

Новиков Иван Андреевич

**Факторы риска рецидива фибрилляции предсердий после катетерной
баллонной криоабляции легочных вен**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2021 год

Работа выполнена на базе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Майков Евгений Борисович

Официальные оппоненты:

Артюхина Елена Александровна - доктор медицинских наук, заведующий отделением электрофизиологических рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России

Харлап Мария Сергеевна - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Ведущая организация - ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул.3-я Черепковская, д. 15а.

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

Автореферат разослан «___» _____ 20 г

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

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

SDNN - стандартное отклонение длительности RR интервалов

RMSSD — среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов

Общая характеристика работы

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. Долгое время радиочастотная аблация (РЧА) оставалась единственной катетерной методикой, которая позволяла выполнять эндокардиальную изоляцию ЛВ.

В настоящее время альтернативная технология криобаллонной аблации (КБА) получила широкое распространение в качестве метода интервенционного лечения ФП. Однако использование технологии КБА может иметь и определенные 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 вестибуля левых ЛВ. Напротив, в исследовании *Khoeiry et al.* было высказано предположение, что анатомия устьев ЛВ при проведении КБА не оказывает критического влияния на отдаленные результаты.

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

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

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 ЛП, продолжительность ФП до аблации и персистирующая форма ФП.

Другим потенциальным фактором, влияющим на эффективность КБА, может быть активность парасимпатической нервной системы (НС) или дисбаланс между отделами автономной НС. Это было продемонстрировано в экспериментальных работах *Barauskienė V. et al.* Исследования в условиях клинической практики продемонстрировали противоречивые результаты.

В работе *Kuyutcu et al.* исследовали степень изменения активности автономной НС сердца путем оценки ВРС после выполнения КБА. В этой работе после 3х месяцев

наблюдения у всех пациентов отмечалось значительное преобладание активности симпатической НС, однако это также не оказывало влияния на эффективность криоабляции.

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

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

Актуальность и новизна планируемой работы определяется недостаточным изучением влияния на эффективность КБА различных клинических и инструментальных показателей, а также противоречивые данные о влиянии вегетативной НС на эффективность вмешательства.

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 клиничко-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 (mEHRA) 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 риску неэффективности КБА.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. КБА является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с пароксизмальной ФП, достоверно улучшающим качество жизни пациентов.
2. Общий вестибуль ЛВ, 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 ЛП через открытое овальное окно не снижает эффективность КБА в отдаленном периоде.
4. КБА приводит к значимому и длительному изменению вагосимпатического баланса автономной НС сердца.

Практическая значимость. 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. 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.

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

Апробация диссертации состоялась 6 июля 2021 на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диссертация рекомендована к защите.

Публикация результатов исследования: 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 форуме 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).

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 ФП 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*. Отбор пациентов осуществлялся среди пациентов, госпитализированных в различные отделения ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России. Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия об участии в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) Предшествующие эндокардиальные катетерные 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.

Всем пациентам в рамках предоперационного обследования проводился опрос с целью оценки выраженности симптомов по модифицированной шкале EHRA, качества жизни по визуально-аналоговой шкале, длительности анамнеза ФП, частоты и продолжительности пароксизмов ФП. Выполнялся комплекс лабораторных и инструментальных исследований, включающий общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, 12-канальную ЭКГ, ХМ-ЭКГ, трансторакальную ЭХО-КГ, ультразвуковую доплерографию сосудов подвздошно-бедренного сегмента. При проведении МСКТ сердца с контрастированием 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. 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. 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.

Протокол операции КБА и послеоперационное наблюдение. КБА выполнялась в условиях эндотрахеального наркоза. Сосудистый доступ обеспечивался двойной пункцией правой бедренной вены. Пункция МПП проводилась под контролем ЧП-ЭХОКГ с визуализацией ушка ЛП для исключения его тромбоза. 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). Криоабляция проводилась в условиях гипокоагуляции с использованием нефракционированного гепарина под контролем активированного времени образования сгустка (не менее 300 сек). В ходе абляции в каждом 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.

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 последующей их 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 тромбозомболических осложнений по шкале CHADS2-VASc. 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 (Рисунок 1).

