

*На правах рукописи*

Аванесян Грайр Араратович

**«Электроанатомическое ремоделирование предсердий при  
интервенционном лечении фибрилляции предсердий»**

**3.1.15. Сердечно - сосудистая хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

Москва 2023 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

**Научный руководитель:**

**Доктор медицинских наук**

**Филатов Андрей Геннадьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Давтян Карапет Воваевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделом нарушений ритма сердца и проводимости, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

**Сапельников Олег Валерьевич** – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «27» октября 2023 года в «15-00» часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России (121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России и на сайтах ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России [www.bakulev.ru](http://www.bakulev.ru) и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «25» сентября 2023 года.

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета 21.1.038.01**

**доктор медицинских наук**

**Д.Ш. Газизова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространённых заболеваний XXI века.

По различным данным, в России ФП страдают около одного миллиона человек, при этом распространённость ФП растёт с возрастом, достигая 9-10% среди людей старше 70 лет. Примечательно, что ФП встречается в 2 раза чаще у лиц женского пола.

Развитие летального исхода в большинстве случаев связано с возникновением ишемического инсульта. Наличие ФП у женщин обуславливает увеличение риска развития инсульта в 2 раза, а у мужчин в 1,5 раза. С экономической точки зрения, для здравоохранения, лечение пациентов с ишемическим инсультом, связанным с ФП, требует в 2,5 раза больше затрат.

Одним из первоначальных и ключевых направлений в лечении ФП было применение лекарственных средств (ЛС). Использование антиаритмических препаратов на постоянной основе с целью предупреждения приступов ФП ограничено из-за их низкой эффективности и развития нежелательных побочных осложнений. Все это является одним из основных триггеров для поиска и внедрения в клиническую практику различных методов нефармакологического лечения ФП.

Еще в 1998 году Haïssaguerre и соавторы предложили выполнение радиочастотной изоляции устьев легочных вен в качестве альтернативы медикаментозной терапии. Данная стратегия в лечении пациентов с ФП на сегодняшний день является «золотым» стандартом.

В качестве основного источника энергии, в период развития катетерной абляции, являлся постоянный ток. Существенным достижением в этой области стало использование радиочастотной энергии в качестве абляции. Параллельно с развитием радиочастотной катетерной абляцией (**РЧА**), появляется понимание о механизмах развития и поддержания ФП. Совокупность этих факторов приводит к поиску новых технологий и методов лечения ФП. На сегодняшний день одним из современных методов является использование криоэнергии для создания равномерной зоны деструкции в местах аритмогенного субстрата.

**Цель исследования.** Оценить электроанатомическое и механическое ремоделирование левого предсердия после выполнения криобаллонной изоляции устьев легочных вен у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

**Задачи исследования:**

1. Изучить электрические свойства миокарда левого предсердия (**ЛП**) у пациентов с ФП до криобаллонной изоляции;
2. Провести анализ электрофизиологических, анатомических и механических свойств миокарда предсердий в раннем и отдаленном периоде после выполнения криоабляции легочных вен (**ЛВ**);
3. Оценить клиническую эффективность криобаллонной изоляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий
4. Выявить предикторы раннего рецидива у пациентов после криобаллонной изоляции устьев лёгочных вен при различных формах фибрилляции предсердий.

**Научная новизна.** Впервые в диссертации будет отражен опыт, связанный с оценкой электроанатомического и механического ремоделирования ЛП у пациентов после эффективной криобаллонной изоляции устьев ЛВ ЛП с выявлением предикторов рецидива аритмии.

**Практическая значимость исследования.** В результате исследования разработана электроанатомическая карта-схема вольтажной активности левого предсердия. Также разработан алгоритм этапного подхода в лечении пациентов с различными формами ФП, у которых ранее применялась только лекарственная терапия.

**Полученные результаты позволяют:**

1. Выявить предрасполагающие факторы для возникновения рецидива после интервенционного лечения;
2. Оптимизировать критерии эффективности при выполнении криобаллонной изоляции устьев ЛВ;
3. Повысить качество и эффективность лечения, а также снизить количество повторных госпитализаций.

Ожидаемые результаты характеризуются научной новизной и соответствуют современному мировому уровню исследований в области клинической электрофизиологии. Все это будет способствовать более эффективному лечению пациентов с различными формами ФП, а также позволит снизить риски развития осложнений.

**Реализация результатов исследования.** Результаты проведенного исследования находят применение в практике Национального Медицинского Исследовательского Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева и могут быть использованы в работе других кардиохирургических центров страны.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXV Ежегодной сессии «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» с конференцией молодых ученых (Москва, 2022 г.), на международном конгрессе «Кардиостим» 2023 (Санкт-Петербург,

2023 г.). Результаты исследований регулярно докладывались и обсуждались на рабочих конференциях отделения рентгенхирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в 2021-2023 гг. Диссертация апробирована на научной конференции отделения рентгенхирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, 01.03.2023 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 работ, 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК и 4 тезиса.

**Структура работы.** Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Иллюстративный материал представлен 19 рисунками, 21 диаграммами, 22 таблицами и 2 графиками. Список литературы включает 127 источника.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Клиническая характеристика больных.** В отделении рентгенхирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» в период с января 2021 по сентябрь 2022 года, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий (2020 г.), была выполнена криобаллонная изоляция устьев легочных вен у 100 пациентам с различными формами ФП. Данные пациенты были включены в проспективное контролируемое исследование. В соответствие с клиническими рекомендациями были разработаны критерии включения и исключения:

**Критерии включения:**

1. Возраст пациентов старше 18 лет;
2. Документированная фибрилляция предсердий (пароксизмальная или персистирующая форма ФП);
3. Симптоматичная форма ФП резистентная к антиаритмической терапии;
4. Отсутствие кардиальной патологии, требующей операции с использованием искусственного кровообращения;
5. Получение письменного согласия пациента на добровольное участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

1. Возраст пациентов старше 75 лет;
2. Наличие ранее выполненных операций с искусственным кровообращением по поводу имеющейся патологии ССС;
3. Наличие нарушений в свертывающей системе крови;
4. Наличие 3 или 4 степени регургитации на МК и сниженной фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ менее 40%);
5. Медикаментозно резистентная артериальная гипертензия: систолическое АД более 200 мм рт. ст. или диастолическое АД более 100 мм рт. ст. (несмотря на антигипертензивную терапию);
6. Сопутствующее поражение костного мозга;
7. Основания предполагать, что пациент не явится на последующие визиты и госпитализацию в силу различных причин

В зависимости от формы и длительности пароксизмов ФП, пациенты были распределены на две группы.

