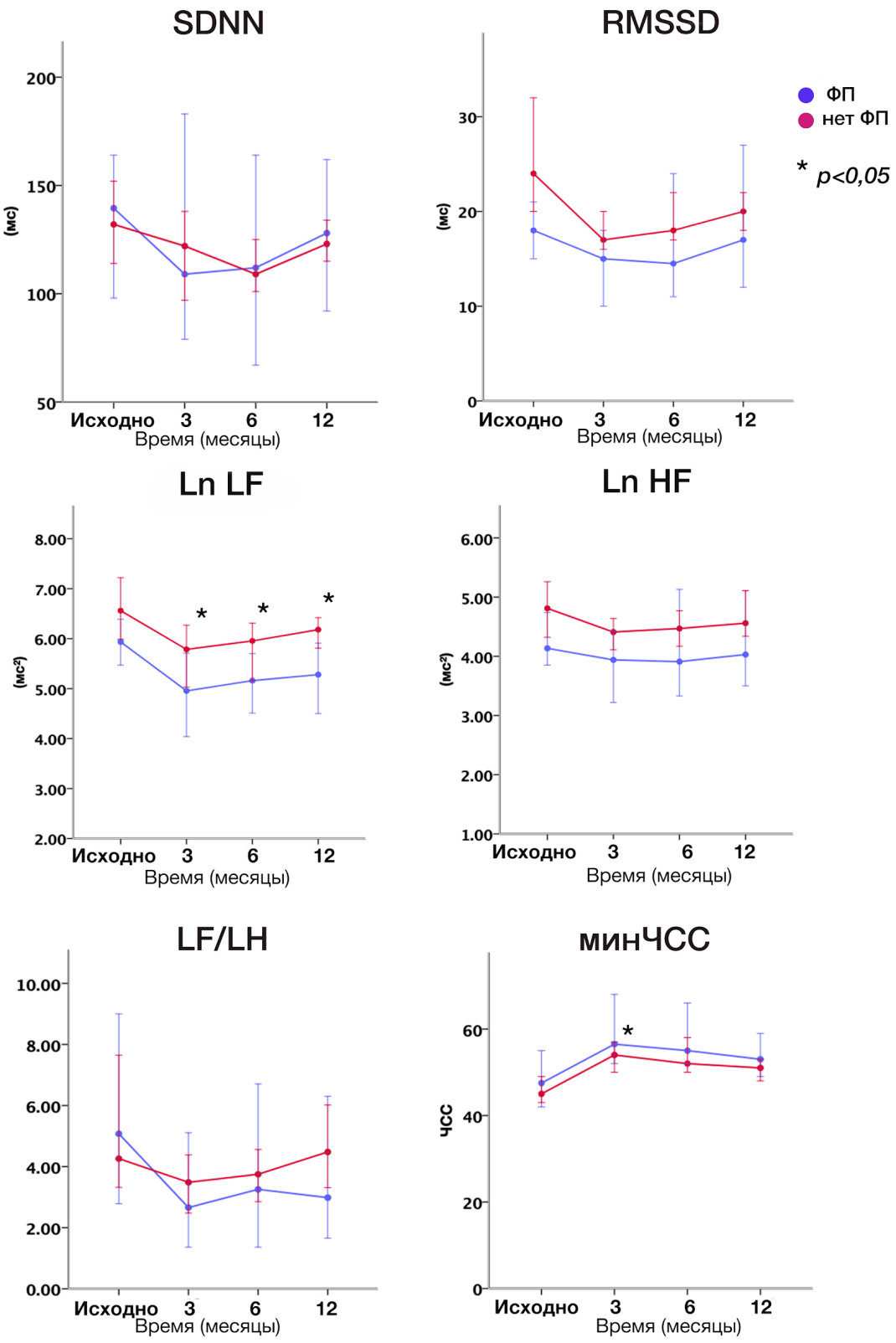
Показатель, медиана	Исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
SDNN (мс)				
ФП+	137 [99; 155]	101 [76,5; 122]	112 [82; 133,5]	125 [94,5; 132,5]
ФП-	130 [109; 156]	115 [94; 145]	109 [88; 131]	122 [103; 144]
P (между группами)	0,905	0,215	0,886	0,649
RMSSD (мс)				
ФП+	20 [17; 21,5]	15 [11,5; 17,5]	14,5 [11,75]	18 [13,5; 25,5]
ФП-	22,5 [18,5; 32]	17 [13; 21]	18 [15; 24]	19 [15; 23]
p (между группами)	0,093	0,116	0,13	0,819
ln LF				
ФП+	6,04 [5,68; 6,45]	4,71 [3,3; 7,11]	5,16 [4,55; 5,65]	5,47 [4,62; 5,8]
ФП-	6,64 [5,77; 7,23]	5,59 [4,97; 6,29]	5,94 [5,02; 6,34]	6,04 [5,4; 6,43]
p (между группами)	0,91	0,02*	0,047*	0,029*
Δln LF (от исходного)				
ФП+	-	1.11[-0.38; 2.21]	0.66 [-0.33;2.21]	0.65 [-0.53;1.93]
ФП-	-	1.12[-1.71; 3.19]	0.76 [-1.60;2.57]	0.87 [-1.76;2.36]
p (между группами)		0.656	0.976	0.734
ln HF				
ФП+	4,3 [4,01; 4,86]	3,91 [3,36; 4,31]	3,91 [3,36; 4,91]	4,32 [3,66; 4,86]
ФП-	4,73 [4,22; 5,31]	4,32 [3,7; 4,64]	4,43 [3,87; 4,88]	4,47 [4,09; 4,89]
p (между группами)	0,178	0,056	0,135	0,267

LF/HF				
ФП+	4,6 [3,09; 7,19]	2,3 [1,8; 3,53]	3,25 [1,58; 5,73]	2,92 [1,8; 5,1]
ФП-	4,93 [2,97; 9,46]	3,48 [2,44; 5,13]	3,68 [2,15; 4,9]	4,48 [2,98; 6,4]
p (между группами)	0,708	0,104	0,698	0,083
Средняя ЧСС (1/мин)				
ФП+	69 [63; 72]	82 [72; 86]	76,5 [70; 85]	74 [68,5; 76,5]
ФП-	65,5 [62; 70]	77 [73; 82]	76 [70; 82]	76,5 [69; 81]
p (между группами)	0,326	0,297	0,446	0,326
Минимальная ЧСС (1/мин)				
ФП+	48 [44,5; 53]	58 [55; 67,5]	55 [52; 60]	53 [50; 58]
ФП-	46,5 [42; 51]	55,5 [50; 59]	52 [49; 61]	51 [47; 57]
p (между группами)	0,321	0,033*	0,349	0,28
Максимальная ЧСС (1/мин)				
ФП+	113 [105; 120]	127 [118,5; 137]	124 [115; 131]	120 [112; 130]
ФП-	109,5 [101; 121]	120 [113; 131]	120 [107; 136]	124 [115; 132]
p (между группами)	0,706	0,158	0,681	0,457

Примечание: данные отражены в медианах [мин;макс]

Сокращения: «ФП+» группа с рецидивом аритмии; «ФП-» - без рецидивов; КБА- баллонная криоаблация; ЧСС - частота сердечных сокращений; мс-миллисекунды. SDNN - стандартное отклонение длительности RR интервалов; RMSSD - среднеквадратичная разность между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R; ln HF - высокочастотный компонент спектра, ln LF - низкочастотный компонент спектра; LF/HF - отношение высокочастотного к низкочастотному компоненту спектра.

Рисунок 15. Изменение параметров ВРС в зависимости от наличия или отсутствия рецидивов ФП.



Примечание: данные представлены в виде медиан, столбцы ошибок отражают минимальное и максимальное значение показателя.

Сокращения: ВРС - вариабельность ритма сердца; ФП- фибрилляция предсердий; ЧСС - частота сердечных сокращений; SDNN - стандартное отклонение длительности RR интервалов, RMSSD - среднеквадратичная разность между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R; ln HF - высокочастотный компонент спектра; ln LF - низкочастотный компонент спектра; LF/HF - отношение высокочастотного к низкочастотному компоненту спектра.

"При использовании однофакторного регрессионного анализа было обнаружено, что показатели ln LF на 3 месяце (ОР 0,48, 95% ДИ 0,25-0,91; p=0,024), минимальная ЧСС (ОР 1,11, 95% ДИ 1,02-1,21, p= 0,015), а также ранние рецидивы ФП в первые 3 месяца (ОР 6,96, 95% ДИ 2,13-22,78, p=0,001) оказались независимыми предикторами рецидива аритмии. По данным многофакторного регрессионного анализа только ранний рецидив в первые 3 месяца был независимым фактором риска рецидива ФП (ОР 7,44, 95% ДИ 2,19- 25,25, p=0,001)." Эти результаты представлены в Таблице 9 [232].

Таблица 9. Однофакторный и многофакторный анализ предикторов рецидива ФП.