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. Неэффективной КБА считалась при наличии рецидивов любых предсердных тахиаритмий длительностью более 30 сек после окончания трехмесячного “слепого” периода. Ранними рецидивами ФП считались приступы, которые регистрировались в первые 3 месяца после КБА.

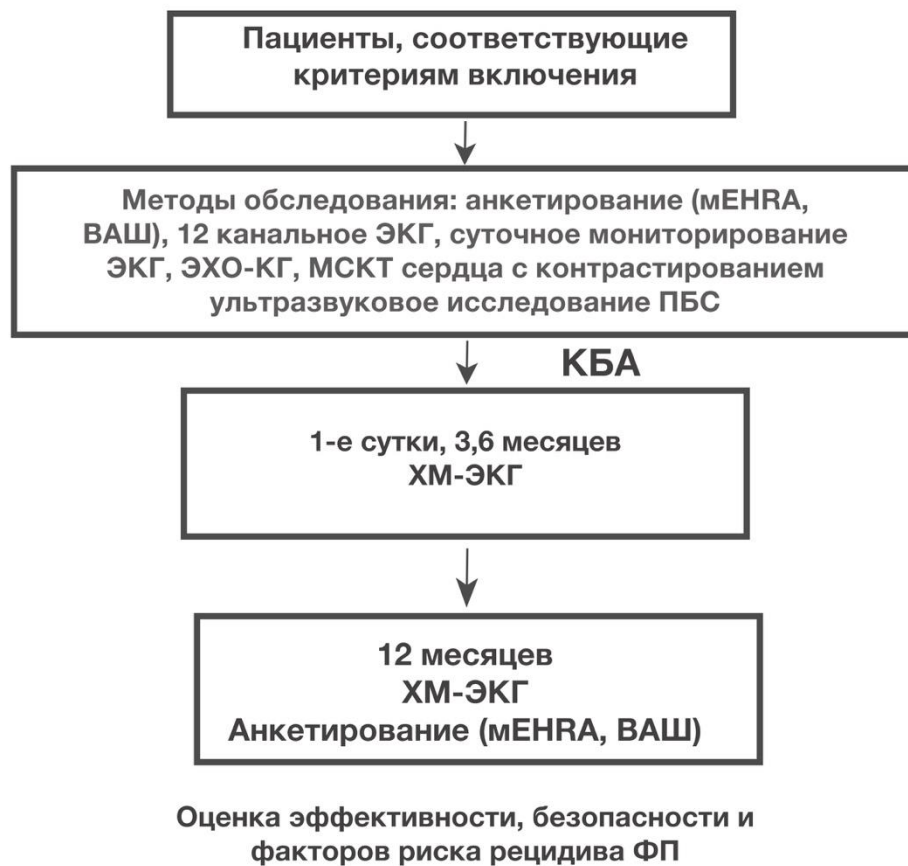


Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечание: 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 абляция.

Конечными точками исследования являлись:

1) Первый рецидив за пределами 3 месяцев после КБА (слепого периода) любой устойчивой предсердной тахикардией (продолжительностью более 30 секунд) на протяжении 12 месяцев наблюдения.

2) Частота развития осложнений после КБА.

Кроме этого, проводился анализ факторов риска среди демографических и клинико-инструментальных показателей. Выполнялась оценка динамики параметров

ВРС после КБА на 3, 6 и 12 месяцев наблюдения и влияния этих параметров на риск развития рецидива. Дополнительно проводилась оценка динамики качества жизни с помощью визуальной аналоговой шкалы на 12 месяцев после КБА.

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 перцентиля. 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 $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование был включен 141 пациент. Клинические характеристики пациентов представлены в Таблице 1.

По окончании 12 месячного периода наблюдения устойчивые (более 30 секунд) предсердные тахикардии, зарегистрированные по данным 12 канальной ЭКГ и/или ХМ-ЭКГ отсутствовали у 95 пациентов (67.4%) (Рисунок 2).