Из 57 пациентов, вошедших в первую группу, 25 (43,9%) были мужчины. Средний возраст пациентов составил 61 [51 - 67] год. Клиническая характеристика пациентов: средний рост составил 172

[164 – 178] см, вес – 90 [80 – 98] кг, ИМТ - 30 [28 – 33] кг/м<sup>2</sup>. Анамнез пароксизмальной формы ФП в среднем составил 14,3±2,8 мес.

Среди 43 пациентов, вошедших во вторую группу, 13 (30,2%) были мужчины. Средний возраст составил 58 [54 – 61] лет. Клиническая характеристика пациентов: средний рост составил 176 [170 – 181] см, вес – 90 [84 – 99] кг, ИМТ - 30 [27 – 36] кг/м<sup>2</sup>. Анамнез персистирующей формы ФП в среднем составил 27,7±3,68 мес. (Таблица 1).

**Таблица 1.** Клинико-анамнестические данные в зависимости от формы ФП

| Показатели                                    | ФП                        |                          | p             |
|-----------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------|
|                                               | Пароксизмальная<br>(n=57) | Персистирующая<br>(n=43) |               |
| Клинико-анамнестические данные                |                           |                          |               |
| Возраст, полных лет                           | 61 [51-67]                | 58 [54-61]               | 0,202         |
| Пол (муж), n (%)                              | 25 (43,9)                 | 13 (30,2)                | 0,165         |
| Рост (см)                                     | 172 [164 – 178]           | 176 [170 – 181]          | 0,079         |
| Масса (кг)                                    | 90 [80 – 98]              | 90 [84 – 99]             | 0,144         |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                      | 30 [28 – 33]              | 31 [27 – 35]             | 0,480         |
| Аритмологический анамнез заболевания ФП (мес) | 14,3±2,8                  | 27,7±3,68                | <b>0.001*</b> |

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

### **Эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ), электроанатомическое вольтажное картирование ЛП и криобаллонная изоляция устьев ЛВ ЛП.**

Всем пациентам в условиях рентгеноперационной под контролем флюороскопии осуществлялся доступ к сердцу по методике Сельдингера с выполнением катетеризации левой подключичной и дважды правой бедренной вены. После чего проводилось электрофизиологическое исследование сердца. Оценка электрической активности в левом предсердии осуществлялась с использованием нефлюороскопической системы навигации Carto 3 (Johnson & Johnson Medical, США).

Под контролем флюороскопии с помощью интродьюсера, установленного в левую подключичную вену, был проведен 10-ти полюсный диагностический электрод, который позиционировался в

коронарный синус (КС), после чего под контролем флюороскопии с помощью интродьюсера, установленного через правую бедренную вену, был проведен 10-ти полюсный диагностический электрод, который позиционировался в верхушку правого желудочка.

Исходно была проведена регистрация базовых интервалов внутри и межпредсердного проведения. При наличии исходно синусового ритма проводилось выполнение стандартного протокола ЭФИ сердца.

Под контролем внутрисердечного УЗИ, осуществлялся доступ в ЛП с использованием пункции межпредсердной перегородки транссептальной иглой. В полость ЛП проводился многополюсный диагностический электрод PentaRay (Johnson & Johnson Medical, США) для выполнения высокоплотного электроанатомического вольтажного картирования. Параметры картирования были установлены в диапазоне 0,1-0,5 мВ. Амплитуда ниже 0,1 мВ расценивалась как зона демаркации «рубцовой» ткани.

После выполнения картирования, многополюсный электрод был заменен на криобаллон Arctic Front Advance Pro (Medtronic) с диагностическим циркулярным электродом Archive (Medtronic). Этот электрод позиционировался внутрь ЛВ для регистрации электрических потенциалов. Далее проводилась поочерёдная криоизоляция устьев ЛВ с оценкой элиминации электрических потенциалов на диагностическом электроде в ЛВ. При криоабляции правых ЛВ проводилась стимуляция диафрагмального нерва, с целью избежания пареза диафрагмального нерва.

## **Результаты и обсуждение.**

### **1. Анализ результатов криобаллонной абляции устьев легочных вен.**

Как отмечалось выше, 100 пациентам (38 мужчин / 62 женщины) была

выполнена криобаллонная изоляция (**КБИ**) устьев легочных вен. Пациенты были распределены на две группы. В первую группу вошли 57 пациентов с пароксизмальной формой ФП (57 %), а во вторую - 43 пациента с персистирующей (43%) формой ФП. Во время выполнения криобаллонной изоляции (КБИ) устьев ЛВ было изолировано 389 (97,2%) из 400 лёгочных вен.

Период наблюдения составил от 4 до 17 месяцев (средний период наблюдения составил  $6,4 \pm 2,8$  месяцев). Удержание синусового ритма после выполнения КБА при пароксизмальной форме составило 80%, а при персистирующей форме 60%.

Были установлены достоверные различия между следующими показателями: средней длительностью операции  $90 \pm 16$  и  $100 \pm 13$  минут (медиана 90 [90 – 100] и 100 [90 – 110] минут), средней длительностью основного этапа операции (левопредсердный этап)  $35 \pm 11$  и  $40 \pm 15$  минут (медиана 35 [30-40] и 40 [35-45] минут) ( $p = 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно). (Таблица 2).