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	*p*	ОР (95% ДИ)	*p*
Возраст, лет	1,04 (0.98-1.12)	0,151	-	
Пол	0,39 (0,13-1,17)	0,095	-	-
ИМТ, кг/м2	1,01 (0,89-1,14)	0,825	-	-
Продолжительность ФП, лет	1,00 (0,99-1,01)	0,278	-	-
Общий вестибюль ЛВ	2,39 (0,80-7,13)	0,117	-	-
Диаметр ЛП, см	1,58 (0,41-6,05)	0,504	-	-
ГБ	1,12 (0,34-3,65)	0.845	-	-
СД	3,296 (0,90-12,06)	0,072	-	-
Ранний рецидив ФП, месяц	6,96 (2,13-22,78)	0,001*	7,44 (2,19-25,25)	0,001*
ln LF на 3 месяце после БКА	0,48 (0,25-0,91)	0,024*	0,62 (0,23-1,63)	0,334
ln HF на 3 месяце после БКА	0,51 (0,23-1,13)	0,101	-	-
Мин ЧСС на 3 месяце после БКА	1,11 (1,02-1,21)	0,015*	1,06 (0,96-1,18)	0,218

Сокращения: ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; ИМТ - индекс массы тела; ФП - фибрилляция предсердий; ЛВ - легочные вены; ЛП- левое предсердие; ГБ - гипертоническая болезнь; СД - сахарный диабет; ln HF - высокочастотный компонент спектра, ln LF - низкочастотный компонент спектра; ЧСС - частота сердечных сокращений.

Таким образом сравнение между группами пациентов с эффективной КБА и рецидивами предсердных тахиаритмий демонстрирует статистически значимые различия показателей ln LF и минимальной ЧСС. При этом, по результатам многофакторного анализа никакие изменения показателей ВРС не являлись достоверными факторами риска рецидивов ФП.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ФП является одной из самых актуальных проблем современной кардиологии, которая значимо ухудшает качество жизни пациентов [102]. При этом стойкое удержание синусового ритма у пациентов с ФП приводит к улучшению качества жизни [233,234]. Применение антиаритмической терапии позволило повысить качество жизни пациентов с ФП, однако ААП обладают относительно невысокой эффективностью и достаточно большим количеством побочных эффектов [132,137]. При сравнении с антиаритмической терапией КБА демонстрирует более высокую эффективность (74.6% против 45%, $p<0,001$), что делает катетерное вмешательство более предпочтительным методом лечения ФП [160].

По данным нашей работы эффективность КБА через 12 месяцев наблюдения составила 67,4%. Предыдущие исследования демонстрируют сопоставимую с нашими данными эффективность. Так по данным многочисленных исследований эффективность КБА варьирует в пределах 55,6% - 78,57% [153,158,200,235]. Если из общей группы выделить пациентов без каких-либо сопутствующих заболеваний, то эффективность КБА по сравнению с теми, у кого не выявлено каких-либо причин возникновения ФП, составляет 67%, что сопоставимо с результатами среди общей группы пациентов [231].

В нашей работе у 4 пациентов (8.7% от всех пациентов, у кого КБА была неэффективной) рецидивы имели полностью бессимптомный характер и были обнаружены при выполнении ХМ-ЭКГ в ходе очных визитов. В более ранних исследованиях, в которых эффективность КБА оценивалась с использованием устройств длительной регистрации ЭКГ (имплантированных регистраторов ЭКГ), частота встречаемости полностью бессимптомных рецидивов составляла 11,1-12%, что сопоставимо с нашими данными [200,236]. Однако в другом исследовании с использованием петлевых регистраторов ЭКГ частота бессимптомных рецидивов достигала 26% от общего числа рецидивов [147]. Более высокая частота выявления рецидивов аритмии при использовании средств длительного мониторирования ЭКГ

объясняется большей диагностической чувствительностью этого метода по сравнению с периодическим выполнением ХМ-ЭКГ. Кроме этого, средства длительной регистрации ЭКГ позволяют оценить бремя ФП, которое отражает суммарную продолжительность аритмии за определенный период наблюдения. В настоящее время использование показателя бремени ФП представляется более перспективной альтернативой бинарной оценке эффективности катетерного вмешательства (есть рецидив/нет рецидива) [201]. Исследования, посвященные оценке бремени ФП, обнаруживают, что этот показатель коррелирует с частотой тромбоэмболических осложнений, числом госпитализаций в связи с ХСН и смертностью от всех причин [237,238].

В ходе нашего исследования среди пациентов, включенных в исследование (n=141), было зарегистрировано 10 осложнений (7%). Из них наиболее частым были осложнения в месте пункции, которые были зарегистрированы у 6 пациентов (4,2%), при этом достаточно специфичное для КБА осложнение “парез диафрагмального нерва” развился всего у трех пациентов (2,1%). Ни одного случая тампонады сердца или нарушения мозгового кровообращения зарегистрировано не было. Эти данные согласуются с результатами, полученными в более ранних работах. В исследовании *Irfan et al.* транзиторный парез диафрагмального нерва встречался в 5,6% [6]. В более крупных, по сравнению с нашим, исследованиях частота серьезных осложнений, таких как инсульт, составляла 0,2-0,3%, а тампонада сердца 0,4-0,9% [239,240]. Сравнение частоты развития гемоперикарда или тампонады сердца при КБА и РЧА ЛВ демонстрирует более высокую частоту встречаемости этих осложнений в группе РЧА ЛВ. По результатам анализа 3000 катетерных вмешательств при выполнении КБА тампонада сердца отмечала у 0,1% пациентов, в то время как в группе РЧА этот показатель составлял 0,8% (p=0,027) [241] Мета-анализ рандомизированных исследований также продемонстрировал меньшую частоту развития тампонады сердца в группе КБА (0,56% против 1,37%;p=0,001). Кроме этого в группе РЧА ЛВ отмечалось большее число осложнений в месте пункции (гематома, тромбоз,

артерио-венозное соустье) 1,35% против 1,74%; p=0,02, что может быть обусловлено необходимостью установки большего количества интродьюсеров, чем при КБА [8].

Эрозивное поражение пищевода в нашей работе было зарегистрировано лишь у одного пациента (0,7%). Частота повреждения пищевода может сильно зависеть от использования специальных пищеводных датчиков контроля температуры или длительности криовоздействия. Так по данным исследования *Molenaar et al.* у 26% пациентов регистрировалось снижение температуры в пищеводе ниже 20°C, а у 13% - ниже 16°C, что является ведущим фактором повреждения пищевода [242]. Однако сравнение различных протоколов продолжительности КБА (120 сек и 240 сек) не выявили значимых различий в частоте симптомного поражения пищевода. При выполнении КБА риск развития поражения пищевода значимо ниже по сравнению с РЧА (отношение шансов, 0.28; 95% ДИ: 0.11–0.72; p = 0.009) [147].

Как видно из результатов вышеприведенных исследований, эффективность КБА не превосходит 80%, что указывает на необходимость поиска новых предикторов, которые бы позволили выделить пациентов с повышенным риском рецидива. Это может снизить отрицательный вклад в эффективность катетерного вмешательства модифицируемых факторов риска (например, неконтролируемая гипертензия, лишний вес, синдром обструктивного апноэ сна), что потенциально приведет к увеличению эффективности катетерного вмешательства.

Одной из основных задач работы был поиск возможных предикторов позднего рецидива ФП. По данным однофакторного анализа было обнаружено несколько предикторов, которые достоверно увеличивали риск рецидива. У пациентов с рецидивами ФП достоверно чаще выявлялся общий вестибюль ЛВ (ОР 2.69, ДИ 95% 1.20-3.97, p=0,01), количество неэффективных ранее ААП (ОР 1,36, ДИ 95% 1.04-1.77, p=0,023) и ранний рецидив ФП (ОР 8,64, ДИ 95% 4.50-16.58, p<0,001). Далее был выполнен многофакторный анализ с использованием нескольких моделей. Первая включала в себя только исходные факторы (модель А). По данным этой многофакторной модели большее количество неэффективных антиаритмических средств в анамнезе (ОР 1.42 , 95% ДИ 1.08-1.86; p=0.011) и

общий вестибюль ЛВ (ОР 2.35, 95% ДИ 1.29-4.25; p=0.005) были факторами риска рецидива аритмии. Во вторую модель (Модель Б), кроме вышеперечисленных факторов, был также включен показатель “Ранние рецидивы ФП”, который в результате являлся единственным фактором риска позднего рецидива ФП (ОР 7.57 , 95% ДИ 3.84-14.90; p=<0.001). Выбранная модель многофакторного анализа отражает влияние именно предоперационных показателей, что позволяет выделить пациентов высокого риска до выполнения вмешательства.

По данным многочисленных работ ранний рецидив является одним из наиболее частых факторов риска возобновления ФП [6,205–207,243,244]. Согласно мета-анализу наличие раннего рецидива повышало риск неэффективности КБА более чем в 4 раза [244]. Ранние рецидивы являются достаточно сложным явлением, в основе которого могут быть воспаление и отек в области воздействия, а также дисбаланс автономной нервной системы сердца, что может не отражать истинного аритмогенного потенциала, а быть транзиторным явлением [245]. Это может объяснять отсутствие у большинства пациентов поздних рецидивов после окончания “слепого” периода [246]. Считается, что патогенез проаритмических процессов, лежащих в основе ранних рецидивов, определяется отеком и воспалительным ответом тканей в месте аблации. Показано, что пролиферативные процессы раннего послеоперационного периода сопровождаются высвобождением большого количества медиаторов воспаления [247,248]. Другим немаловажным звеном, который потенциально может оказывать как протективное, так и проаритмическое действие, является активность автономной нервной системы сердца. Вагосимпатический дисбаланс после выполнения аблации выступает одним из ведущих факторов, которые провоцируют возникновение триггерной активности [249]. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют точно выявить пациентов, у которых ранние рецидивы будут носить транзиторный характер. Однако у части пациентов с ранними рецидивами после окончания “слепого” периода пароксизмы продолжают сохраняться. Это позволяет предположить, что в

основе как ранних, так и поздних рецидивов, у некоторых пациентов лежат одни и те же механизмы, которые требуют дальнейшего изучения.

