

ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

На правах рукописи

Шабанов Виталий Викторович

**Тактика ведения пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий в
раннем послеоперационном периоде после изоляции легочных вен**

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Покушалов Е.А.

Новосибирск - 2015

Оглавление

Список условных сокращений	4
Введение	5
Актуальность проблемы	5
ГЛАВА 1	15
Современный подход в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий (обзор литературы)	15
1.1 Механизмы фибрилляции предсердий	15
1.2 Механизмы рецидивирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации	22
1.3 Мониторирование ФП.....	26
ГЛАВА 2	33
Материал и методы исследования	33
2.1. Дизайн исследования	33
2.2 Респондеры и нереспондеры	36
2.3 Общая характеристика клинического материала	36
2.4 Технология катетерной аблации	42
2.5 Имплантация аппарата длительного мониторирования сердечного ритма и типирование рецидивов аритмии	49
2.6 Методики статистического анализа	52
ГЛАВА 3	53
Интраоперационные данные и частота ранних рецидивов ФП	53
3.1 Интраоперационные данные и конечные точки катетерной аблации.....	53
3.2 Осложнения после первичной процедуры.....	61
3.3 Частота ранних рецидивов ФП в течение первых 3 месяцев после оперативного вмешательства.	62

3.4 Осложнения после ранней повторной абляции.	63
ГЛАВА 4	71
Отдаленная эффективность катетерной абляции у пациентов с наличием и отсутствием ранних рецидивов.	71
4.1 Медикаментозная терапия.	71
4.2 Частота рецидивов ФП через 3 месяца после оперативного вмешательства.	72
4.3 Повторные оперативные вмешательства через 3 месяца после первичной процедуры абляции («поздняя» повторная абляция).	73
Обсуждение полученных результатов.	89
Ограничения исследования.	96
Выводы.	97
Практические рекомендации.	97
Список литературы.	99

Список условных сокращений

ААТ	- антиаритмическая терапия
ВПВ	- верхняя полая вена
ВСЭФИ	- внутрисердечное электрофизиологическое исследование
ИЛВ	- изоляция легочных вен
КС	- коронарный синус
ЛВ	- легочные вены
ЛЖ	- левый желудочек
ЛВЛВ	- левая верхняя легочная вена
ЛНЛВ	- левая нижняя легочная вена
ЛП	- левое предсердие
НРС	- нарушение ритма сердца
ПТ	- предсердная тахикардия
ПВПВ	- правая верхняя легочная вена
ПНПВ	- правая нижняя легочная вена
ПЭ	- предсердная экстрасистолия
РЧА	- радиочастотная абляция
ТП	- трепетание предсердий
УЛВ	- устья легочных вен
ФВ ЛЖ	- фракция выброса левого желудочка
ФП	- фибрилляция предсердий
ХМ	- холтеровское мониторирование
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭФИ	- электрофизиологическое исследование
ЭХОКГ	- эхокардиография

Введение

Актуальность проблемы

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной в клинической практике тахиаритмии, создающей высокий риск инсультов, тромбоэмболии и сердечной недостаточности. Заболевание может встречаться во всех возрастных группах и наиболее прогрессивно увеличивается с возрастом [7].

Радиочастотная аблация ФП, как один из видов лечения ФП, является высокоэффективным методом, что продемонстрировано во многих международных многоцентровых исследованиях. Кроме того, аблация ФП может быть первой линией терапии у пациентов с пароксизмальной ФП [24, 4]. Однако, средняя эффективность после первичной процедуры аблации при всех видах ФП составляет приблизительно 60 %. Выполнение повторной процедуры увеличивает процент эффективности в среднем до 75% [24].

Тактика ведения пациентов с рецидивами аритмии в раннем послеоперационном периоде весьма противоречива. Многие исследователи полагают, что рецидивы в первые 3 месяца после аблации необходимо лечить с помощью антиаритмической терапии с целью достижения электрического ремоделирования миокарда предсердий и исчезновения воспалительной реакции. Данная тактика ведения пациентов в первые 3 месяца после операции основана на назначении только медикаментозной терапии и отсутствии повторных вмешательств [24]. В противоречие данной тактике Лелуш с соавт. [67] впервые продемонстрировал, что подавляющее большинство пациентов с ранними рецидивами ФП в последующем имели рецидивы ФП в отдаленном периоде, и выполнение аблации в раннем послеоперационном периоде снижает вероятность возникновения ФП в последующем.

Основной трудностью является выявление причины ранних рецидивов ФП, так как рецидив может иметь пароксизмальный или/и асимптомный характер. Общепринятыми методами мониторирования ФП являются: ЭКГ, 24-часовой холтеровский монитор и симптомы, связанные с нарушением ритма. Принимая во внимание частое несоответствие симптомов истинному ритму пациента, ограниченные возможности прерывного холтеровского мониторирования могут привести к недооценке или переоценке реальных рецидивов ФП.

На сегодняшний день существуют аппараты длительного мониторирования сердечного ритма, которые доказали свою высокую чувствительность и эффективность в детекции как самой ФП, так и пусковых механизмов аритмии.

Типирование пусковых механизмов ФП в раннем послеоперационном периоде с помощью непрерывного мониторинга могло бы повысить отдаленную эффективность катетерной аблации ФП.

Таким образом, открытым остается вопрос о тактике ведения пациентов с ранними рецидивами после катетерной аблации ФП. Решение перечисленных вопросов определяет актуальность настоящего исследования.

Гипотеза: аблация активных индукторов фибрилляции предсердий (предсердная тахикардия, предсердная экстрасистолия, трепетание предсердий) в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших первичную изоляцию легочных вен и рецидивы тахиаритмий, позволит повысить эффективность процедуры в отдаленном периоде.

Цель исследования

Разработать тактику ведения пациентов с рецидивами тахиаритмий в раннем послеоперационном периоде после изоляции легочных вен в зависимости от механизма инициации фибрилляции предсердий.

Задачи исследования:

1. Оценить возможности непрерывного мониторирования сердечного ритма для детекции механизма инициации тахиаритмии у пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий после изоляции легочных вен в раннем послеоперационном периоде.
2. Оценить свободу от фибрилляции предсердий в отдаленном периоде наблюдения у пациентов, перенесших повторное вмешательство в раннем послеоперационном периоде в зависимости от механизма инициации тахиаритмии (первичная конечная точка).
3. Оценить безопасность повторного вмешательства в раннем послеоперационном периоде (вторичная конечная точка).
4. Разработать алгоритм ведения пациентов с ранними рецидивами фибрилляции предсердий после катетерной абляции в зависимости от механизма рецидива по данным непрерывного мониторирования сердечного ритма.

Научная новизна

В ходе исследования:

- Оценено влияние повторной абляции рецидивов ФП в зависимости от механизма индукции в раннем послеоперационном периоде на отдаленную эффективность.
- Оценена безопасность ранней повторной радиочастотной абляции фибрилляции предсердий.
- Определены показания для повторной радиочастотной абляции ФП в зависимости от механизма рецидива в раннем послеоперационном периоде.

Отличие новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

В настоящее время существует достаточно устоявшееся мнение, что пациентам, перенесшим радиочастотную абляцию по поводу ФП (фибрилляции предсердий), не нужно делать повторных вмешательств в течение 3 месяцев после оперативного вмешательства [24]. Однако, мониторинг после ИЛВ в течение 3 месяцев показывает, что этот период достаточно вариабелен [59, 67].

Данная работа является первым проспективным исследованием, направленным на выявление оптимальной тактики ведения пациентов с рецидивами ФП в раннем послеоперационном периоде после неэффективной первичной изоляции ЛВ.

В результате настоящего исследования установлено, что выполнение абляции триггерных механизмов ФП в раннем послеоперационном периоде после неудавшейся первичной ИЛВ (изоляция легочных вен) значительно снижает риск рецидивирования ФП в отдаленном периоде наблюдения в сравнении с пациентами, которым абляция не выполнялась, основываясь на непрерывном мониторировании сердечного ритма.

Впервые при помощи устройства непрерывного мониторирования ЭКГ выявлены предикторы прогрессирования ФП после неэффективной первичной процедуры изоляции ЛВ.

Практическая значимость полученных новых научных знаний

В результате проведенного исследования обоснована значимость радиочастотной аблации в раннем послеоперационном периоде после неэффективной первичной процедуры в снижении прогрессирования ФП. Также, в ходе работы, на основании непрерывного мониторирования получены новые знания о механизмах возникновения рецидивов фибрилляции предсердий и влиянии их на отдаленный результат. Все это позволило разработать принципиально новый подход в лечении пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде. Учитывая механизмы инициации рецидивов ФП, определены показания к проведению повторной катетерной аблации. Все это позволит оптимизировать лечение пациентов с фибрилляцией предсердий. Полученные данные внедрены в клиническую практику в кардиохирургическом отделении нарушений ритма сердца ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Достоверность выводов и рекомендаций

Достаточное число клинических наблюдений (306), использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

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

В основе диссертационной работы лежит материал обследования 306 пациентов с рецидивами ФП, которым за период с 2011 по 2012 годы была выполнена первая процедура радиочастотной изоляции ЛВ с линейными воздействиями по крыше левого предсердия, по митральному перешейку и имплантация устройства непрерывного мониторирования ЭКГ.

После включения в исследование все пациенты были разделены на две основные группы: в первую группу входили пациенты с отсутствием рецидивов в раннем послеоперационном периоде, во вторую группу – пациенты с ранними рецидивами. В свою очередь, пациенты во 2 группе рандомизировались на 3 и 4 группы. Пациенты 3-й группы принимали только антиаритмическую терапию, абляция в раннем послеоперационном не выполнялась. В случаях, когда рецидив ФП сохранялся по истечение 3-х месяцев после первичной абляции, выполнялась повторная абляция. В 4-й группе пациентам терапия выбиралась в зависимости от механизма возникновения ФП, который регистрировался аппаратом длительного подкожного мониторинга сердечного ритма: при самопроизвольной индукции ФП пациенту назначалась только антиаритмическая терапия, если ФП была спровоцирована какой-либо триггерной активностью (предсердная экстрасистолия, трепетание предсердий, предсердная тахикардия), то в данном случае выполнялась повторная абляция. Всем пациентам выполнялась радиочастотная изоляция устьев легочных вен.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью системного пакета прикладных программ «Stata. Версия 13.0». Все результаты выражены как арифметическое среднее \pm SD. В ходе статистического анализа выборочных данных применялись методы и средства, относящиеся к следующим основным разделам математической статистики: предварительная обработка данных, описательная статистика

(графический анализ данных, исследование законов распределения данных, расчет основных статистических характеристик); статистическая проверка гипотез (t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений данных); анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 -хи-квадрат); для оценки существенности различий в группах применяли многопараметрическую методику ANOVA. Выявление независимых предикторов рецидивов ФП проводилось с использованием регрессионного анализа Кокса. Сравнительный анализ кривых свободы от фибрилляции предсердий проводился с помощью лог-рангового критерия (log-rank test), что графически выражалось по методу Каплан-Майер. Значение $p<0,05$ считалось статистически достоверным.

Использованное оснащение, оборудование и аппаратура

При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура: Электрокардиограф «Кардиовит» АТ-10 (Швейцария, № Государственной регистрации 96/924), ангиограф Toshiba Infinix (Япония, № Государственной регистрации 1824), ангиограф GE Medical Systems S.A. Innova 2000 (Франция, № Государственной регистрации 48861). Навигационная система Carto 3 (Biosense-Webster, Израиль, № Государственной регистрации 540400). Навигационная система Carto XP (Biosense-Webster, Израиль, № Государственной регистрации 406600). Радиочастотные генераторы Stockert (Германия, № Государственной регистрации 2458 и 1272). Электрофизиологический комплекс CardioLab Version 6.0 Pruka Engeneering, Inc. (США, № Государственной регистрации 1005). Стимулятор MicroPace (США, № Государственной регистрации 2959

и 0713). Ультразвуковой аппарат Vivid 7 (США, № Государственной регистрации 00001469).

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало в себя анализ источников литературы, отбор, обследование пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий после неэффективной первичной процедуры радиочастотной аблации, наблюдение за больными в раннем послеоперационном периоде, амбулаторное наблюдение и назначение пациентам антиаритмических препаратов, а также наблюдение за пациентами в отдаленном послеоперационном периоде. Автором был проведен анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных обследования, а также данных устройств непрерывного мониторирования ЭКГ пациентов, был проведен также статистический анализ с интерпретацией полученных данных. Личное участие автора в получении научных результатов, приведенных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

Апробация работы и публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 4 работы в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России:

1. Определение оптимального подхода в лечении пациентов с ранними рецидивами фибрилляции предсердий после первой процедуры аблации. Шабанов В.В., Романов А.Б., Артёменко С.Н., Елесин Д.А., Стрельников А.Г., Лосик Д.В., Байрамова С.А., Покушалов Е.А. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. №1. С. 39-43.
2. Применение имплантируемого аппарата длительного мониторирования ЭКГ для детекции аритмии и отбора пациентов для ранней повторной аблации по поводу фибрилляции предсердий. Шабанов В.В., Романов

А.Б., Артёменко 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. 18-24.

3. Продолжительность фибрилляции предсердий в первые три месяца после оперативного вмешательства как предиктор отдаленной эффективности радиочастотной аблации: данные непрерывного мониторирования сердечного ритма. Романов А.Б., Якубов А.А., Артёменко 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. 49-54.
4. Первый опыт применения имплантируемого аппарата длительного мониторирования ЭКГ для контроля эффективности процедуры радиочастотной аблации 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.

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

- X Международный славянский Конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», г. Санкт-Петербург, 2012 .
- Международный конгресс «Heart Failure», г. Белград, Сербия, 2012.
- XV Международный конгресс по электроакардиостимуляции и электрофизиологии, г. Рим, Италия, 2012.
- Международный конгресс «Venice Arrhythmias», г. Венеция, Италия, 2013

- V Всероссийском съезде аритмологов. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 2013.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, 4 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 14 отечественных и 110 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 7 таблицами и 46 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Непрерывное мониторирование сердечного ритма после аблации позволяет выявлять различные механизмы запуска фибрилляции предсердий при рецидивировании в раннем послеоперационном периоде.
2. Выполнение ранней повторной аблации с учетом механизмов инициации рецидивов фибрилляции предсердий позволяет более эффективно сохранить синусовый ритм в сравнении с медикаментозной терапией (стандартная тактика ведения).
3. Выполнение повторной аблации рецидивов фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде не приводит к увеличению количества осложнений.

ГЛАВА 1

Современный подход в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий (обзор литературы)

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной в клинической практике тахиаритмиией, создающей высокий риск инсультов, тромбоэмболии и сердечной недостаточности. Заболевание может встречаться во всех возрастных группах и наиболее прогрессивно увеличивается с возрастом.

Учитывая низкую эффективность и побочные эффекты, связанные с фармакологической терапией при ФП, требуются новые методы лечения. За последнее десятилетие прогресс в понимании механизмов ФП в сочетании с совершенствованием методов катетерной аблации стимулировали развитие катетерной аблации в лечении ФП.

Радиочастотная аблация ФП, как один из видов лечения ФП, является высокоэффективным методом, что продемонстрировано во многих международных многоцентровых исследованиях. Кроме того, аблация ФП может быть первой линией терапии у пациентов с пароксизмальной ФП [25, 56, 81, 105, 112].

1.1 Механизмы фибрилляции предсердий

До недавнего времени множественные волны хаотического возбуждения и фокусная активность объясняли патогенез фибрилляции предсердий. Предполагается, что здесь, как и при других эктопических тахикардиях, имеют значение два основных механизма: 1 – локальные изменения проводимости, обусловленные наличием клеток проводящей системы с различным рефрактерным периодом, что обеспечивает возможность повторного проведения возбуждения (механизм микро- и макро-повторных входов); 2 – высокий автоматизм клеток проводящей системы, который вызывает образование одного или нескольких

эктопических очагов, генерирующих волны возбуждения с высокой частотой. Механизм макро-повторного входа объясняет возникновение кругового движения волны возбуждения, а повышенный автоматизм или механизм микро-повторного входа приводит к зарождению одного или множества высокочастотных импульсных очагов. Указанные механизмы присутствуют в обоих классических теориях патогенеза фибрилляции предсердий [33, 58, 73, 101, 111].

Эта модель описывает ФП как несколько одновременно возникающих кругов реентри. Количество триггеров в любой момент времени зависит от скорости проведения, массы предсердия и рефрактерного периода в различных частях предсердий. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании механизмов индукции и поддержания фибрилляции предсердий [46, 47, 57]. Возможно, наибольшее значение имеют данные об участии очагов с высокой триггерной активностью в индукции ФП у определенной категории больных, ликвидация которых посредством катетерной абляции в ряде случаев позволяет вылечить заболевание [47, 57]. Полученная информация позволила обратить внимание на некоторые структуры, участвующие в аритмогенезе (легочные вены (ЛВ), задняя стенка левого предсердия (ЛП)), и их автономную иннервацию. Следует подчеркнуть, что прогрессирование фибрилляции предсердий требует наличия “триггерного” компонента и анатомического или функционального субстрата, необходимых для индукции и поддержания аритмии. В ряде исследований было показано, что возникновению ФП также способствуют так называемые роторы (устойчивые высокочастотные импульсы циркуляции возбуждения) [17, 70, 104]. Распространяясь по предсердию, они фрагментируются и формируют хаотичное проведение по волокнам [9, 32, 38, 58, 73, 103]. При поддержании высокой частоты активации предсердий в течение 24 часов и более на фоне ремоделирования ионных каналов происходят изменения электрофизиологического субстрата, что способствует устойчивой

циркуляции импульсов, увеличению активности триггерных очагов и сохранению ФП [9, 38, 73]. Устойчивое увеличение частоты сокращений предсердий и/или наличие сопутствующих заболеваний сердца приводят к ремоделированию предсердий и дальнейшей модификации аритмогенного субстрата [38]. Также ФП может возникать у пациентов с ранее диагностированными заболеваниями предсердий. Несмотря на обилие информации, отдельные особенности патогенеза ФП неполностью изучены, что препятствует определению показаний к хирургическому лечению с учетом механизма ФП у большинства пациентов.

Достаточно долгое время существовала теория множественных волн возбуждения, предложенная G.K.Мое и соавторами, которая была подтверждена экспериментально. Смысл этой теории в том, что множественные волны возбуждения распространяются в случайном порядке и тем самым вызывают ФП [71]. В соответствии с данной гипотезой возникновение ФП связано с циркуляцией множества независимых друг от друга одновременно возникающих волн, распространяющихся в случайном порядке по обоим предсердиям. Данная модель предполагает, что количество волн в любой момент времени зависит от скорости проведения по предсердиям, рефрактерного периода и суммарного количества возбудимого миокарда. Для сохранения ФП необходимо наличие критического количества существующих волн возбуждения, возникновению которых способствуют: замедленное проведение, укорочение рефрактерных периодов и увеличение массы предсердий.

В это же время Haissaguerre M. сформулировал классические критерии «эктопической» ФП: [46, 47].

- Эктопический фон в виде коротких пароксизмов эктопической тахикардии до нескольких раз в сутки.

- Внутрисердечное картирование во время ФП показывает организованную центробежную активацию, подобную эктопической суправентрикулярной тахикардии, но с более быстрой импульсацией (до 420 в минуту).
- Абляция фокуса устраниет также и ФП.

Им была установлена роль триггерных очагов в индукции ФП, абляция которых позволяла устраниТЬ аритмию [46, 47]. Успешное применение катетерной абляции в данном наблюдении свидетельствует о связи ФП с фокусными триггерами, элиминация которых позволяет устраниТЬ ФП у некоторых больных.

В исследованиях M. Haissaguerre абляция эктопических фокусов, расположенных в области устьев левой и правой верхних легочных вен и верхней полой вены, позволила достичнуть полного излечения у значительной части пациентов. В последующих исследованиях той же группой авторов предпринимались попытки хирургического лечения ФП посредством картирования и абляции очагов эктопической активности, большинство из которых располагалось в легочных венах вне сердечной тени, куда проникают волокна миокарда. Данные о роли легочных вен в развитии фибрилляции предсердий были подтверждены в других работах. Таким образом, в настоящее время установлено основополагающее значение легочных вен в качестве источников триггерной активности, инициирующих ФП.

В 1966 году впервые были описаны миокардиальные муфты, которые проникают в устья легочных вен [72]. Миокардиальные волокна проникают на 1-4 см вглубь левого предсердия и формируют так называемые муфты. Следует отметить, что до получения информации о значении триггерной активности легочных вен (ЛВ) в патогенезе ФП анатомические и электрофизиологические свойства ЛВ не являлись предметом активного изучения. Сейчас достоверно известно, что муфты

играют непосредственную роль в формировании триггерной активности [113].

Триггерная активность легочных вен, механизмы которой изучены не в полной мере, может способствовать индукции и поддержанию фибрилляции предсердий.