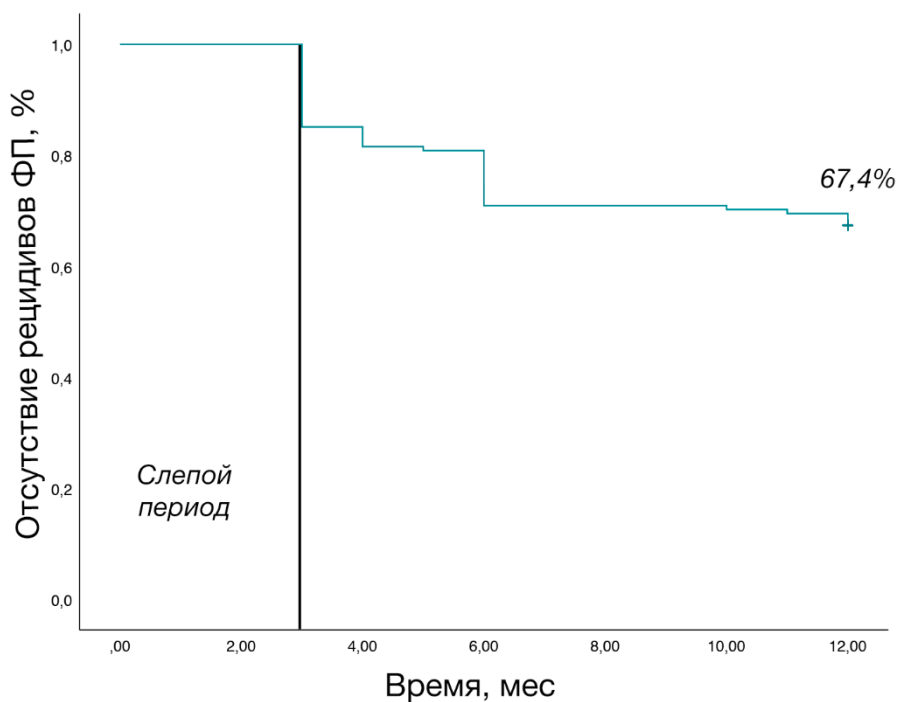


Рисунок 2. Отсутствие рецидивов фибрилляции предсердий после выполнения криобаллонной аблации. Кривая Каплана-Мейера.

Сокращение: ФП – фибрилляция предсердий.

В группе пациентов с рецидивами ФП достоверно чаще в анамнезе были диагностированы ТИА или инсульты, по данным МСКТ сердца чаще встречался общий вестибуль ЛВ, а также большее количество ААП продемонстрировало свою неэффективность.

Интраоперационные параметры, количество осложнений и ранних рецидивов после КБА представлены в Таблице 2.

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/м ²	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	2 [1; 3]	2 [1; 3]	1 [1; 2]	0.014*
Кардиоверсии, n (%)	21 (14.9)	9 (19.6)	12 (12.6)	0.278
Гипертоническая болезнь, n (%)	96 (68.1)	33 (71.7)	63 (66.3)	0.517
Сахарный диабет, 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
Инфаркт миокарда, 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*
Объем ЛП, мл	60 [30; 100]	62 [52; 74]	58 [50; 65]	0.127
Общий вестибуль легочных вен, n (%)	38 (27.0)	19 (41.3)	19 (20.0)	0.008*

Примечание: данные отражены в медианах [25 и 75 процентиль] или в абс. значениях (%). ФП - фибрилляция предсердий; ИМТ - индекс массы тела; CHADS2-VASc – шкала риска тромбоэмболических осложнений; ЛП - левое предсердие; ААП - антиаритмические препараты; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ТИА - транзиторная ишемическая атака.

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, (%)	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 ДН 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
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 (%). ФП – фибрилляция предсердий; ЛВ- легочные вены; ИЛВ - изоляция легочных вен; РЧА КТИ - радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса, ДН- диафрагмальный нерв.

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 3.