Другим значимым фактором риска рецидива в нашей работе оказался общий вестибюль ЛВ. Эта анатомическая аномалия левого предсердия была обнаружена у 38 пациентов (27%), что сопоставимо с ранее опубликованными наблюдениями, в которых общий вестибюль ЛВ был отмечен у 8.2-37% пациентов [250–252]. По данным многофакторного анализа наличие общего вестибюля ЛВ увеличивало риск развития отдаленного рецидива почти в 2.4 раза. Это согласуется с данными предыдущих исследований. В исследовании *Kubala et al.* среди 113 пациентов было продемонстрировано, что пациенты с нормальной анатомией ЛВ имеют более высокую эффективность КБА по сравнению с пациентами, имеющими общий вестибюль ЛВ (67% против 50%, p=0,02) [3]. В другой работе *Biert et al.*, в которую было включено 270 пациентов, общий вестибюль ЛВ, на ряду с хронической сердечной недостаточностью и митральной регургитацией, увеличивал риск отдаленного рецидива ФП в 3.5 раза [253]. В этой работе использовались катетеры второго поколения, а частота встречаемости общего вестибюля составила 13,7%, что сопоставимо с нашими данными. Больший диаметр общего вестибюля может требовать выполнения последовательных криовоздействий в верхнем и нижнем полюсах общего вестибюля для достижения полноценной циркулярной изоляции. Отсутствие надежной обтурации при таком расположении ЛВ может затруднять создание непрерывной линии изоляции, что впоследствии может стать одной из причин восстановления проведения в ЛВ и возникновения рецидивов ФП.

В настоящей работе впервые был проведен анализ исходов КБА у пациентов, у которых доступ в ЛП выполняли через открытое овальное окно. В нашей работе частота выявления открытое овальное окно составила 12%, что сопоставимо с результатами работы *Knecht et al.* [220]. Сравнивая пациентов с открытым овальным окном с теми, у кого доступ осуществляли с помощью транссептальной пункции, не было выявлено значимых различий в продолжительности операции, дозе излучения и времени флюороскопии, число успешно изолированных вен также

не отличалось между группами. Выполненный анализ продемонстрировал, что доступ через открытое овальное окно не оказывает отрицательного влияния на эффективность КБА. Ранее была опубликована работа, которая продемонстрировала, что доступ через открытое овальное окно при РЧА ЛВ не ухудшал исходы вмешательства, при этом количество осложнений в группе выполнения транссептальной пункции было значимо выше [222]. Результаты настоящего исследования дают основание полагать, что доступ через открытое овальное окно является безопасным и эффективным методом доступа в ЛП при выполнении КБА, который потенциально может позволить избежать грозных осложнений, связанных с выполнением транссептальной пункции: перфорации аорты и гемоперикарда/тампонады сердца. Однако с учетом объема выборки требуется проведение дополнительных, более крупных исследований для оценки влияния доступа через открытое овальное окно на эффективность и безопасность КБА.

Такие факторы риска рецидива ФП, как ожирение и сахарный диабет, которые в ранее выполненных работах выступали в качестве достоверных факторов риска, в нашем исследовании не определяли исходов КБА [213,254,255]. Стоит отметить, что в работах проводилась оценка как среди пациентов с пароксизмальной так и персистирующей ФП и субанализ подгрупп, продемонстрировал, что больший вклад в риск рецидива сахарный диабет вносит у пациентов с персистирующей ФП.

Был проведен анализ изменений вагосимпатического баланса автономной нервной системы сердца с точки зрения потенциального влияния этих изменений на риск развития рецидивов после КБА [47]. Анализ показателей ВРС исходно и после КБА через 12 месяцев наблюдения был выполнен у 55 (из 141) пациентов. В результате было обнаружено, что на всех контрольных точках наблюдения (3,6 и 12 месяцев) отмечалось изменение показателей ВРС по сравнению с исходными значениями, отражающее достоверное снижение активности парасимпатического отдела автономной нервной системы сердца. Из временных параметров ВРС

наибольшую корреляцию с активностью парасимпатической НС имеет показатель RMSSD [59]. Даже спустя 12 месяцев после криоаблации сохранялось достоверное снижение параметра RMSSD - 19 мс (исходно 21 мс, p<0,001), что отражает выраженное снижение парасимпатической активности. Аналогичные результаты демонстрирует анализ ln HF, который имеет наибольшую корреляцию среди спектральных показателей ВРС с активностью парасимпатического компонента вегетативной НС (исходно - 4,52 мс^2; через 12 месяцев - 4,43мс^2, p=0,003) [68]. Кроме этого, отмечалось увеличение ЧСС: к 12 месяцу средняя ЧСС увеличилась на 9 уд/мин, минимальная на 5 уд/мин, максимальная на 12 уд/мин (для всех p<0,01). Работы с применением баллонных катетеров первого поколения демонстрировали, что эти изменения сохраняются не более 6 месяцев [10,256]. В дальнейшем исследования с использованием баллонных катетеров второго поколения показали, что изменение ВРС сохраняются на протяжении более 12 месяцев [12]. Субанализ данных, полученных в ходе длительного мониторирования среди пациентов исследования CIRCA-DOSE, продемонстрировал, что средний прирост дневной ЧСС составил 6 уд/мин, а прирост ночной ЧСС - 7,4 уд/мин, которые были значимо выше исходных значений. В этом исследовании анализировались как пациенты, которым выполнялось РЧА ЛВ, так и КБА, что не позволяет однозначно сравнивать эти результаты с результатами нашей работы. Несмотря на то, что по заявлению авторов исследования, разницы по ЧСС между группами (РЧА ЛВ и КБА) выявлено не было [257]. Другое исследование, посвященное изучению влияния КБА на ЧСС продемонстрировало, что после вмешательства отмечается выраженный прирост ЧСС через 12 месяцев (63.0 ± 1.9/мин против 71.7 ± 1.4/мин, p<0,001). Примечательно, что значение ЧСС в момент выписки пациента практически идентично значению ЧСС через 12 месяце, что указывает на стойкий характер изменений (71.7 ± 1.4 на момент выписки; 71.2 ± 1.9 через 12 месяцев, p=0,93). Предполагается, что наибольший вклад в увеличение ЧСС после КБА вносит выполнение криовоздействий в области правой верхней ЛВ, рядом с которой располагаются ганглионарные сплетения,

отвечающие за непосредственную иннервацию синусового узла [228] Это предположение подтверждается экспериментальными исследованиями на собаках, в которых было продемонстрировано, что парасимпатические ганглии располагаются в толще жировой ткани на границе устья правой верхней ЛВ и ПП [258,259]. Стимуляция в этой области приводила к значимому увеличению цикла синусового ритма с 505±29,8 мс до 695±34,9 мс, без значимого замедления атриовентрикулярного проведения, что говорит об изолированной иннервации синусового узла [260]. Эти данные были в дальнейшем подтверждены в клинических исследовании на людях. Кроме изменения хронотропной функции синусового узла стимуляция парасимпатических ганглиев в области правой верхней ЛВ/ПП приводила к укорочению рефрактерного периода ПП [261].

В рамках выполнения одной из задач исследования было изучено изменение показателей ВРС в группе пациентов с рецидивами ФП и без таковых. Исходно все показатели ВРС статистически не различались между группами. При этом на 3, 6 и 12 месяц ВРС показатель ln LF был значимо выше у пациентов без рецидивов ФП. Поиск возможных объяснений в опубликованных ранее работах не позволяет однозначно интерпретировать эти изменения. Ранее выполненные исследования имеют противоречивые результаты в отношении анализа изменений показателя низкочастотного спектра (LF или ln LF). Так, в одной из работ эти изменения могут быть объяснены постаблационной парасимпатической денервацией сердца [70]. В другом исследовании акцент делается на увеличении показателя LF, отражающего активацию симпатического отдела вегетативной НС [224].

Таким образом, полученные в нашей работе результаты не позволяют интерпретировать их однозначно, что требует проведения дополнительных исследований, посвященных анализу изменений низкочастотных спектральных показателей ВРС.

Кроме этого, у пациентов с рецидивами ФП на 3 месяц отмечалась более высокая минимальная ЧСС (58 против 55,5 уд/мин). Эти изменения могут объясняться более высоким тонусом симпатической НС или дисбалансом между

симпатической и парасимпатической НС. Именно дисбаланс между этими двумя отделами вегетативной НС может быть одним из механизмов, которые приводят к индукции ФП [34,47]. Но с учетом отсутствия однозначных маркеров активности симпатической НС при оценке ВРС, к этим данным следует относиться с осторожностью.

