

На правах рукописи

ЯКУБОВ Акмал Абдусаматович

**ИМПЛАНТАЦИЯ ОККЛЮДЕРА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И
ИЗОЛЯЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ**

14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подпись
соискателя

Новосибирск – 2016

**Работа выполнена в Центре интервенционной кардиологии ФБГУ
«Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика
Е.Н.Мешалкина» МЗ России (г.Новосибирск)**

Научный руководитель:

доктор мед. наук, профессор ПОКУШАЛОВ Евгений Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор мед. наук **ЗЕНИН Сергей Анатольевич**
(ГБУЗ НСО Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер
(Новосибирск); Руководитель Новосибирского областного центра хирургической и
интервенционной аритмологии ГБУЗ НСО НОККД)

доктор мед. наук **МИХАЙЛОВ Евгений Николаевич**
(НИЛ нейромодуляции ФБГУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова», (Санкт-Петербург).
Заведующий НИЛ)

Ведущая организация:

ФГБНУ "Научно – исследовательский институт кардиологии" (Томск)

Защита состоится **27.04. 2016** года в **14 часов** на заседании диссертационного совета
Д **208.063.01** при ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: ds-meshalkin@yandex.ru

http://www.meshalkin.ru/dis_council

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ННИИПК им. акад.
Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и на сайте http://www.meshalkin.ru/dis_council

Автореферат разослан **25.03.2016** г.

Ученый секретарь совета по защите
докторских и кандидатских диссертаций
д-р мед. наук, профессор

Ленько Евгений Владимирович

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААТ	антиаритмическая терапия
ААП	антиаритмические препараты
ВЧС	высокочастотная стимуляция
ГС	ганглионарные сплетения
ДМП	длительное подкожное мониторирование
ИКМ	имплантируемый кардиомонитор
ИЛВ	изоляция легочных вен
ЛВ	легочные вены
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МК	митральный клапан
МНО	международное нормализованное отношение
МПП	межпредсердная перегородка
НОАК	новые оральные антикоагулянты
ПТ	предсердная тахикардия
РЧА	радиочастотная абляция
ТП	трепетание предсердий
ТСП	транссептальная пункция
ТЭ	тромбоэмболии
УЛП	ушко левого предсердия
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФП%	общая продолжительность или процент времени на ФП
ФП	фибрилляция предсердий
ХМ	холтеровское мониторирование
ЧПЭхоКГ	чреспищеводная эхокардиография
ЭКГ	электрокардиография
ЭФИ	электрофизиологическое исследование
ЭхоКГ	эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Инсульт головного мозга – одно из основных осложнений фибрилляции предсердий (ФП), которое связано с формированием тромбов в левом предсердии. Источник тромбов у более 90% пациентов с ФП неклапанной этиологии – это ушко левого предсердия (УЛП)(Calkins, Kuck et al. 2012, Di Biase, Santangeli et al. 2012). Для устранения данной причины тромбозов были разработаны окклюдеры для закрытия и последующего исключения из системного кровотока УЛП. Эффективность данной методики сопоставима с антикоагулянтной терапией, что подтверждено данными ряда пилотных исследований.

Радиочастотная изоляция легочных вен (ИЛВ) показала свою эффективность при лечении ФП у пациентов, рефрактерных к антиаритмической терапии. Однако дальнейшие исследования показали, что аритмогенные очаги могут располагаться и в других структурах сердца. Luigi Di Biase и соавторы в своем исследовании полагали, что УЛП очень активно участвует в возникновении и поддержании ФП и предлагали РЧ изоляцию УЛП для повышения эффективности процедуры РЧА (Di Biase, Burkhardt et al. 2010).

В другом исследовании Yoshida и коллеги доказали, что повышение давления в УЛП является независимым предиктором увеличения частоты пароксизмов ФП. Это связано с тем, что УЛП является наиболее уязвимой зоной в отличие от других участков ЛП. Длительное воздействие давлением приводит к электрическому ремоделированию за счет перерастяжения миокарда. Другими словами, при повышении давления в ЛП, УЛП растягивается больше чем другие участки, и УЛП может оказаться более восприимчивым к изменениям индуцированных растяжениям(Yoshida, Ulfarsson et al. 2011).

Сочетание окклюзии УЛП с катетерной аблацией может стать всеобъемлющим способом лечения, направленным на уменьшение симптомов

ФП, снижение риска инсульта, а также устранение необходимости принимать антагонисты витамина К (Варфарин) или другие оральные антикоагулянты. В одном из недавних исследований была продемонстрирована безопасность сочетания окклюзии УЛП с ИЛВ у пациентов с ФП неклапанной этиологии и с высоким риском инсульта. Однако данное исследование было одноцентровым и нерандомизированным, что не позволяет до конца ответить на вопрос эффективности сочетанной процедуры.

Было также установлено, что окклюзия УЛП приводит к снижению униполярных и биполярных потенциалов УЛП в результате ишемического некроза последнего. Эти изменения, вероятно, являются маркером длительной электрической изоляции УЛП, что потенциально должно улучшить эффективность ИЛВ(Chan, Wong et al. 2010).

Таким образом, возникло предположение, что имплантация окклюдера УЛП помимо снижения тромбоэмболических осложнений может повысить эффективность РЧА путем снижения электрического ремоделирования УЛП вследствие уменьшения перерастечения его стенок. Также не исключается возможность того, что окклюдер УЛП может ухудшить течение ФП из-за механического раздражающего воздействия. Для оценки данной гипотезы проведено одноцентровое рандомизированное клиническое исследование сочетанной процедуры изоляции легочных вен и окклюзии УЛП в сравнении со стандартной процедурой РЧА.

Цель исследования

Целью данного проспективного рандомизированного исследования явилась оценка влияния имплантации окклюдера ушка левого предсердия в сочетании с изоляцией легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий на эффективность процедуры.