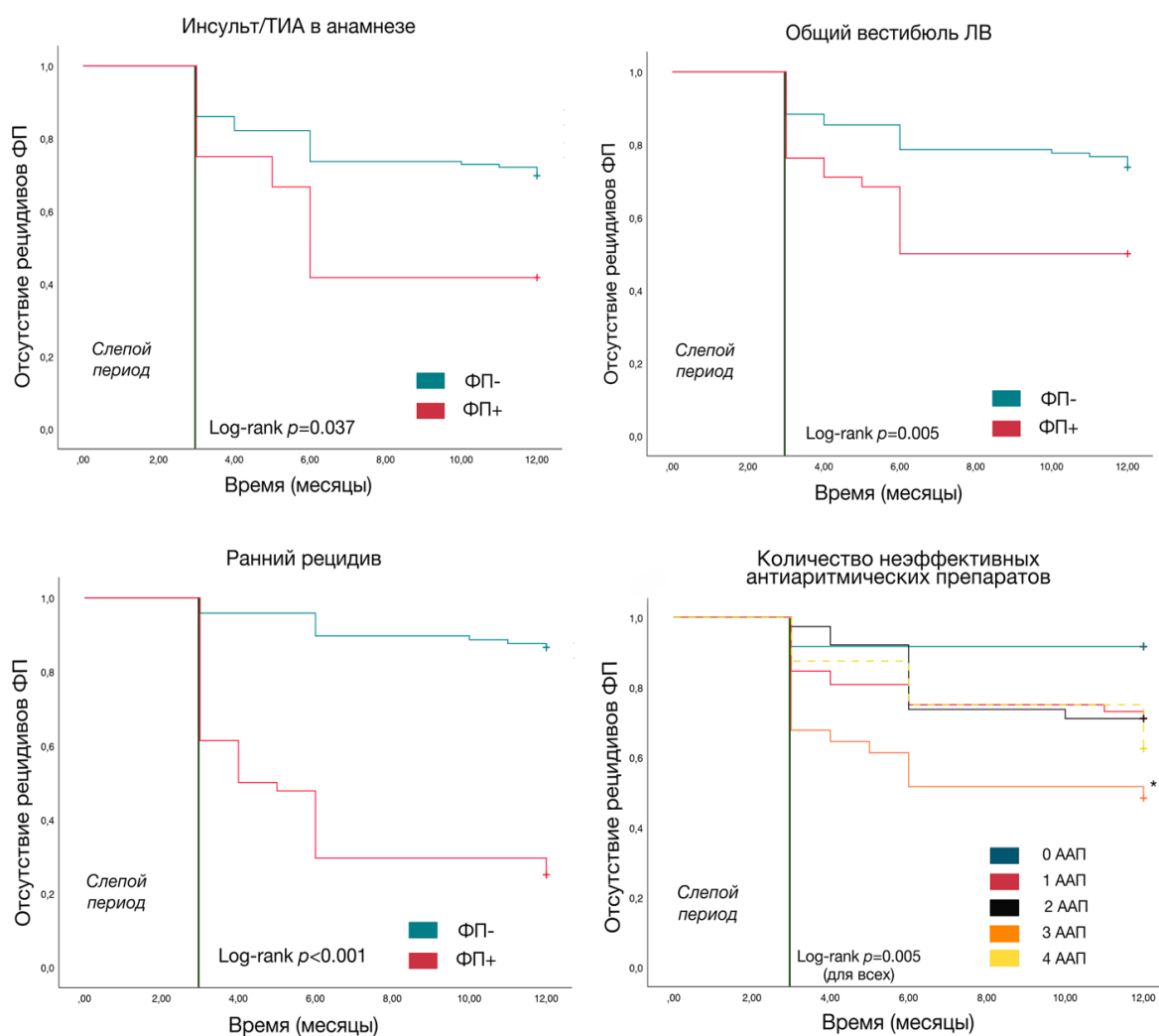


Рисунок 3. Эффективность КБА в зависимости от различных факторов. Кривые Каплана-Мейера.

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

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

Пациенты были разделены на группы в зависимости от метода доступа в ЛП: через открытое овальное окно или с помощью транссептальной пункции. При сравнении интраоперационных показателей, осложнений и частоты отдаленных рецидивов не было выявлено статистически значимой разницы между группами.

По данным log-rank теста доступ через открытое овальное окно не влиял на эффективность КБА (Рисунок 4).