Проведенный однофакторный анализ среди пациентов, которым был выполнен анализ ВРС (55 пациентов), продемонстрировал, что значимыми факторами риска рецидива были ранний рецидив ФП в первые 3 месяца после КБА (ОР 6,96, 95% ДИ 2,13-22,78, p=0,001), ln LF на 3 месяце (ОР 0.48, 95% ДИ 0.25-0.91; p=0.024) , минимальная ЧСС (ОР 1.11, 95% ДИ 1.02-1.21, p= 0.015). Однако по данным многофакторного анализа только ранний рецидив ФП выступал в качестве предиктора неэффективности КБА (ОР 7,44, 95% ДИ 2,19-25,25, p=0,001). В одном из ранее выполненных ретроспективных исследований было продемонстрировано, что показатель ln HF, отражающего активность парасимпатической НС на 12 месяце наблюдения, являлся фактором риска отдаленных рецидивов. Однако ретроспективный дизайн и включение в анализ смешанных групп, которые в себя включали как РЧА ЛВ, так и КБА, не позволяют однозначно интерпретировать эти результаты [12]. Изучение влияния частоты синусового ритма после КБА на ее исходы продемонстрировало, что наибольший прирост ЧСС был ассоциирован с меньшей частотой рецидивов ФП [262]. В нашей работе изменение ВРС не влияло на риск отдаленного рецидива после КБА. Это может объясняться методом оценки ВРС. В ходе выполнения амбулаторного суточного мониторирования ЭКГ невозможно полностью исключить влияние различных социально-бытовых факторов (дневная физическая активность и ее продолжительность, курение, потребление чая и кофе), что по сравнению с анализом коротких записей ЭКГ является недостатком данной методики. С другой стороны, изменение вагосимпатического баланса может принципиально не влиять на исходы КБА у пациентов в общей популяции пациентов с ФП. Высокая активность парасимпатической НС или вагосимпатический дисбаланс могут быть вторичны по

отношению к основным механизмам триггерной активности при ФП. В связи с чем исследования среди пациентов, у которых отмечаются ночные приступы, пароксизмы после еды или по окончанию физических нагрузок, где потенциально ведущую роль может играть автономная нервная система сердца, могут продемонстрировать значимый вклад динамики вагосимпатического баланса на исходы КБА [263].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты диссертации демонстрируют эффективность и безопасность КБА. Анализ факторов риска продемонстрировал, что наличие общего вестибюля легочных вен, ранний рецидив аритмии в первые 3 месяца и большее количество неэффективных антиаритмических препаратов до выполнения вмешательства являются предикторами отдаленного рецидива аритмии, а использование доступа в ЛП с помощью открытого овального окна не влияет на эффективность КБА. Анализ ВРС демонстрирует значимое изменение вагосимпатического баланса на протяжении 12 месяцев. При этом ни один из параметров ВРС не был предиктором рецидива ФП после КБА. В работе было продемонстрировано значимое улучшение качества жизни пациентов и снижение степени выраженности симптомов, связанных с ФП.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность КБА у пациентов с пароксизмальной формой ФП к 12 месяцу наблюдения после вмешательства составила 67,4%.

2. Общий процент осложнений составил 7%, осложнения в месте пункции встречались у 4,2% пациентов, транзиторный парез диафрагмального нерва у 2,1%, у 1 (0,7%) пациента отмечалось эрозивное поражение пищевода. Ни одного жизнеугрожающего или персистирующего осложнения после КБА зарегистрировано не было.

3. По данным многофакторного анализа обнаружено, что независимыми факторами риска отдаленного рецидива ФП были: общий вестибюль ЛВ (ОР 2.35, 95% ДИ 1.29-4.25; p=0.005), наличие трех неэффективных антиаритмических препаратов до вмешательства (ОР 1.42 , 95% ДИ 1.08-1.86; p=0.011) и ранний рецидив в первые 3 месяца после КБА (ОР 7.57 , 95% ДИ 3.84-14.90; p=<0.001).

4. После выполнения КБА отмечается достоверное и стойкое изменение как временных, так и спектральных показателей ВРС в течение 12 месяцев наблюдения после вмешательства, что отражает снижение парасимпатической активности. Изменение показателей ВРС не являлось предиктором рецидива ФП по данным многофакторного анализа.

5. У пациентов с рецидивами предсердных тахиаритмий после КБА отмечалось значимое улучшение качества жизни, что выражалось в снижении выраженности симптомов IIb-IV класса по шкале мEHRA с 65,2% до 19,6% после КБА. Преобладающая часть рецидивов (80,4%) были малосимптомными (симптомы I и IIa классов по шкале мEHRA) и не влияли на повседневную деятельность пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у пациента открытого овального окна рекомендуется использовать его в качестве доступа в ЛП, так как это позволяет избежать потенциальных осложнений, связанных с транссептальной пункцией, без отрицательного влияния на исходы КБА.

2. Выполнение КБА сопряжено со значимым увеличением ЧСС вследствие снижения парасимпатической активности НС. У пациентов с симптомной синусовой тахикардией целесообразно рассмотреть назначение ритмурежающей терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hindricks G. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42, № 5. P. 373–498.

2. Manolis A.S. Ablation of atrial fibrillation: single-shot techniques poised to dominate rhythm control strategies/the future is here // Journal of thoracic disease. 2017. Vol. 9, № 3. P. E313–E321.

3. Kubala M. et al. Normal pulmonary veins anatomy is associated with better AF-free survival after cryoablation as compared to atypical anatomy with common left pulmonary vein // Pacing Clin. Electrophysiol. 2011. Vol. 34, № 7. P. 837–843.

4. Khoueiry Z. et al. Outcomes after cryoablation vs. radiofrequency in patients with paroxysmal atrial fibrillation: impact of pulmonary veins anatomy // Europace. 2016. Vol. 18, № 9. P. 1343–1351.

5. Gerede D.M. et al. Prediction of recurrence after cryoballoon ablation therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Anatol J Cardiol. 2015.

6. Irfan G. et al. One-year follow-up after second-generation cryoballoon ablation for atrial fibrillation in a large cohort of patients: a single-centre experience // Europace. 2016. Vol. 18, № 7. P. 987–993.

7. Coutiño H.-E. et al. Role of the burden of premature atrial contractions during the blanking period following second-generation cryoballoon ablation in predicting late recurrences of atrial arrhythmias // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2017. Vol. 49, № 3. P. 329–335.

8. Garg J. et al. Cryoballoon versus Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of 16 Clinical Trials // J. Atr. Fibrillation. 2016. Vol. 9, № 3. P. 1429.

9. Pokushalov E. et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation // Heart Rhythm. 2009. Vol. 6, № 9. P. 1257–1264.

10. Oswald H. et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily

modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2010. Vol. 29, № 1. P. 57–62.

11. Kuyumcu M.S. et al. The short-term impact of the catheter ablation on noninvasive autonomic nervous system parameters in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Pacing Clin. Electrophysiol. 2017. Vol. 40, № 11. P. 1193–1199.

12. Yanagisawa S. et al. Assessment of autonomic nervous system modulation after novel catheter ablation techniques for atrial fibrillation using multiple short-term electrocardiogram recordings // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2018. Vol. 51, № 1. P. 35–44.

13. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. 2020.

14. Virani S.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. 2021. Vol. 143. P. e254–e743.

15. Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 70, № 3. С. 348-354.

16. Wilke T. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients // Europace. 2013. Vol. 15, № 4. P. 486–493.

17. Chugh S.S. et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation // Circulation. 2014. Vol. 129, № 8. P. 837–847.

18. Бойцов С.А. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (рекваза): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014.Т. 13, № 6. С. 44–50.

19. Stewart S. et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK // Heart. 2004. Vol. 90, № 3. P. 286–292.

20. Голицын С.П., Панченко Е.П., Майков Е.Б. Наджелудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика осложнений // изд.

МИА. Москва, 2018. С.112.

21. Magnussen C. et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) // Circulation. 2017. Vol. 136, № 17. P. 1588–1597.

22. Lloyd-Jones D.M. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // Circulation. 2004. Vol. 110, № 9. P. 1042–1046.

23. Imtiaz Ahmad M. et al. Smoking and risk of atrial fibrillation in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study // J. Cardiol. 2018. Vol. 71, № 2. P. 113–117.

24. Jin M.-N. et al. Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study in General Population // Sci. Rep. 2019. Vol. 9, № 1. P. 13270.

25. Шальнова С.А. и др. Ассоциации между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у российского населения // Кардиология. 2015. Т. 55, № 12. С. 70–76.

26. Samokhvalov A.V., Irving H.M., Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2010. Vol. 17, № 6. P. 706–712.

27. Verdecchia P., Angeli F., Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies // Circ. Res. 2018. Vol. 122, № 2. P. 352–368.

28. Баранова Е.И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17, № 4. С. 293–304.

29. Колбина М.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа как независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий // Омский научный вестник. 2013. Т. 1, № 118. С. 122–124.

30. Liang F., Wang Y. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2021. Vol. 320, № 1. P. H1–H12.

31. Siontis K.C. et al. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy:

Prevalence, Clinical Correlations, and Mortality in a Large High-Risk Population // Journal of the American Heart Association. 2014. Vol. 3, № 3. P. e001002.

32. Brunner K.J. et al. Clinical predictors of risk for atrial fibrillation: implications for diagnosis and monitoring // Mayo Clin. Proc. 2014. Vol. 89, № 11. P. 1498–1505.

33. Шляхто Е.В. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра Gloria AF // Российский кардиологический журнал, 2017. № 9. С. 149.