Задачи:

1. Оценить эффективность РЧА в сочетании с окклюзией УЛП у пациентов с ФП (первичная конечная точка).

2. Оценить безопасность РЧА и одномоментной окклюзии УЛП у пациентов с ФП (вторичная конечная точка).

3. Сравнить процент, количество, продолжительность пароксизмов ФП у пациентов обеих групп на основании данных непрерывного мониторингирования сердечного ритма.

4. Выявить предикторы рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с ФП после РЧА в сочетании с окклюзией УЛП.(вторичная конечная точка).

Научная новизна

В ходе рандомизированного исследования впервые:

1. Будет оценена эффективность РЧА в сочетании с окклюзией УЛП у пациентов с ФП в сравнении со стандартной процедурой.

2. Будет оценена безопасность РЧА и одномоментной окклюзии УЛП у пациентов с ФП в сравнении со стандартной процедурой.

3. Будет произведен сравнительный анализ процента, количества и продолжительности пароксизмов ФП у пациентов обеих групп на основании данных непрерывного мониторингирования сердечного ритма.

4. Будут определены предикторы рецидивов ФП после РЧА в сочетании с окклюзией УЛП.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, опубликованных другими авторами

Ушко левого предсердия очень активно участвует в возникновении и поддержании фибрилляции предсердий (Yamada, Murakami et al. 2007, Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Yoshida, Ulfarsson et al. 2011). В исследованиях была продемонстрирована безопасность сочетания окклюзии УЛП с ИЛВ у пациентов с ФП неклапанной этиологии и с высоким риском инсульта (Swaans, Alipour et al. 2013). Однако данное исследование было одноцентровым и нерандомизированным, и не изучал вопрос эффективности сочетанной

процедуры.

Это первое проспективное рандомизированное исследование, которое дало возможность оценить долгосрочные результаты сочетанной процедуры изоляции легочных вен с имплантацией окклюдера ушко левого предсердия в сравнении с изолированной процедурой радиочастотной абляции и направленно на выявление оптимальной тактики ведения пациентов с фибрилляцией предсердий с высоким риском тромбоэмболических и гемморагических осложнений.

Результаты проведенного исследования объективно показали, что имплантация окклюдера УЛП и радиочастотная изоляция устьев легочных вен как сочетаний метод не повышает частоту послеоперационных осложнений и является безопасным, но не повышает эффективность ИЛВ у пациентов с симптоматической ФП.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов и рекомендаций

Результаты получены с применением сертифицированного оборудования, воспроизводимы. Дизайн исследования включал мероприятия по предупреждению предвзятости (систематических ошибок): стратификация по факторам риска, влияющим на клинический исход, рандомизация (кодированные конверты), маскирование (от оценщика).

Выводы и рекомендации основаны на результатах обработки базы данных, включающей 96 пациентов. С учетом требований доказательной медицины (ДИ95%), что является свидетельством достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Все выводы и рекомендации были заблаговременно опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Научно-практическая значимость

Сочетание окклюзии УЛП с изоляцией легочных вен может стать всеобъемлющим способом лечения, направленным на уменьшение симптомов

ФП, снижение риска инсульта, а также устранение необходимости принимать оральные антикоагулянты, что позволит улучшить качество жизни пациентов.

В результате проведенного исследования получены новые знания о безопасности имплантации окклюдера УЛП в сочетании с изоляцией легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий с высоким риском тромбоэмболических и гемморагических осложнений, что позволит оптимизировать лечение данной категории больных, определить своевременность и объём хирургического вмешательства.

Полученные в процессе исследования факты расширяют существующие методологические подходы к отбору пациентов с фибрилляцией предсердий для интервенционных методов лечения и улучшению качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования.

В основе диссертационной работы лежит материал обследования 96 пациентов с симптомной пароксизмальной и персистирующей ФП за период с 2011 по 2014 год, которые были рандомизированы на 2 группы:

1. Контрольная группа, в которой пациентам проводилась стандартная процедура ИЛВ (n=48);
2. Тестируемая группа, в которой пациентам проводилась процедура ИЛВ в сочетании с транскатетерной имплантацией окклюдера УЛП (n=48).

Всем пациентам во время оперативного лечения ФП было имплантировано устройство непрерывного мониторингирования ЭКГ для оценки эффективности процедуры в раннем и отдаленном периоде наблюдения после процедуры.

После включения в исследование пациенты наблюдались в течение 2 лет с помощью устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ.

Статистическая обработка проводилась современными статистическими методами. Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение или выражены в значениях и процентах. Количественные

переменные сравнивались с помощью теста Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовался U тест Mann-Whitney. Метод χ^2 использовался для сравнения качественных признаков. Эффективность лечения в группах наблюдения определялась с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось методом Каплан-Майера. Линейный и Кокс регрессионный анализ был использован для оценки предикторов ФП% и рецидива ФП. Переменные, включенные в регрессионный анализ были выбраны из исходных характеристик пациентов.

Все приведенные значения p были основаны на двустороннем тесте и различия при $p < 0,05$ считались значимыми. Все статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS 13,0 (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс, США).

Использованное оснащение, оборудование и аппаратура.

При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура: Электрокардиограф «Кардиовит» АТ-10 (Швейцария, No Государственной регистрации 96/924), ангиограф Toshiba Infinix (Япония, No Государственной регистрации 1824), ангиограф GE Medical Systems S.A. Innova 2000 (Франция, No Государственной регистрации 48861). Навигационная система Carto 3 (Biosense-Webster, Израиль, No Государственной регистрации 540400). Радиочастотные генераторы Stockert (Германия, No Государственной регистрации 2458 и 1272). Электрофизиологический комплекс CardioLab Version 6.0 Pruka Engineering, Inc. (США, No Государственной регистрации 1005). Стимулятор MicroPace (США, No Государственной регистрации 2959 и 0713). Ультразвуковой аппарат Vivid 7 (США, No Государственной регистрации 00001469).