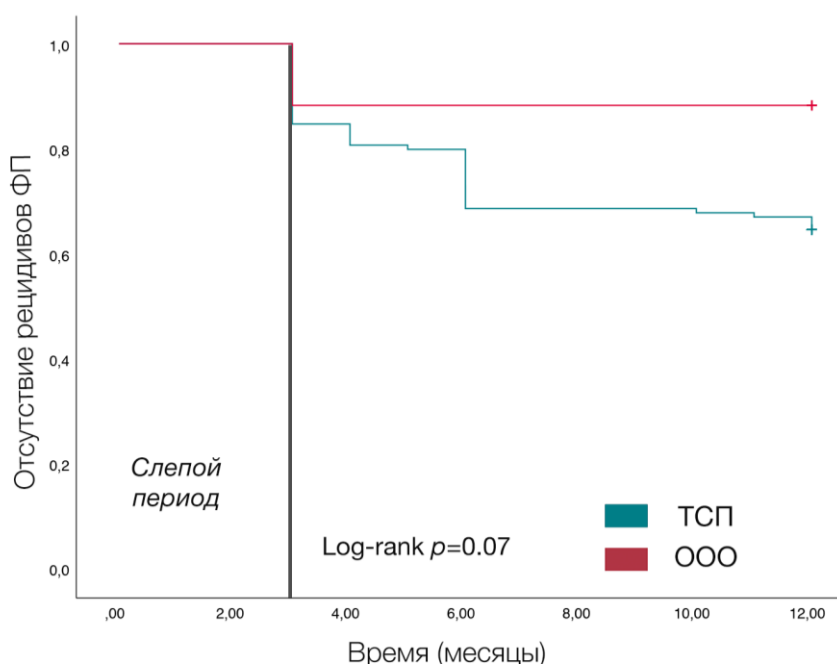


Рисунок 4. Отсутствие рецидивов в зависимости от метода доступа в ЛП. Кривая Каплана-Мейера.

Сокращения: ООО- открытое овальное окно; ТСП - транссептальная пункция; ФП - фибрилляция предсердий.

По данным однофакторного и многофакторного анализов было обнаружено, что 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 4).

Таблица 4. Однофакторный и многофакторный анализ факторов риска рецидива ФП.

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ модель А [#]		Многофакторный анализ модель Б [§]	
	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
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
Ранний рецидив ФП, месяц	8.64 (4.50-16.58)	<0.001*	-	-	7.57 (3.84-14.90)	<0.001*

Сокращения: ФП - фибрилляция предсердий; ЛВ- легочные вены, ААП - антиаритмические препараты, ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

§ 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.

Оценка качества жизни и тяжести симптомов после КБА.

Тяжесть симптомов оценивалась с помощью модифицированной шкалы EHRA. Среди всех только у 1 пациента (1.4%) имелись инвалидизирующие симптомы. Среди остальных пациентов у 63,1% отмечались выраженные симптомы, а у 35,5% симптомы легкой степени.

После выполнения КБА большинство пациентов (80,4%) с рецидивами аритмии имели симптомы легкой степени, которые значимо не влияли на ежедневную активность, при этом 8,7% из них имели полностью бессимптомное течение (Рисунок 5). Сравнение качества жизни по визуальной аналоговой шкале продемонстрировало значимое улучшение качества жизни после выполнения КБА (Рисунок 6). В группе пациентов с рецидивами медиана по визуальной аналоговой шкале исходно составила 55 баллов, через 12 месяцев - 80 баллов ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены в группе пациентов с эффективной КБА: медиана по визуальной аналоговой шкале исходно 60 баллов, через 12 месяцев - 90 баллов ($p < 0,001$).