**Таблица 2.** Показатели во время криобаллонной аблации.

| Показатели                                         | ФП                        |                          | p                |
|----------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------|
|                                                    | Пароксизмальная<br>(n=57) | Персистирующая<br>(n=43) |                  |
| Интраоперационные данные при криобаллонной аблации |                           |                          |                  |
| Длительность операции, (мин)                       | 90 [90 – 100]             | 100 [90 – 110]           | < <b>0,001</b> * |
| Длительность основного этапа, (мин)                | 35 [30-40]                | 40 [35-45]               | < <b>0,001</b> * |
| Изоляция всех вен у пациентов, (%)                 | 52 (91,2)                 | 38 (88,4)                | 0,741            |

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

**2. Анализ результатов интраоперационного высокоплотного картирования.** Для оценки эффективности и выявления предикторов рецидива аритмии, нами разработана электроанатомическая карта-схема ЛП с распределением средней амплитудной активности ЛП и ЛВ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Были определены 9 зон с амплитудной активностью: (рисунки 1-2)

Зона 1. Правая верхняя легочная вена отмечена красным цветом.

Зона 2. Правая нижняя легочная вена – бирюзовым.

Зона 3. Левая верхняя легочная вена – синим.

Зона 4. Левая нижняя лёгочная вена – розовым.

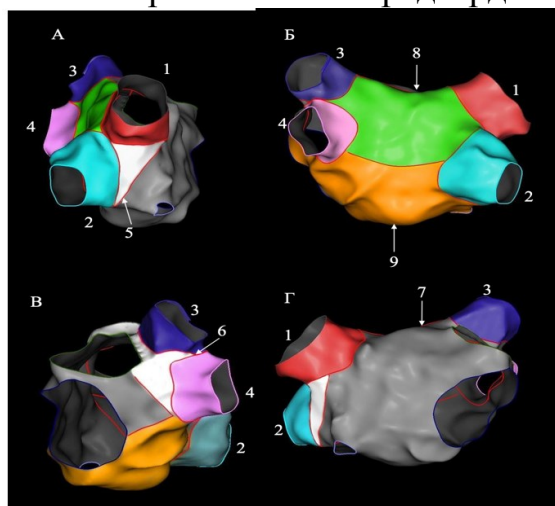
Зона 5. Область перехода легочных вен справа – белым.

Зона 6. Область перехода легочных вен слева – белым.

Зона 7. Передняя стенка левого предсердия - серым.

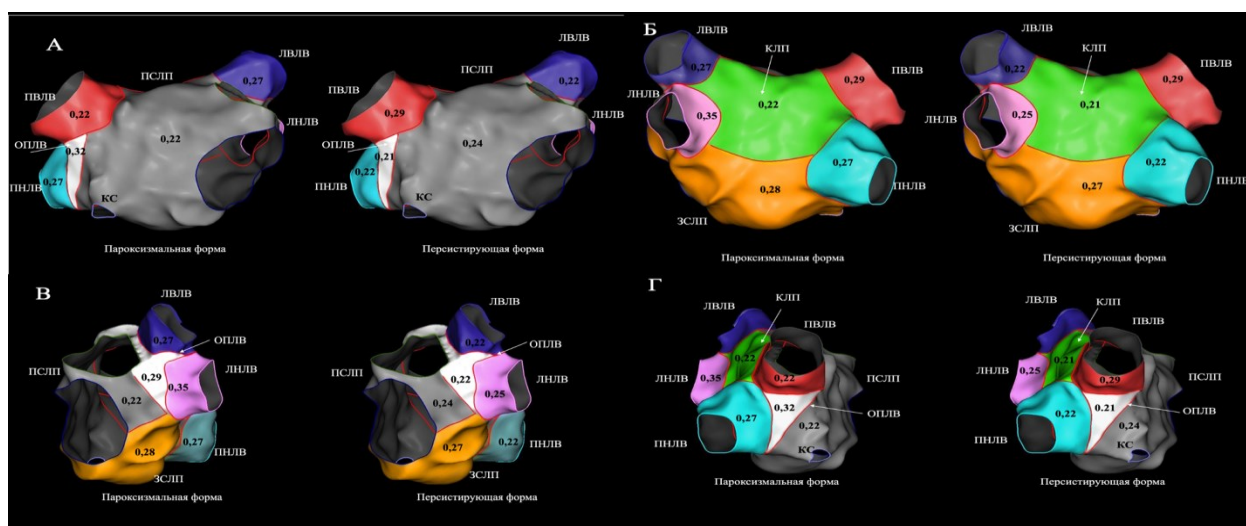
Зона 8. Задняя стенка левого предсердия – оранжевым.

Зона 9. Крыша левого предсердия – зеленым.



**Рисунок 1.** Карта-схема деления левого предсердия на 9 зон.

*А- правая боковая проекция, Б- задняя проекция, В – левая боковая, Г – прямая проекция. Зона 1. Правая верхняя легочная вена отмечена красным цветом. Зона 2. Правая нижняя легочная вена – бирюзовым. Зона 3. Левая верхняя легочная вена – синим. Зона 4. Левая нижняя лёгочная вена – розовым. Зона 5. Область перехода легочных вен справа – белым. Зона 6. Область перехода легочных вен слева – белым. Зона 7. Передняя стенка левого предсердия - серым. Зона 8. Задняя стенка левого предсердия – оранжевым. Зона 9. Крыша левого предсердия – зеленым.*



**Рисунок 2.** Электроанатомическая карта-схема вольтажной активности ЛП и ЛВ.

*А - прямая, Б - задняя, В – левая боковая, Г – правая боковая проекция.*

Нами был проведен анализ средней амплитудной активности в различных зонах миокарда ЛП по вышеописанной карте-схеме, в результате были выявлены статистически достоверные различия между пациентами с пароксизмальной и персистирующей формами ФП в следующих показателях (Таблица 4):

- в зоне 4 средняя амплитуда составила 0,32 [0,22 – 0,35] и 0,25 [0,14 – 0,32] мВ (**p=0,025\***)
- в зоне 5 - 0,32 [0,22 – 0,39] и 0,21 [0,21 – 0,24] мВ (**p <0,001\***)
- в зоне 6 - 0,29 [0,24 – 0,37] и 0,22 [0,21 – 0,29] мВ (**p <0,001\***)
- в зоне 9 - 0,22 [0,21 – 0,32] и 0,21 [0,18 – 0,24] мВ (**p=0,009\***)