Личный вклад автора в осуществление данного научного исследования

Автор лично проводил отбор пациентов с фибрилляцией предсердий для процедуры РЧ аблации и имплантации окклюдера УЛП, принимал непосредственное участие в операциях, занимался предоперационной подготовкой и послеоперационным лечением больных, осуществлял

диспансерное обследование и лечение в отдаленном послеоперационном периоде. Автор провел анализ клинических, лабораторных, инструментальных, электрофизиологических данных пациентов; лично провёл статистический анализ и интерпретацию данных, опубликовал эти результаты в центральной печати.

Реализация и внедрение результатов исследования

ФБГУ «ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России располагает наибольшим в нашей стране опытом выполнения радиочастотной аблации и имплантации окклюдера УЛП у пациентов с ФП, что позволило сформировать собственные позиции в отношении преимуществ и недостатков различных модификаций этой операции. Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в повседневную клиническую практику кардиохирургических отделений ФБГУ «ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ. Полученные данные используются в лекциях и на практических занятиях кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПК Новосибирского государственного медицинского университета.

Полученные результаты исследования позволили сделать данную операцию более эффективной и безопасной, что в целом будет способствовать улучшению результатов хирургического лечения ФП и более широкому внедрению процедуры окклюзии УЛП в кардиохирургических центрах России.

Публикации и апробация работы

Проведение клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом, протокол от 14 декабря 2011г №18.

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских и зарубежных мероприятиях.

- Окружная научно-практическая конференция «Избранные вопросы лечения сердечно-сосудистых заболеваний», посвященная году С.П.Боткина, г. Сургут, 2012

- X международный славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Каридиостим», Санкт-Петербург, 2012.
- V Всероссийский съезд аритмологов 13-15 июня 2013 года., г. Москва.
- XVI Международный конгресс по электрокардиостимуляции и электрофизиологии, г. Рим, Италия, 2014

По теме диссертации опубликовано 6 работ в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России, а также зарубежных журналах, входящих в систему цитирования Web of Science: Science Citation Index:

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы сописанием клинического материала и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 101 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 13 отечественных и 93 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 15 рисунками.

Положения, выносимые на защиту

1. Окклюдер УЛП не снижает рецидивы ФП у пациентов с симптоматической ФП подвергшийся ИЛВ.
2. Сочетание имплантации окклюдера УЛП с ИЛВ не повышает частоту послеоперационных осложнений и является безопасным.
3. Имплантация окклюдера УЛП в сочетании с изоляцией устьев легочных вен приводит к более высокому проценту ФП в “слепом периоде”. После “слепого периода” процент, количество и продолжительность ФП не будут отличаться в обеих группах.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В период с 2011 по 2013 год в центре хирургической аритмологии ФГБУ "ННИИПК имени академика Е. Н. Мешалкина" Минздрава России в данное исследование было включено 96 пациентов с симптомной пароксизмальной и персистирующей ФП. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, исследование проводилось в соответствии с протоколом и современными этическими нормами. У всех пациентов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие. С использованием метода "кодированных конвертов" пациенты были рандомизированы на 2 группы:

1 группа (контрольная) ИЛВ (n=48) со стандартным приемом варфарина;

2 группа (тестируемая) ИЛВ в сочетании с транскатетерной имплантацией окклюдера УЛП (n=48) с отменой приема варфарина.

Всем пациентам во время оперативного лечения ФП было имплантировано устройство непрерывного мониторингирования ЭКГ для оценки эффективности процедуры в раннем и отдаленном периоде наблюдения после процедуры.

Общий период наблюдения пациентов составил 24 месяца, и каждые 3 месяца проводилась оценка эффективности РЧА с помощью данных имплантированного монитора (ИКМ). Дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой явилось наличие рецидива предсердной тахикардии (ФП, атипичное трепетание/тахикардия) длительностью более 30 секунд после первичной процедуры РЧА без антиаритмических препаратов в течение 24 месяцев, который был зарегистрирован ИКМ. "Слепой период" (первые 3 месяца после РЧА) был исключен при оценке конечных результатов, но был учтен при промежуточном анализе 12 месяцев.

Вторичные конечные точки

1. Безопасность сочетанной процедуры. В качестве критериев безопасности оценивались все нежелательные события, которые тем или иным образом были связаны с выполняемыми процедурами (тромбоэмболии, кровотечения из мест пункции сосудов, гемоперикард и др).
2. Сравнить процент, количество и продолжительность пароксизмов ФП по данным ИКМ в обеих группах.

Гипотеза исследования

Сочетанная процедура ИЛВ и имплантации окклюдера УЛВ эффективно предотвращает рецидивы ФП в сравнении со стандартной процедурой ИЛВ.