В одном из исследований в миокардиальных муфтах обнаружены клеточные маркеры, входящие в состав специализированной проводящей системы сердца [86]. Chen Y.C. с соавтор. обнаружил в ЛВ человека так называемые Р-клетки, переходные клетки и клетки Пуркинье [31, 35]. Также к аритмогенезу предрасполагают некоторые характеристики ионных каналов и потенциала действия миокардиальных муфт ЛВ, в кардиомиоцитах которых отмечается низкая фоновая активность ионного канала IK1, что может способствовать возникновению спонтанного автоматизма. В других исследованиях получены свидетельства циркуляции возбуждения в области ЛВ и задней стенки левого предсердия [51, 70]. В одном исследовании было продемонстрировано, что при увеличении давления в левом предсердии на 10 см водного столба место соединения левого предсердия и легочных вен становится источником возникновения доминантных роторов, что позволяет объяснить связь между возникновением ФП и увеличением внутрипредсердного давления [60].

В других исследованиях получены свидетельства циркуляции возбуждения в области легочных вен и задней стенки левого предсердия [51]. В патогенезе заболевания особое значение может иметь меньшая продолжительность потенциала действия в кардиомиоцитах легочных вен по сравнению с предсердной тканью на фоне большего количества калиевых токов задержанного выпрямления и меньшего количества входящих кальциевых токов в ЛВ [14, 115].

Kalifa J с соавторами показал, что место соединения легочных вен с предсердием может быть источником роторов при увеличении давления в предсердии на 10 см рт. ст. Это объяснило возникновение ФП при увеличении внутрипредсердного давления [60]. В нескольких клинических исследованиях сообщалось о коротком рефрактерном периоде кардиомиоцитов легочных вен по сравнению с предсердной тканью, декрементном проведении внутри легочных вен и возможности относительно простой индукции ре-ентри аритмий внутри легочных вен при нанесении экстракстимула. По данным электрофизиологического исследования легочных вен с использованием многоэлектродного *basket*-катетера внутри легочных вен и в области соединения ЛВ и левого предсердия установлена гетерогенность эффективных рефрактерных периодов, которая может являться субстратом для ре-ентри.

Получены доказательства роли изменений регуляции автономной нервной системы в возникновении фибрилляции предсердий. Клинически, изменения вегетативного тонуса с привлечением как симпатической, так и парасимпатической нервной системы показали влияние на индукцию пароксизмальной ФП [19]. Эти результаты показали, что одновременное влияние симпатической и парасимпатической (симпатовагальной) системы носит профибриллирующий характер. Кроме того, имеются данные о повышенной симпатической иннервации предсердий у больных с персистирующей формой ФП [44], предположив, что потенциал измененного вегетативного субстрата может служить частью субстрата предсердий для поддержания ФП. Несмотря на эти предположения, механизмы ФП все еще остаются не полностью выясненными. В настоящее время широко признается, что для развития ФП требуется инициирующий фактор и анатомический субстрат, а также непосредственное участие ЛВ. Таким образом, доказано существование теории эктопического фокуса и множественных волн ре-ентри, а следовательно, оправдание для различных и даже поэтапных подходов к

аблации у пациентов с различными формами ФП. Кроме того, многочисленные механизмы могут сосуществовать друг с другом и меняться по мере прогресса пациентов от пароксизмальной к персистирующей ФП из-за ремоделирования [24, 98, 114].

Расположение автономных ганглиев в непосредственной близости от легочных вен позволяет говорить о возможном влиянии особенностей иннервации на аритмогенез и эффективность аблации легочных вен [68, 107, 1]. В настоящее время интенсивно изучаются механизмы, лежащие в основе не только инициации, но и поддержания ФП. В механизмах развития ФП выделяют инициирующие и стабилизирующие (создающие условия для хронизации ФП). Ремоделирование предсердий (электрическое и анатомическое) способствует стабилизации аритмии. Процессы ремоделирования запускаются в результате наличия ускоренного предсердного ритма, ишемии предсердий, нейрогуморальных и вегетативных факторов, перерастяжения предсердий [96].

Alessie высказал мнение о том, что процесс ремоделирования – это серия адаптационных, рефлекторных, мембранных, интрацеллюлярных и интерцеллюлярных изменений в ответ на ускоренный ритм [10]. На электрофизиологическом уровне ускоренный ритм приводит к дисперсии рефрактерности, укорочению рефрактерных периодов, нарушению проводимости, отсутствию адаптации рефрактерности к ритму [11, 13]. Эти изменения приводят к уязвимости от ФП, способствуют существованию множественных re-entry и поддержанию ФП. На клеточном уровне происходит уменьшение плотности кальциевых и калиевых каналов [97]. Поток через натриевые каналы также уменьшается во время тахикардии, это приводит к снижению интерцеллюлярной проводимости и задержке проведения. Перегрузка кальцием клетки может служить сигналом о начале электрического ремоделирования.

Таким образом, сложный, многофакторный механизм возникновения ФП, сопровождающее анатомическое ремоделирование сердца, создают значительные трудности устранения данного вида аритмии.

1.2 Механизмы рецидивирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации

В настоящее время рецидив ФП определяется как любой документированный эпизод фибрилляции либо трепетания предсердий / предсердной тахикардии длительностью более 30 секунд, возникший после катетерной аблации [24]. Исходя из соглашения по катетерной аблации ФП, рецидивы аритмии разделены на три категории:

- 1) ранние - до 3 месяцев;
- 2) поздние - от 3 месяцев до 1 года;
- 3) очень поздние - более 1 года после операции.

Несмотря на то, что максимальный риск рецидивирования ФП отмечается в течение первых 6-12 месяцев после аблации, не существует временного интервала, по истечении которого можно говорить о полном отсутствии риска “нового” позднего рецидива ФП. В раннем послеоперационном периоде механизм фибрилляции предсердий может отличаться от такового до аблации, при этом после элиминации факторов, способствующих возникновению ранних рецидивов ФП, возможно полное исчезновение аритмии.

До недавнего времени многие ученые оспаривали определение ранним рецидивам после первичной процедуры аблации ФП. Например, Oral с соавторами считал, что ранним рецидивом можно считать устойчивый эпизод ФП по истечении 15 дней после аблации. В то же время, Li с

соавторами считал, что любой устойчивый эпизод в течение месяца после процедуры можно считать ранним рецидивом. В противоречие им O'Danell считал рецидивом любой устойчивый пароксизм ФП в течение 9 месяцев после процедуры. В нашем исследовании мы считали ранним рецидивом любой пароксизм ФП, инициированный каким-либо триггерным механизмом, длящийся 30 секунд, возникающий в течение слепого периода после аблации.

Тип рецидива также являлся спорным. Многие исследователи относили к рецидивам только ФП [59, 76, 78]. Как известно, после ИЛВ частыми осложнениями процедуры являются ПТ или ТП[45]. И пациенты более symptomны к ПТ, чем к ФП из-за большей длины цикла и способности АВ-соединения проводить предсердную тахикардию 1:1. Как правило, эти аритмии носят более устойчивый характер, что требует проведения либо кардиоверсии, либо радиочастотного воздействия, и они более устойчивы к антиаритмической терапии. В связи с этим, в консенсусе по ФП от 2012 года были даны определения ранним рецидивам и что считать ранним рецидивом. Так, ранним рецидивом можно считать любой пароксизм ФП длительностью более 30 секунд. К ранним рецидивам стали относить трепетание предсердий (ТП) и предсердную тахикардию (ПТ).

Несмотря на ограниченное количество данных о механизмах поздних рецидивов, возобновление электрического проведения в одной или нескольких легочных венах регистрируется практически у всех пациентов во время повторных процедур аблации и считается доминирующим механизмом рецидивирования ФП.

Впервые возникшие предсердные тахикардии составляют до 50% от всех аритмий, диагностируемых после аблации ФП [28, 41, 99] Несмотря

на возможность возникновения правого истмус-зависимого трепетания предсердий, особенно у пациентов без предшествующей аблации кавотрикуспидального перешейка, большинство тахикардий локализуется в левом предсердии. В связи с увеличением частоты желудочкового ответа на фоне проведения 2:1 у пациентов с впервые возникшим трепетанием предсердий обычно отмечается утяжеление клинической симптоматики. Следует рассмотреть несколько других потенциальных механизмов рецидивирования ФП. Возможна связь поздних рецидивов с аритмогенными очагами, локализующимися вне легочных вен и не идентифицированными во время первой процедуры. Также в патогенезе поздних рецидивов нельзя исключить влияние изменений автономной иннервации сердца и легочных вен [23, 79, 84, 85, 87, 88, 91, 100]. Кроме того, рецидивированию заболевания может способствовать электрическое и структурное ремоделирование предсердий на фоне старения, сердечной недостаточности, воспалительного процесса и других сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета [30, 69], приводящее к прогрессирующей электрической нестабильности предсердий. Последнюю гипотезу отчасти подтверждают результаты исследований, в которых наибольший риск поздних рецидивов был продемонстрирован у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ночное апноэ, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия) и персистирующей ФП по данным анамнеза [29, 106]. Возникновение аритмии в первые 3 месяца наблюдается от 35% до 52% случаев и не зависит от выбранной методики операции [18, 59, 66, 67, 76]. Примерно от 50 до 90% всех эпизодов в группе больных с ранними рецидивами составляют эпизоды ФП, 10-46% составляют постаблационные предсердные тахикардии и около 4% составляет постоянно рецидивирующая предсердная эктопия [24, 67].

Предполагаемыми причинами ранних рецидивов ФП или постаблационных тахикардий является одно из или совокупность следующих явлений. Первое - это провоспалительный эффект

радиочастотного воздействия на миокард предсердий, приводящий к транзиторной дисфункции на клеточном уровне и потенцирующий проаритмогенное действие [55]. Второй причиной может служить модификация при радиочастотном воздействии интрамуральных структур автономной нервной системы, в результате чего транзиторно увеличивается симпатическая и уменьшается парасимпатическая активность, что также приводит к проаритмогенному эффекту [75]. Третьей причиной является восстановление проведения между миокардом ЛП и устьями ЛВ [45]. Нарушение блока проведения, в свою очередь, ведет к фокальной залповой активности из зоны «прорыва» с фибрилляторным проведением импульса на остальной миокард, либо возникновению micro или macro re-entry, что клинически проявляется в виде предсердной тахикардии.

Взгляды на значение ранних рецидивов остаются неоднозначными. С одной стороны, до 95% пациентов без ранних рецидивов в отдаленном периоде свободны от аритмии [18, 67]. С другой стороны, по данным различных авторов от 9 до 60% больных с ранними рецидивами в сроки наблюдения более 3 месяцев свободны от эпизодов аритмии даже без использования антиаритмических препаратов [18, 67, 76, 109]. Разницу публикуемых результатов можно объяснить несоответствием в определении ранних рецидивов и различием в методиках послеоперационного наблюдения, в том числе и оценкой асимптомных рецидивов [76]. Тем не менее, причина того, что у определенной части пациентов имеет место отсроченное «излечение», остается неясной. Возможным объяснением может служить отдаленный эффект радиочастотной абляции, связанный с длительностью формирования рубцовых тканей [39, 6]. Также имеет место явление развернутого во времени обратного электрофизиологического и структурного ремоделирования миокарда предсердий после радиочастотной абляции [37, 74].

В связи с этим, был введен специальный термин - «слепой период», в течение которого оценка эффективности операции не проводится. Исходя из этой концепции транзиторности ранних рецидивов, в настоящий момент используется «пассивная» тактика ведения в случаях возникновения ФП или постаблационных тахикардий [24]. Применяются медикаментозная или электрическая кардиоверсия с использованием широкого спектра антиаритмических препаратов в больших дозировках. При неэффективных попытках кардиоверсии используется медикаментозный контроль частоты сокращения желудочков.

Однако, по данным N.Lellouche и соавторов до 91% пациентов с ранними рецидивами имеют возврат аритмии в отдаленном периоде наблюдения [67]. Выполнение ранних повторных операций, по их мнению, ведет к снижению этого показателя до 51%, но увеличивает общее количество процедур.

Таким образом, консервативная тактика при возникновении рецидивов аритмии в раннем периоде после катетерной деструкции при ФП не всегда оправдана. Развитие устойчивой предсердной тахикардии и фибрилляции предсердий, резистентной к антиаритмической терапии, приводящей к возникновению прогрессирующей сердечной недостаточности, требует выполнения повторной катетерной операции в ранние сроки после первичной процедуры.

1.3 Мониторирование ФП

Мониторирование ЭКГ является важным компонентом обследования пациентов после катетерной абляции ФП. В течение 1-3 месяцев с момента абляции часто отмечаются ранние рецидивы ФП [18, 109, 5], в связи с чем оценка эффективности процедуры посредством мониторирования ЭКГ обычно выполняется через три месяца.

Мониторирование в раннем послеоперационном периоде целесообразно для определения причинно-следственной связи между клинической симптоматикой и рецидивом ФП. Некоторые исследователи рекомендуют мониторирование ЭКГ в первые три месяца после процедуры, особенно у пациентов, получающих антиаритмические препараты, поскольку в данном случае ранний рецидив заболевания является строгим предиктором повторных эпизодов ФП в позднем послеоперационном периоде [15, 3].

Мониторирование ЭКГ после аблации может выполняться с целью наблюдения за пациентами в условиях реальной клинической практики или во время клинических исследований. Мониторирование ЭКГ позволяет установить причинно-следственную связь между жалобами пациента и рецидивами аритмии [8]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что жалобы на сердцебиение часто связаны с наджелудочковыми и желудочковыми экстрасистолами и не являются достоверными предикторами рецидива ФП [64, 108]. Мониторирование ЭКГ имеет значение даже при отсутствии клинической симптоматики, поскольку по данным множества исследований бессимптомные пароксизмы ФП нередко возникают после катетерной аблации и могут оказывать влияние на оценку эффективности процедуры [49, 61, 78]. Мониторирование ЭКГ является неотъемлемым компонентом клинических исследований, направленных на изучение исходов катетерной аблации.

У пациентов с ФП возможны интермиттирующее и непрерывное мониторирование ЭКГ. Выбор метода осуществляется на индивидуальной основе. Более интенсивный мониторинг позволяет с большей вероятностью идентифицировать симптомные и бессимптомные пароксизмы ФП. Выявление пароксизмов фибрилляции предсердий и получение данных о

бремени ФП при интермиттирующей регистрации ЭКГ зависит от количества эпизодов аритмии у конкретного пациента. Эффективность методики возрастает при увеличении частоты или продолжительности мониторирования [117].

При интермиттирующей записи могут использоваться: стандартная электрокардиография, мониторирование ЭКГ по Холтеру (24 часа – 7 суток), телеметрические регистраторы, с возможностью автоматической или ручной активации, и петлевые регистраторы. Мониторирование ЭКГ по Холтеру или ежедневная регистрация ЭКГ с дополнительными записями при возникновении симптомов позволяют документировать до 70% рецидивов ФП с отрицательной прогностической ценностью 25- 40% [34].

Постоянное мониторирование ЭКГ с использованием имплантируемых устройств осуществляется в течение длительного периода (один, два или три года).

Недавно в клинической практике стали применяться имплантируемые петлевые регистраторы, осуществляющие непрерывную запись ЭКГ с анализом R-R интервалов в течение двух лет [36, 50].

Известно, что пациенты с симптомной ФП могут иметь отдельные асимптомные эпизоды аритмии [82, 83], которые могут стать превалирующими после аблации [49, 93, 102]. Обычно ФП ассоциируется с рядом таких симптомов, как сердцебиение, перебои, одышка, боли в области сердца, утомляемость, головокружение и синкопальные состояния. Вместе с тем как пароксизмальная, так и постоянная ФП может не сопровождаться явными симптомами или заметным снижением качества жизни. По данным различных авторов [112, 2] почти у трети пациентов с

ФП отсутствуют явные симптомы аритмии или заметное снижение качества жизни, бессимптомное течение ФП выявляется случайно и чаще у пациентов с постоянной формой. Постоянный прием антиаритмических препаратов также стирает яркость симптоматики и приводит к трансформации симптомной ФП в бессимптомную. Лечение ФП является сложной задачей. Медикаментозная терапия остается неэффективной в большинстве случаев. Эффективность хирургического лечения не однозначна и независимо от метода вмешательства составляет по различным данным 40-80% [77, 112]. Однако, традиционно результаты операции оцениваются по жалобам пациентов, то есть фактически у пациентов с симптоматическими формами. Но отсутствие симптомов не исключает риска развития осложнений. Бессимптомная фибрилляция предсердий, напротив, повышает риск тромбоэмболий, инсультов и смертности в 2,5 раза по сравнению с симптомными формами [80]. Пациенты с симптомным течением ФП имеют даже больше шансов быть выявленными на раннем этапе, что поможет раньше нивелировать тромбоэмбolicеские осложнения.

Кроме того, после хирургического лечения по поводу ФП пациенты без рецидивов ФП могут иметь симптомы, имитирующие аритмию. В своем исследовании Gianluca Quirino et all [94] показал, что симптомность ФП зависит от ее длительности. ФП продолжительностью менее 1 минуты носили бессимптомный характер и только с увеличением продолжительности аритмии начинали ощущаться пациентами. Таким образом, наличие или отсутствие симптомов у пациента может не соответствовать реальному ритму и тем самым приводить к формированию неверной тактики в отношении этих пациентов. Существующие на

сегодняшний день методы послеоперационного наблюдения включают в себя: 12-канальную поверхностную ЭКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и анализ частоты развития приступов, опираясь на жалобы пациентов. Однако, «прерывистые» данные вышеперечисленных методик имеют значительные ограничения в определении респондеров и нереспондеров вследствие их низкой чувствительности, которая прямо пропорциональна частоте возникающих приступов.

В то же время тщательный и объективный мониторинг ритма после катетерной аблации ФП очень важен, поскольку определяет необходимость в продолжении антикоагулянтной и антиаритмической терапии. Непрерывный мониторинг ритма в течение длительного периода времени превосходит по своей информативности прерывистую запись с помощью внешних мониторов (внешние петлевые рекордеры, суточное мониторирование). Экспертами Европейской ассоциации сердца в 2009 г. рекомендовано использование длительного подкожного мониторирования (ДПМ) для верификации и анализа любых форм ФП [22, 62, 63]. Изначально ДПМ использовалось в клинической практике у пациентов с обмороками для верификации или исключения их аритмогенной природы [21]. В настоящее время разработано новое поколение подкожных имплантируемых кардиомониторов, функциональные возможности которых позволяют регистрировать более широкий спектр аритмических событий и, в частности, ФП.

Средняя эффективность после первичной процедуры аблации при всех видах ФП составляет приблизительно 60%. Выполнение повторной процедуры увеличивает процент эффективности в среднем до 75% [25, 27].

Тактика ведения пациентов с рецидивами аритмии в раннем послеоперационном периоде весьма противоречива [18, 59]. Многие исследователи полагают, что рецидивы в первые 3 месяца после аблации необходимо лечить с помощью антиаритмической терапии с целью достижения электрического ремоделирования миокарда предсердий и исчезновения воспалительной реакции [24]. Данная тактика ведения пациентов в первые 3 месяца после операции основана на назначении только медикаментозной терапии и отсутствии повторных вмешательств. В противоречие данной тактике N.Lellouche с соавт. [67] впервые продемонстрировал, что подавляющее большинство пациентов с ранними рецидивами ФП в последующем имели рецидивы ФП в отдаленном периоде, и выполнение аблации в раннем послеоперационном периоде снижает вероятность возникновения ФП в последующем.

Основной трудностью является выявление причины ранних рецидивов ФП, так как рецидив может иметь пароксизмальный или/и асимптомный характер [16, 49, 82]. Принимая во внимание частое несоответствие симптомов истинному ритму пациента, ограниченные возможности прерывного холтеровского мониторирования могут привести к недооценке или переоценке реальных рецидивов ФП [48, 117].

На сегодняшний день существуют аппараты длительного мониторирования сердечного ритма, которые доказали свою высокую чувствительность и эффективность в детекции как самой ФП, так и пусковых механизмов аритмии [50, 91].

Типирование пусковых механизмов ФП в раннем послеоперационном периоде с помощью непрерывного мониторинга могло бы повысить отдаленную эффективность катетерной абляции ФП.

Таким образом, открытым остается вопрос о тактике ведения пациентов с ранними рецидивами после катетерной абляции ФП. Учитывая все выше перечисленное, целью нашего проспективного, рандомизированного исследования является определение наиболее оптимальной тактики ведения пациентов с рецидивами ФП в раннем послеоперационном периоде на основании аппарата длительного мониторирования сердечного ритма. Решение перечисленных вопросов определяет актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2

Материал и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

Клиническая часть исследования включает анализ пациентов, оперированных в «Федеральном Государственном учреждении Новосибирского НИИ патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина Росмедтехнологий» по поводу фибрилляции предсердий за период с 2011 по 2014 годы.

В исследование были включены 314 пациентов, которым выполнялась радиочастотная абляция (изоляция устьев легочных вен с линейными воздействиями) и имплантация подкожного аппарата длительного мониторирования сердечного ритма. Три пациента в группе без ранних рецидивов и пять пациентов в группе с ранними рецидивами выбыли из исследования вследствие неудовлетворительного контроля. Соответственно в последующем было проанализировано 306 пациентов.