**Таблица 4.** Интраоперационные данные при выполнении электроанатомического вольтажного картирования ЛП и ЛВ.

| Показатели                                         | ФП                        |                          | p                 |
|----------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|
|                                                    | Пароксизмальная<br>(n=57) | Персистирующая<br>(n=43) |                   |
| Интраоперационные данные амплитудной активности ЛП |                           |                          |                   |
| Зона 1, (мВ)                                       | 0,29 [0,24 – 0,36]        | 0,29 [0,21 – 0,33]       | 0,474             |
| Зона 2, (мВ)                                       | 0,27 [0,22 – 0,32]        | 0,22 [0,19 – 0,31]       | 0,566             |
| Зона 3, (мВ)                                       | 0,27 [0,19 – 0,31]        | 0,22 [0,17 – 0,29]       | 0,282             |
| Зона 4, (мВ)                                       | 0,32 [0,22 – 0,35]        | 0,25 [0,14 – 0,32]       | <b>0,025*</b>     |
| Зона 5, (мВ)                                       | 0,32 [0,22 – 0,39]        | 0,21 [0,21 – 0,24]       | <b>&lt;0,001*</b> |
| Зона 6, (мВ)                                       | 0,29 [0,24 – 0,37]        | 0,22 [0,21 – 0,29]       | <b>&lt;0,001*</b> |
| Зона 7, (мВ)                                       | 0,22 [0,21 – 0,32]        | 0,24 [0,21 – 0,33]       | 0,637             |
| Зона 8, (мВ)                                       | 0,28 [0,24 – 0,37]        | 0,27 [0,22 – 0,35]       | 0,287             |
| Зона 9, (мВ)                                       | 0,22 [0,21 – 0,32]        | 0,21 [0,18 – 0,24]       | <b>0,009*</b>     |

\* – различия показателей статистически значимы (p <0,05).

### 3. Анатомическое и механическое ремоделирование.

**3.1. Динамика пароксизмов аритмии по данным ЭКГ и холтеровскому мониторингованию (ХМ).** Всем пациентам через 6 и 12 месяцев после выполнения КБА проводилась регистрация ЭКГ и суточное ХМ. У пациентов с пароксизмальной формой частота приступов в среднем снизилась до 1 раза в месяц, при этом пароксизмы стали короче и купировались самостоятельно или же после приема антиаритмической терапии. В группе с персистирующей формой было выявлено уменьшение количества приступов до 1-2 раз в месяц. При этом отмечается, что пароксизмы в группе пациентов с тахисистолической формой стали нормосистолическими.

**3.2. Показатели ЭХО-КГ и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в динамике.** Всем пациентам в течении 6-12 месяцев после выполнения КБА проводилось повторное ЭХО-КГ и МСКТ. В группе пациентов с рецидивом аритмии ЭХО-КГ и МСКТ выполнялась до повторной госпитализации. При оценке показателей ЭХО-КГ в группе с пароксизмальной формой ФП было установлено значимое различие в параметрах PALS ЛП 29,9 [28,6 – 31,3] и 30,8 [28,1 – 33,9] ( $p = 0,028$ ). В группе пациентов с персистирующей формой - в медиане переднезаднего размера ЛП 46 [44 – 47] и 46 [45 – 48] и в значении медианы PALS ЛП 25,6 [24,8 – 27,4] и 26,1 [22,4 – 27,4] ( $p = 0,049$  и  $p=0,33$  соответственно). Анализ полученных данных МСКТ в динамике не показал достоверных различий (таблица 4-5).

**Таблица 4.** Результаты ЭХО-КГ сердца в динамике.

| Показатели                       | Пароксизмальная форма ФП |                    | p             |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------|---------------|
|                                  | До КБА                   | После КБА          |               |
|                                  | Me (n=57)                | Me (n=57)          |               |
| переднезадний размер ЛП, мм      | 44 [43-46]               | 43 [41 – 46]       | 0,531         |
| ФВ ЛЖ, %                         | 60,0 [57,0 – 63,1]       | 60,0 [57,0 – 64,1] | 0,324         |
| PALS ЛП                          | 29,9 [28,6 – 31,3]       | 30,8 [28,1 – 33,9] | <b>0,028*</b> |
| Скорость кровотока в УЛП, см/сек | 35 [29 – 41]             | 36 [30 – 41]       | 0,115         |
|                                  | Персистирующая форма ФП  |                    |               |
|                                  | До КБА                   | После КБА          |               |
|                                  | Me (n=43)                | Me (n=43)          |               |
| переднезадний размер ЛП, мм      | 46 [44 – 47]             | 46 [45 – 48]       | 0,156         |
| ФВ ЛЖ, %                         | 61,2[57,5 – 64,2]        | 62,2 [58,1 – 65,0] | 0,307         |
| PALS ЛП                          | 25,6 [24,8 – 27,4]       | 26,1 [22,4 – 27,4] | <b>0,033*</b> |
| Скорость кровотока в УЛП, см/сек | 33 [28-37]               | 33 [29 – 36]       | 0,111         |

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

**Таблица 5.** МСКТ левого предсердия и легочных вен в динамике.

| Показатели                                  | Пароксизмальная форма ФП |                    | p     |
|---------------------------------------------|--------------------------|--------------------|-------|
|                                             | До КБА                   | После КБА          |       |
|                                             | Me (n=57)                | Me (n=57)          |       |
| Краниокаудальный размер ЛП, мм              | 63 [61 – 65]             | 63 [63 – 66]       | 0,223 |
| Переднезадний размер ЛП, мм                 | 43 [39 – 46]             | 43 [39 – 48]       | 0,218 |
| Медиолатеральный размер ЛП, мм              | 64 [58 – 69]             | 65 [61 – 71]       | 0,182 |
| Объем ЛП с учетом ушка, мл                  | 110 [102 – 118]          | 110 [101 – 126]    | 0,236 |
| Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup> | 56 [51,6 – 62,5]         | 55,3 [51,9 – 61,4] | 0,486 |
|                                             | Персистирующая форма ФП  |                    |       |
|                                             | До КБА                   | После КБА          |       |
|                                             | Me (n=43)                | Me (n=43)          |       |
| Краниокаудальный размер ЛП, мм              | 67 [64 – 69]             | 67 [67 – 72]       | 0,234 |
| Переднезадний размер ЛП, мм                 | 45 [41 – 50]             | 46 [43 – 53]       | 0,298 |
| Медиолатеральный размер ЛП, мм              | 70 [63 – 74]             | 71 [65 – 74]       | 0,310 |
| Объем ЛП с учетом ушка, мл                  | 137 [130 – 154]          | 136 [129 – 172]    | 0,155 |
| Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup> | 67,8 [63,9 – 73,1]       | 67,9 [63,4 – 75,1] | 0,248 |

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

#### 4. Рецидив аритмии.

**4.1. Анализ клинико-anamнестических в группе с рецидивом.** Все пациенты в отдаленном периоде с документированным рецидивом аритмии были приглашены на второй этап лечения по поводу ФП.