34. Sharifov O.F. et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 43, № 3. P. 483–490.

35. Volders P.G.A. Novel insights into the role of the sympathetic nervous system in cardiac arrhythmogenesis // Heart Rhythm. 2010. Vol. 7, № 12. P. 1900–1906.

36. Arora R. Recent Insights Into the Role of the Autonomic Nervous System in the Creation of Substrate for Atrial Fibrillation // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012. Vol. 5, № 4. P. 850–859.

37. Scherlag B.J., Patterson E., Po S.S. The neural basis of atrial fibrillation // J. Electrocardiol. 2006. Vol. 39, № 4 Suppl. P. S180–S183.

38. Karemaker J.M. An introduction into autonomic nervous function // Physiological Measurement. 2017. Vol. 38, № 5. P. R89–R118.

39. Battipaglia I., Lanza G.A. The Autonomic Nervous System of the Heart // Autonomic Innervation of the Heart. 2015. P. 1–12.

40. Shen M.J. et al. Neural mechanisms of atrial arrhythmias // Nat. Rev. Cardiol. Nature Publishing Group, 2011. Vol. 9, № 1. P. 30–39.

41. Sobotta J. Atlas and text-book of human anatomy / ed. Playfair McMurrich J. Philadelphia: Saunders, 1914. P.112.

42. Gordan R., Gwathmey J.K., Xie L.-H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function // World Journal of Cardiology. 2015. Vol. 7, № 4. P. 204.

43. McCorry L.K. Physiology of the autonomic nervous system // Am. J. Pharm.

Educ. 2007. Vol. 71, № 4. P. 78.

44. Шишко В.И. Вегетативная регуляция сердечной деятельности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2009. Т. 3, № 27. С. 6–8.

45. Chang C.M. et al. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing // Circulation. 2001. Vol. 103, № 1. P. 22–25.

46. Nishida K. et al. The role of pulmonary veins vs. autonomic ganglia in different experimental substrates of canine atrial fibrillation // Cardiovasc. Res. 2011. Vol. 89, № 4. P. 825–833.

47. Tan A.Y. et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines // Circulation. 2008. Vol. 118, № 9. P. 916–925.

48. Choi E.-K. et al. Intrinsic Cardiac Nerve Activity and Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmia in Ambulatory Dogs // Circulation. 2010. Vol. 121, № 24. P. 2615–2623.

49. Zipes D.P., Mihalick M.J., Robbins G.T. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness // Cardiovasc. Res. 1974. Vol. 8, № 5. P. 647–655.

50. Liu L., Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity // Am. J. Physiol. 1997. Vol. 273, № 2 Pt 2. P. H805–H816.

51. Bartos D.C. et al. A KCNQ1 mutation contributes to the concealed type 1 long QT phenotype by limiting the Kv7.1 channel conformational changes associated with protein kinase A phosphorylation // Heart Rhythm. 2014. Vol. 11, № 3. P. 459–468.

52. Han W., Wang Z., Nattel S. Slow delayed rectifier current and repolarization in canine cardiac Purkinje cells // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2001. Vol. 280, № 3. P. H1075–H1080.

53. Sato R., Koumi S.-I. Modulation of the inwardly rectifying K channel in

isolated human atrial myocytes by 1-adrenergic stimulation // The Journal of Membrane Biology. 1995. Vol. 148, № 2. P. 185–191.

54. Chen P.-S. et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy // Circ. Res. 2014. Vol. 114, № 9. P. 1500–1515.

55. Coumel P. et al. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin // Arch. Mal. Coeur Vaiss. 1978. Vol. 71, № 6. P. 645–656.

56. Abdulla J., Nielsen J.R. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis // Europace. 2009. Vol. 11, № 9. P. 1156–1159.

57. Li X. et al. Atrial fibrillation in athletes and general population: A systematic review and meta-analysis // Medicine . 2018. Vol. 97, № 49. P. e13405.

58. Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2014. №2. С. 6-71.

59. Penttilä J. et al. Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns // Clin. Physiol. 2001. Vol. 21, № 3. P. 365–376.

60. Kleiger R.E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. 1987. Vol. 59, № 4. P. 256–262.

61. Huikuri H.V. et al. Fractal Correlation Properties of R-R Interval Dynamics and Mortality in Patients With Depressed Left Ventricular Function After an Acute Myocardial Infarction // Circulation. 2000. Vol. 101, № 1. P. 47–53.

62. Hayano J. et al. Association of 24-Hour Heart Rate Variability and Daytime Physical Activity: ALLSTAR Big Data Analysis // International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics. 2018. Vol. 8, № 1. P. 61–67.

63. Barauskienė V. et al. Importance of heart rate variability in patients with atrial fibrillation // Journal of cardiology & clinical research. San Diego: JSciMed Central, 2016. Vol. 4, №. 6. P. 1080.

64. Friedman H.S. Heart rate variability in atrial fibrillation related to left atrial size // Am. J. Cardiol. 2004. Vol. 93, № 6. P. 705–709.

65. Akselrod S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // Science. 1981. Vol. 213, № 4504. P. 220–222.

66. Berger R.D., Saul J.P., Cohen R.J. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response // Am. J. Physiol. 1989. Vol. 256, № 1 Pt 2. P. H142–H152.

67. Eckberg D.L. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow // J. Appl. Physiol. 1983. Vol. 54, № 4. P. 961–966.

68. Malliani A. Physiological Interpretation of Spectral Components of Heart Rate Variability // Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests. 1998. P. 177–193.

69. Massin M., von Bernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood // Pediatr. Cardiol. 1997. Vol. 18, № 4. P. 297–302.

70. Randall D.C. et al. SA nodal parasympathectomy delineates autonomic control of heart rate power spectrum // Am. J. Physiol. 1991. Vol. 260, № 3 Pt 2. P. H985–H988.

71. MacKinnon S. et al. Utilizing heartbeat evoked potentials to identify cardiac regulation of vagal afferents during emotion and resonant breathing // Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2013. Vol. 38, № 4. P. 241–255.

72. Hayano J. et al. Postural response of low-frequency component of heart rate variability is an increased risk for mortality in patients with coronary artery disease // Chest. 2001. Vol. 120, № 6. P. 1942–1952.

73. Малкина Т.А. Клиническое значение вариабельности ритма сердца у больных с гипертрофической кардиомиопатией : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.06 -Кардиология // ФГУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс". - Москва, 2007.

74. Benjamin E.J. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // Circulation. 1998. Vol. 98, № 10. P. 946–952.

75. Wolf P.A. et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study // Neurology. 1978. Vol. 28, № 10. P. 973–977.

76. Ceornodolea A.D., Bal R., Severens J.L. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries // Stroke Res. Treat. 2017. Vol. 2017. P. 8593207.

77. Pistoia F. et al. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke // Cardiol. Clin. 2016. Vol. 34, № 2. P. 255–268.

78. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Аспекты антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий в свете обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 года: место дабигатрана //Атеротромбоз. 2020. №2. С.17-26

79. Van Staa T.P. et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice // J. Thromb. Haemost. 2011. Vol. 9, № 1. P. 39–48.

80. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146, № 12. P. 857–867.

81. Hart R.G. et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // Ann. Intern. Med. 1999. Vol. 131, № 7. P. 492–501.

82. Новикова Н.А., Регушевская Д.В. Варфарин: место в современной антикоагулянтной терапии //Русский Медицинский Журнал. 2014. №2. С. 147–151.

83. Steffel J. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39, № 16. P. 1330–1393.

84. Granger C.B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365, № 11. P. 981–992.

85. Connolly S.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361, № 12. P. 1139–1151.

86. Patel M.R. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial

fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365, № 10. P. 883–891.

87. Giugliano R.P. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, № 22. P. 2093–2104.

88. Ruff C.T. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // Lancet. 2014. Vol. 383, № 9921. P. 955–962.

89. Kotecha D. et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins // J. Am. Coll. Cardiol. 2016. Vol. 68, № 20. P. 2217–2228.

90. Wijesurendra R.S., Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? // Cardiovasc. Res. 2015. Vol. 105, № 3. P. 238–247.

91. Татарский Б.А., Попов С.В., Казеннова Н.В. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: подходы к антитромботической терапии// Российский кардиологический журнал. 2017. №7. С. 132-138.

92. Chiang C.-E. et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2012. Vol. 5, № 4. P. 632–639.

93. Kim M.H. et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2011. Vol. 4, № 3. P. 313–320.

94. König S. et al. In-hospital mortality of patients with atrial arrhythmias: insights from the German-wide Helios hospital network of 161 502 patients and 34 025 arrhythmia-related procedures // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39, № 44. P. 3947–3957.

95. Blum S. et al. Prospective Assessment of Sex-Related Differences in Symptom Status and Health Perception Among Patients With Atrial Fibrillation // Journal of the American Heart Association. 2017. Vol. 6, № 7. P. e005401

96. Freeman J.V. et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) // Circ. Cardiovasc. Qual.

Outcomes. 2015. Vol. 8, № 4. P. 393–402.

97. Walters T.E. et al. Symptom severity and quality of life in patients with atrial fibrillation: Psychological function outweighs clinical predictors // Int. J. Cardiol. 2019. Vol. 279. P. 84–89.