Все пациенты были разделены на две основные группы: в первую группу входили пациенты с отсутствием рецидивов в раннем послеоперационном периоде, во вторую группу – пациенты с ранними рецидивами. В свою очередь, пациенты во 2 группе рандомизировались на 3 и 4 группы. Пациенты 3-й группы принимали только антиаритмическую терапию, абляция в раннем послеоперационном не выполнялась. В случаях, когда рецидив ФП сохранялся, по истечении 3-х месяцев после абляции, выполнялась повторная абляция. В 4-й группе пациентам терапия выбиралась в зависимости от механизма возникновения ФП, который регистрировался аппаратом длительного подкожного мониторинга сердечного ритма: при самопроизвольной индукции ФП пациенту назначалась только антиаритмическая терапия, если ФП была спровоцирована какой-либо триггерной активностью (предсердная экстрасистолия, трепетание предсердий, предсердная тахикардия), то в

данном случае выполнялась повторная аблация. На рисунке 1 представлен дизайн исследования:

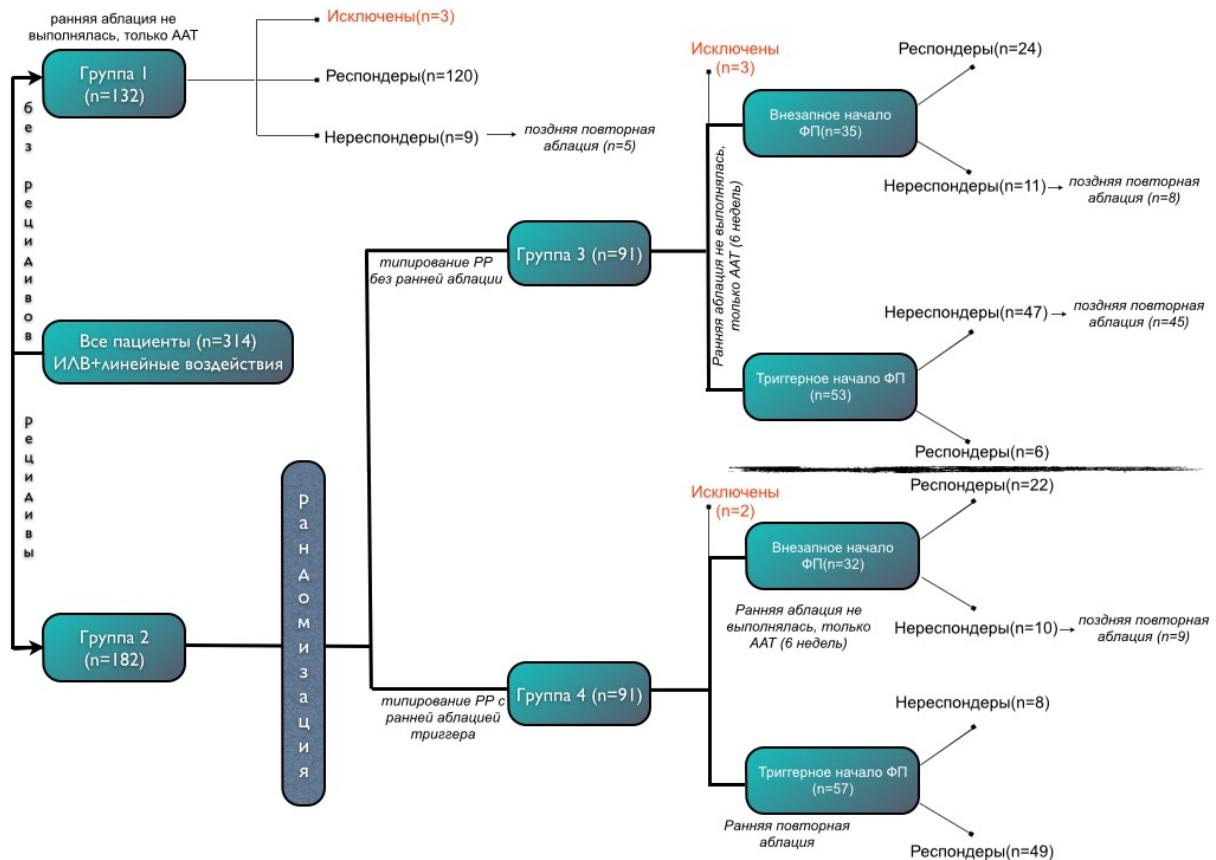


Рисунок №1. Дизайн исследования. РР - ранние рецидивы, ААТ - антиаритмическая терапия. ИЛВ - изоляция легочных вен. n - количество пациентов.

Критерии включения:

- 1) симптоматичная ФП, рефрактерная как минимум к 2-м антиаритмическим препаратам (I или III);
- 2) пациенты с устойчивым и документированным по ЭКГ эпизодом пароксизма ФП более 30 мин.

Критерии исключения:

- 1) наличие персистирующей и длительно персистирующей форм ФП;
- 2) возраст старше 80 лет;
- 3) активный миокардит;

- 4) активный эндокардит;
- 5) хирургически некорригированный врождённый или приобретённый клапанный порок сердца;
- 6) значимые стенозы коронарных артерий, трансмуральный инфаркт миокарда в анамнезе, ишемическая кардиомиопатия;
- 7) вторичный аритмический генез эктопических аритмий (синдром WPW, пароксизмальная АВ-узловая RE-ENTRY тахикардия, синдром слабости синусового узла, АВ блокады II-III степени), наличие хронической суправентрикулярной тахикардии, обусловленной функционированием «медленного» пучка Кента;
- 8) первичные гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатии;
- 9) тиреотоксикоз;
- 10) острая соматическая патология (обострение язвенной болезни желудка, острый холецистит, острый панкреатит, обострение бронхиальной астмы и т.д.);
- 11) тромбоз предсердия.

Конечные точки:

Первичной конечной точкой являлось отсутствие рецидивов ФП/ПТ/ТП (процент ФП <0.5% по данным ИКМ). Первичным анализом для достижения первичной конечной точки являлось сравнение между 3 и 4 группами по окончании 3-х месячного периода наблюдения. Вторичный анализ включал в себя анализ рецидивов ФП/ПТ/ТП между 3 и 1 группой, между 4 и 1 группой, а также между подгруппами (самопроизвольное возникновение ФП и триггерная индукция ФП у пациентов 3 и 4 групп).

Вторичными конечными точками явились: оценка безопасности повторного вмешательства в раннем периоде наблюдения, отсутствие электрической активности (наличие изолинии) в местах воздействия, блокада входа, выхода вокруг изолированных правых и левых легочных вен, документация блокады в области крыши левого предсердия, а также митрального перешейка, продолжительность операции, время

рентгеноскопии, количество РЧ аппликаций, интраоперационные осложнения.

2.2 Респондеры и нереспондеры

Пациенты с симптоматической ФП, предсердной тахикардией или трепетанием предсердий (застойные ИКМ) в первые 3 месяца после аблации были включены во 2 группу и рандомизированы на 3 и 4 группы. Пациенты без суправентрикулярной аритмии и с процентом ФП <0.5 (по данным ИКМ) относились к респондерам, т.е. ответившим на терапию [90]. К нереспондерам (пациенты, не ответившие на терапию) относились пациенты с симптоматичной и асимптоматичной ФП (ФП $>0.5\%$ по данным ИКМ) или какой-либо другой предсердной тахикардией.

Процент ФП/ПТ/ТП, равный 0,5, соответствует 3,6 часам ФП/ПТ/ТП в течение 1 месяца. Подобное определение респондеров было использовано в предыдущих исследованиях. Процент ФП/ПТ/ТП, равный 0,5, был основан на результатах исследования TRENDS (22), в котором при ФП $>0,5\%$ удваивался риск тромбоэмболии в сравнении с пациентами без ФП или значением ФП <0.5 , что соответствовало 5,5 часам в месяц. Аналогичный подход использовал Botto с соавторами [20]. Таким образом, комбинация результатов данных исследований позволила определить пациентов с процентом ФП/ПТ/ТП, равным 0,5, как респондеров.

2.3 Общая характеристика клинического материала

Средний возраст пациентов составил 56 ± 9 лет. Клинические признаки сердечной недостаточности наблюдались у 99 (32,3%) пациентов. Средний ФК сердечной недостаточности по NYHA в группах составил $1,9 \pm 0,11$ и $1,8 \pm 0,14$ соответственно. Достоверных отличий в дооперационных характеристиках пациентов двух групп не выявлено.

Общая характеристика пациентов и анализ сопутствующей патологии приведены в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика всех пациентов, включенных в исследование.

	группа 1 (n=132)	группа 2 (n=182)	P 1 vs 2	группа 3 (n=88)	группа 4 (n=89)
Возраст, г	56 ± 8	56 ± 10	0.9	55 ± 9	56 ± 10
Пол (М/Ж), n	98/21	132/35	0.4	67/16	65/19
Гипертензия, n (%)	21 (17)	32 (19)	0.3	17 (20)	15 (17)
Сахарный диабет, n (%)	7 (6)	14 (8)	0.2	8 (9)	6 (7)
ФВЛЖ, %	61 ± 6	58 ± 5	0.1	58 ± 5	59 ± 6
ОЛП, мм	45 ± 7	46 ± 5	0.6	45 ± 5	46 ± 6
Длительность ФП, лет	4.7 ± 3.9	6.1 ± 4.9	0.01	5.9 ± 4.2	6.2 ± 4.8

До операции всем пациентам выполнялись: электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ), суточное мониторирование ЭКГ, гормональный анализ тиреоидной функции (с ультразвуковым исследованием щитовидной железы и консультацией эндокринолога). Чреспищеводная эхокардиография проводилась для точной оценки размера предсердных камер, а также для исключения тромбоза левого предсердия. Коронароангиография выполнялась всем пациентам старше 45 лет для исключения асимптомного атеросклероза коронарных артерий, либо при предъявлении жалоб на характерные стенокардитические боли (таблица 2).

Методы исследования, применяемые у пациентов в течение всего периода наблюдения:

Таблица 2

Методы первичного и контрольного обследования пациентов.

	исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	36 месяцев
Осмотр	✓	✓	✓	✓	✓	✓
История болезни	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ЭКГ	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Стандартные лабораторные анализы	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ЭХОКГ	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ЧПЭХОКГ	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Рентгенография	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Коронарография	✓					
РЧА*	✓	✓	✓	✓	✓	✓

*РЧА - радиочастотная абляция.

Все пациенты до оперативного лечения принимали оптимальную антиаритмическую терапию по поводу ФП, включающую в себя: бета-блокаторы, препараты I С класса, кордарон (таблица 3).

Таблица 3

Медикаментозная терапия у всех пациентов, включенных в исследование.

	Средние дозы препаратов (мг/сут)	Все пациенты (n %)
Антиаритмические препараты IС класс	579±205	95(31%)
Кордарон	287±112	92(30%)
Соталол	210±76	43(14%)
Бета-блокаторы	68±42	76(24%)

Жалобы пациентов при поступлении оценивались согласно международным рекомендациям и систематизированы в таблице №4. Систематизация жалоб оценивалась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов. Согласно этим рекомендациям жалобы подразделяются на классы.

- I. Класс - «нет симптомов»;
- II. Класс - «слабые симптомы»; нормальная повседневная деятельность;
- III. Класс - «тяжелые симптомы»; повседневная деятельность затруднена в связи с выраженностью симптомов;
- IV. Класс - «крайне тяжелые симптомы»; повседневная деятельность не возможна.

Большинство пациентов предъявили жалобы на перебои в работе сердца (n=139; 45,4%) и одышку при физической нагрузке (n=115; 37,5%). Обращает на себя внимание тот факт, что некоторые пациенты (n=21; 6,8%) не предъявили каких-либо жалоб и были выявлены случайно при скрининговых медосмотрах.

Таблица 4
Характеристика жалоб пациентов двух групп по EHRA

Класс симптомов по EHRA	Количество пациентов, n(%)
EHRA I	2 %
EHRA II	12 %
EHRA III	76 %
EHRA IV	16 %

Эхокардиография проводилась на аппарате «Vivid 7D» (GE, US) из стандартных позиций, суточное мониторирование – на комплексе

холтеровского мониторирования «Кардиотехника-4000» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург).

Данные трансторакальной ЭХОКГ представлены в таблице 5. Чреспищеводная ЭХОКГ проводилась всем пациентам для исключения тромбоза ЛП. Размер левого желудочка (КДР ЛЖ) превышал верхнюю границу возрастной нормы у 17 пациентов (5,6%). У 135 (44,3%) пациентов констатировано увеличение левого предсердия и у 52 (17%) пациентов – правого предсердия.

Таблица 5.

Результаты ЭХОКГ у обследованных пациентов

Данные ЭХОКГ, n=306	
КДР ЛЖ, мм	$49,5 \pm 0,8$
КДР ЛЖ, % от нормы*	$87,2 \pm 1,1$
ФВ ЛЖ, %	$63 \pm 1,5$
ПЖ, мм	$22,4 \pm 1,1$
ПЖ, % от нормы*	$79,2 \pm 1,2$
ЛП, мм	$51,1 \pm 0,8$
ПП, мм	$47,2 \pm 0,7$

Примечание: * - процентное отношение от верхней границы нормальных возрастных значений по H. Feigenbaum.

Все пациенты имели пароксизмальную форму ФП. Длительность пароксизмов была $7,1 \pm 1,7$ часов (от 4 минут до 5 суток). Насыщенность ФП (%) существования ФП в течение месяца) составила от 3,47% у

пациентов с пароксизмальной ФП. Периоды синусового ритма между пароксизмами составили $4,2 \pm 1,5$ (от 2 до 9 суток).

Антиаритмическая терапия назначалась в зависимости от группы. Пациенты 3-й группы принимали только антиаритмическую терапию, абляция в раннем послеоперационном не выполнялась. В случаях, когда рецидив ФП сохранялся, по истечении 3-х месяцев после абляции выполнялась повторная абляция. В 4-й группе пациентам терапия выбиралась в зависимости от механизма возникновения ФП, который регистрировался аппаратом длительного подкожного мониторинга сердечного ритма: при самопроизвольной индукции ФП пациенту назначалась только антиаритмическая терапия, если ФП была спровоцирована какой-либо триггерной активностью (предсердная экстрасистолия, трепетание предсердий, предсердная тахикардия), то в данном случае выполнялась повторная абляция.

Эффективность проведенного оперативного лечения оценивалась с помощью аппарата длительного подкожного мониторирования (Reveal, Medtronic inc.) и традиционных методов оценки, а именно, записи ЭКГ во время приступа и запись 24-часового ХМ ЭКГ. Рецидив фибрилляции предсердий оценивался как пароксизм любой предсердной тахиаритмии (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, предсердная тахикардия), продолжающийся более 30 секунд согласно международным рекомендациям [14].

2.4 Технология катетерной аблации

Всем пациентам выполнялась антравальная изоляция устьев легочных вен едиными коллекторами с линейными воздействиями по крыше левого предсердия и митральному перешейку (рисунок 2). Картирование ЛП осуществлялось с помощью навигационной системы (CARTO 3, Biosense-Webster Inc.), электрофизиологического комплекса CardioLab Version 6.0 (Pruka Engeneering, Inc). Для диагностической стимуляции использовали электростимулятор Bloom Electrophysiology (США). Диагностический и аблационный катетеры доставлялись в сердце через транссептальную пункцию, которая выполнялась под контролем ЧПЭХОКГ.

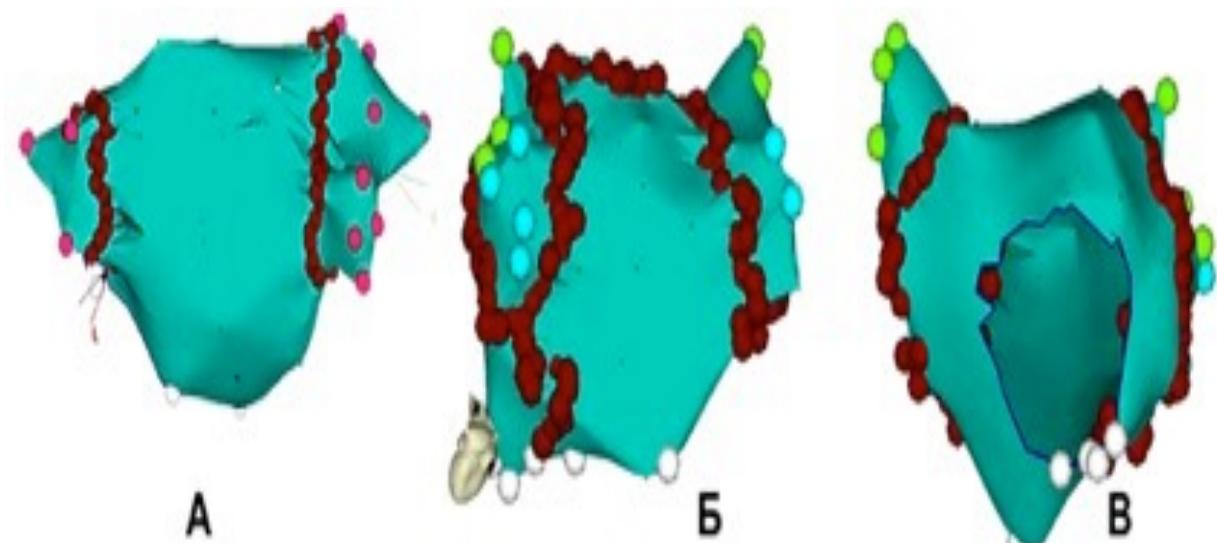


Рисунок 2. Анатомическая реконструкция левого предсердия. А – коллекторная изоляция. Б-В – создание межколлекторной линии по крыше левого предсердия, аблация левопредсердного «перешейка» от фиброзного кольца митрального клапана до нижнего полюса левого коллектора. А, Б- задняя проекция; В – передняя проекция.

Перед воздействием всем пациентам выполнялось контрастирование вен левого предсердия (рисунок 3).

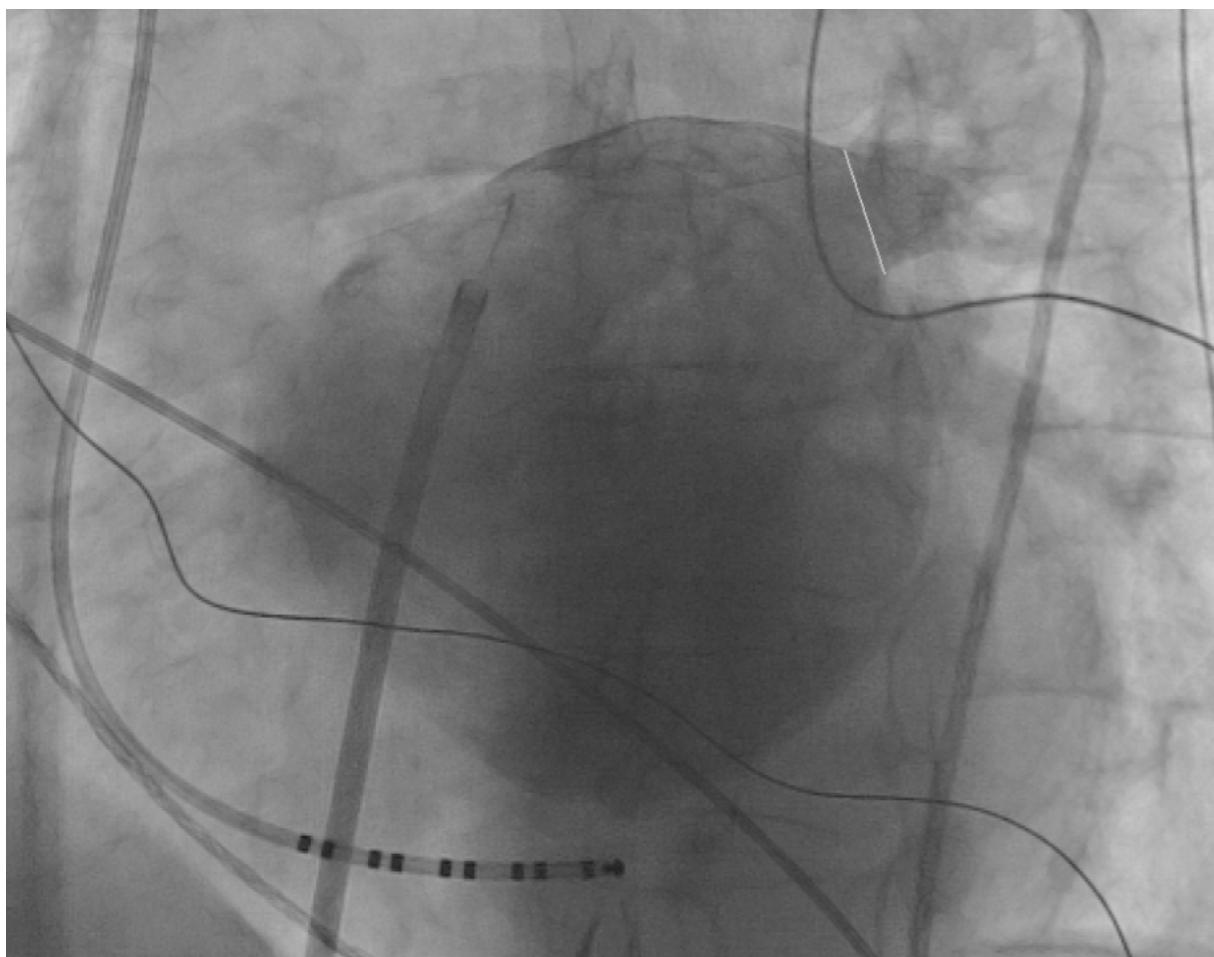


Рисунок 3. На рисунке - фрагмент контрастирования левых верхней и нижней легочных вен.