Стоит отметить, что в группе рецидива не было выявлено статистически значимого различия по клинико-anamнестическим показателям. У пациентов с персистирующей формой частота рецидива выше, чем у пациентов с пароксизмальной формы ФП (19/43 (44,2%) и 13/57(22,8%) пациентов соответственно). (Таблица 6).

**Таблица 6.** Клинико-anamнестические данные в группе с рецидива.

| Показатели               | ФП                         |                               | p             |
|--------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------|
|                          | Наличие рецидива<br>(n=32) | Отсутствие рецидива<br>(n=68) |               |
| Мужской пол              | 14 (43,8)                  | 24 (35,3)                     | 0,415         |
| Возраст (лет)            | 58 [55 – 62]               | 60 [53 – 65]                  | 0,571         |
| Рост (см)                | 172 [168 – 175]            | 175 [172 – 177]               | 0,141         |
| Масса                    | 90 [80 – 98]               | 90 [84-99]                    | 0,897         |
| ИМТ                      | 31 [29 – 33]               | 31 [30 – 32]                  | 0,949         |
| <b>Форма ФП</b>          |                            |                               |               |
| Пароксизмальная форма ФП | 13 (40,6)                  | 44 (64,7)                     | <b>0,023*</b> |
| Персистирующая форма ФП  | 19 (59,4)                  | 24 (35,3)                     |               |

\* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)

При наличии сопутствующей коморбидной патологии риски рецидива выше. В проводимом нами исследовании, у большинства пациентов в группе рецидива отмечалось наличие сахарного диабета (СД) 11 (34,4%) (p <0,024).

**4.2. Анализ инструментальных данных в группе с рецидивом.** При анализе данных по результатам ЭХО-КГ основные различия в группе рецидива и без были представлены в значении PALS 27,0 [24,6-28,2] и 29,4 [27,3-31,1] (p <0,001). (Таблица 7).

При выполнении МСКТ левого предсердия и легочных вен, были выявлены статистически значимые различия в группе рецидива и без по следующим показателям: в объеме левого предсердия с ушком 128 [119 – 159] и 116 [102 – 130] мл и в индексированном

объеме ЛП 69,0 [65,3 – 72,6] и 58,4 [56,2 – 60,6]мл/м2 (р <0,001 и р <0,001 соответственно). (Таблица 7).

**Таблица 7.** Медианы инструментальных данных в группе рецидива.

| Показатели                        | ФП                         |                                  | р       |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------|
|                                   | Наличие рецидива<br>(n=32) | Отсутствие<br>рецидива<br>(n=68) |         |
| ЭХО-КГ                            |                            |                                  |         |
| переднезадний размер ЛП (мм)      | 44 [44 – 46]               | 45 [43 – 46]                     | 0,275   |
| PALS ЛП                           | 27,0 [24,6-28,2]           | 29,4 [27,3-31,1]                 | <0,001* |
| Скорость кровотока в УЛП          | 36 [30 – 40]               | 33 [28 – 40]                     | 0,491   |
| МСКТ ЛП и ЛВ                      |                            |                                  |         |
| переднезадний размер (мм)         | 44 [39 – 50]               | 45 [41 – 50]                     | 0,429   |
| медиолатеральный размер (мм)      | 65 [62 – 69]               | 66 [64 – 68]                     | 0,886   |
| Краниокаудальный размер (мм)      | 64 [61 – 67]               | 65 [63 – 66]                     | 0,721   |
| Объем ЛП с ушком                  | 128 [119 – 159]            | 116 [102 – 130]                  | <0,001* |
| Индексированный объема ЛП (мл/м2) | 69,0 [65,3 – 72,6]         | 58,4 [56,2 – 60,6]               | <0,001* |

\* – различия показателей статистически значимы (р <0,05)

#### **4.3. Анализ интраоперационных данных в группе с рецидивом.**

При анализе данных, было установлено, что в группе рецидива у половины пациентов наблюдалось сопутствующее нарушение ритма 17 (48,5%), при этом на долю типичного трепетания пришлось 6 (35,3%) пациентов, на атипичное левопредсердное трепетание– 9 (52,4%), СБ – 2 (11,8%). При анализе шансов развития рецидива в группе с сопутствующими аритмиями были выше в 2,579 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,078 – 6,169).

Всем пациентам с рецидивом тахикардии был выполнен второй этап лечения аритмии. Согласно разработанной нами карте-схеме вольтажной активности повторно было выполнено высокоплотное электроанатомическое вольтажное картирование ЛП. При анализе полученных данных было выявлено, что у всех пациентов в группе рецидива отмечается наличие зоны прорыва импульса (р <0,001). (Таблица 8). Основные участки зон прорыва импульса в ЛП были следующие:

1. в зоне 5 (в области перехода ПВЛВ в ПНЛВ) – 20 (60%) пациентов;
2. в зоне 4 (в области передней стенки ЛНЛВ) – 10 (30 %);
3. в зоне 6 (в области перехода ЛВЛВ в ЛНЛВ) -2 (10%).

Стоит отметить, что в данной группе пациентов при выполнении активационного картирования в зонах, соответствующих прорыву импульса, отмечается восстановлением проведения импульса из легочной вены в левое предсердие.