98. Schnabel R.B. et al. Depression in atrial fibrillation in the general population // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 12. P. e79109.

99. Serpytis R. et al. Impact of Atrial Fibrillation on Cognitive Function, Psychological Distress, Quality of Life, and Impulsiveness // Am. J. Med. 2018. Vol. 131, № 6. P. 703.e1–e703.e5.

100. Brooks R. EuroQol: the current state of play // Health Policy. 1996. Vol. 37, № 1. P. 53–72.

101. Ware J.E. Jr, Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection // Med. Care. 1992. Vol. 30, № 6. P. 473–483.

102. Dorian P. et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 36, № 4. P. 1303–1309.

103. Spertus J. et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2011. Vol. 4, № 1. P. 15–25.

104. Reynolds M.R., Ellis E., Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2008. Vol. 19, № 7. P. 762–768.

105. Сердечная Е.В., Кульминская Л.А., Истомина Т.А. Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 у больных с нарушениями ритма сердца // Экология человека, 2007. № 2. С. 36-39.

106. Сычёв О.С и др. Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немыми инфарктами головного мозга. // Український кардіологічний журнал,

2015. №2. С. 54-64.

107. Wynn G.J. et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification // Europace. 2014. Vol. 16, № 7. P. 965–972.

108. Schnabel R.B. et al. Symptom Burden of Atrial Fibrillation and Its Relation to Interventions and Outcome in Europe // J. Am. Heart Assoc. 2018. Vol. 7, № 11. P. e007559.

109. Kim D. et al. Atrial Fibrillation Increases the Risk of Early-Onset Dementia in the General Population: Data from a Population-Based Cohort // J. Clin. Med. Res. 2020. Vol. 9, № 11. P. 3665.

110. Kalantarian S. et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis // Ann. Intern. Med. 2013. Vol. 158, № 5 Pt 1. P. 338–346.

111. Dagres N. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? // Europace. 2018. Vol. 20, № 9. P. 1399–1421.

112. Friberg L., Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation // European heart journal. 2018. Vol. 39, № 6. P. 453–460.

113. Friberg L., Andersson T., Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation // Eur. Heart J. 2019. Vol. 40, № 28. P. 2327–2335.

114. January C.T. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons // Circulation. 2019. Vol. 140, № 2.P. e125–e151.

115. Kotecha D. et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis // Lancet. 2014. Vol. 384, № 9961. P. 2235–2243.

116. Ulimoen S.R. et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. 2013. Vol. 111, № 2. P. 225–230.

117. Nikolaidou T., Channer K.S. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management // Postgrad. Med. J. 2009. Vol. 85, № 1004. P. 303–312.

118. Ziff O.J. et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data // BMJ. 2015. Vol. 351. P. h4451.

119. Kirchhof P. et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383, № 14. P. 1305–1316.

120. Roy D. et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, № 25. P. 2667–2677.

121. Kelly J.P. et al. Rhythm Control Versus Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Get With The Guidelines-Heart Failure // J. Am. Heart Assoc. 2019. Vol. 8, № 24. P. e011560.

122. Hanley C.M., Esberg D., Kowey P.R. Ablation versus drugs: what is the best first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation? Antiarrhythmic drugs are outmoded and catheter ablation should be the first-line option for all patients with paroxysmal atrial fibrillation: con // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2014. Vol. 7, № 4. P. 747–754.

123. Ecker V. et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation // Clin. Cardiol. 2018. Vol. 41, № 6. P. 862–870.

124. Baldi N. et al. Pharmacological Cardioversion of Atrial Fibrillation: Which Drugs Are Preferred, Class IC or Class III? // Cardiac Arrhythmias. 2005. P. 95–100.

125. John Camm MD A. The vernakalant story: How did it come to approval in Europe and what is the delay in the U.S.A? // Curr. Cardiol. Rev. 2014. Vol. 10, № 4. P. 309–314.

126. Asensi J.O. et al. P304A real-world comparison of vernakalant efficacy and safety for pharmacological cardioversion in patients with recent-onset atrial fibrillation

in an emergency department and after cardiac surgery // EP Europace. 2017. Vol. 19, № suppl_3. P. iii48–iii48.

127. Beatch G.N., Mangal B. Safety and efficacy of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm; a phase 3b randomized controlled trial // BMC Cardiovasc. Disord. 2016. Vol. 16. P. 113.

128. Pohjantähti-Maaroos H. et al. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019. Vol. 8, № 2. P. 114–120.

129. Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю. Рефралон (ниферидил)-новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий// Терапевтический архив. 2015. Т. 87, № 1. С. 38–48.

130. Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018. Т.14, №5. С. 664-669

131. Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Миронов Н.Ю., Ривин А.Е., Берман М.В., Шубик Ю.В., Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Болотова М.Н., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии // Вестник аритмологии. 2012. Т. 70. С. 32–43.

132. Bellandi F. et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. 2001. Vol. 88, № 6. P. 640–645.

133. Stroobandt R., Stiels B., Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators // Am.

J. Cardiol. 1997. Vol. 79, № 4. P. 418–423.

134. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Фармакодинамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца // Клин. мед. 1988. №10. С. 52-55.

135. Недоступ А. В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009. Т. 4. С. 62–68.

136. Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца // Вестник аритмологии. 2011. № 64. С. 60-70.

137. Соколов С.Ф., Бомонина Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность аллапинина, этацизина и амиодарона и выбор оптимальной антиаритмической терапии по контролю ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2015. Т.6, №3. С. 65-75.

138. Ruaengsri C. et al. The Cox-maze IV procedure in its second decade: still the gold standard? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2018. Vol. 53, № suppl_1. P. i19–i25.

139. Симонова К.А., Каменев А.В., Татарский Р.Б. Эндокардиальное и эндо-эпикардиальное картирование и аблация при желудочковых аритмиях у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка // Вестник аритмологии. 2020; Т.27, №1. С. 12-20.

140. Haïssaguerre M. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339, № 10. P. 659–666.

141. Morady F. Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340, № 7. P. 534–544.

142. Jaïs P. et al. Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. 1999. Vol. 84, № 9A. P. 139R – 146R.

143. Haïssaguerre M. et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci // Circulation. 2000.

Vol. 101, № 12. P. 1409–1417.

144. Marchlinski F.E. et al. Efficacy and safety of targeted focal ablation versus PV isolation assisted by magnetic electroanatomic mapping // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2003. Vol. 14, № 4. P. 358–365.

145. Pappone C. et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation // Circulation. 2000. Vol. 102, № 21. P. 2619–2628.

146. Conti S. et al. Comparison between First- and Second-Generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation // Cardiol. Res. Pract. 2016. Vol. 2016. P. 5106127.

147. Andrade J.G. et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial // Circulation. 2019. Vol. 140, № 22. P. 1779–1788.

148. Aryana A. et al. Acute procedural and cryoballoon characteristics from cryoablation of atrial fibrillation using the first- and second-generation cryoballoon: a retrospective comparative study with follow-up outcomes // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2014. Vol. 41, № 2. P. 177–186.

149. Pott A. et al. Increased rate of observed real-time pulmonary vein isolation with third-generation short-tip cryoballoon // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2016. Vol. 47, № 3. P. 333–339.

150. Fürnkranz A. et al. Procedural characteristics of pulmonary vein isolation using the novel third-generation cryoballoon // Europace. 2016. Vol. 18, № 12. P. 1795–1800.

151. Iacopino S. et al. A comparison of acute procedural outcomes within four generations of cryoballoon catheters utilized in the real-world multicenter experience of 1STOP // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2020. Vol. 31, № 1. P. 80–88.

152. Luik A. et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study // Circulation. 2015. Vol. 132, № 14. P. 1311–

1319.

153. Kuck K.-H. et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374, № 23. P. 2235–2245.

154. Piccini J.P. et al. Risk of atrioesophageal fistula with cryoballoon ablation of atrial fibrillation // Heart Rhythm O2. 2020. Vol. 1, № 3. P. 173–179.

155. Guhl E.N. et al. Incidence and Predictors of Complications During Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation // J. Am. Heart Assoc. 2016. Vol. 5, № 7.P. e003724.

156. Miyazaki S. et al. Characteristics of Phrenic Nerve Injury During Pulmonary Vein Isolation Using a 28-mm Second-Generation Cryoballoon and Short Freeze Strategy // J. Am. Heart Assoc. 2018. Vol. 7, № 7. e008249.

157. Mugnai G. et al. Improved visualisation of real-time recordings during third generation cryoballoon ablation: a comparison between the novel short-tip and the second generation device // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2016. Vol. 46, № 3. P. 307–314.

158. Squara F. et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation // Europace. 2015. Vol. 17, № 5. P. 718–724.

159. Klein G., Gardiwal A., Oswald H. Catheter-based cryoablation of atrial fibrillation: state of the art // Minerva Cardioangiol. 2008. Vol. 56, № 6. P. 623–633.

160. Wazni O.M. et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384, № 4. P. 316–324.

161. Andrade J.G. et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384, № 4. P. 305–315.

162. Marrouche N.F. et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378, № 5. P. 417–427.

163. Saguner A.M. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in very young adults: a 5-year follow-up study // Europace. 2018. Vol. 20, № 1. P. 58–64.

164. Kuck K.-H. et al. Repeat Ablation for Atrial Fibrillation Recurrence Post Cryoballoon or Radiofrequency Ablation in the FIRE AND ICE Trial // Circ. Arrhythm.