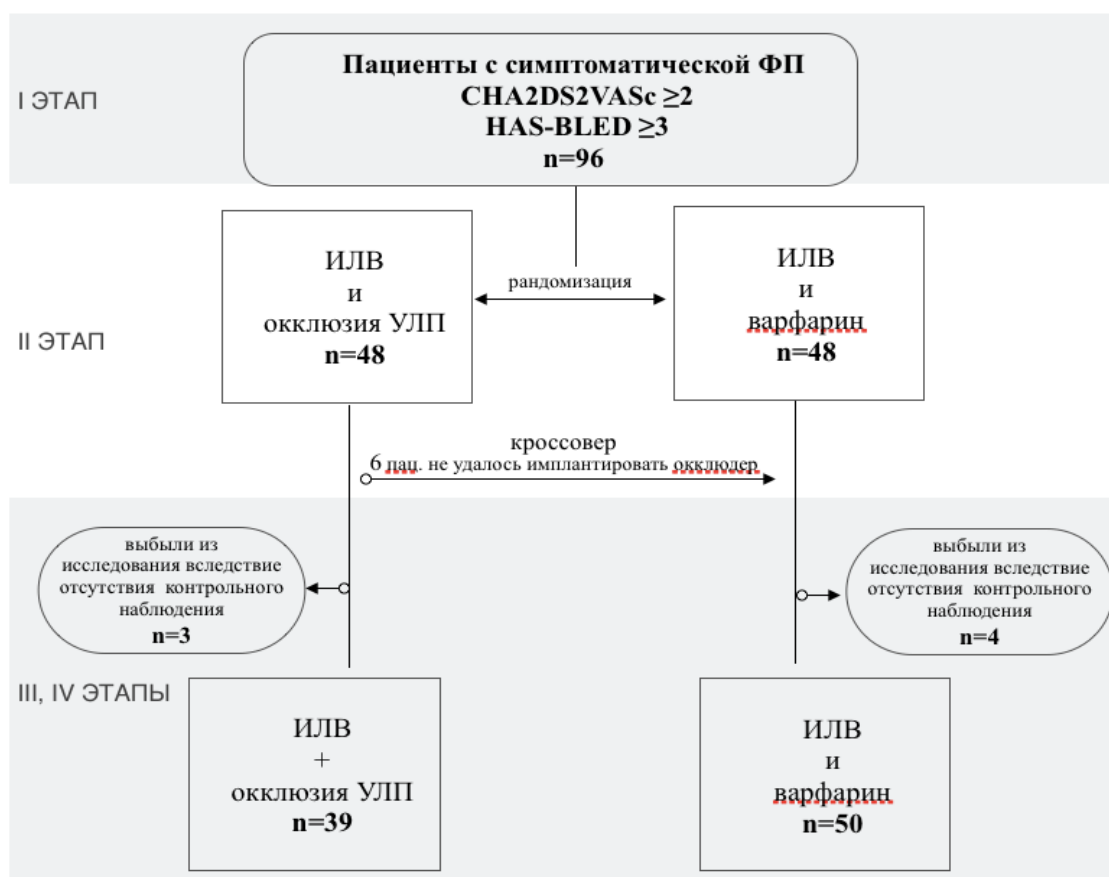


Рисунок 1. Дизайн и этапы исследования

ИЛВ - изоляция устьев легочных вен; УЛП - ушко левого предсердия

I ЭТАП - Отбор пациентов; **II ЭТАП** - оперативные вмешательства; **III ЭТАП** - промежуточный период наблюдения (90 дн.); **IV ЭТАП** - Контрольный период наблюдения (3,6,12,24 мес.)

Критерии включения

1. Симптоматическая ФП без клапанной патологии, рефрактерная к антиаритмической терапии (2 и более антиаритмических препарата класса I или III).
2. Пароксизмальная форма ФП с эпизодами, зарегистрированными на ЭКГ более 1 в течение 3 месяцев, и пациенты с персистирующей формой ФП в анамнезе, подвергшиеся электрической кардиоверсии.
3. Риск возникновения тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов.
4. Риск возникновения кровотечений по шкале HAS-BLED ≥ 3 баллов.

Критерии исключения

1. Другие сопутствующие заболевания, требующие прием Варфарина (ТЭЛА, тромбоз глубоких вен нижних конечностей).
2. Хроническая сердечная недостаточность по классификации NYHA класса III-IV.
3. Фракция выброса левого желудочка $< 35\%$.
4. Поперечный размер левого предсердия > 60 мм по данным трансторакального УЗИ.
5. Ранее выполненная РЧА по поводу ФП в анамнезе.
6. Прием амиодарона
7. Тиреотоксикоз
8. Острая соматическая патология (обострение язвенной болезни желудка, острый холецистит, острый панкреатит, обострение бронхиальной астмы и т.д.).
9. Тромбоз предсердия.
10. Сахарный диабет типа 1.

В данное проспективное рандомизированное исследование было включено 96 пациентов, которые случайным образом были распределены на группы:

- I группа контроля 48 человек, которым была выполнена стандартная процедура изоляции легочных вен

- II группа 48 человек, которым была выполнена радиочастотная изоляция легочных вен в сочетании с имплантацией окклюдера УЛП

После включения в исследования все пациенты должны были наблюдаться в течение 24 месяцев. Однако 4 пациента (8%) из I группы и три пациента (6%) из II группы выбыли из исследования вследствие отсутствия контрольного наблюдения в отдаленном периоде наблюдения и были исключены из анализа. Таким образом, к концу периода наблюдения были проанализированы данные 89 человек.

Группы оказались достаточно однородны и практически не различались по основным характеристикам (Таблица 1).

Таблица 1.
Сравнительная характеристика обеих групп.

	ИЛВ (n=44)	ИЛВ+окклюзия УЛП (n=45)	Р
1	2	3	4
Возраст, г	60 ± 6	60 ± 5	0,82
Пол (М/Ж), n	26/18	28/17	0,76
Парок/Перс ФП, n	25/19	24/21	0,74
Гипертензия, n (%)	33 (75%)	38 (84%)	0,27
Сахарный диабет, n (%)	11 (25%)	9 (20%)	0,58
Инсульт, n (%)	6 (14%)	4 (9%)	0,48
ФВЛЖ, %	61 ± 4	62 ± 5	0,46
Размер ЛП, мм	48 ± 7	49 ± 6	0,69
Длительность ФП, г	4,4 ± 2,3	4,6 ± 1,8	0,21
ААП, n	3,6 (2-5)	3,7 (2-5)	0,38
Шкала HAS-BLED	3,4 ± 0,8	3,5 ± 0,8	0,66
Шкала CHA2DS2-VASc	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,6	0,84

ФП - фибрилляция предсердий; *ФВЛЖ* - фракция выброса левого желудочка;
ЛП - левое предсердие; *ААП* - антиаритмический препараты

В конце 3-х месячного “слепого периода” 38 пациентов (43%) были свободны от ФП. Из них, 23 (46%) из I группы (ИЛВ) и 15 (38%) из II группы (ИЛВ+окклюзия УЛП), что не имело достоверного различия между обеими группами ($p=0,48$).