Абляция выполнялась катетером с открытым ирригационным контуром (7,5 Fr, NaviStar Thermo-Cool, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Серий точечных радиочастотных воздействий создавались линии, изолирующие правые и левые легочные вены едиными коллекторами на расстоянии 4-5 мм от их анатомических устьев. Радиочастотное воздействие выполнялось с параметрами 35°C, 35W при скорости орошения 17 мл/мин. Наличие изоэлектрической линии определялось в каждой абляционной точке циркулярной линии вокруг изолированных правых и левых легочных вен. Амплитуда биполярного предсердного сигнала $\leq 0,1$ милливольт считалась отсутствием электрической активности в данной точке. Исчезновение электрической активности в венах непрерывно мониторировалось с помощью циркулярного

многополюсного катетера (ЦМК) (Lasso, 2515, Biosense Webster), расположенного на расстоянии не более 5 мм от устья вены. Конечной точкой аблации было подтверждение блока входа (ЛП-ЛВ) и блока выхода (ЛВ-ЛП) импульса с помощью ЦМК. Блок входа определялся как отсутствие всех электрических потенциалов в вене во время синусового ритма (рисунок 4), стимуляцией с электрода в коронарном синусе (рисунок 5) для верификации спайка ушка левого предсердия.



Рисунок 4. Катетер Lasso находится в правой верхней легочной вене. На эндоограмме катетера нет потенциалов, что свидетельствует о изоляции вены.



Рисунок 5. Стимуляция с электрода в коронарном синусе. Абляционный электрод находится в ушке левого предсердия, катетер Lasso - в верхней легочной вене. Для того, чтобы отличить отсутствие изоляции вены от спайка ушка левого предсердия, выполняется диагностическая стимуляция с коронарного синуса. На данном рисунке видно, что при стимуляции с КС раньше возбуждается ушко левого предсердия, и лишь спустя 96 мс спайк регистрируется на катетере Lasso, что свидетельствует о изоляции вены.

Если после циркулярной аблации блок входа не был достигнут сразу, с помощью ЦМК находились прорывы линии, и выполнялась точечная аблация в месте прорыва до получения блока входа. Все электрограммы были проанализированы онлайн с помощью ЭФИ системы (Prucka CardioLab, GE Medical).

Блок выхода импульса из вены подтверждался после стимуляции с нескольких пар электродов на Lasso (рисунок 6). Отсутствие захвата миокарда предсердий являлся достоверным критерием блока выхода.

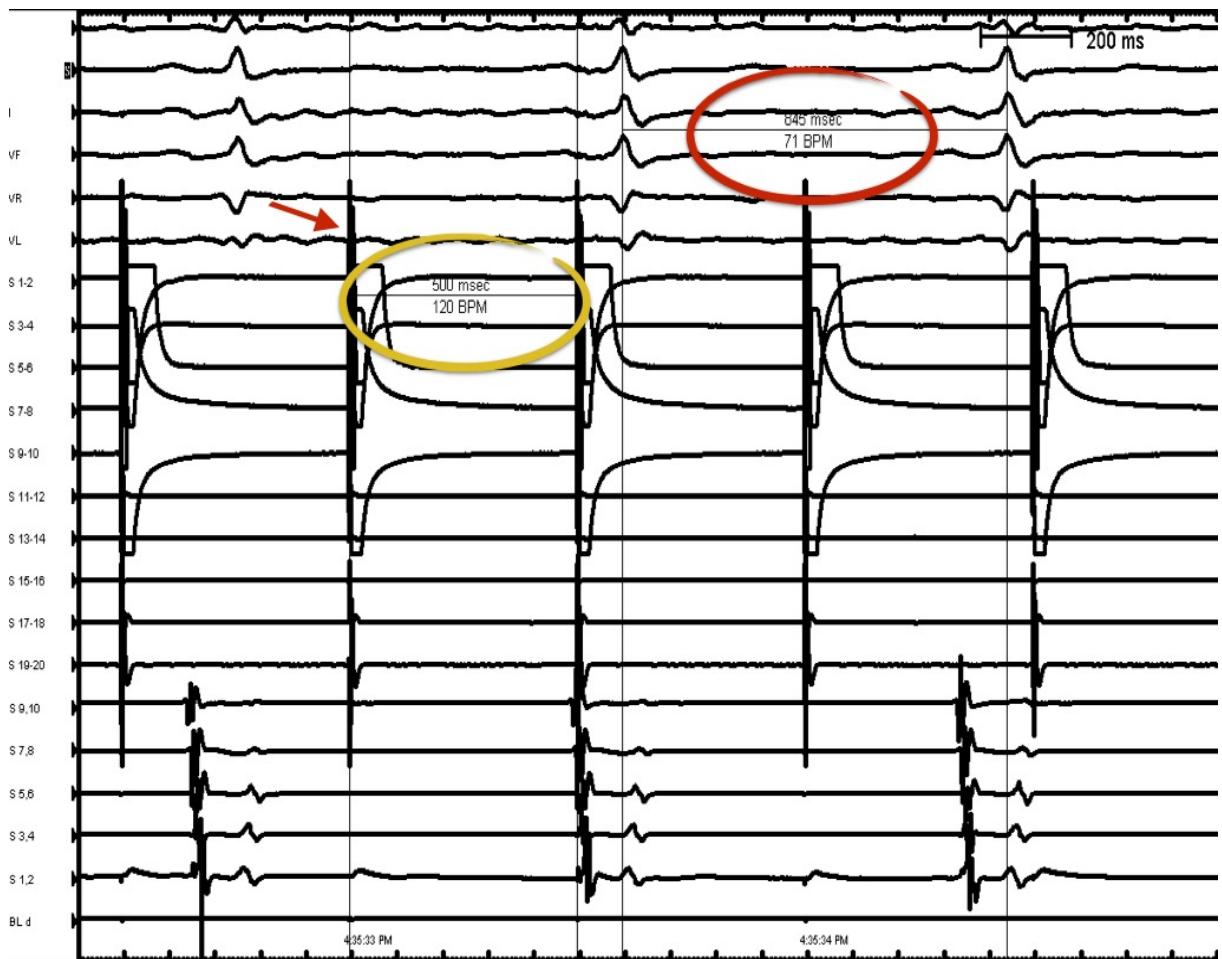


Рисунок 6. Стимуляция с 9-10 пары Lasso. На рисунке видно, что при стимуляции нет захвата предсердий, что свидетельствует о блоке выхода. Стрелкой обозначен стимул с катетера Lasso. Частота стимуляции 120 в минуту (обозначено желтым кругом). В то время как на поверхностном ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 71 в минуту (обозначен красным цветом).

Если после аблации в легочных венах сохранялся автоматизм во время синусового ритма и стимуляции с коронарного синуса, это также являлось критерием изоляции вены (рисунок 7).

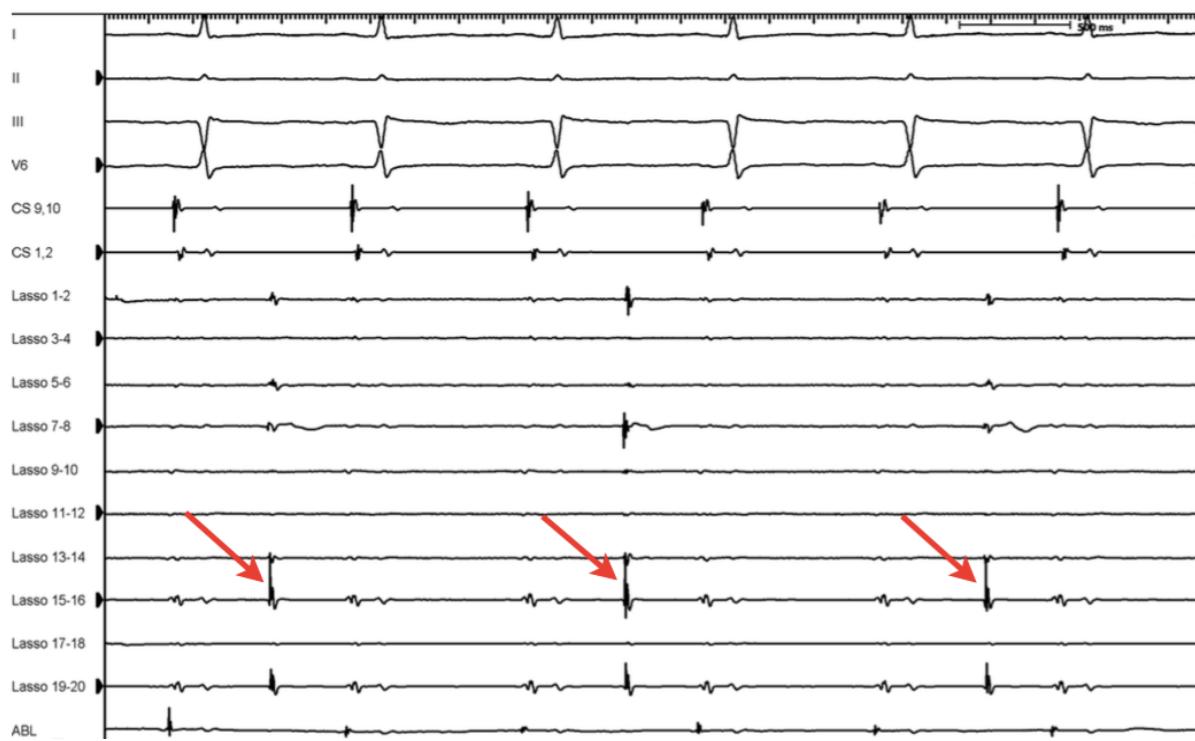


Рисунок 7. Стрелками обозначены диссоциированные спайки внутри изолированной вены.

Всем пациентам также выполнялась аблация по крыше левого предсердия и по митральному перешейку (рисунок 8,9).

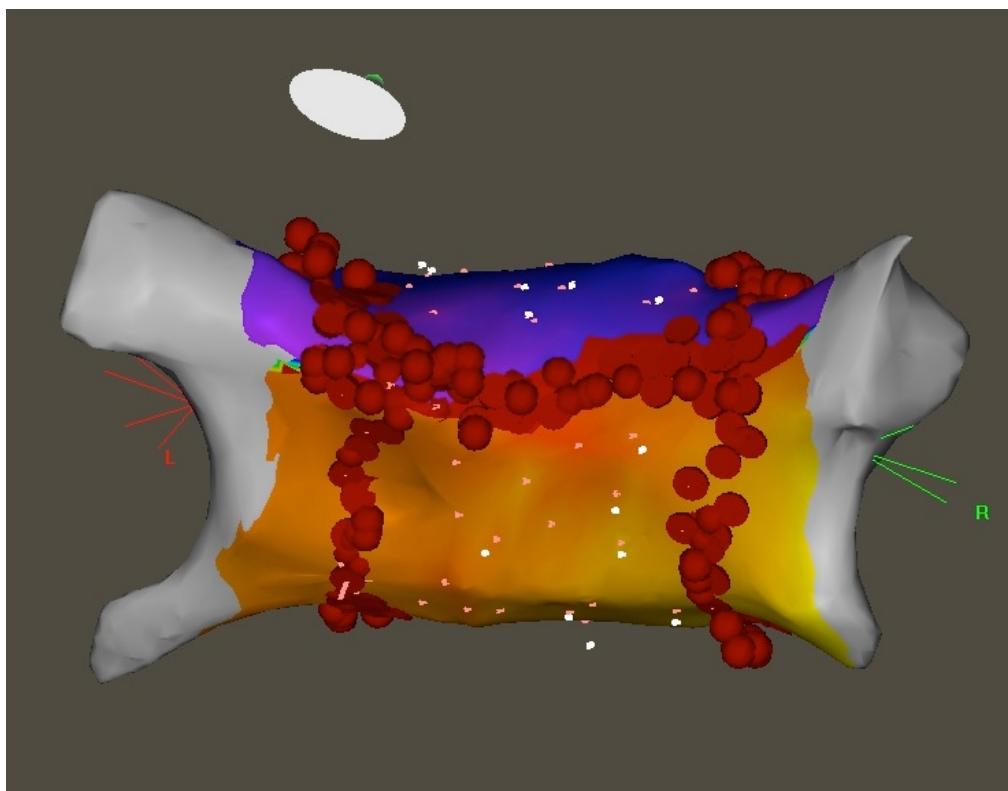


Рисунок 8. Аблация по крыше левого предсердия. Вид сверху.

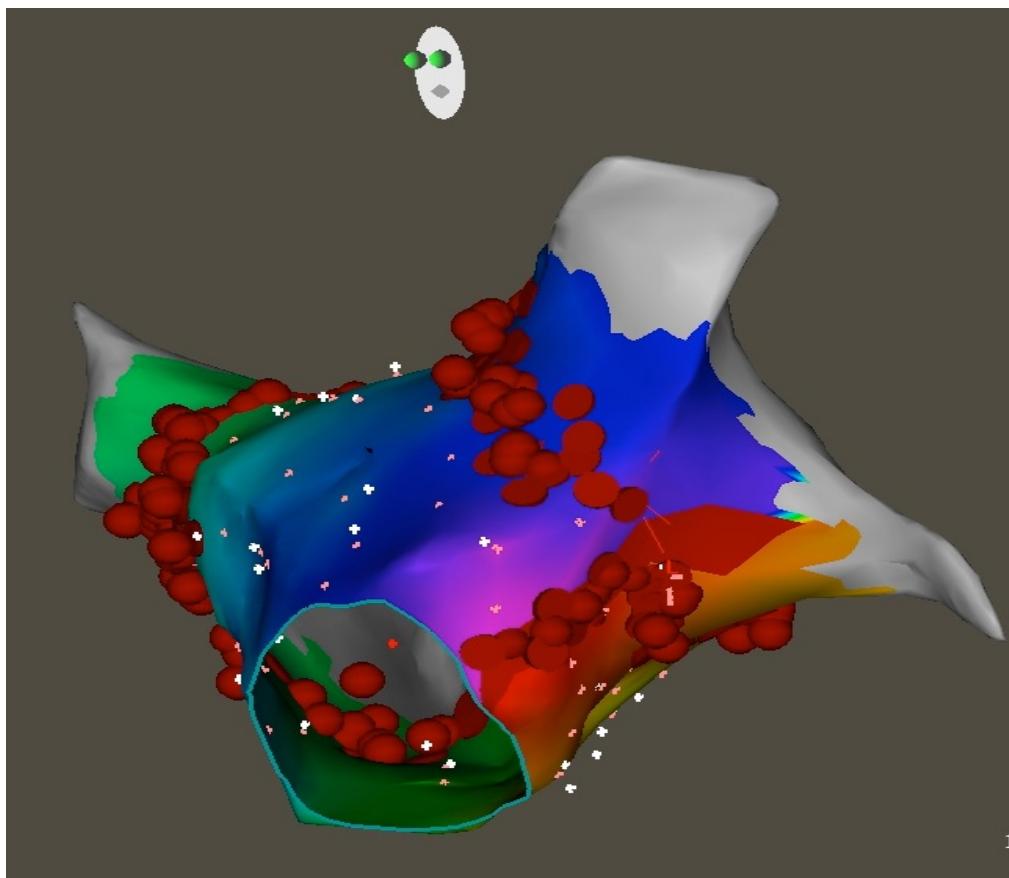


Рисунок 9. Аблация митрального перешейка. Проекция LAO-30.

Документация блокады в области левопредсердного (митрального) «перешейка» проводилась на фоне асинхронной ЭКС с частотой на 10% выше спонтанного ритма с полюсом коронарного синуса, медиальнее созданной линии; при этом регистрация электрограммы (потенциал А) осуществлялась латеральнее созданной линии. Обнаружение интервала St-A > 80 мс служило основанием для построения новой активационной карты ЛП на фоне описанной стимуляции. Выявление области ранней активации медиально от линии, а зоны наиболее поздней активации - по другую сторону линии - служило доказательством блокады на уровне левопредсердного перешейка. Документация блокады на уровне крыши левого предсердия проводилась на фоне асинхронной ЭКС с частотой на 10% выше спонтанного ритма со средних полюсов CS-электрода при помощи построения новой активационной карты ЛП. Выявление области

ранней активации ниже линии по задней стенке ЛП, а зоны наиболее поздней активации ниже линии, но по передней стенке ЛП, служило доказательством блокады на уровне крыши ЛП. Наличие блокады на уровне крыши левого предсердия подтверждено во всех случаях со средним интервалом предсердной электрограммы, равной 163 ± 38 мс.

Пациентам, у которых в анамнезе было зафиксировано типичное трепетание предсердий, выполнялась абляция каво-трикуспидального перешейка.

Средняя продолжительность процедуры составила 138 ± 28 минут. Среднее время рентгеноскопии составило 21 ± 16 минут. Всего на одного пациента было выполнено $87,9\pm4,1$ радиочастотных аппликаций.

2.5 Имплантация аппарата длительного мониторирования сердечного ритма и типирование рецидивов аритмии

Имплантация аппарата длительного мониторирования сердечного ритма (ИКМ) являлась конечным этапом оперативного вмешательства. Под местной анестезией проводился разрез между 3-м и 4-м ребром параллельно грудине на расстоянии 1 см от неё. Место для имплантации выбиралось заранее с использованием Vector Check (17,18). Оптимальной позицией для ИКМ считалось место, где амплитуда R-волны была более 0.4 мВ. На корпусе устройства имеются два контакта, которые производят непрерывный мониторинг подкожной ЭКГ. Данное устройство выполняет непрерывную регистрацию подкожной ЭКГ на протяжении 3 лет, автоматически детектирует, анализирует и сохраняет в «памяти» аритмические события. Аппарат способен детектировать: предсердные тахиаритмии, в том числе и фибрилляцию предсердий (ПТ/ФП), брадиаритмии, асистолию, желудочковую тахикардию и быструю желудочковую тахикардию. ИКМ регистрирует нарушения ритма автоматически по заданным алгоритмам, но также может быть активировано пациентом для записи сердечного ритма во время

симптомного приступа. Алгоритм детекции ФП основан на возникновении нерегулярности RR-интервалов подкожной ЭКГ. При возникновении ФП устройство детектирует нерегулярные, хаотичные интервалы RR и классифицирует их как ФП, после чего происходит запись ЭКГ в течение 2 мин от начала детекции (рисунок 10).

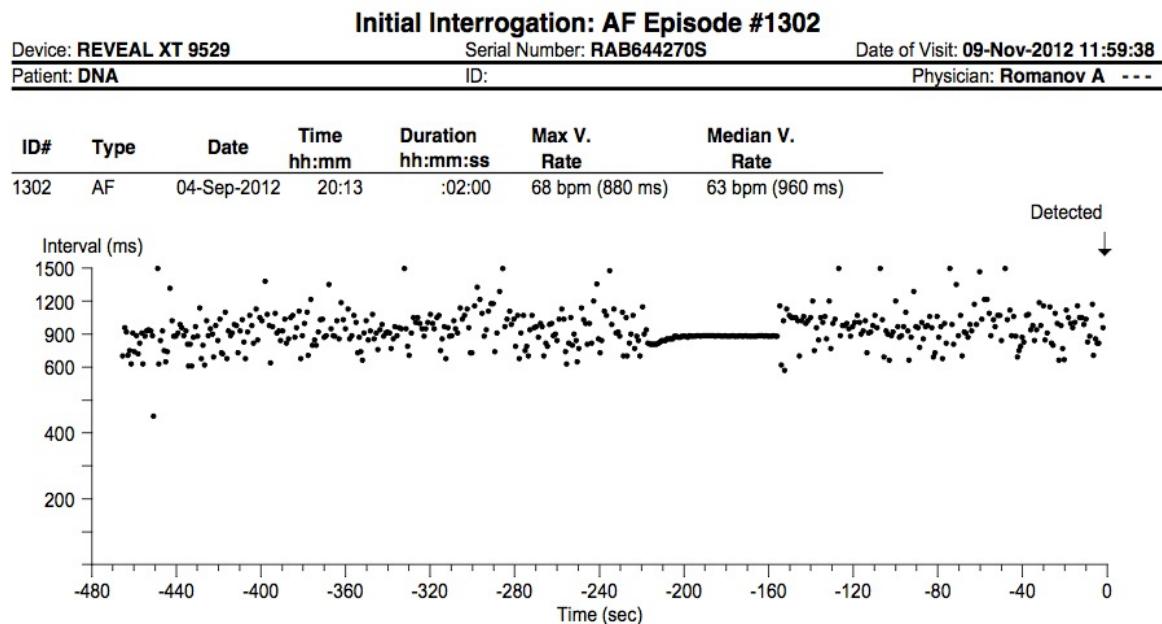


Рисунок 10. Алгоритм детекции ФП ИКМ.