Electrophysiol. 2019. Vol. 12, № 6. P. e007247.

165. Потапова К.В. и др. Трепетание предсердий: современное состояние проблемы с клинических позиций // Кардиология. 2020.Т. 60, №1. С. 70-80.

166. Pokushalov E. et al. Cryoballoon versus radiofrequency for pulmonary vein re-isolation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2013. Vol. 24, № 3. P. 274–279.

167. Ganesan A.N. et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Heart Assoc. 2013. Vol. 2, № 2. P. e004549.

168. Sawhney N. et al. Circumferential Pulmonary Vein Ablation With Additional Linear Ablation Results in an Increased Incidence of Left Atrial Flutter Compared With Segmental Pulmonary Vein Isolation as an Initial Approach to Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2010. Vol. 3, № 3. P. 243–248.

169. Lee S.-H. et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46, № 6. P. 1054–1059.

170. Di Biase L. et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation // Circulation. 2010. Vol. 122, № 2. P. 109–118.

171. Shah D. et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? // Pacing Clin. Electrophysiol. 2003. Vol. 26, № 7 Pt 2. P. 1631–1635.

172. Sugumar H. et al. How to perform posterior wall isolation in catheter ablation for atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2018. Vol. 29, № 2. P. 345–352.

173. Aryana A. et al. Posterior wall isolation using the cryoballoon in conjunction with pulmonary vein ablation is superior to pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: A multicenter experience // Heart Rhythm. 2018. Vol. 15, № 8. P. 1121–1129.

174. Mun H.-S. et al. Does additional linear ablation after circumferential

pulmonary vein isolation improve clinical outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation? Prospective randomised study // Heart. 2012. Vol. 98, № 6. P. 480–484.

175. Calkins H. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary // J Arrhythm. 2017. Vol. 33, № 5. P. 369–409.

176. Lin W.-S. et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy // Circulation. 2003. Vol. 107, № 25. P. 3176–3183.

177. Nademanee K. et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 43, № 11. P. 2044–2053.

178. Hayward R.M. et al. Pulmonary vein isolation with complex fractionated atrial electrogram ablation for paroxysmal and nonparoxysmal atrial fibrillation: A meta-analysis // Heart Rhythm. 2011. Vol. 8, № 7. P. 994–1000.

179. Lin Y.-J. et al. Electrophysiological characteristics and catheter ablation in patients with paroxysmal right atrial fibrillation // Circulation. 2005. Vol. 112, № 12. P. 1692–1700.

180. Narayan S.M. et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 60, № 7. P. 628–636.

181. Hansen B.J. et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36, № 35. P. 2390–2401.

182. Lim H.S. et al. Noninvasive mapping to guide atrial fibrillation ablation // Card. Electrophysiol. Clin. 2015. Vol. 7, № 1. P. 89–98.

183. Buch E. et al. Long-term clinical outcomes of focal impulse and rotor modulation for treatment of atrial fibrillation: A multicenter experience // Heart Rhythm. 2016. Vol. 13, № 3. P. 636–641.

184. Hansen B.J. et al. Unmasking Arrhythmogenic Hubs of Reentry Driving

Persistent Atrial Fibrillation for Patient-Specific Treatment // J. Am. Heart Assoc. 2020. Vol. 9, № 19. P. e017789.

185. Zolotarev A.M. et al. Optical Mapping-Validated Machine Learning Improves Atrial Fibrillation Driver Detection by Multi-Electrode Mapping // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2020. Vol. 13, № 10. P. e008249.

186. Kosiuk Md J. et al. The Role of Renal Sympathetic Denervation in Atrial Fibrillation // J. Atr. Fibrillation. 2014. Vol. 6, № 5. P. 987.

187. Steinberg J.S. et al. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial // JAMA. 2020. Vol. 323, № 3. P. 248–255.

188. Никитин Н.А. и др. Возможности гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/ компьютерной томографии с 123I-МИБГ для визуализации ганглиев автономной нервной системы сердца у здоровых добровольцев// Вестник рентгенологии и радиологии. 2019. Т.100, №6. С. 314-320.

189. Romanov A. et al. Visualization and ablation of the autonomic nervous system corresponding to ganglionated plexi guided by D-SPECT I-mIBG imaging in patient with paroxysmal atrial fibrillation // Clin. Res. Cardiol. 2017. Vol. 106, № 1. P. 76–78.

190. Katritsis D.G. et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 62, № 24. P. 2318–2325.

191. Pokushalov E. et al. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison // Heart Rhythm. 2013. Vol. 10, № 9. P. 1280–1286.

192. Takarada K. et al. Long-term outcome after second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation - a 3-years follow-up // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2017. Vol. 49, № 1. P. 93–100.

193. Su W. et al. Retrospective review of Arctic Front Advance Cryoballoon Ablation: a multicenter examination of second-generation cryoballoon (RADICOOL trial) // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2018. Vol. 51, № 3. P. 199–204.

194. Mikhaylov E.N. et al. Outcomes of Cryoballoon Ablation in High- and Low-Volume Atrial Fibrillation Ablation Centres: A Russian Pilot Survey // Biomed Res. Int. 2015. Vol. 2015. P. 591603.

195. Bavishi A.A. et al. Patient characteristics as predictors of recurrence of atrial fibrillation following cryoballoon ablation // Pacing Clin. Electrophysiol. 2019. Vol. 42, № 6. P. 694–704.

196. Wechselberger S. et al. Continuous monitoring after atrial fibrillation ablation: the LINQ AF study // Europace. 2018. Vol. 20, № FI_3. P. f312–f320.

197. Рябыкина Г.В. и др. Диагностические возможности длительного дистанционного мониторирования ЭКГ при сравнении с суточным холтеровским мониторированием у больных с фибрилляцией предсердий после катетерной радиочастотной аблации в ранний послеоперационный период // Терапевтический архив 2018. №12. С. 12-16.

198. Mamchur S.E. et al. Noninvasive long-term ECG monitoring vs. loop recorder implantation for the atrial fibrillation management // Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2020. Vol. 25, № 2. P. e12675.

199. Wasserlauf J. et al. Smartwatch Performance for the Detection and Quantification of Atrial Fibrillation // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2019. Vol. 12, № 6. P. e006834.

200. Davtyan K. et al. Radiofrequency versus Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation: An Evaluation Using ECG, Holter Monitoring, and Implantable Loop Recorders to Monitor Absolute and Clinical Effectiveness // Biomed Res. Int. 2018. Vol. 2018. P. 3629384.

201. Chen L.Y. et al. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. 2018. Vol. 137, № 20. P. e623–e644.

202. Glotzer T.V. et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2009. Vol. 2, № 5. P. 474–480.

203. Maj R. et al. Cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: mid-term outcome evaluated by ECG monitoring with an implantable loop recorder // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2021. Vol. 32, № 4. P. 933–940.

204. Klemm H.U. et al. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2006. Vol. 17, № 2. P. 146–150.

205. Stabile G. et al. Predictive role of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation // Europace. 2020. Vol. 22, № 12. P. 1798–1804.

206. Motoc A. et al. Left atrium remodeling predicts late recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after second generation cryoballoon ablation // Cardiovasc. Ultrasound. 2018. Vol. 16, № 1. P. 19.

207. Ciconte G. et al. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon // Heart Rhythm. 2015. Vol. 12, № 1. P. 60–66.

208. Peppard P.E. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing // JAMA. 2000. Vol. 284, № 23. P. 3015–3021.

209. Бузунов Р.В. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения. диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.05/ - Москва, 2007.

210. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения // Российский кардиологический журнал. 2006. № 1. С. 75–86.

211. Kasai T., Bradley T.D. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57, № 2. P. 119–127.

212. Huang B. et al. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: Neural

mechanisms and emerging therapies // Trends Cardiovasc. Med. 2021. Vol. 31, № 2. P. 127–132.

213. Creta A. et al. Impact of Type-2 Diabetes Mellitus on the Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (European Observational Multicentre Study) // Am. J. Cardiol. 2020. Vol. 125, № 6. P. 901–906.

214. Lin K.J. et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: systematic review and meta-analysis // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2014. Vol. 39, № 3. P. 211–223.

215. Goldberger J.J. et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate // Circulation. 2015. Vol. 132, № 4. P. 278–291.

216. Hirsh B.J., Copeland-Halperin R.S., Halperin J.L. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65, № 20. P. 2239–2251.

217. Skowerski M. et al. Pulmonary vein anatomy variants as a biomarker of atrial fibrillation - CT angiography evaluation // BMC Cardiovasc. Disord. 2018. Vol. 18, № 1. P. 146.

218. Beiert T. et al. Outcome in patients with left common pulmonary vein after cryoablation with second-generation cryoballoon // Pacing Clin. Electrophysiol. 2018. Vol. 41, № 1. P. 22–27.

219. O'Brien B. et al. Transseptal puncture - Review of anatomy, techniques, complications and challenges // Int. J. Cardiol. 2017. Vol. 233. P. 12–22.

220. Knecht S. et al. Impact of a patent foramen ovale on paroxysmal atrial fibrillation ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2008. Vol. 19, № 12. P. 1236–1241.