При оценке данных ИКМ в течение первого месяца “слепого периода” нагрузка ФП в процентах была достоверно выше во II группе (ИЛВ+окклюзия УЛП) по сравнению с группой контроля, $9.7\pm 10.8\%$ против $4.2\pm 4.1\%$ соответственно ($p=0.004$). В общей популяции, процент ФП (ФП%) в целом снижался к концу «слепого периода». В “слепого периоде” (первые 3 месяца после операции) ФП% достоверно не отличался в обеих группах и был чуть выше во II группе ($2,8\pm 2,6\%$ против $2,2\pm 2,7\%$ соответственно, $p=0,31$) После периода наблюдения в течение 3 месяцев и до конца исследования процент ФП в обеих группах не различался. Возможно, это связано с более сильным ответом левого предсердия на сочетанную процедуру в виде воспаления, а также уменьшением объема левого предсердия вследствие выключения ушка левого предсердия из общего кровотока. Данные явления прекращаются после механизмов адаптации. (Рисунок 2.)

В конце 24-месячного периода наблюдения согласно рандомизации (ITT intention-to-treat) 29 (66%) из 44 пациентов в группе ИЛВ (контрольная) и 27 (60%) из 45 пациентов в группе ИЛВ+окклюзия УЛП (тестируемая) были свободны от ФП без применения антиаритмических препаратов. Достоверных различий в эффективности того и другого метода при статистической оценке при помощи Лог-ранг тест получено не было ($p=0,49$) (Рисунок 3А).

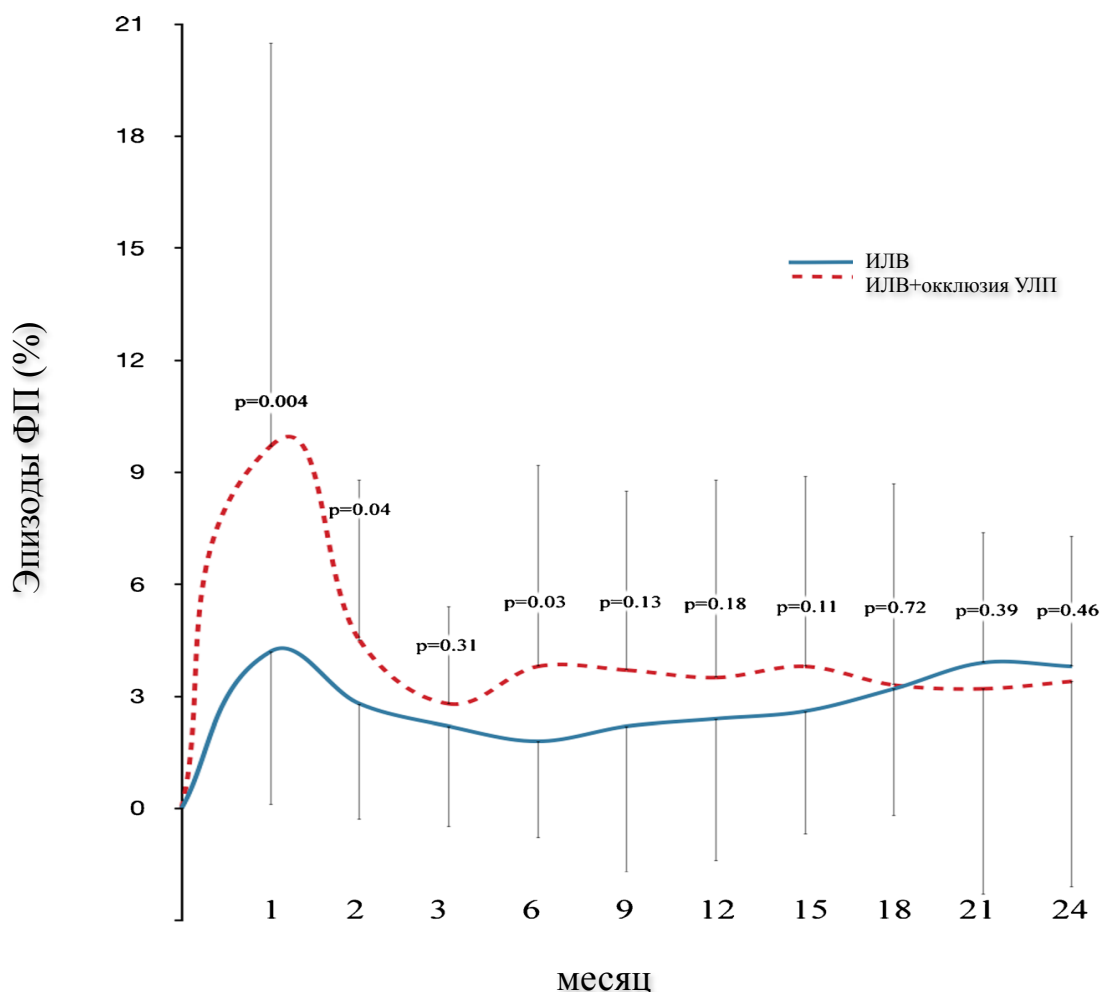


Рисунок 2. Ежемесячные эпизоды ФП (ФП%) больных в каждой группе.