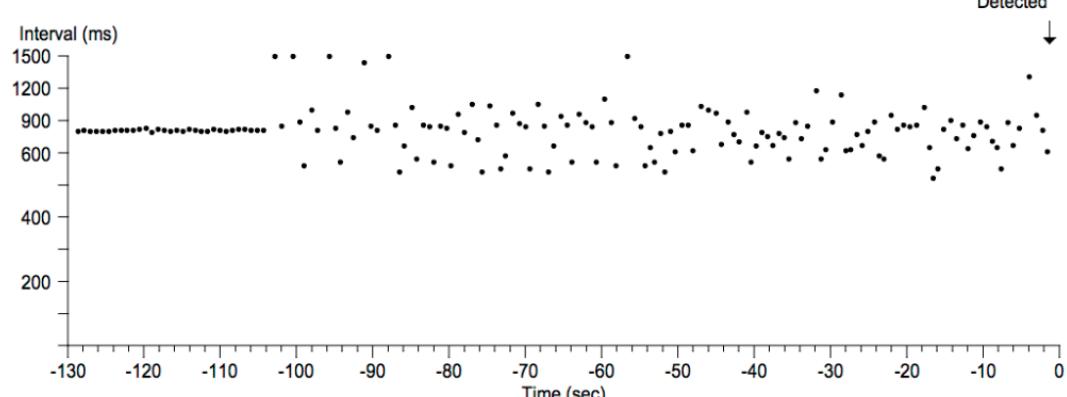
В памяти устройства может быть сохранено до 22,5 мин записей эпизодов, активированных пациентом, и до 27 мин записей автоматически детектированных аритмий.

Типирование рецидивов аритмии происходило на основании данных ИКМ (рисунок 11).

После имплантации производилась активация устройства с помощью программатора (Medtronic, Inc). При этом включались базовые настройки с активацией функции детекции ФП, а также проводилась оптимизация программы аппарата в случае обнаружения эпизодов гипо- или гипердетекции.

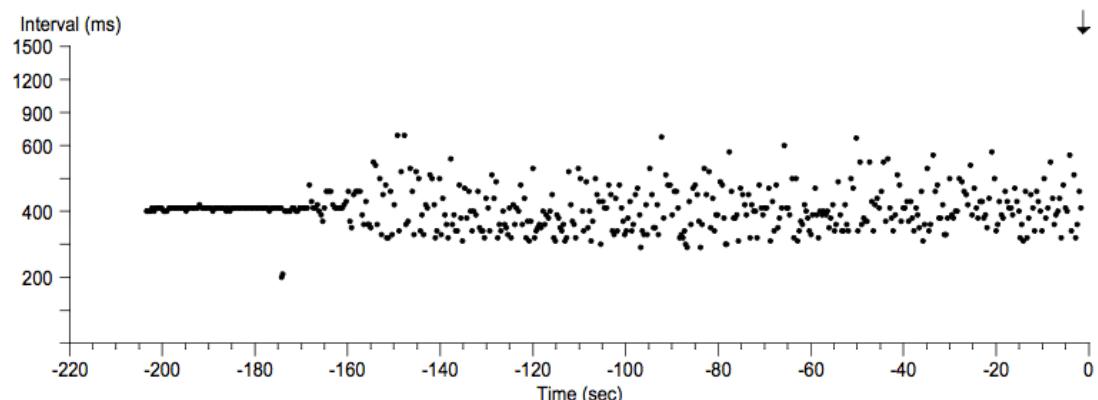
ID#	Type	Date	Time hh:mm	Duration hh:mm:ss	Max V. Rate	Median V. Rate
1128	AF	30-Nov-2011	12:03	01:20:00	375 bpm (160 ms)	72 bpm (830 ms)

A



ID#	Type	Date	Time hh:mm	Duration hh:mm:ss	Max V. Rate	Median V. Rate
122	AF	08-Mar-2012	20:25	:48:00	176 bpm (340 ms)	146 bpm (410 ms)

B



ID#	Type	Date	Time hh:mm	Duration hh:mm:ss	Max V. Rate	Median V. Rate
169	AF	23-Jan-2012	01:59	:02:00	94 bpm (640 ms)	87 bpm (690 ms)

B

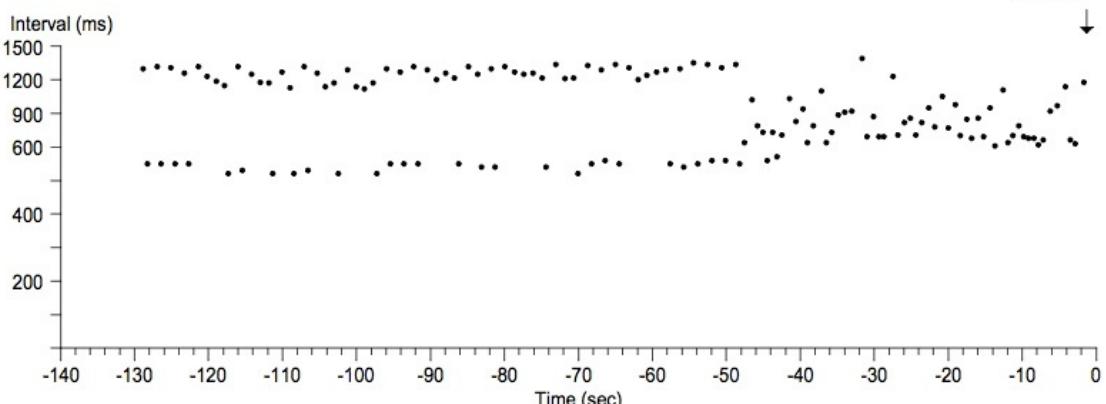


Рисунок 11. Типирование рецидивов аритмии на основании данных ИКМ.

А - самопроизвольная индукция ФП. **Б** - трансформация трепетания предсердий в ФП. **В** - запуск ФП после предсердной экстрасистолии.

2.6 Методики статистического анализа

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью системного пакета прикладных программ «Stata. Версия 13.0». Все результаты выражены как арифметическое среднее \pm SD. В ходе статистического анализа выборочных данных применялись методы и средства, относящиеся к следующим основным разделам математической статистики: предварительная обработка данных; описательная статистика (графический анализ данных, исследование законов распределения данных, расчет основных статистических характеристик); статистическая проверка гипотез (t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений данных); анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 -хи-квадрат); для оценки существенности различий в группах применяли многопараметрическую методику ANOVA, сравнение множественных параметрических данных выполнялось с поправкой Бонферрони. Выявление независимых предикторов рецидивов ФП проводилось с использованием регрессионного анализа Кокса. Сравнительный анализ кривых свободы от фибрилляции предсердий проводился с помощью лог-рангового критерия (log-rank test), что графически выражалось по методу Каплан-Майер. Значение $p < 0,05$ считалось статистически достоверным.

Таким образом, для решения поставленных задач проведено тщательное кардиологическое и электрофизиологическое обследование 306 пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Симптомность аритмии, отсутствие эффекта медикаментозной терапии и риск развития осложнений (ХСН, ТЭ) явились показаниями к интервенционному лечению ФП.

ГЛАВА 3

Интраоперационные данные и частота ранних рецидивов ФП

В данное исследование были включены 306 пациентов с пароксизмальной ФП, которым была выполнена ИЛВ с линейными воздействиями по крыше левого предсердия и митральному перешейку (n=306, 100%). Аблация КТП была выполнена у 79 (26%) пациентов.

3.1 Интраоперационные данные и конечные точки катетерной аблации.

Конечные точки катетерной аблации включали в себя:

1. Наличие изоэлектрической линии.
2. Блокады входа, выхода вокруг изолированных правых и левых легочных вен.
3. Документация блокады на уровне крыши левого предсердия.
4. Документация блокады в области левопредсердного перешейка.

Наличие изоэлектрической линии наблюдалось у всех 306 (100%) пациентов и определялось в каждой аблационной точке циркулярной линии вокруг изолированных правых и левых легочных вен, межколлекторной линии по крыше левого предсердия, а также линии от нижней левой легочной вены к фиброзному кольцу митрального клапана. Амплитуда биполярного предсердного сигнала $\leq 0,1$ милливольт считалась отсутствием электрической активности в данной точке.

Блокада входа, выхода вокруг изолированных правых и левых легочных вен. Критерии антравильной изоляции достигнуты у всех пациентов, но для этого потребовалось в 17% (n=52) случаев создание дополнительных линий между ипсилатеральными УЛВ.

Документация блокады на уровне крыши левого предсердия проводилась на фоне асинхронной ЭКС с частотой на 10% выше спонтанного ритма со средних полюсов CS-электрода при помощи построения новой активационной карты ЛП. Выявление области ранней активации ниже линии по задней стенке ЛП, а зоны наиболее поздней активации ниже линии, но по передней стенке ЛП (рисунок 12), служило доказательством блокады на уровне крыши ЛП. Наличие блокады на уровне крыши левого предсердия подтверждено во всех случаях (n=306) со средним интервалом предсердной электрограммы, равной 141 ± 19 мс.

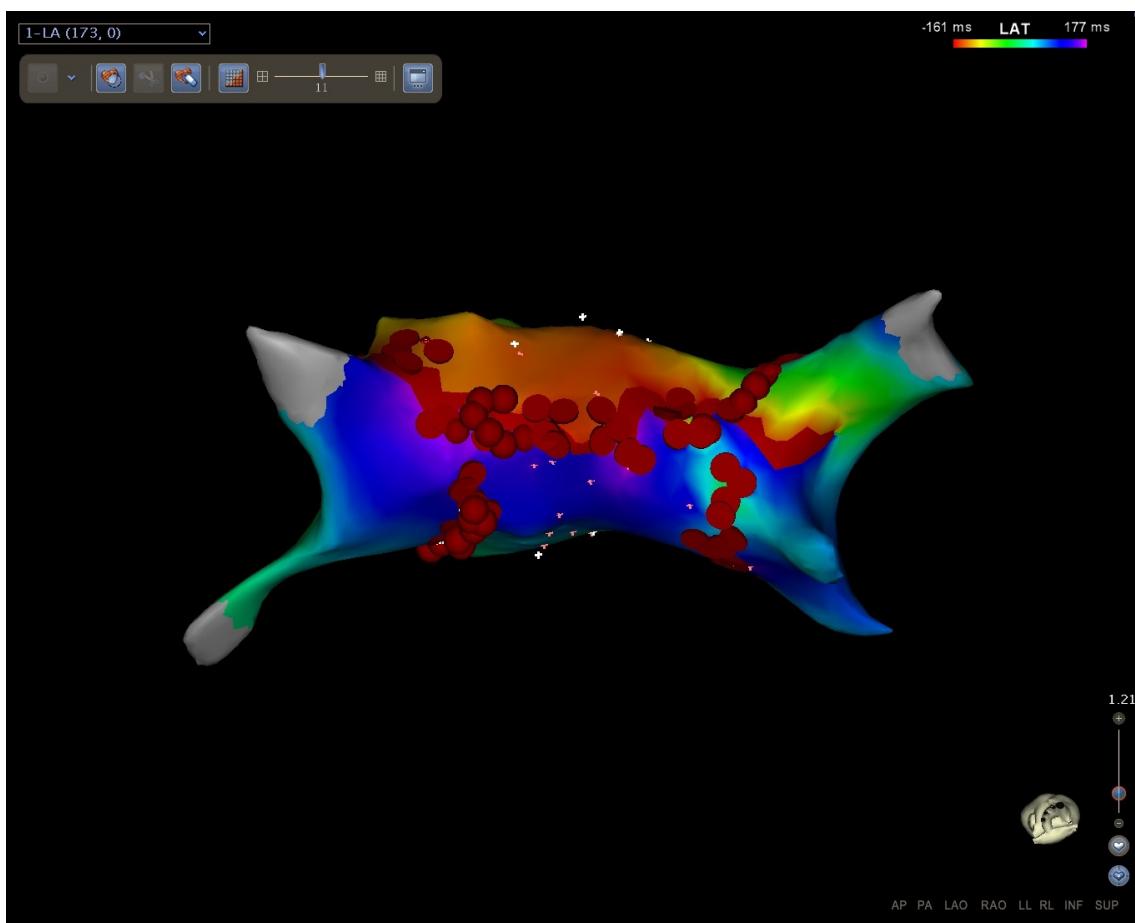


Рисунок 12. Активационный критерий блокады проведения по крыше ЛП. Проводится асинхронная ЭКС с CS3-4. Граница «тёплого» (красный) и «холодного» (фиолетовый) цветов, отмеченная стрелкой, свидетельствует о блокаде проведения в области крыши ЛП. Вид сверху.

Документация блокады в области левопредсердного (митрального) «перешейка» проводилась на фоне асинхронной ЭКС с частотой на 10% выше спонтанного ритма с полюсом коронарного синуса медиальнее созданной линии; при этом регистрация электрограммы (потенциал А) осуществлялась латеральнее созданной линии. Обнаружение интервала St-A > 80 мс служило основанием для построения новой активационной карты ЛП на фоне описанной стимуляции. Выявление области ранней активации медиально от линии, а зоны наиболее поздней активации – по другую сторону линии, служило доказательством блокады на уровне левопредсердного перешейка (рисунок 13).

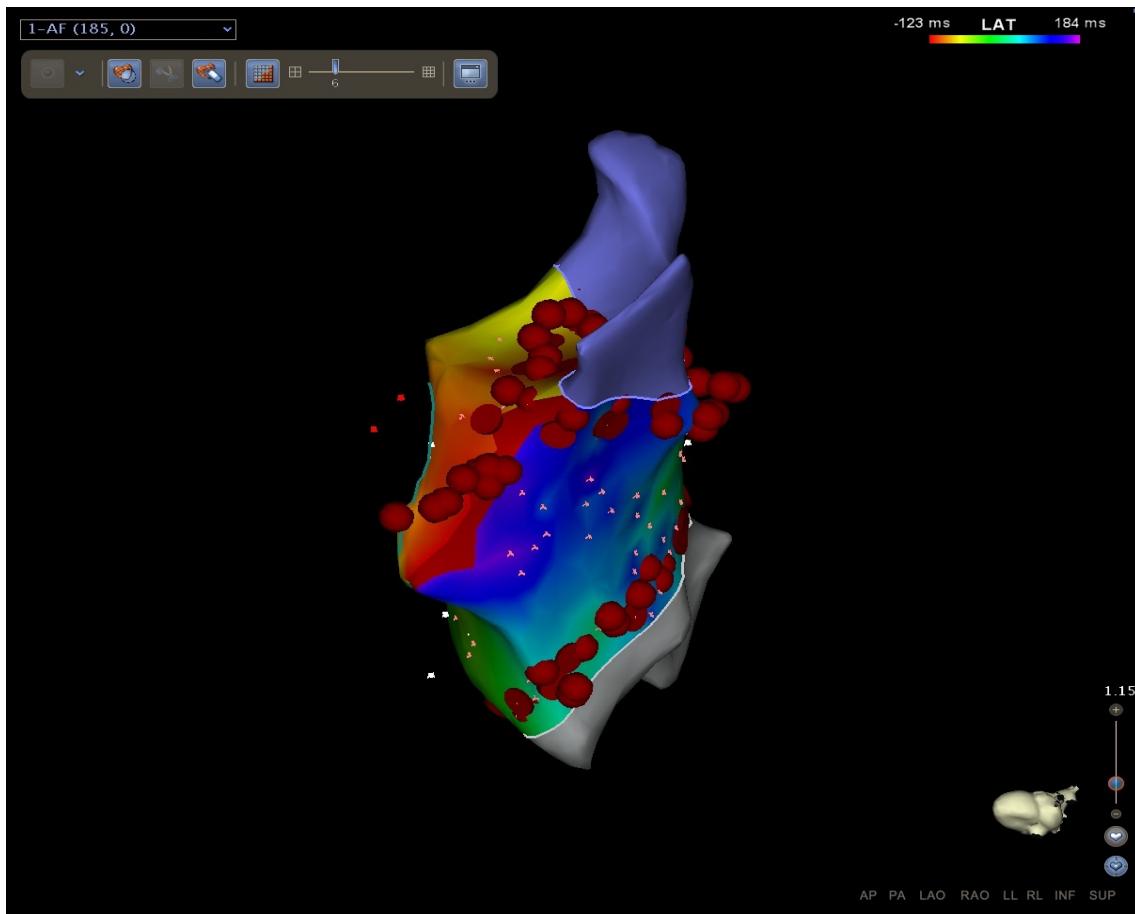


Рисунок 13. Активационный критерий блокады перешейка в ЛП. Проводится асинхронная ЭКС из CS5-6. В области абляции перешейка определяется столкновение (стрелка) двух цветовых фронтов – области ранней (красный цвет) и поздней (фиолетовый цвет) активации. Проекция LAO-30.

Блокада проведения по митральному перешейку была достигнута у 278 из 306 (91%) пациентов со средним интервалом предсердной электрограммы, равной 163 ± 38 мс. У остальных 28 (9%) пациентов было достигнуто замедление проведения по митральному перешейку.

Возникновению блокады в области крыши или перешейка ЛП предшествовало образование линии «двойных потенциалов», свидетельствующих об активации разными волнами по обе стороны линии, либо изменение характера активации левого предсердия (рисунок 14).

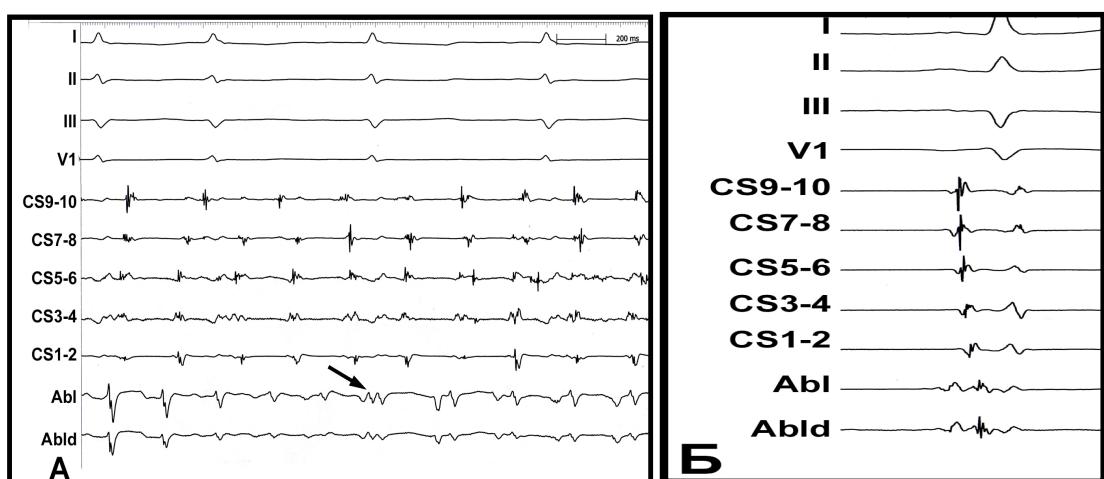


Рисунок 14. Внутрисердечные электрограммы, свидетельствующие о возникновении завершенной абляционной линии. **А** – образование двойных потенциалов на фоне ФП при завершении абляции в области крыши ЛП, скорость 100 мм/сек. **Б** – наличие двойных потенциалов на электрограмме абляционного электрода (Abl) на линии по крыше ЛП, скорость 100 мм/сек.

Средняя продолжительность процедуры составила 138 ± 28 минут. Среднее время рентгеноскопии составило 21 ± 16 минут. Всего на одного пациента было выполнено $87,9 \pm 4,1$ радиочастотных аппликаций.

Результаты контрастирования устьев ЛВ показали, что диаметр устья левой верхней ЛВ (ЛВЛВ) составил от 11 мм до 24 мм (в среднем $16,7 \pm 5,3$ мм), левой нижней ЛВ (ЛНЛВ) от 10 мм до 22 мм (в среднем

$14,9 \pm 5,1$ мм), правой верхней ЛВ (ПВЛВ) от 14 мм до 31 мм (в среднем $19,3 \pm 4,7$ мм), правой нижней ЛВ (ПНЛВ) от 11 мм до 21 мм (в среднем $14,9 \pm 4,4$ мм) (рисунок 15 и 16).