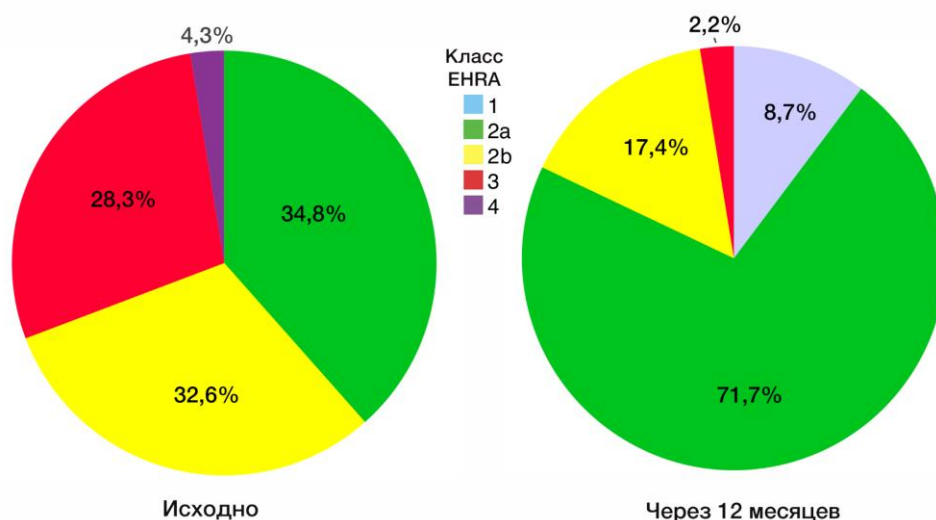


Рисунок 5. Тяжесть симптомов исходно и после КБА у пациентов с рецидивами ФП.

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

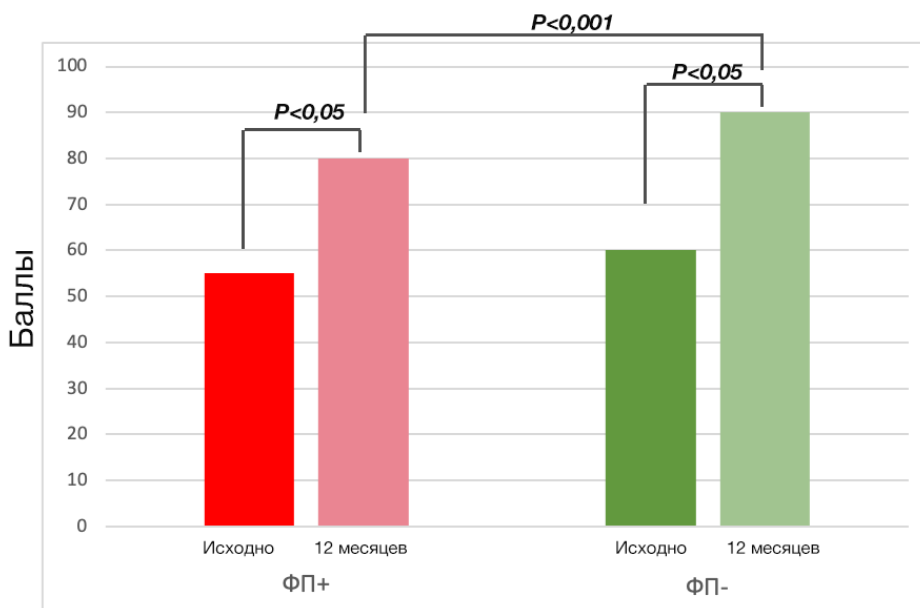


Рисунок 6. Динамика показателя качества жизни по ВАШ исходно и через 12 месяцев.

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

Оценка динамики ВРС после выполнения КБА. Из 141 пациента 55 были включены в анализ ВРС. Клинико-демографическая характеристики между группами

пациентов с рецидивами ФП и теми, у кого КБА была эффективной, представлены в Таблице 5. По данным анализа ВРС (55 пациентов) после КБА отмечается значимое изменение всех параметров ВРС, в том числе и ЧСС.

Таблица 5. Показатели вариабельности до и после выполнения КБА

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

Примечание: данные отражены в медианах [25 и 75 процентиль].

** - по сравнению с исходными значениями $p < 0,05$. Сокращения: КБА- криобаллонная абляция; 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.*

Кроме этого, был выполнен анализ возможного влияния изменений ВРС после КБА на отдаленные рецидивы ФП. Исходные параметры ВРС между группами пациентов, у кого отмечались рецидивы, и тех, у кого КБА была эффективна, были сопоставимы между группами. После окончания “слепого периода” и отмены всех ААП показатели ln LF на 3, 6 и 12 месяц были выше в группе пациентов без рецидивов ФП

(<0,05). В группе пациентов с рецидивами ФП минимальная ЧСС на контрольной точке в 3 месяца была достоверно выше ($p=0,033$). Учитывая различия показателя $\ln LF$ до аблации, было проведено сравнение динамики значений по сравнению с исходными значениями ($\Delta \ln LF$), которое продемонстрировало отсутствие значимых различий ($p>0,05$).