221. Rana B.S. et al. Three-dimensional imaging of the atrial septum and patent foramen ovale anatomy: defining the morphological phenotypes of patent foramen ovale // Eur. J. Echocardiogr. 2010. Vol. 11, № 10. P. i19–i25.

222. Sweda R. et al. How to Reach the Left Atrium in Atrial Fibrillation Ablation?: Patent Foramen Ovale Versus Transseptal Puncture // Circ. Arrhythm.

Electrophysiol. 2019. Vol. 12, № 4. P. e006744.

223. Alakbarzade V. et al. Patent foramen ovale // Pract. Neurol. BMJ Publishing Group Ltd, 2020. Vol. 20, № 3. P. 225–233.

224. Pomeranz B. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // Am. J. Physiol. 1985. Vol. 248, № 1 Pt 2. P. H151–H153.

225. Pagani M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog // Circ. Res. 1986. Vol. 59, № 2. P. 178–193.

226. Соколов С. Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2002. Т. 1, № 2. С. 72.

227. Чихирев О.А., Влияние радиочастотной катетерной аблации на показатели вариабельности ритма сердца у больных с пароксизмальными наджелудочными тахикардиями. 14.00.06 -Кардиология // ФГУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс". - Москва, 2007.

228. Wagner L. et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation-mediated rise of sinus rate in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Clin. Res. Cardiol. 2021. Vol. 110, № 1. P. 124–135.

229. Miyazaki S. et al. Autonomic nervous system modulation and clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation cryoballoon // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2017. Vol. 28, № 9. P. 1015–1020.

230. Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, № 38. P. 2893–2962.

231. Миронова Е.С., Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., Новиков П.С., Новиков И.А., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Голицын С.П. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоаритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий,

идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью // Кардиология. 2019. Т. 59, № 8. С. 39–46.

232. Новиков И.А. и др. Изменение вегетативной регуляции сердца после катетерной баллонной криоаблации у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. 2021.Т. 28, №1. С. 38-46.

233. Singh S.N. et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48, № 4. P. 721–730.

234. Aves T., Dorian P. Paroxysmal atrial fibrillation and health-related quality of life: the importance of keeping score // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2010. Vol. 12, № 5. P. 606–607.

235. Ding J. et al. A novel individualized strategy for cryoballoon catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation // BMC Cardiovasc. Disord. 2019. Vol. 19, № 1. P. 299.

236. Verma A. et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study // JAMA Intern. Med. 2013. Vol. 173, № 2. P. 149–156.

237. Brachmann J. et al. Atrial Fibrillation Burden and Clinical Outcomes in Heart Failure: The CASTLE-AF Trial // JACC Clin Electrophysiol. 2021.Vol. 7. №5. P. 594-603.

238. Go A.S. et al. Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study // JAMA Cardiol. 2018. Vol. 3, № 7. P. 601–608.

239. Chun K.R.J. et al. Safety and efficacy of cryoballoon ablation for the treatment of paroxysmal and persistent AF in a real-world global setting: Results from the Cryo AF Global Registry // Journal of Arrhythmia. 2021. Vol. 37, № 2. P. 356–367.

240. Knight B.P. et al. Long-Term Outcomes After Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon: Final Results From STOP AF Post-Approval Study // JACC Clin Electrophysiol. 2019. Vol. 5, № 3. P. 306–314.

241. Chun K.R.J. et al. Complications in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in 3,000 Consecutive Procedures: Balloon Versus Radiofrequency Current Ablation // JACC Clin Electrophysiol. 2017. Vol. 3, № 2. P. 154–161.

242. Molenaar M.M.D. et al. High incidence of (ultra)low oesophageal temperatures during cryoballoon pulmonary vein isolation for atrial fibrillation // Neth. Heart J. 2020. Vol. 28, № 12. P. 662–669.

243. Xue Y. et al. Very early recurrence predicts long-term outcome in patients after atrial fibrillation catheter ablation: a prospective study // BMC Cardiovasc. Disord. 2017. Vol. 17, № 1. P. 109.

244. Quan D. et al. Predictors of late atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based pulmonary vein isolation: a meta-analysis // Kardiol. Pol. 2017. Vol. 75, № 4. P. 376–385.

245. Gottlieb L.A., Dekker L.R.C., Coronel R. The Blinding Period Following Ablation Therapy for Atrial Fibrillation: Proarrhythmic and Antiarrhythmic Pathophysiological Mechanisms // JACC Clin Electrophysiol. 2021. Vol. 7, № 3. P. 416–430.

246. Lee S.-H. et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2004. Vol. 10, № 3. P. 221–226.

247. Sasaki N. et al. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2014. Vol. 39, № 3. P. 241–249.

248. Elson E.L. et al. A model for positive feedback control of the transformation of fibroblasts to myofibroblasts // Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2019. Vol. 144. P. 30–40.

249. Sicouri S., Belardinelli L., Antzelevitch C. Effect of autonomic influences to induce triggered activity in muscular sleeves extending into the coronary sinus of the canine heart and its suppression by ranolazine // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2019. Vol. 30, № 2. P. 230–238.

250. Davtyan K.V. et al. Atrial fibrillation cryoballoon ablation in patients with a common pulmonary vein trunk // Journal of Arrhythmology. 2020. Vol. 27. P. 17–21.

251. Polaczek M. et al. Morphology and morphometry of pulmonary veins and the left atrium in multi-slice computed tomography // Surg. Radiol. Anat. 2019. Vol. 41, № 7. P. 721–730.

252. McLellan A.J.A. et al. Pulmonary vein isolation: the impact of pulmonary venous anatomy on long-term outcome of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation // Heart Rhythm. 2014. Vol. 11, № 4. P. 549–556.

253. Beiert T. et al. Outcome in patients with left common pulmonary vein after cryoablation with second-generation cryoballoon // Pacing Clin. Electrophysiol. 2018. Vol. 41, № 1. P. 22–27.

254. Shang L. et al. Association of Obesity Measures with Atrial Fibrillation Recurrence After Cryoablation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation // Med. Sci. Monit. 2020. Vol. 26. P. e920429.

255. Donnellan E. et al. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation // JACC Clin Electrophysiol. 2019. Vol. 5, № 8. P. 897–903.

256. Yamada T. et al. The difference in autonomic denervation and its effect on atrial fibrillation recurrence between the standard segmental and circumferential pulmonary vein isolation techniques // Europace. 2009. Vol. 11, № 12. P. 1612–1619.

257. Tang L.Y.W. et al. Autonomic Alterations After Pulmonary Vein Isolation in the CIRCA-DOSE (Cryoballoon vs Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation) Study // J. Am. Heart Assoc. 2021. Vol. 10, № 5. P. e018610.

258. Lazzara R. et al. Selective In Situ Parasympathetic Control of the Canine Sinoatrial and Atrioventricular Nodes // Circulation Research. 1973. Vol. 32, № 3. P.

393–401.

259. Randall W.C., Ardell J.L. Selective parasympathectomy of automatic and conductile tissues of the canine heart // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1985. Vol. 248, № 1. P. H61–H68.

260. Furukawa Y. et al. Cardiac electrical responses to vagal stimulation of fibers to discrete cardiac regions // Am. J. Physiol. 1990. Vol. 258, № 4 Pt 2. P. H1112–H1118.

261. Quan K.J. et al. Characterization of sinoatrial parasympathetic innervation in humans // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1999. Vol. 10, № 8. P. 1060–1065.

262. Killu A.M. et al. Sinus rhythm heart rate increase after atrial fibrillation ablation is associated with lower risk of arrhythmia recurrence // Pacing and Clinical Electrophysiology. 2021. Vol. 44, № 4. P. 651–656.

263. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1996. Vol. 7, № 10. P. 999–1007.

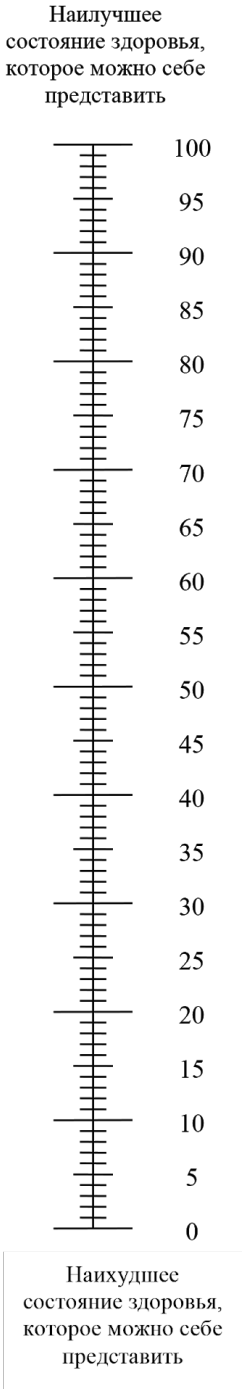
ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) для оценки качества жизни пациента.

Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
  0 – наихудшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- Поставьте крестик “X” на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ = ☐



Приложение 2. Модифицированная шкала оценки тяжести симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий. Источник [107]. Адаптированный перевод на русский язык.

Класс EHRA	Проявления
1	Симптомов нет
2a	Легкие симптомы, обычная жизнедеятельность не нарушена
2b	Средняя выраженность симптомов
3	Выраженные симптомы, нарушающие повседневную жизнедеятельность
4	Инвалидизирующие симптомы, повседневная активность невозможна