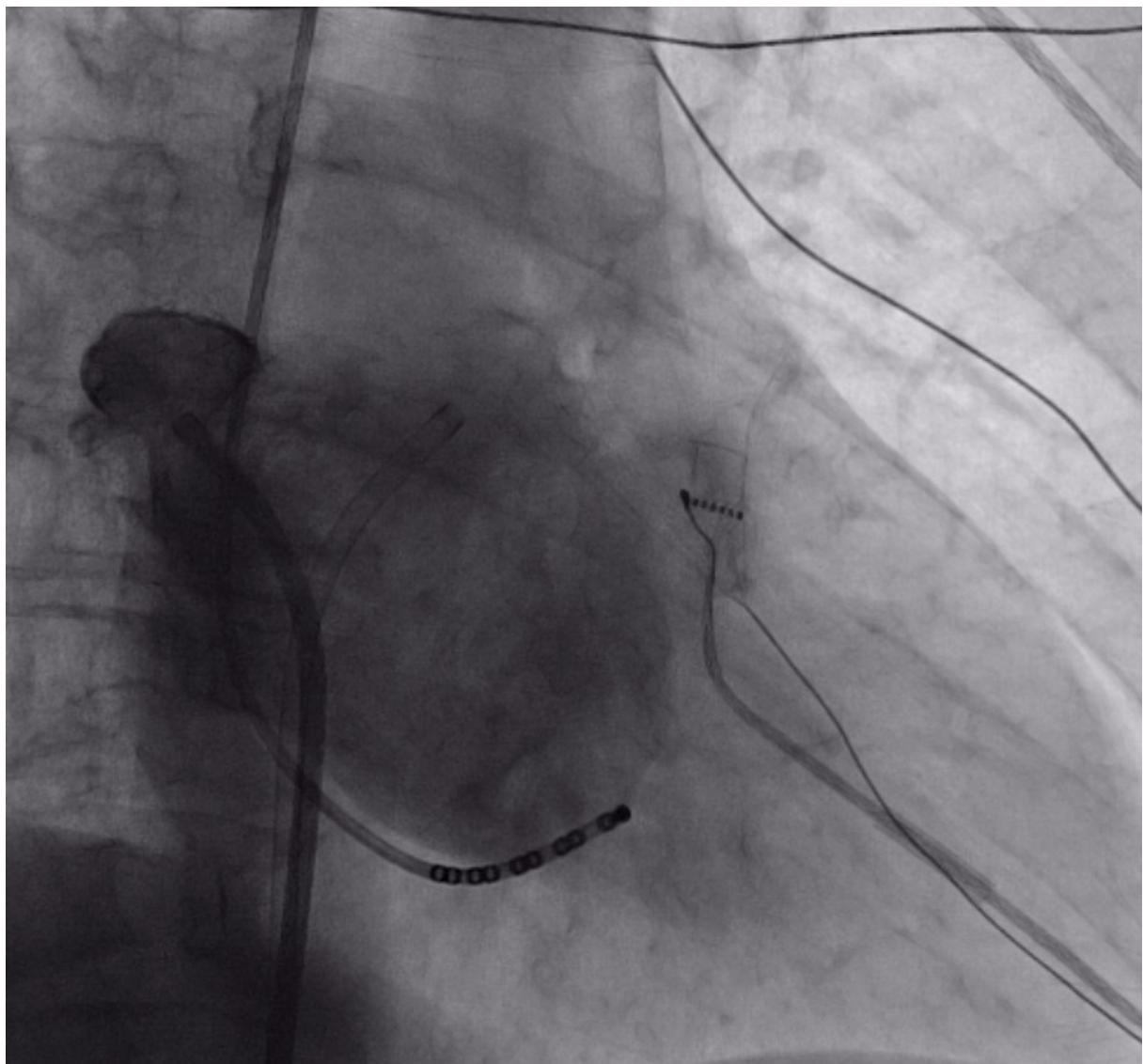


Рисунок 15. Фрагмент контрастирования устья правой верхней легочной вены (ПВЛВ).

При изучении анатомических особенностей УЛВ было выявлено, что у 49 (16,3%) пациентов устья левых ЛВ впадали в ЛП общим коллектором с диаметром «вестибюля» от 17 до 25 мм, у 11 (3,5%) пациентов диагностирован общий коллектор правых ЛВ с диаметром от 21 до 33 мм. У трех пациентов (0,98%) диагностированы общие коллекторы правых и левых ЛВ с широкими вестибюлями.

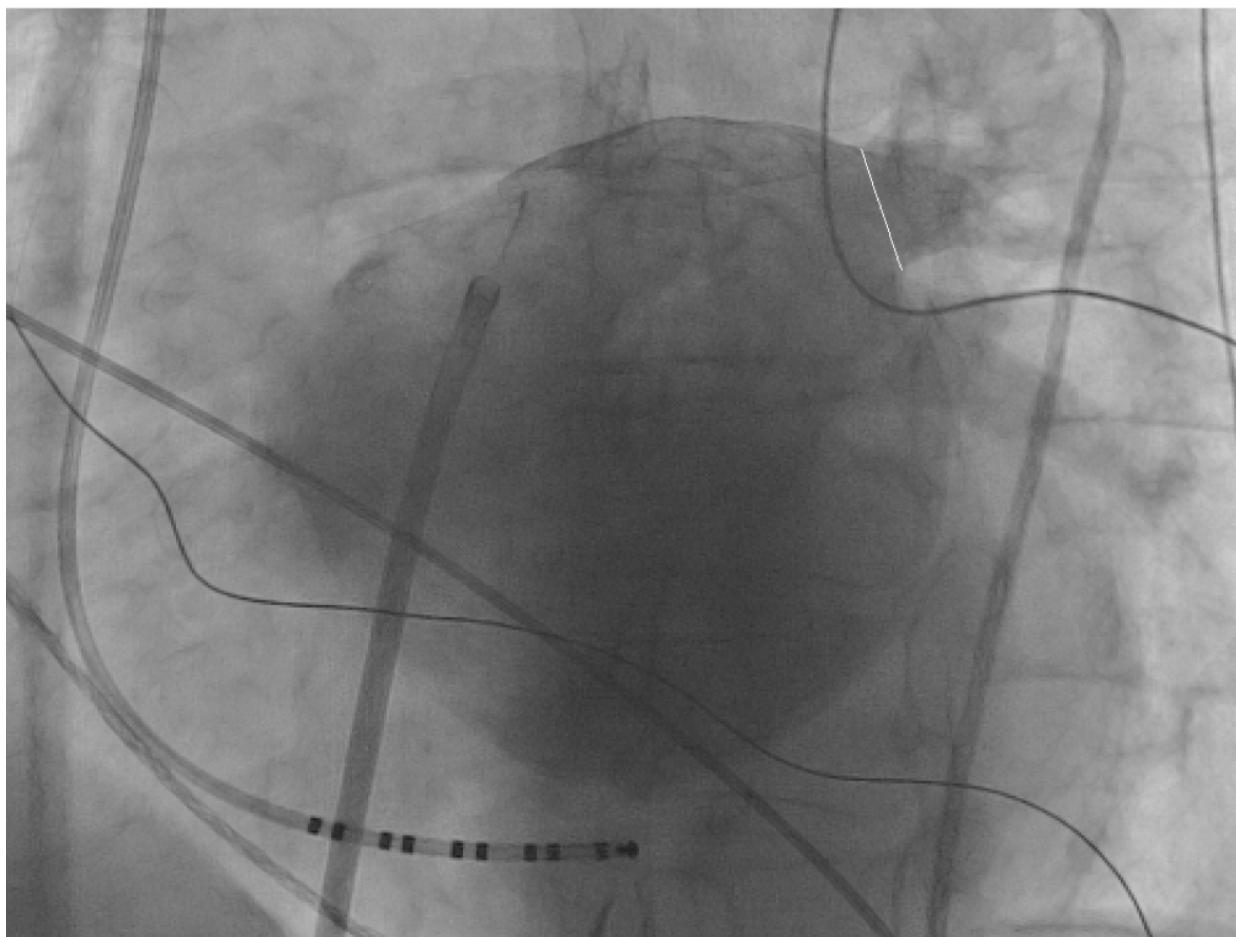


Рисунок 16. Контрастирование левого предсердия и левых легочных вен.

У всех оперированных пациентов при последовательном картировании устьев ЛВ были выявлены высокоамплитудные потенциалы муфт ЛВ и эктопическая активность. Общее количество «аритмогенных» вен составило 296, от 1 до 4 вен у каждого пациента (в среднем $2,3 \pm 1,2$ вены).

Изоляция всех «аритмогенных» ЛВ была выполнена под контролем эндокардиальной электрограммы (Lasso) до исчезновения потенциалов мышечной муфты (рисунок 17). У 56 (18%) пациентов при изоляции ЛВ отмечена диссоциация предсердного и венозного спайков. В общей сложности было изолировано 1130 легочных вен.

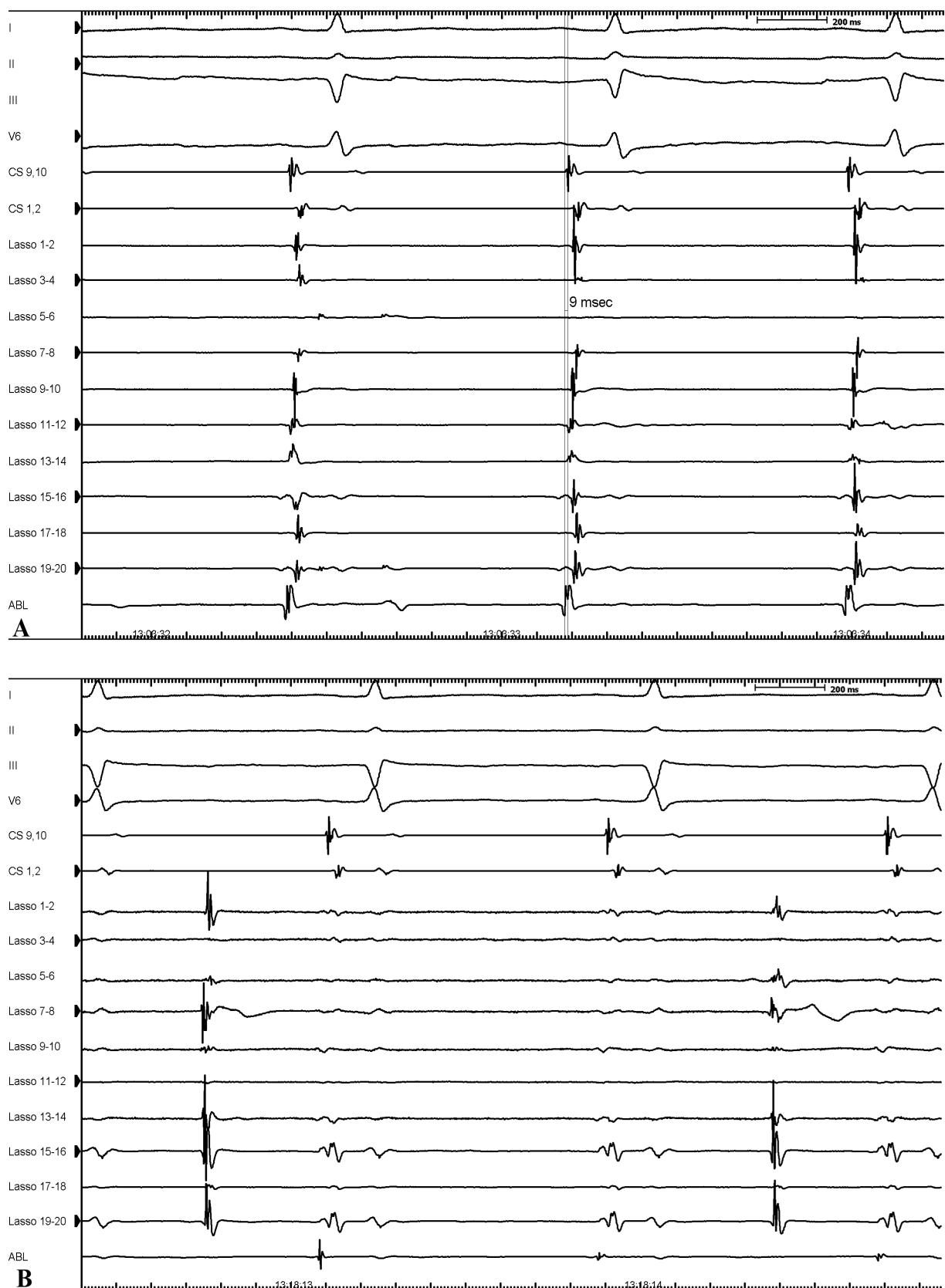


Рисунок 17. Фрагмент изоляции устья ПВЛВ. А - диагностический катетер Lasso расположен в устье ПВЛВ (отмечается высокоамплитудная активность муфты ЛВ); А - перед изоляцией; В - ПВЛВ изолирована.

Во время операции у 67 (21,8%) пациентов была зафиксирована фибрилляция предсердий. Из них 31 (46%) пациентам для восстановления синусового ритма была выполнена кардиоверсия в конце оперативного вмешательства. Из 79 пациентов, у которых в анамнезе было трепетание предсердий, у 12 (3,9%) ФП трансформировалась в типичное трепетание предсердий во время процедуры (рисунок 18). У оставшихся 36 (53,7%) пациентов синусовый ритм восстанавливался самостоятельно во время аблации (рисунок 19).

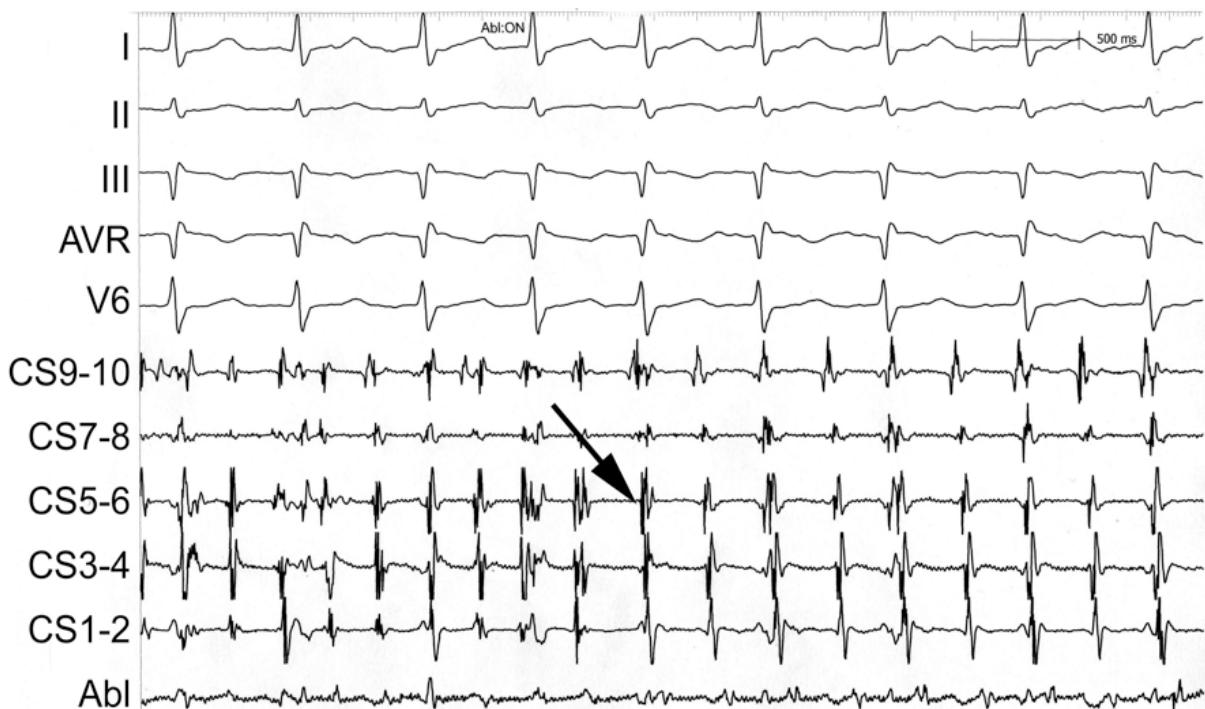


Рисунок 18. Трансформация ФП в типичное ТП.

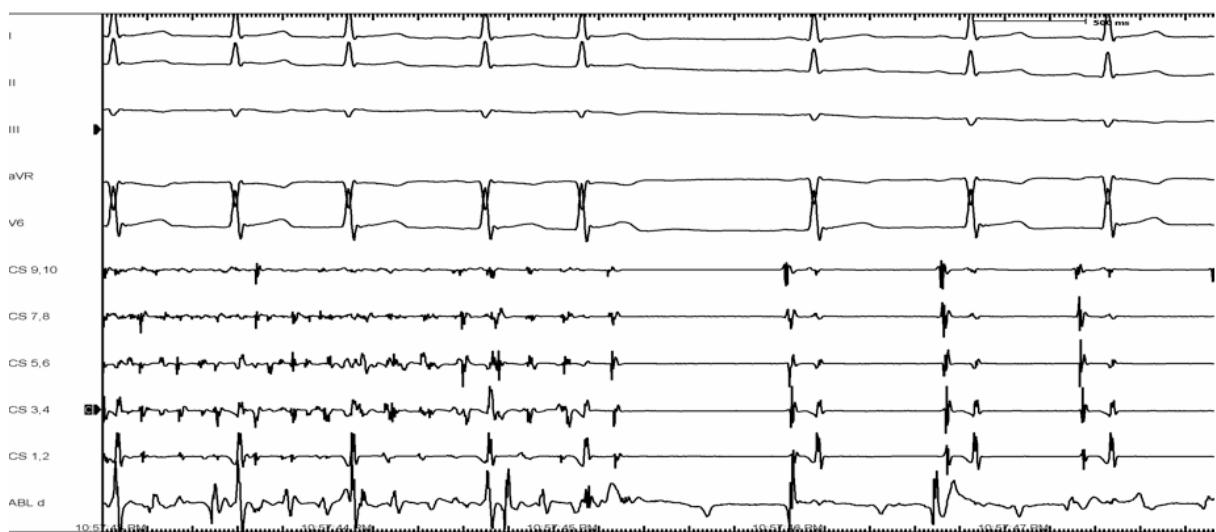


Рисунок 19. Самопроизвольное купирование ФП.

У 12 (3.9%) пациентов при изоляции устьев ЛВ после восстановления синусового ритма отмечалась re- entry тахикардия в устье ЛВ (рисунок 20).



Рисунок 20. Фрагмент восстановления синусового ритма у пациента с пароксизмальной формой ФП при изоляции устьев правых ЛВ. На электрокардиограмме коронарного синуса (CS) - синусовый ритм; внутри устья ЛВ (Abl d) сохраняется re-entry тахикардия с длиной цикла 232 мс.

3.2 Осложнения после первичной процедуры.

После первичной процедуры аблации не жизнеугрожающие осложнения были зафиксированы у 4(1.3%) пациентов. У одного пациента (0.32%) развился пневмоторакс, который был разрешен путем установки дренажа в плевральную полость, у остальных пациентов (0,98%) была зафиксирована подкожная гематома в месте пункции бедренной вены.

3.3 Частота ранних рецидивов ФП в течение первых 3 месяцев после оперативного вмешательства.

В течение первых трех месяцев послеоперационного периода 182 (58%) из 314 пациентов с ранними рецидивами были randomизированы на 2 группы: группа 3 (n=88) и группа 4 (n=89), 5 пациентов были исключены. Каждая группа была разделена на подгруппы в зависимости от пускового механизма ФП.

Внезапное начало ФП было выявлено у 35 пациентов (39%) в 3 группе и у 32 пациентов (36%) в 4 группе. Этим пациентам была назначена ААТ на 6 недель, и абляция в раннем послеоперационном периоде не выполнялась (рисунок 21).

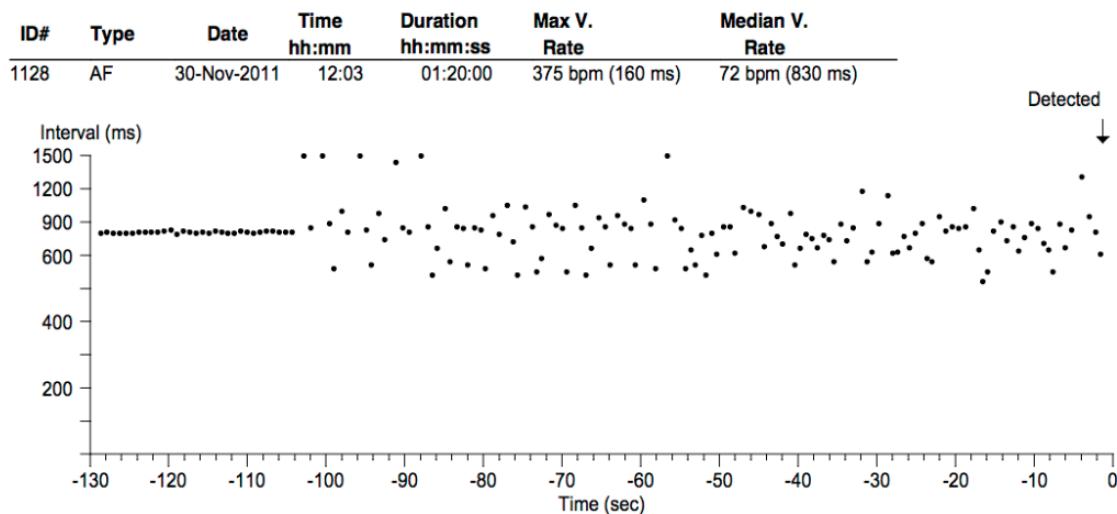


Рисунок 21. Данные с ИКМ (плот). Самопроизвольная трансформация синусового ритма в ФП.

У 53 пациентов (61%) из 3 группы пароксизмы ФП индуцировались триггерной активностью. Этим пациентам также была назначена ААТ на 6 недель, и абляция в раннем послеоперационном периоде не выполнялась. 57 (64%) пациентам в 4 группе, у которых пароксизмы ФП также индуцировались триггерной активностью, выполнялась повторная абляция (повторная изоляция устьев ЛВ, если триггером явилась предсердная

экстрасистолия или аблация предсердной тахикардии/трепетания предсердий, индуцирующие ФП). В таблице №6 представлено количество рецидивов по группам.

Таблица 6

Распространенность рецидивов по группам 3 и 4.

Параметр	Группа 3(n=88)	Группа 4(n=89)	p
самопроизвольная ФП, n(%)	35(40)	32(36)	0,7
трепетание предсердий, n(%)	12(13)	13(15)	0,8
предсердная экстрасистолия, тахикардия, n(%)	41(47)	44(49)	0,6

В этой группе пациентов среднее время ранней аблации и первого рецидива ФП после первой процедуры составило 21 ± 5 дней и 16 ± 4 дней соответственно. У 46 (80%) пациентов было выявлено отсутствие изоляции как минимум одной ЛВ, восстановление проведения по кавотрикуспидальному и митральному перешейкам выявилось у 9 (11%) и 12 (17%) пациентов соответственно. Восстановление проведения по крыше ЛП было у 5 (4%) пациентов. Продолжительность повторной процедуры в среднем составила 98 ± 16 минут и 13 ± 9 минут соответственно.