Шесть пациентов в группе ИЛВ+окклюзия УЛП были переведены в группу ИЛВ ввиду невозможности имплантации окклюдера УЛП. С учетом кроссовера (on-treatment comparisons) в конце 24-месячного наблюдательного периода 33 (66%) из 50 пациентов в группе ИЛВ и 23 (59%) из 39 пациентов в группе ИЛВ в сочетании с имплантацией окклюдера УЛП были свободны от ФП без применения антиаритмических препаратов ($p=0,34$, Лог-ранг тест), что также не дало достоверных различий между обеими группами (Рис. 3Б).

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на заранее определенное исходные характеристики (форма ФП, гипертензия, возраст, шкала CH₂DS₂-VASc, связь с методом лечения) не показал связь рецидив ФП с методом лечения ни во время “слепого периода”, ни в течение всего наблюдательного периода HR 0,89 [95% CI 0,51 – 1,55; $p=0.69$] и HR 0,76 [95% CI 0,37 – 1,55; $p=0.45$] (Таблица 2.)

Таблица 2.

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на заранее определенных исходных характеристик.

	HR	95% CI	p
“Слепой период” (1-3 мес)			
ИЛВ против ИЛВ+окклюзия УЛП	0,89	0,51-1,55	0,96
Пароксизмальная/Персистирующая ФП	0,68	0,21-2,16	0,51
Гипертензия (да/нет)	0,82	0,33-2,1	0,67
Возраст, лет	1,1	0,94-1,16	0,40
шкала CH2DS2-VASc, баллы	0,95	0,54-1,67	0,87
Наблюдательный период (4-24 мес)			
ИЛВ против ИЛВ+окклюзия УЛП	0,76	0,37-1,55	0,45
Пароксизмальная/Персистирующая ФП	1,32	0,29-5,92	0,71
Гипертензия (да/нет)	2,76	0,59-12,92	0,19
Возраст, лет	0,99	0,87-1,13	0,98
шкала CH2DS2-VASc, баллы	1,48	0,62-3,51	0,37

Таким образом, можно сделать вывод, что соочетанная процедура РЧА изоляции легочных вен и имплантация окклюдера ушка левого предсердия не улучшает эффективность в сравнении с изолированной поцедурой, но и не показывает худших результатов.

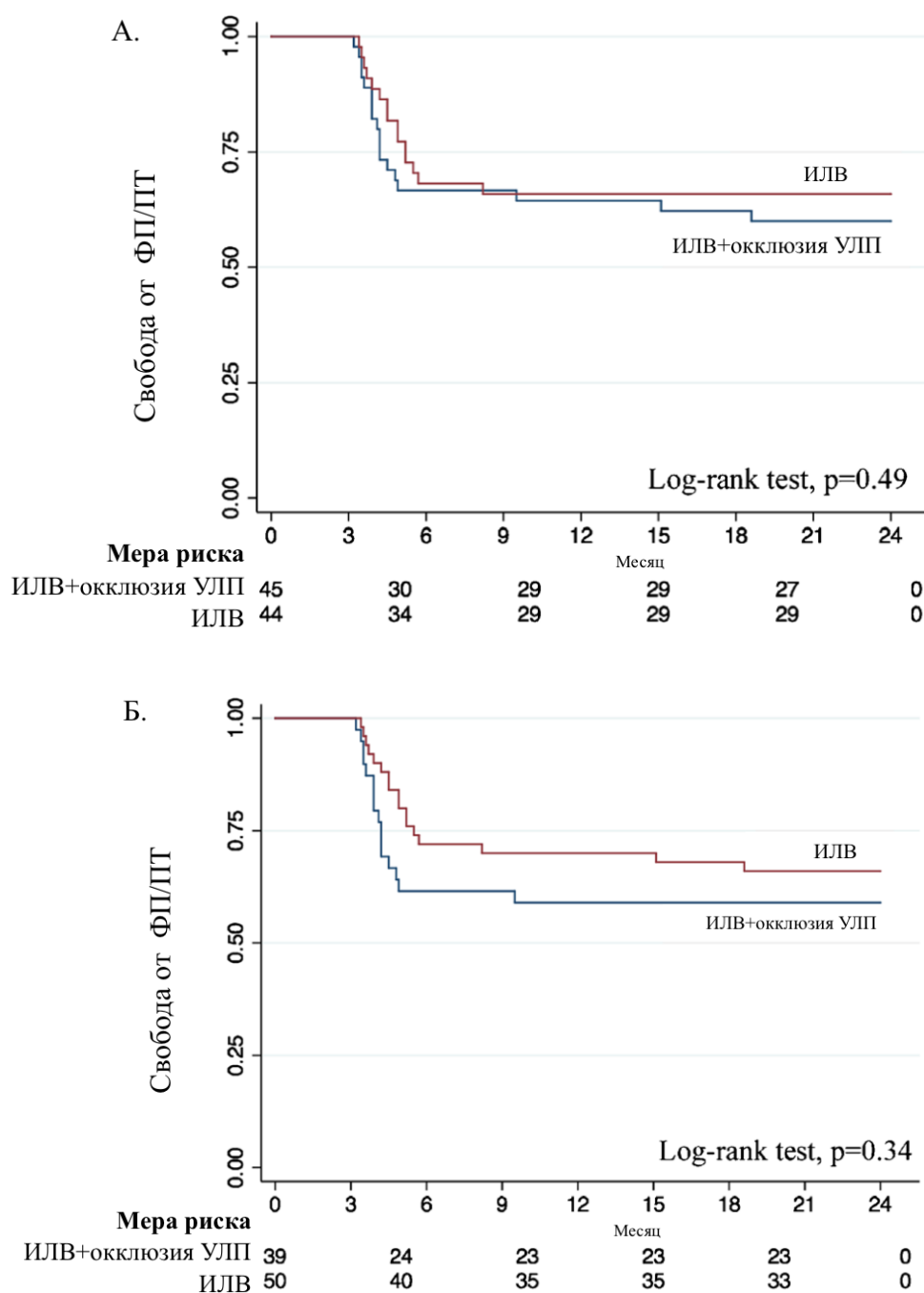


Рисунок 3. График Каплан Майера.