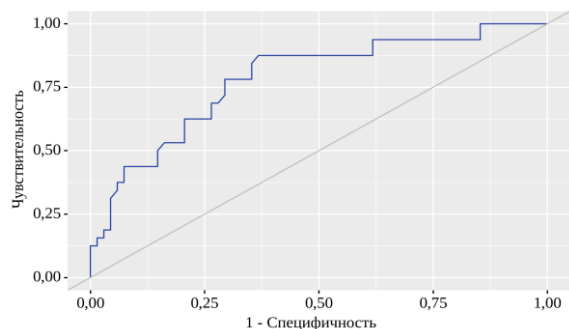
**Таблица 8.** Анализ средней амплитудной активности по данным интраоперационно картирования в группе с рецидивом и без.

| Показатели                            | ФП                 |                     | p                 |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
|                                       | Наличие рецидива   | Отсутствие рецидива |                   |
| Зона 1, (мВ)                          | 0,29 [0,26 – 0,32] | 0,29 [0,27 – 0,31]  | 0,997             |
| Зона 2, (мВ)                          | 0,24 [0,20 – 0,29] | 0,27 [0,21 – 0,33]  | 0,247             |
| Зона 3, (мВ)                          | 0,22 [0,20 – 0,25] | 0,24 [0,22 – 0,26]  | 0,330             |
| Зона 4, (мВ)                          | 0,32 [0,21 – 0,37] | 0,28 [0,19 – 0,32]  | 0,359             |
| Зона 5, (мВ)                          | 0,23 [0,22 – 0,38] | 0,24 [0,21 – 0,34]  | 0,262             |
| Зона 6, (мВ)                          | 0,27 [0,21 – 0,38] | 0,27 [0,22 – 0,33]  | 0,638             |
| Зона 7, (мВ)                          | 0,31 [0,21 – 0,36] | 0,22 [0,21 – 0,29]  | <b>0,033*</b>     |
| Зона 8, (мВ)                          | 0,27 [0,23 – 0,31] | 0,29 [0,24 – 0,39]  | 0,352             |
| Зона 9, (мВ)                          | 0,22 [0,21 – 0,25] | 0,22 [0,21 – 0,29]  | 0,617             |
| Имеются зоны прорыва при картировании | 32 (100,0)         | 0 (0,0)             | <b>&lt;0,001*</b> |

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

**5. Прогнозирование рецидива у пациентов с фибрилляцией предсердий после КБА.** В результате оценки вероятности развития рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ в зависимости от значений индексированного объема левого предсердия (ИОЛП) с помощью ROC-анализа, была получена следующая кривая (рисунок 3).

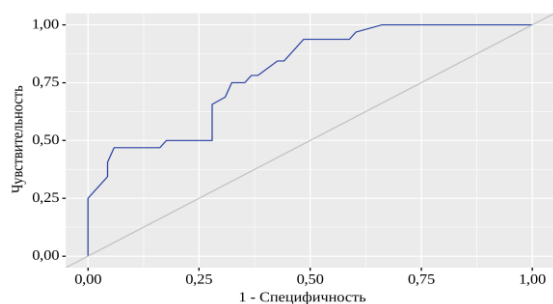
Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площади под кривой AUC, равным  $0,78 \pm 0,06$  (95% ДИ: 0,68-0,89). Прогностическая модель была статистически значимой (p < 0,001). Пороговое значение ИОЛП в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило  $61,9 \text{ мл/м}^2$ .



**Рисунок 3.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности рецидива ФП от ИОЛП.

При значении ИОЛП 61,9 мл/м<sup>2</sup> и выше прогнозировался высокий риск развития рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ. При значении ИОЛП менее 61,9 мл/м<sup>2</sup> прогнозировался низкий риск рецидива ФП. Чувствительность модели при выбранном значении ИОЛП в точке cut-off составила 87,5%, специфичность – 63,2%.

При анализе оценки вероятности риска развития рецидива ФП от значения PALS с помощью метода анализа ROC-кривых, была получена следующая кривая. (Рисунок 4).



**Рисунок 4.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности рецидива ФП от PALS.

Пороговое значение PALS в точке cut-off составило 29,3. Пациенты со значением PALS менее 29,3 характеризовались более высоким риском рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ, чем пациенты со значением PALS более 29,3. Чувствительность полученной модели при выбранном значении PALS в точке cut-off составила 93,8%, а специфичность – 61,5%.

При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса наличие СД (ОР: 2,87; ДИ: 1,41-5,84) и сопутствующая аритмия кроме ФП (ОР: 2,30; ДИ: 1,14-4,63), неполная изоляция ЛВ во время криоаблации (ОР: 5,53; ДИ: 2,57-11,87), наличие прорыва при высокоплотном картировании (ОР: 5,78; ДИ: 10,57-21,54), а также PALS  $\leq 29,3$  (ОР: 2,44; ДИ: 1,12-5,29) и ИОЛП  $\geq 61,9$  мл/м<sup>2</sup> (ОР: 3,65; ДИ: 1,60-8,45) продемонстрировали наиболее сильную ассоциацию с развитием рецидива ФП. (Таблица 9).

**Таблица 9.** Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития рецидива ФП.

| Показатель                                     | B      | ОР    | 95% ДИ      | p                  |
|------------------------------------------------|--------|-------|-------------|--------------------|
| Возраст                                        | 0,41   | 0,99  | 0,95-1,03   | 0,41               |
| Пол, мужской                                   | -0,58  | 0,56  | 0,28-1,12   | 0,10               |
| ИМТ                                            | 0,002  | 1,002 | 0,92-1,09   | 0,97               |
| Персистирующая форма ФП                        | 1,02   | 1,96  | 0,97-3,98   | <b>0,011*</b>      |
| Наличие ИБС                                    | -0,61  | 0,54  | 0,22-1,32   | 0,18               |
| Сахарный диабет                                | 1,05   | 2,87  | 1,41-5,84   | <b>0,004*</b>      |
| Наличие сопутствующей аритмии                  | 0,83   | 2,30  | 1,14-4,63   | <b>0,02*</b>       |
| Скорость кровотока в ушке ЛП по ЧПЭХО          | 0,0002 | 1,00  | 0,95-1,05   | 0,99               |
| PALS $\leq 29,3$                               | 0,89   | 2,44  | 1,12-5,29   | <b>0,02*</b>       |
| ИОЛП $\geq 61,9$ мл/м <sup>2</sup>             | 1,30   | 3,65  | 1,60-8,45   | <b>0,002*</b>      |
| Неполная изоляция всех ЛВ                      | 1,71   | 5,53  | 2,57-11,87  | <b>&lt;0,0001*</b> |
| Наличие прорыва при высокоплотном картировании | 3,32   | 5,78  | 10,57-21,54 | <b>&lt;0,0001*</b> |