При использовании однофакторного анализа показатели $\ln LF$ на 3 месяц, минимальная ЧСС на 3 месяц и ранний рецидив в первые 3 месяца после КБА были предиктором неэффективности КБА. По данным многофакторного анализа только ранний рецидив в первые 3 месяца был независимым фактором риска отдаленного рецидива ФП. Эти результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Однофакторный и многофакторный анализ предикторов рецидива ФП.

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
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
Мин ЧСС на 3 месяце после БКА	1,11 (1,02-1,21)	0,015*	1,06 (0,96-1,18)	0,218

Сокращения: КБА- баллонная криоаблация; ЧСС - частота сердечных сокращений; $\ln LF$ - низкочастотный компонент спектра; ФП-фибрилляция предсердий; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

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 вестибуль 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 III-IV класса по шкале мЕНРА с 65,2% до 19,6% после КБА. Преобладающая часть рецидивов (80,4%) были малосимптомными (симптомы I и IIa классов по шкале мЕНРА) 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 пункции, 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Миронова Е.С. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоаритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью / Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., Новиков П.С., **Новиков И.А.**, Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Голицын С.П. // Кардиология. — 2019. — 59(8). — С.39-46.
2. **Новиков И.А.** Изменение вегетативной регуляции сердца после катетерной баллонной криоабляции у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий /

Новиков П.С., Миронов Н.Ю., Шария М.А., Соколов С.Ф., Майков Е.Б.// Вестник аритмологии. — 2021. — 28(1). — С.38-46.

3. **Новиков И. А.** Возможности баллонной криоабляции в лечении больных с фибрилляцией предсердий / Миронов Н. Ю., Майков Е. Б., Коваленко А.С. // Кардиологический вестник. — 2018. — 13 (3). — С.10-15.

4. Миронов Н.Ю. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. / Лайович Л.Ю., Миронова Е.С., Шарф Т.В., Апарина О.П., Миронова Н.А., Стукалова О.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., **Новиков И.А.**, Майков Е.Б., Певзнер А.В., Голицын С.П. // Терапевтический архив. — 2019. — 91(6). — С. 11-18

5. **Новиков И.А.** Эффективность и безопасность баллонной криоабляции для лечения пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий./ Новиков П.С., Миронов Н.Ю. Лайович Л.Ю., Малкина Т.А. // Конгресс «Кардиостим» — 2018 г. — Материалы. — С. 18.

6. **Новиков И.А.** Эффективность и безопасность баллонной криоабляции для лечения пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, влияние криоабляции на вариабельность ритма сердца./ Новиков П.С., Миронов Н.Ю. Лайович Л.Ю., Малкина Т.А. // Конгресс «Кардиостим» — 2020 г. — Материалы. — С.19.

7. **Новиков И.А.** Факторы риска рецидива фибрилляции предсердий после баллонной криоабляции легочных вен./ Новиков П.С., Миронов Н.Ю., Шария М.А., Соколов С.Ф., Майков Е.Б.// IX Всероссийский съезд аритмологов. — 2021г. — Материалы — С. 85-86.

8. **Новиков И.А.** Изменение вагосимпатического баланса после баллонной криоабляции у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий./ Новиков П.С., Миронов Н.Ю., Шария М.А., Соколов С.Ф., Майков Е.Б.// IX Всероссийский съезд аритмологов. — 2021г. — Материалы — С. 84-85.

9. **Новиков И.А.** Изменение вариабельности ритма сердца у пациентов после баллоной криоабляции./ Новиков П.С., Миронов Н.Ю., Шария М.А., Соколов С.Ф., Майков Е.Б. // Российский национальный конгресс кардиологов. — 2021г.— Материалы. — С. 60.

10. **Новиков И.А.** Предикторы эффективности баллонной криоаблации./ Новиков П.С., Миронов Н.Ю., Шария М.А., Соколов С.Ф., Майков Е.Б.// Российский национальный конгресс кардиологов. — 2021г. — Материалы. — С.85.
11. **I. Novikov.** Assessment of autonomic nerve modulation after cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: results of pilot study./ E. Maykov , S. Sokolov , P. Novikov , N. Mironov , S. Golitsyn. // *EP Europace*. — 2019. — V. 21, Issue Supplement_2. — P. ii369