А. Эпизоды фибрилляции предсердий согласно рандомизации (ITT intention-to-treat) за 24-месячный наблюдательный период;

Б. Эпизоды фибрилляции предсердий с учетом кроссовера (on-treatment comparisons) за 24-месячный наблюдательный период.

Шесть пациентов (12%) в группе ИЛВ и 4 пациента (10%) в группе ИЛВ+окклюзия УЛП подверглись повторной процедуре РЧА ($p=0,79$) ввиду рецидива стойкой ФП на фоне проводимой ААТ.

У 42 (87,5%) из 48 пациентов имплантация окклюдера ушка ЛП была выполнена успешно. 6 (12,5%) пациентам ввиду несоответствия размеров ушка ЛП по данным предоперационной чрезпищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ), не выполнялась имплантация окклюдера. 1 (16,6%) из 6 пациентов имели анатомическую морфологию ушка ЛП типа “куриное крыло” и 5 (83,3%) пациентов морфологию типа “брокколи”.

При изучении анатомических особенностей УЛП было выявлено, что 24 из 42 (57,1%) пациентов имели анатомическую морфологию типа “ветроуказатель (wind sock)”, 17 (40,4%) имели морфологию “куриное крыло (chicken wing)” и 1 (2,3%) пациент имел анатомическую морфологию “брокколи”.

Никаких серьезных осложнений кроме тампонады сердца у одного (2%) пациента в группе ИЛВ не наблюдалось ($p = 0,38$). Ситуация разрешилась путем пункции перикарда. У одного (2%) пациента в группе ИЛВ и у 1 (2,3%) в группе ИЛВ+окклюзия УЛП развилась подкожная гематома в месте пункции бедренной вены ($p=0,42$). Кроме того, у одного пациента (2,3%) во время имплантации произошла аэроэмболия правой коронарной артерии с клиникой острого коронарного синдрома и преходящей полной АВ-блокадой. Данное состояние носило транзиторный характер и симптомы разрешились спустя 10 минут после начала.

На 45 день периода наблюдения по данным ЧПЭхоКГ у 31 (79%) из 39 пациентов с окклюдером УЛП отмечалось полное закрытие УЛП, в связи с чем данным пациентам был отменен варфарин. У одного (2,5%) пациента из 39 в УЛП наблюдался эффект спонтанного контрастирования и у 7

пациентов сохранялись минимальные остаточные сбросы более 5 мм по ширине, что потребовало продолжения приема варфарина. В период наблюдения 6 месяцев по данным контрольной ЧПЭхоКГ у всех пациентов отмечалась полная окклюзия УЛП, и варфарин был заменен на аспирин.

К концу периода наблюдения ни в одной группе не было зарегистрировано случаев тромбоэмболических осложнений или кровотечений.

Таким образом, установлено, что сочетанная процедура ИЛВ и имплантации окклюдера УЛП является безопасной и не приводит к серьезным нежелательным событиям. Данная процедура может использоваться наряду со стандартной методикой ИЛВ у пациентов высокого риска кровотечений и тромбоэмболических осложнений.

Для оценки предикторов рецидивов ФП были взяты следующие признаки: форма ФП, гипертензия, возраст, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, связь с методом лечения.

Мультивариабельный линейный регрессионный анализ показал, что %ФП ассоциируется с методом лечения в течение “слепого периода”. Коэффициент взаимодействия методик и характеристик показал, что в группе ИЛВ+окклюзия УЛП был достоверно выше по сравнению с группой изолированной ИЛВ 2,46 [95% CI: 1,35-3,58, $p < 0,0001$], но после окончания “слепого периода” связь ФП% с методом лечения не наблюдалась -0,02 [95% CI: -0,1 до 0,06, $p = 0.58$]. (Таблица 3.)

Таблица 3.

Многофакторный линейный регрессионный анализ (предикторы ФП%)

	Коэффициент	95% CI	p
“Слепой период” (1-3 мес)			
Взаимодействие между методиками (ИЛВ против ИЛВ+окклюдер) и характеристиками	2,46	1,35-3,58	<0.0001
Пароксизмальная/Персистирующая ФП	-0,06	-3,59 до 3,45	0,97
Гипертензия (да/нет)	-0,42	-3,38 до 2,53	0,78
Возраст, лет	0,18	-0,13 до 0,49	0,26
шкала CH2DS2-VASc, баллы	0,44	-1,35 до 2,22	0,63
Наблюдательный период (4-24 мес)			
Взаимодействие между методами (ИЛВ против ИЛВ+окклюдер) и времени	-0,02	-0,1 до 0,06	0,58
Пароксизмальная/Персистирующая ФП	1,76	-1,67 до 5,21	0,31
Гипертензия (да/нет)	1,02	-1,86 до 3,92	0,49
Возраст, лет	0,01	-0,29 до 0,3	0,03
шкала CH2DS2-VASc, баллы	0,07	-1,68 до 1,82	0,08

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что имплантация окклюдера УЛП и радиочастотная изоляция устьев легочных вен как сочетаний метод не повышает частоту послеоперационных осложнений и является безопасным.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, окклюдер Watchman не повышает частоту рецидивов фибрилляции предсердий.