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Все клинико-анамнестические и инструментальные предикторы которые были статистически значимы в однофакторной модели ( $p < 0,05$ ), впоследствии путем пошагового отбора (методом исключения Вальда) включены в многофакторный анализ. Характеристики каждого из предикторов, вошедших в модель Кокса, представлены в таблице 11.

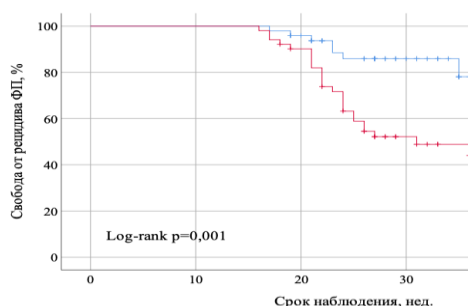
**Таблица 11.** Характеристики предикторов, вошедших в многофакторную модель Кокса (1).

| Предиктор                          | ОР ( $h_i(t)/h_0(t)$ ) | 95% ДИ     | p      |
|------------------------------------|------------------------|------------|--------|
| Сахарный диабет                    | 2,39                   | 1,14-4,98  | 0,02   |
| Неполная изоляция всех ЛВ          | 3,98                   | 2,24-10,82 | <0,001 |
| ИОЛП $\geq 61,9$ мл/м <sup>2</sup> | 2,91                   | 1,24-6,85  | 0,01   |

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В результате многофакторного анализа Кокса предикторами, имеющими независимое влияние на риск рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ оказались наличие сахарного диабета, неполная изоляция ЛВ и значение ИОЛП  $\geq 61,9$  мл/м<sup>2</sup>. Данные предикторы, вошедшие в модель, характеризовались прямой связью с риском рецидива ФП. Так, наличие сахарного диабета и неполная изоляция ЛВ приводили к увеличению риска рецидива ФП в 2,39 и 3,98 раза, соответственно. В тоже время значение ИОЛП  $\geq 61,9$  мл/м<sup>2</sup> также приводило к увеличению риска рецидива ФП в 2,91 раза.

Учитывая полученное пороговое значение ИОЛП  $\geq 61,9$  мл/м<sup>2</sup> в результате анализа ROC кривых, а также его независимое влияние на риск рецидива ФП нами был проведен анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера. У которых ИОЛП менее 61,9 мл/м<sup>2</sup> и для тех пациентов, у которых ИОЛП была более или равно 61,9 мл/м<sup>2</sup> (График 1). Свобода от рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ в течение периода наблюдения после криобаллонной изоляции ЛВ составила 78,1% для группы пациентов ИОЛП  $<61,9$  мл/м<sup>2</sup> и 44,0% для группы пациентов с ИОЛП  $\geq 61,9$  мл/м<sup>2</sup>.



**График 1.** Свобода от рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ в течение периода наблюдения в зависимости от ИОЛП.

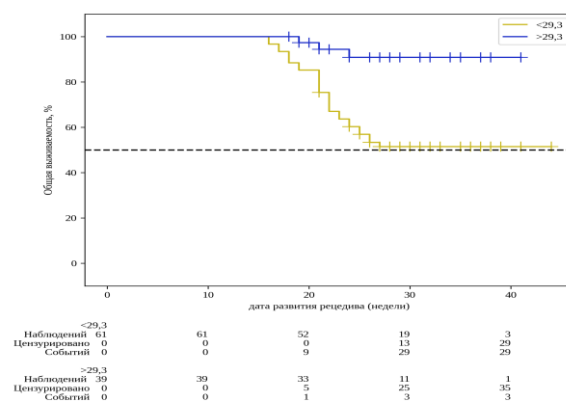
Согласно представленным данным, среднее время, свободное от исхода (рецидив ФП) в группе пациентов с ИОЛП  $\geq 61,9$  мл/м<sup>2</sup> составило  $34,05 \pm 1,81$  нед. (95% ДИ: 30,50-37,60 нед.). У пациентов с

ИОЛП  $<61,9$  мл/м<sup>2</sup> средний срок сохранения синусового ритма был более выше и составил  $37,77 \pm 1,11$  нед. (95% ДИ: 35,58-39,95 нед.). Данные различия по частоте выживания с течением времени оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически значимой ( $p=0,001$ ).

Учитывая полученное пороговое значение  $PALS \leq 29,3$  в результате анализа ROC кривых, а также его независимое влияние на риск рецидива ФП нами был проведен анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера. Кривые Каплана-Мейера, показывающие кумулятивную частоту рецидива ФП в каждой точке времени после базовой, изображены отдельно для тех пациентов, у которых PALS менее 29,3 и для тех пациентов, у которых PALS была более или равно 29,3 (График 2). Свобода от рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ в течение периода наблюдения после криобаллонной изоляции ЛВ составила 53,8% для группы пациентов  $PALS \leq 29,3$  и 84,0% для группы пациентов с  $PALS > 29,3$  мл/м<sup>2</sup>.

При оценке показателя «PALS ЛП» риски развития рецидива уменьшались при наличии значения  $PALS$  ЛП  $>29,3$  в 6,707 раза.

**График 2.** Свобода от рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ в течение периода наблюдения в зависимости от PALS ЛП.



**График 2.** Свобода от рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ в течение периода наблюдения в зависимости от PALS ЛП.

Помимо этого, нами был проведен регрессионный анализ выживаемости по методу Каплана-Майера в зависимости от формы ФП. Полученные данные свидетельствуют о том, что при комбинации этих факторов при пароксизмальной форме частота рецидива возрастает в 5,8 раз, а при персистирующей форме в 18,53 раза. (таблица 14).