3.4 Осложнения после ранней повторной аблации.

После повторной аблации в раннем послеоперационном периоде только у одного (1,7%) из 57 пациентов, которым выполнялась ранняя повторная аблация, была выявлена подкожная гематома. Это осложнение было успешно разрешено.

Клинический пример №1: больной Т. 47 лет. Артериальная гипертензия II ст., риск 4. Пароксизмальная фибрилляция предсердий, тахиформа. ХСН 1. ФК II (NYHA). Перебои и приступообразное сердцебиение беспокоят в течение 3 лет. За это время регулярно принимал ритмонорм, кордарон, соталекс, верапамил – без существенного эффекта. Ухудшение состояния отмечается на протяжении последнего года, когда приступы стали практически ежедневными. С этого времени интенсивность и количество приступов прогрессивно увеличились до нескольких раз в месяц. Регулярно проходил обследования и лечение в стационарах кардиологического профиля.

На момент поступления - ФП в течение 2 дней. Данные клинического и инструментального исследований представлены в таблице №7.

Таблица 7

Данные клинического и инструментального видов исследования

параметр	до 1-й операции	повторная процедура
ЭКГ	ФП	синусовый ритм, частая ПЭ*
размер ЛП (см)	4.6x4.7	4.3x4.0
ФВ (%)	64	64
продолжительность процедуры (мин)	136	48
t рентгеноскопии (мин)	16	9

*ПЭ - предсердная эктопия.

Пациенту выполнена процедура радиочастотной изоляции устьев легочных вен едиными коллекторами с созданием линии по крыше левого предсердия и митральному перешейку (рисунок 22).

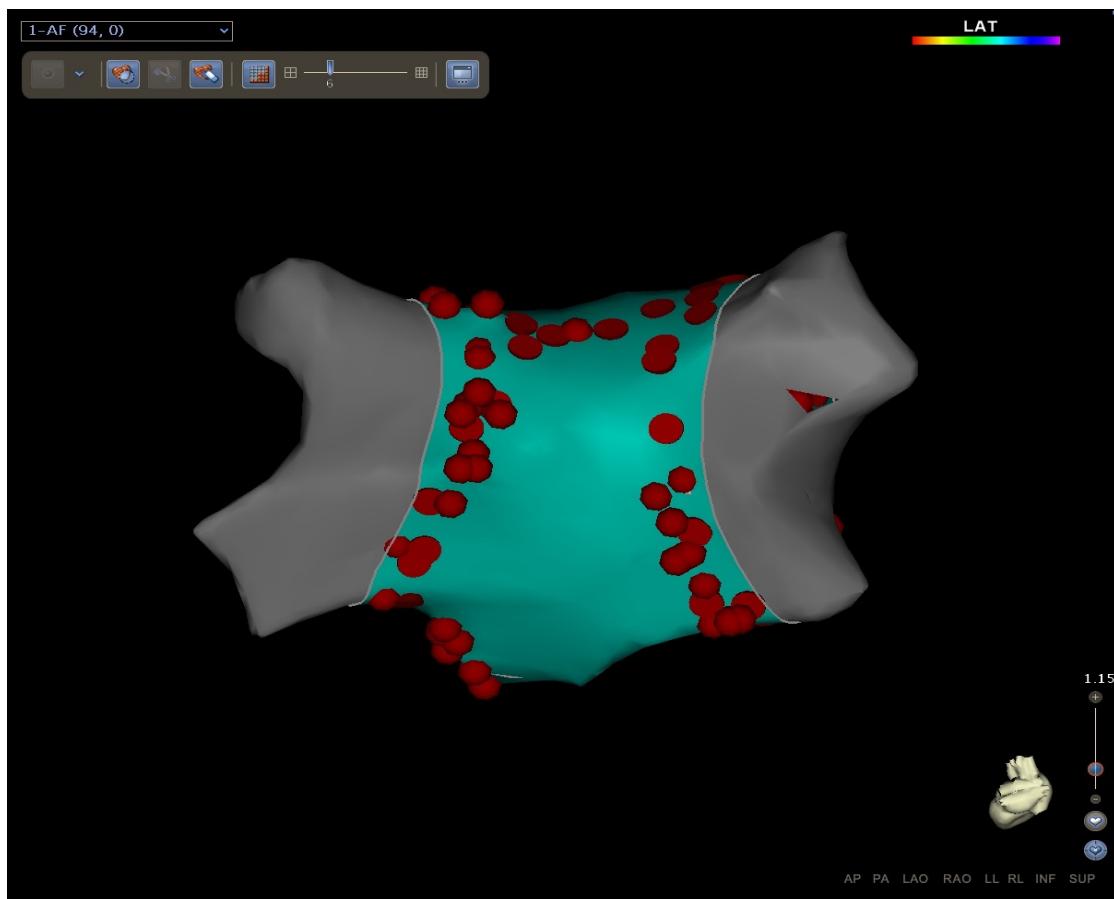


Рисунок 22. Реконструкция левого предсердия. Бордовыми точками обозначены места аблации.

Во время операции был достигнут блок стимуляции по митральному перешейку и крыше левого предсердия, а также двунаправленный блок стимуляции устьев легочных вен.

По истечении 2 месяцев после первичной операции пациент стал ощущать перебои в работе сердца. При последующем опросе ИКМ была выявлена частая предсердная экстрасистолия, которая запускала пароксизм ФП (рисунок 23,24).

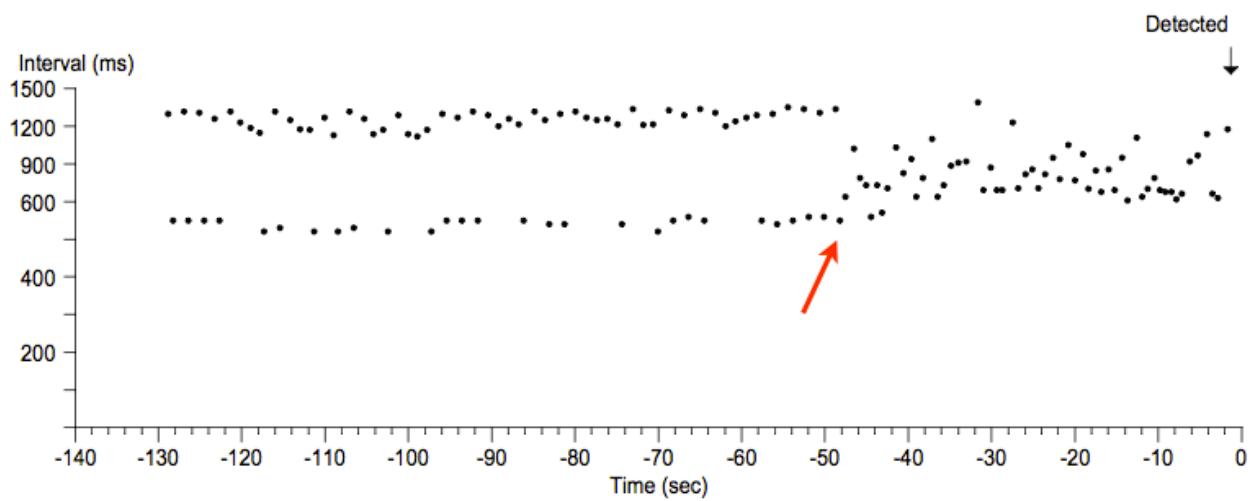


Рисунок 23. Две параллельные линии из точек свидетельствуют о частой предсердной экстрасистолии, стрелкой обозначен момент запуска ФП.



Рисунок 24. На ЭКГ предсердная экстрасистолия, бигеминия. Стрелкой обозначен момент запуска ФП.

Так как пациент входил в 4 группу, ему была выполнена ранняя повторная аблация, на которой был выявлен прорыв изоляции правой верхней легочной вены (рисунок 25).

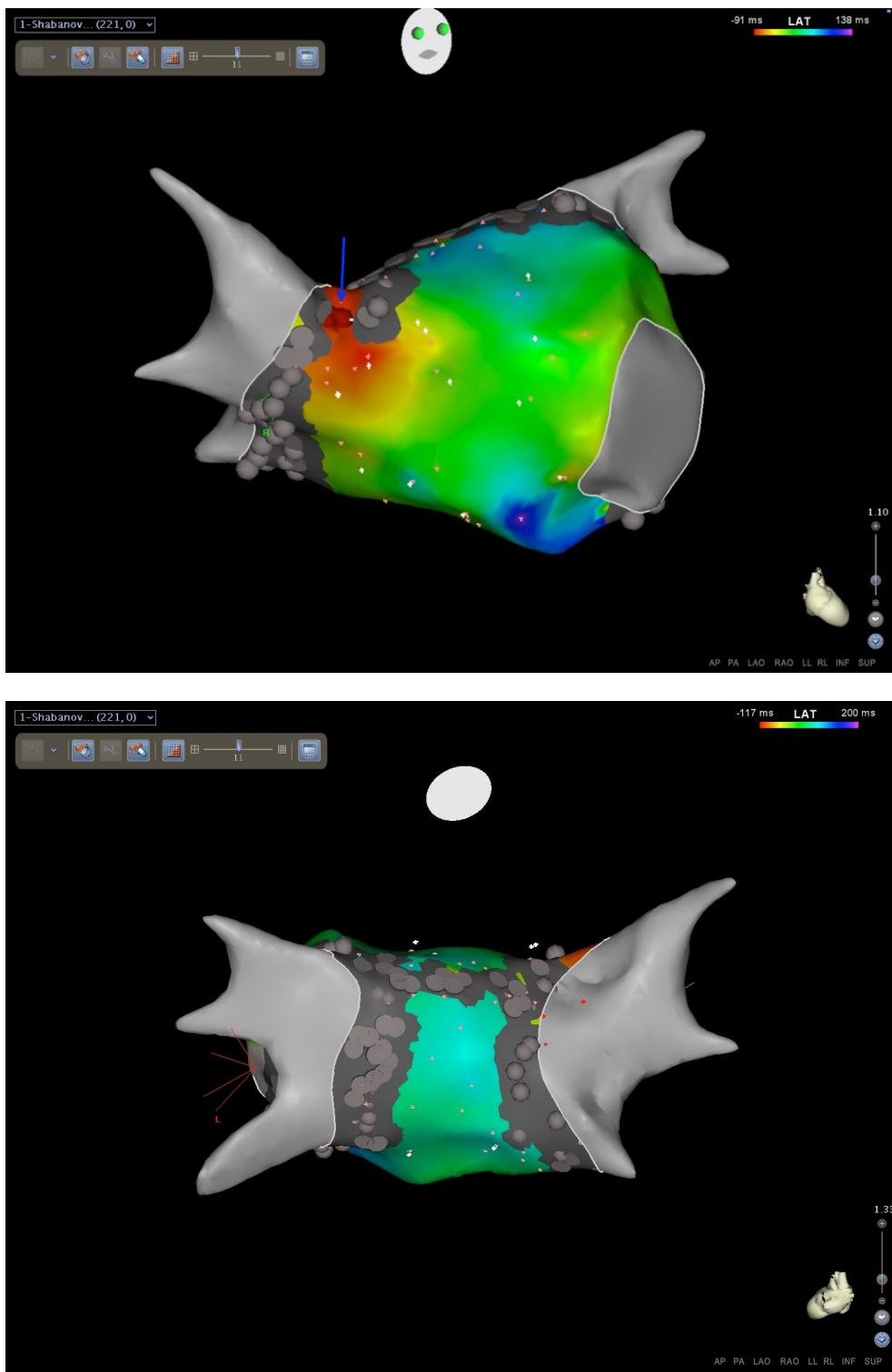


Рисунок 25. Стрелкой обозначено место прорыва эктопии (по переднему краю устья верхней правой легочной вены). Серым цветом обозначены места предыдущей аблации.

Последующая аблация в месте прорыва привела к исчезновению экстрасистолии (рисунок 26, 27).

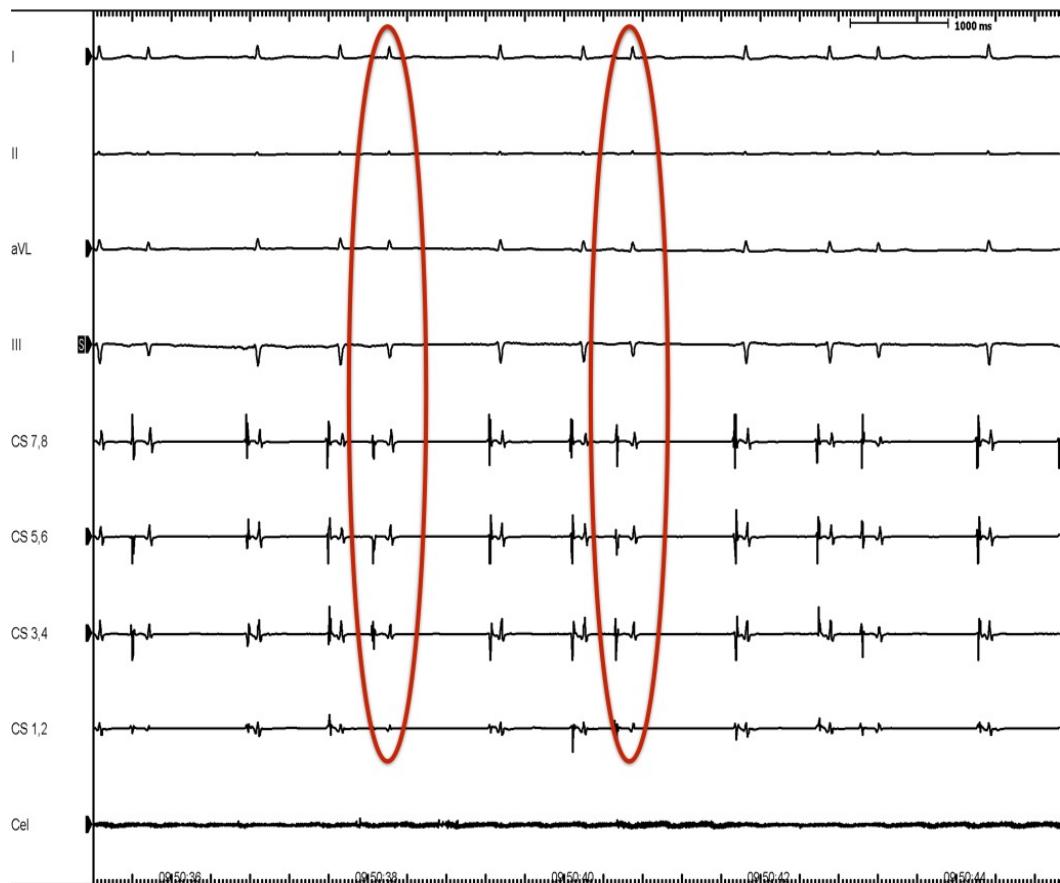


Рисунок 26. Фрагмент поверхностной и эндокардиальной ЭКГ с частой ПЭ (предсердная экстрасистолия) до аблации.

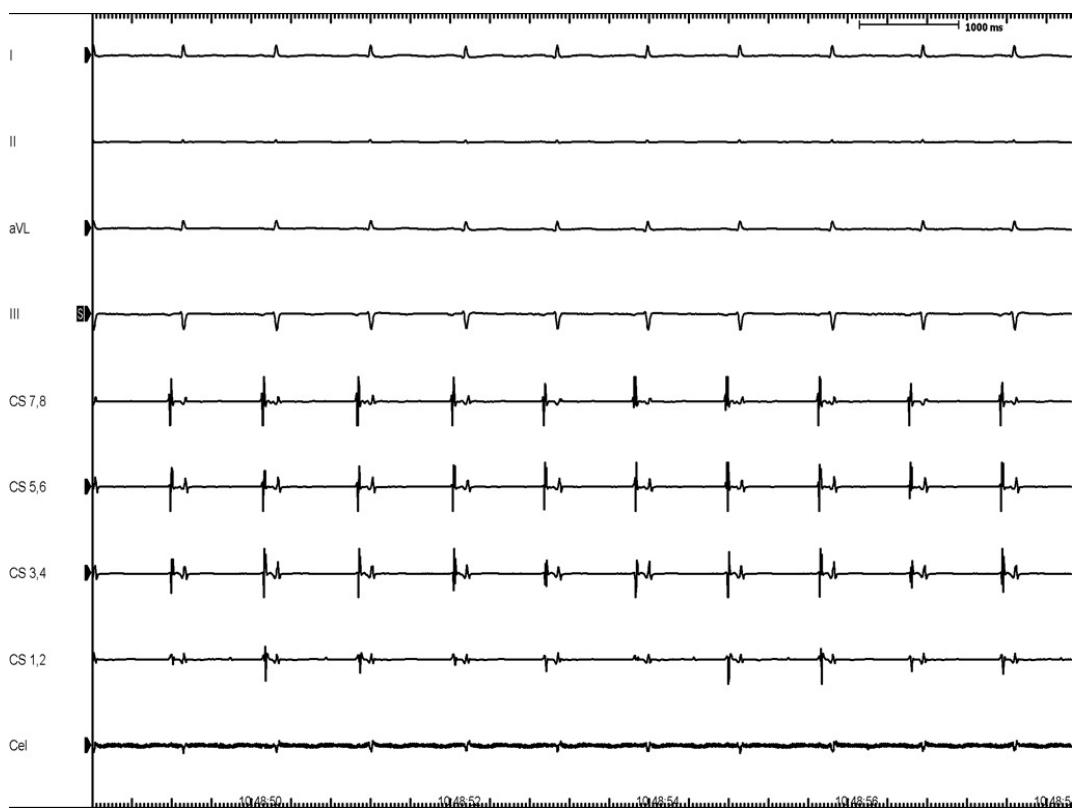


Рисунок 27. Фрагмент поверхностной и эндокардиальной ЭКГ с синусовым ритмом после аблации ПЭ.

После 12 месяцев наблюдения пациент не имел рецидивов ФП (рисунок 28).

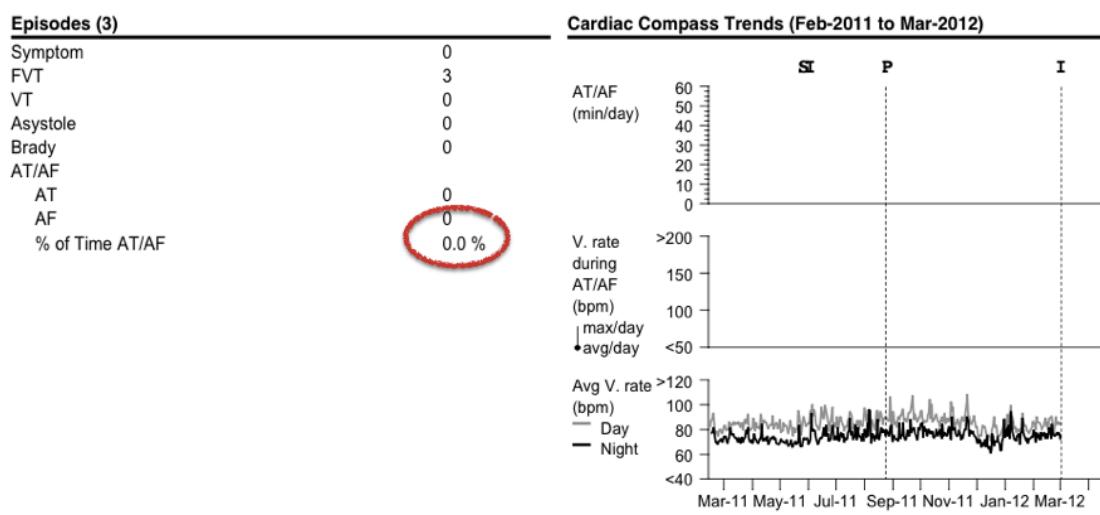


Рисунок 28. График процента ФП за год наблюдения.

Резюме.

По истечении 3-х месячного периода наблюдения из 89 пациентов 4 группы у 32 (36%) пациентов ФП возникала самопроизвольно, а у 57 пациентов этой группы провоцирующим фактором ФП была триггерная активность. Основным триггером в этой группе была предсердная экстрасистолия, и во всех этих случаях экстрасистолия была результатом прорыва линии изоляции устьев легочных вен. Аблация в области прорыва линии ликвидировала предсердную экстрасистолию. Трепетание предсердий также являлось триггерным механизмом индукции ФП, и в большинстве случаев оно было результатом прорыва абляционных линий. Учитывая эти данные, можно предположить, что выполнение ранней аблации приводит к раннему электрическому ремоделированию миокарда предсердий и соответственно к отсутствию рецидивов в отдаленном периоде.

ГЛАВА 4

Отдаленная эффективность катетерной абляции у пациентов с наличием и отсутствием ранних рецидивов.

4.1 Медикаментозная терапия.