Выводы

1. Окклюзия ушка левого предсердия не снижает рецидивы ФП у пациентов с симптоматической ФП, подвергшихся ИЛВ, в сравнении с изолированной процедурой ИЛВ. (66% пациентов в группе ИЛВ и 59% пациентов в группе ИЛВ в сочетании с имплантацией окклюдера УЛП).
2. Сочетание имплантации окклюдера УЛП с ИЛВ не повышает частоту послеоперационных осложнений и является безопасным (4% в I группе и 4,5 % во II группе соответственно)
3. Имплантация окклюдера УЛП в сочетании с изоляцией устьев легочных вен приводит к более высокому проценту ФП в “слепом периоде” ($9.7 \pm 10.8\%$ против $4.2 \pm 4.1\%$ соответственно). После “слепого периода”, процент, количество и продолжительность ФП не отличаются в обеих группах.
4. Имплантация окклюдера УЛП в сочетании с РЧА как метод лечения не является предиктором рецидива ФП (HR 0,89 против 0,76).

Практические рекомендации

1. Пациентам с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий с высокой степенью риска тромбоэмболических и гемморагических осложнений можно сочетать процедуру радиочастотной изоляции легочных вен с имплантации окклюдера УЛП для снижения риска инсульта и отмены необходимости длительной терапии оральными антикоагулянтами.
2. Наиболее очевидными кандидатами на имплантацию окклюдера могут быть пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений, отказывающиеся от приема антикоагулянтов, а также больные, прекратившие прием этих препаратов по какой-либо причине, когда не удается устранить эту причину и вернуться к приему лекарств.
3. При отборе пациентов на имплантацию окклюдера Watchman следует обращать внимание на то, что бы по данным ЧПЭхоКГ ушко левого предсердия было свободно от образований, диаметр устья УЛП был не менее 18 мм и не более 30 мм, отношение диаметра к глубине было меньше 1.
4. При выборе подходящего размера окклюдера Watchman необходимо оценить размер ушка левого предсердия, диаметр которого на 10–20% должен быть меньше устройства. Это необходимо для обеспечения достаточной компрессии на стенку УЛП и, соответственно, большую стабильность устройства.
5. Для объективной оценки эффективности радиочастотной аблации целесообразно использование имплантируемого устройства непрерывного мониторингирования сердечного ритма.

1. РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Всего опубликованных работ - 16 , из них работ по теме диссертации - 6, среди них:

1. Работ, опубликованных в отечественных ведущих научных журналах и изданиях, определенных ВАК - 5
2. Монографий - 0
3. Работ в зарубежных научных изданиях - 1
4. Патентов - 0
5. Работ, опубликованных в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов (тезисов) - 4
6. Публикаций в электронных научных изданиях и депонированных рукописей - 0

1.1. Работы, опубликованные в отечественных ведущих научных журналах и изданиях, определенных в действующем перечне ВАК.

1. Имплантация окклюдера ушка левого предсердия и изоляция легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий. Якубов А.А., Романов А.Б., Артеменко С.Н, Лосик Д.В., Шабанов В.В., Елесин Д.А., Стрельников А.Г., Стенин И.Г., Абашкин С.А., Покушалов Е.А. // **Патология кровообращения и кардиохирургия**, 2015 №4.
2. Применение имплантируемого аппарата длительного мониторинга ЭКГ для детекции рецидивов аритмии и отбора пациентов для ранней повторной аблации по поводу фибрилляции предсердий. Шабанов, В. В., Романов, А. Б., Артеменко, С. Н., Туров, А. Н., Стенин, И. Г., Елесин, Д. А., Стрельников, А. Г., Якубов, А. А., Камиев, Р. Т., Лосик, Д. В., Байрамова, С. А., Покушалов, Е. А. // **Вестник аритмологии**, 2013 №72, стр. 18-25.
3. Продолжительность фибрилляции предсердий в первые три месяца после оперативного вмешательства как предиктор отдаленной эффективности радиочастотной аблации: данные непрерывного мониторинга сердечного ритма. Романов А.Б., Якубов А.А., Артеменко С.Н., Туров А.Н., Байрамова С.А., Шабанов В.В., Стенин И.Г., Елесин Д.А., Лосик Д.В., Стрельников А.Г., Камиев Р.Т., Покушалов Е.А. // **Вестник аритмологии**, 2013, №71, стр. 49-55

4. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторингирования. Елесин, Д. А., Романов, А. Б., Туров, А. Н., Шабанов, В. В., Якубов, А. А., Стенин, И. Г., Лосик, Д. В., Артеменко, С. Н., Панфилов, С. В., Покушалов, Е. А.//// **Вестник аритмологии**, 2011 №63, стр. 5-11.
5. Первый опыт применения имплантируемого аппарата длительного мониторингирования ЭКГ для контроля эффективности процедуры радиочастотной абляции ганглионарных сплетений при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Лосик, Д.В., Романов, А.Б., Туров, А.Н., Широкова, Н.В., Шабанов, В.В., Елесин, Д.А., Якубов, А.А., Стенин, И.Г., Покушалов Е.А. // **Вестник аритмологии**, 2010, №61, стр. 52-56.

1.2. Работы, опубликованные в зарубежных журналах.

1. Does Left Atrial Appendage Closure Improve the Success of Pulmonary Vein Isolation? Results of a Randomized Clinical Trial. Romanov A., Pokushalov E., Artyomenko S., Yakubov A., Stenin I., Kretov E., Krestianinov J., Grazhdankin I., Risteski D., Karaskov A., Steinberg JS.//J Interv Card Electrophysiol. 2015 Oct; 44(1):9-16. doi: 10.1007/s10840-015-0030-4.

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских и зарубежных мероприятиях:

- Окружная научно-практическая конференция «Избранные вопросы лечения сердечно-сосудистых заболеваний», посвященная году С.П.Боткина, г. Сургут, 2012
- X международный славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Каридиостим», Санкт-Петербург, 2012.
- V Всероссийский съезд аритмологов 13-15 июня 2013 года., г. Москва.
- XVI Международный конгресс по электрокардиостимуляции и электрофизиологии, г. Рим, Италия, 2014

Соискатель

А.А. Якубов