**Таблица 12.** Характеристики предикторов, вошедших в многофакторную модель Кокса в зависимости от формы ФП.

| Предиктор                                           | ОР              |                |
|-----------------------------------------------------|-----------------|----------------|
|                                                     | Пароксизмальная | Персистирующая |
| Наличие СД                                          | 1,55            | 2,31           |
| Наличие неполной изоляции ЛВ                        | 3,05            | 4,91           |
| Наличие зоны прорыва при высокоплотном картировании | 1,2             | 11,31          |
| Общее влияние                                       | 5,8             | 18,53          |

### **Выводы.**

1. Разработана карта-схема вольтажной активности ЛП и ЛВ. Определены 9 зон амплитудной активности. Наиболее значимые различия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой были выявлены в следующих зонах: в зоне 4 (в ЛНЛВ) составила 0,32 [0,22 – 0,35] и 0,25 [0,14 – 0,32] мВ, в зоне 5 (в области перехода ПВЛВ в ПНЛВ) - 0,32 [0,22 – 0,39] и 0,21 [0,21 – 0,24] мВ, в зоне 6 (в области перехода ЛВЛВ в ЛНЛВ) - 0,29 [0,24 – 0,37] и 0,22 [0,21 – 0,29] мВ, в зоне 9 (по крыше ЛП) - 0,22 [0,21 – 0,32] и 0,21 [0,18 – 0,24] мВ.

2. В группе рецидива, при повторном электроанатомическом вольтажном картировании были выявлены участки зон прорыва импульса в ЛП

А) в зоне 5 (в области перехода ПВЛВ в ПНЛВ) – 20 (60%) пациентов;

Б) в зоне 7 (в области передней стенки левого предсердия– 10 (30 %);

В) в зоне 6 (в области перехода ЛВЛВ в ЛНЛВ) -2 (10%).

3. Клиническая эффективность выполнения КБА при пароксизмальной форме достигает 80%, а при персистирующей форме 60%. Ключевым моментом является то, что КБА не приводит к изменению размеров вен и снижению сократительной способности миокарда предсердий.

4. Критерии «интраоперационной» эффективности КБА: 1) - изоляция всех легочных вен; 2) - достижение блокады «входа-выхода»; 3) - минимальное время пликации 180 сек после достижения блокады «входа-выхода».

5. Основными предикторами рецидивирования является неполная изоляция ЛВ, значение PALS  $\leq$  ЛП 29,3, значение ИОЛП  $\geq$  61,9 мл/м<sup>2</sup>, наличие СД, а также наличие сопутствующей тахиаритмии.

### **Практические рекомендации.**

1. При отборе пациентов для проведения криобаллонной изоляции устьев ЛВ, с целью достижения большей эффективности, стоит учитывать следующие факторы: индексированный объем ЛП по данным МСКТ  $\leq$  61,9 мл/м<sup>2</sup>, значение PALS ЛП  $\geq$  29,3.

2. У пациентов с изначально высоким индексированным объемом ЛП  $\geq$  61,9 мл/м<sup>2</sup>, наличием СД рекомендовано рассмотрение вопроса об этапном лечении ФП.

3. Во время выполнения КБА рекомендовано выполнение изоляции всех ЛВ. У пациентов, не достигших изоляции (элиминации спайковой активности до 50 сек после начала воздействия), рекомендовано выполнить повторную пликацию с достижением минимальной температуры в – 30<sup>0</sup> до 50 сек.

4. Всем пациентам рекомендовано восстановление синусового ритма, после чего выполнение проверки блокады входа-выхода с помощью диагностического электрода с поочередной высокоамплитудной стимуляций ЛВ.

5. После выполнения КБА, рекомендовано выполнение электроанатомического вольтажного картирования, с целью оценки степени и равномерности повреждения. При наличии зон прорыва возбуждения, рекомендовано выполнение повторной пликаций, для достижения наибольшей эффективности.

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации.**

1. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З., Ковалев А.С. Оценка эффективности и выявление предикторов рецидива у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2022; 19(2): 78-85. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.2.2.
2. Аванесян Г.А., Филатов А.Г. Биофизические аспекты аблации миокардиальной ткани при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. Анналы аритмологии. 2022; 19(1): 23-31. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.4.
3. Аванесян Г.А., Темирбулатов И.А., Сапарбаев А.А. Этапный подход в лечении фибрилляции предсердий у пациента с коморбидной патологией. Анналы аритмологии. 2022; 19(2): 90-95. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.2.4.
4. Аванесян Г.А., Сапарбаев А.А., Филатов А.Г., Ковалев А.С., Шалов Р.З. Абляция импульсным полем в лечении фибрилляции предсердий. Креативная кардиология. 2021; 15 (3): 332–341. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-332-341.

5. Аванесян Г.А., Темирбулатов И.А., Джанджагава Д.А. Методика высокоэнергетической и кратковременной абляции «High power, short duration» в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. Креативная кардиология. 2022; 16 (2): 179–188. DOI: 10.24022/1997-3187-2022-16-2-179-188.
6. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З. Оценка электроанатомического и механического ремоделирования левого предсердия, а также выявление предикторов рецидива у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий// Тезисы докладов XVIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. 2022; с. 54.
7. Аванесян Г.А., Оценка эффективности и выявление предикторов рецидивирования у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий//XXV Ежегодная сессия «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» с конференцией молодых ученых, 23, (3), 2022; с. 158.
8. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Ремоделирование левого предсердия у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен левого предсердия//Вестник Аритмологии. Приложение к материалам конгресса. Сборник тезисов XV Международного конгресса «Кардиостим». Санкт-Петербург. 2023; с. 8.
9. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З. Влияние коморбидного фона на развитие рецидива ФП у пациентов после криобаллоной изоляции устьев легочных вен левого предсердия//Вестник Аритмологии. Приложение к материалам конгресса. Сборник тезисов XV Международного конгресса «Кардиостим». Санкт-Петербург. 2023; с. 8.