Для профилактики тромбоэмбологических осложнений все пациенты получали до операции варфарин с целевым значением МНО от 2 до 3 и продолжали принимать его на протяжении, как минимум, трёх месяцев после процедуры. Дальнейший прием варфарина основывался на риске ТЭО (тромбоэмбологических осложнений) по CHADS-VASc Score. Как указывалось выше, только пациентам с внезапным началом ФП и пациентам контрольных групп назначалась антиаритмическая терапия, а именно: кордарон ($n = 53$; 29,12%), сotalол ($n = 32$; 17,5%) и пропанорм ($n = 35$; 19,23%) назначались всем пациентам в течение трёх месяцев после процедуры с целью обеспечения наилучших условий для обратного электрического ремоделирования. Схема последующего наблюдения включала осмотр через каждые три месяца после процедуры с оценкой клинического статуса пациента и с анализом полученных данных с ИКМ. В случае положительной динамики (отсутствие предсердных тахиаритмий) через три месяца после абляции производилась отмена антикоагулянтов и антиаритмических препаратов. Пациенты 3 и 4 группы, у которых не выполнялась ранняя повторная абляция, принимали только антиаритмическую терапию (пропанорм, кордарон, сotalол). Данные с устройства снимались каждый месяц в течение всего периода наблюдения.

Оценка свободы от ФП проводилась по методу Kaplan-Meier, согласно международным рекомендациям, по которым рецидив фибрилляции предсердий расценивался как любой приступ предсердной

тахиаритмии, продолжающейся более 30 секунд и возникший через 3 месяца после оперативного лечения [24].

4.2 Частота рецидивов ФП через 3 месяца после оперативного вмешательства.

По окончании 12-ти месячного периода наблюдения 120 (95%) из 129 пациентов 1 группы (отсутствие ранних рецидивов) не имели ФП (рисунок 29).

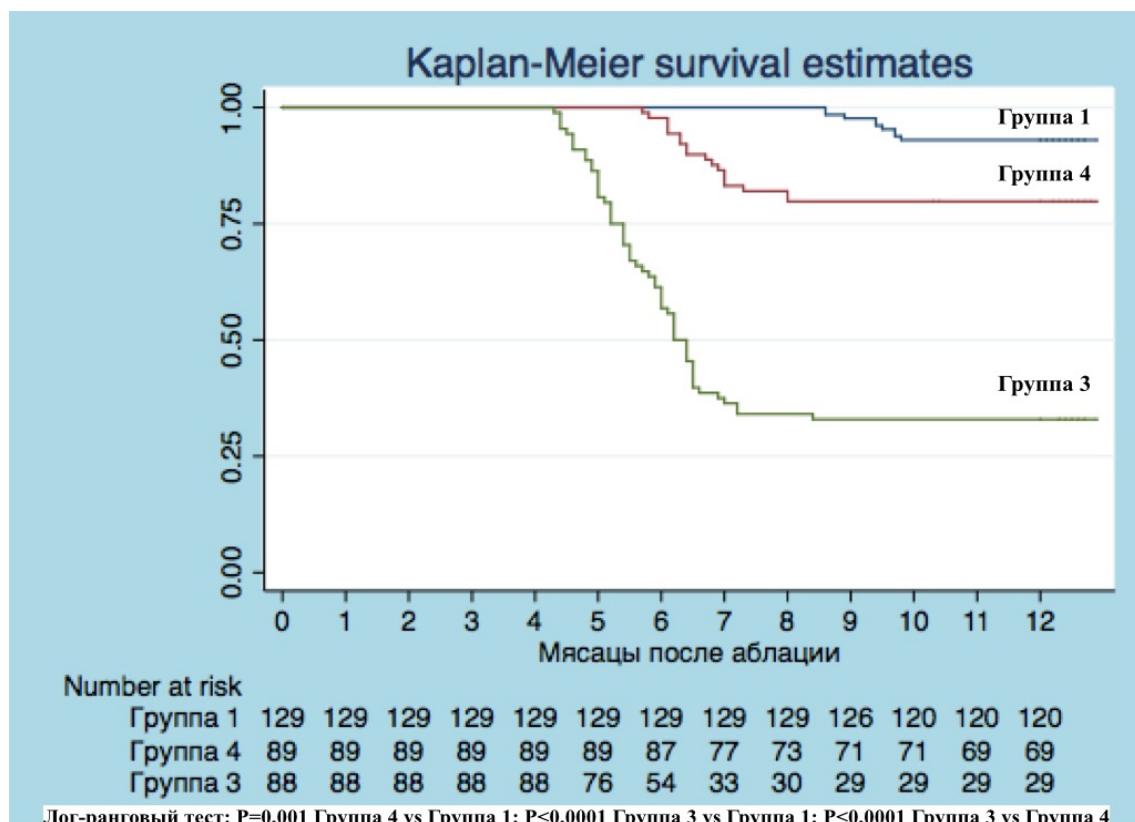


Рисунок 29. Частота поздних рецидивов ФП в группах с типированием ранних рецидивов (№3; 4) и в группе без ранних рецидивов (№1).

Среди 88 пациентов третьей группы только 29 (33%) пациентов были респондерами ($p<0,001$ в сравнении с 1 группой). В 4-й группе 71 (80%) из 89 пациентов были респондерами ($p=0,001$ в сравнении с 1 группой; $p<0,0001$ в сравнении с 3 группой).

В третьей группе 24 (69%) из 35 пациентов с внезапным началом ФП были респондерами, и только 6 (8%) из 53 пациентов с триггерным

началом ФП ($p<0.0001$ в сравнении с внезапным началом ФП) (рисунок 30).

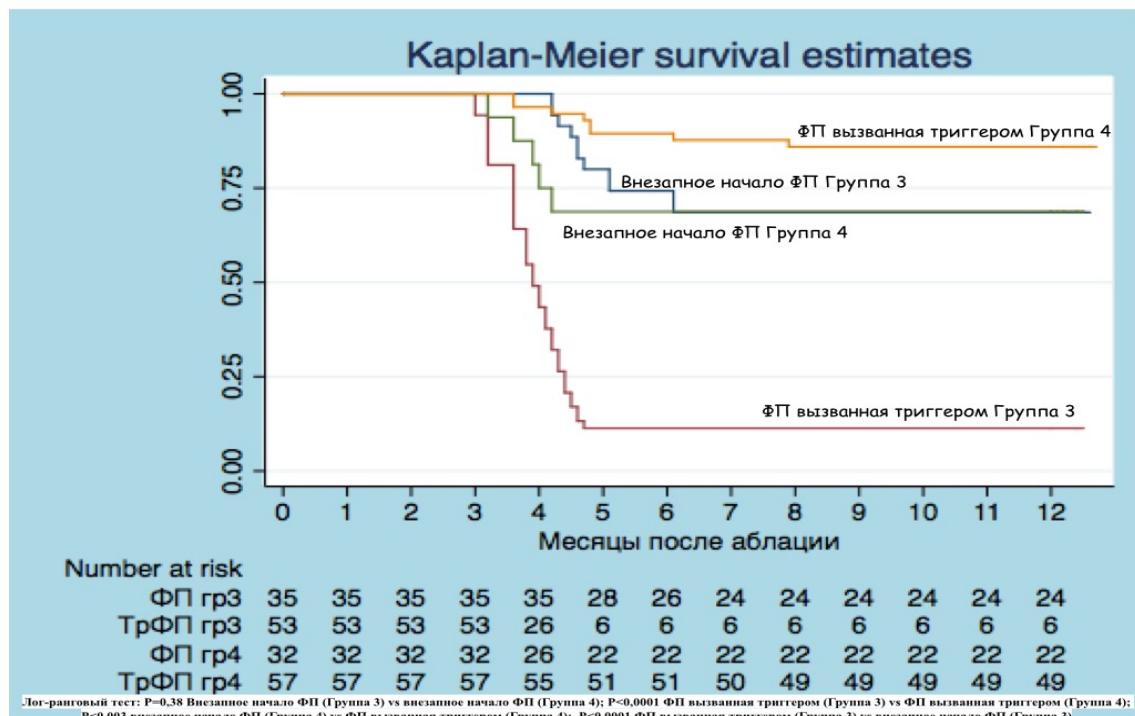


Рисунок 30. Частота поздних рецидивов у пациентов с внезапным началом ФП (группа 3; 4), ФП индуцированная триггером (группа 3; 4).

В 4 группе 22 (63%) из 32 пациентов с внезапным началом ФП были респондерами ($p=0.38$ в сравнении с внезапным началом ФП в 3 группе). Среди 57 пациентов с триггерной индукцией ФП 49 (89%) пациентов были респондерами ($p=0.003$ в сравнении с внезапным началом ФП; $p<0.0001$ в сравнении с триггерным началом ФП у пациентов 3 группы).

4.3 Повторные оперативные вмешательства через 3 месяца после первичной процедуры абляции («поздняя» повторная абляция).

Из 129 пациентов без ранних рецидивов (группа 1) только 5 (3%) пациентам потребовалось выполнение повторной абляции (рисунок 31). Среднее время до повторной абляции составило 267 ± 36 дней.

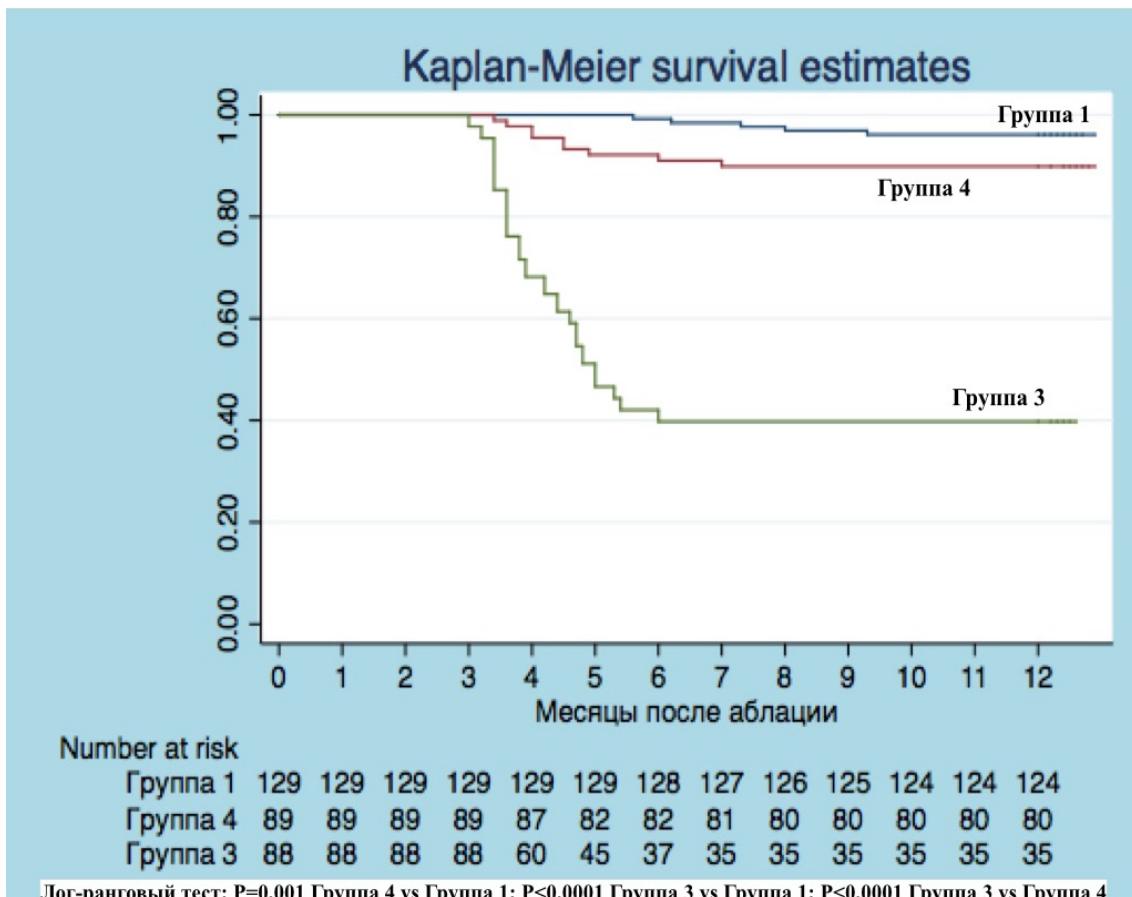


Рисунок 31. Дополнительные аблации в группах 1, 3 и 4.

В 3 группе 53 (61%) пациентам потребовалось выполнение повторного оперативного вмешательства ($p<0.001$ по сравнению с 1 группой). Среднее время до повторной аблации составило 158 ± 21 дней. Из них у 8 пациентов ФП возникало без пускового механизма, у 45 пациентов ФП запускалось после триггера (рисунок 32). Из этих 45 пациентов у 32 (71%) пациентов триггером была предсердная экстрасистолия, у 7 (15%) пациентов была предсердная тахикардия, и у оставшихся 6 (13%) триггером было трепетание предсердий. Среднее время до повторной аблации составило 158 ± 21 дней.

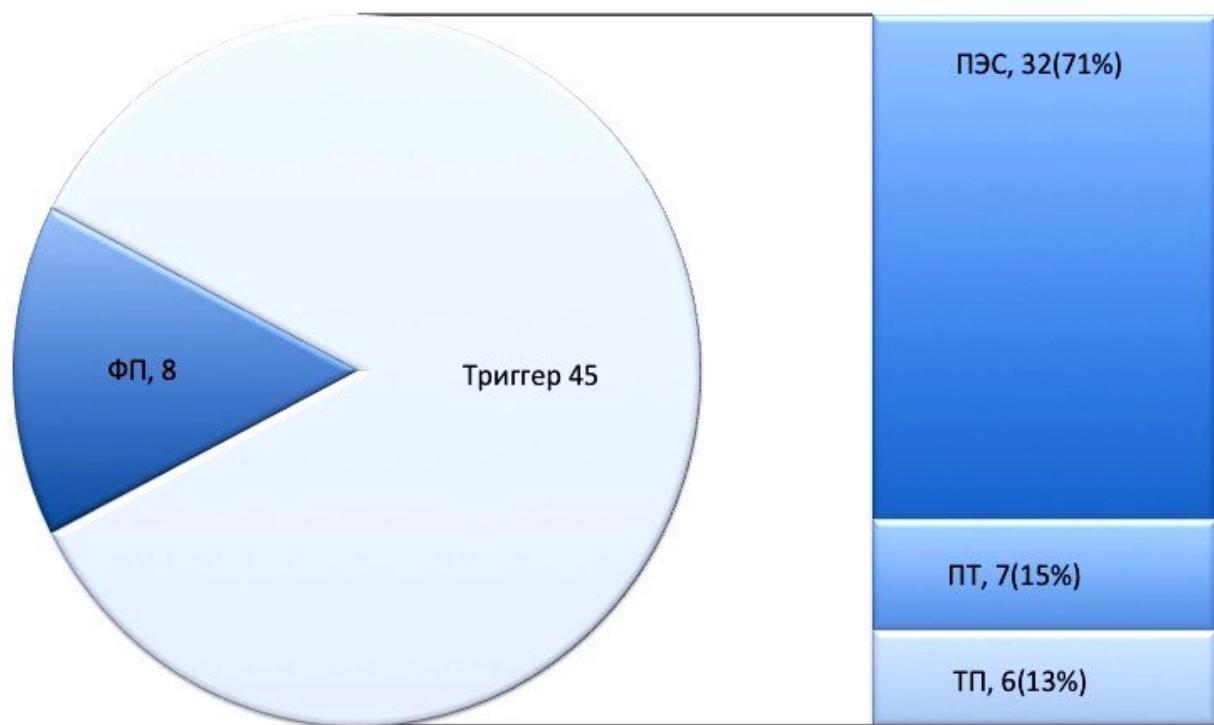


Рисунок 32. На диаграмме видно, что основным триггерным механизмом ФП была предсердная экстрасистолия ($p<0,001$; ПЭС по сравнению с ПТ/ТП; $p=0,001$ триггер по сравнению с ФП).

В 4-й группе 57 пациентам с триггерным началом ФП ранняя аблация выполнялась согласно дизайну исследования; 9 (11%) пациентам данной группы, с внезапным началом ФП, выполнялась поздняя повторная аблация (ранняя повторная аблация не выполнялась согласно дизайну исследования). Среднее время до повторной аблации составило 209 ± 29 дней ($p=0,001$ в сравнении с 1 группой; $p<0,0001$ в сравнении с 3 группой).

«Позднее» повторное вмешательство (повторная операция через 12 месяцев) было выполнено у 67 пациентов (рисунок 39). Из них у 46 (69%) пациентов повторное вмешательство было выполнено только по поводу рецидива ФП, у 16 (24%) пациентов повторная аблация была выполнена по поводу рецидива ФП и атипичного трепетания

предсердий, и у 5 (7%) пациентов повторное вмешательство выполнялось только по поводу атипичного трепетания предсердий.

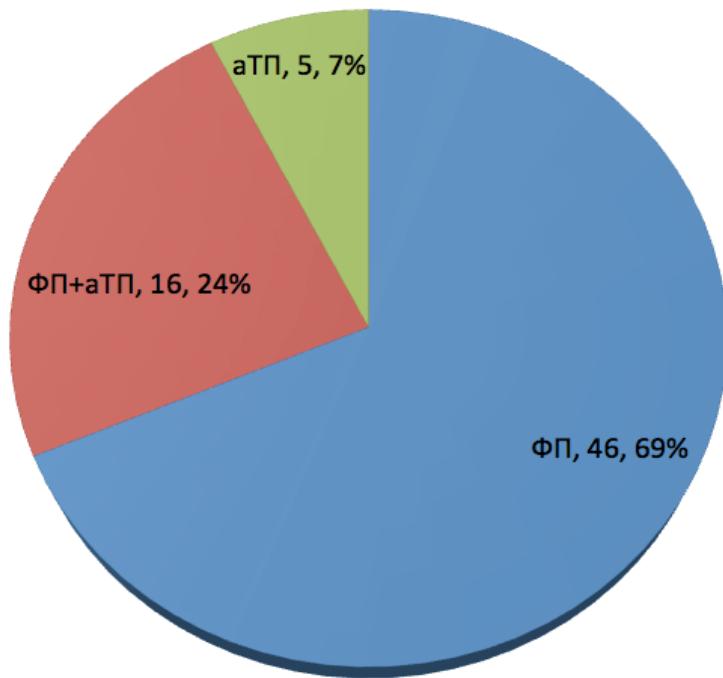


Рисунок 39. Поздние повторные вмешательства через 12 месяцев после процедуры. ФП - фибрилляция предсердий, аТП - атипичное трепетание. $p=0,001$ (ФП по сравнению с ФП + аТП).

У 17 пациентов с атипичным трепетанием предсердий рецидив аритмии был связан с восстановлением проведения по митральному перешейку, а у 5 пациентов - по крыше ЛП (рисунок 40). У 59 (92%) пациентов было выявлено отсутствие изоляции, как минимум, в одной ЛВ, восстановление по каво-трикуспидальному перешейку - у 8 (12%) пациентов. Среднее время продолжительности процедуры и рентгеноскопии составило 113 ± 21 минут и 16 ± 8 минут соответственно.

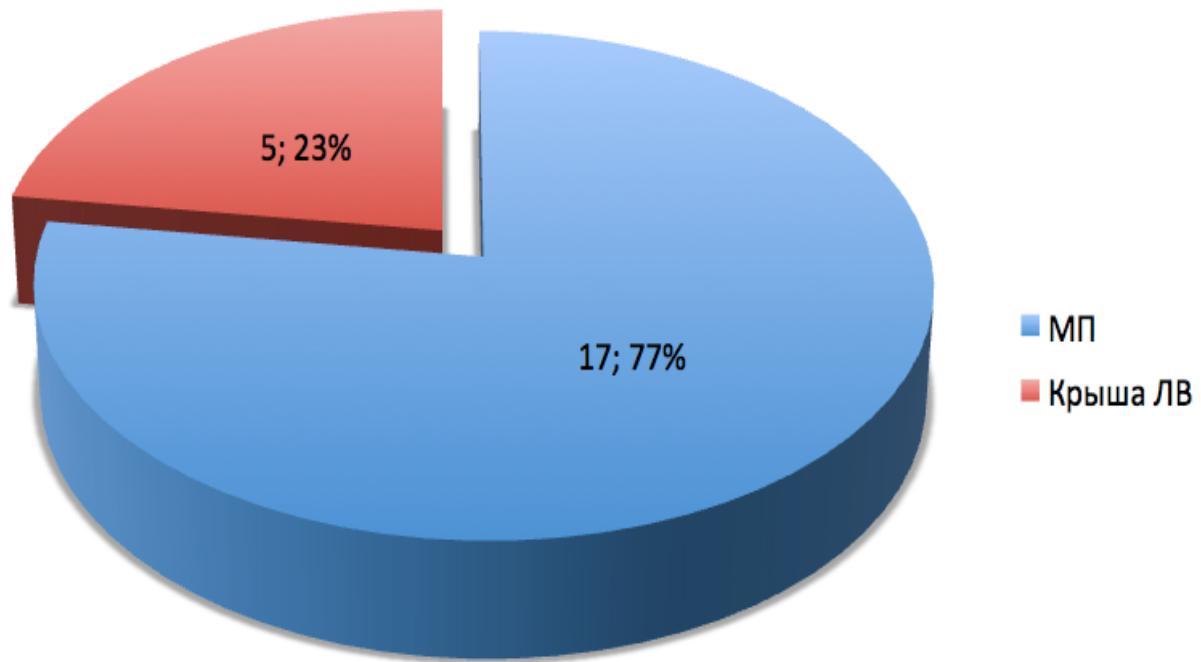


Рисунок 40. Рецидив аритмии, связанный с аТП. МП - митральный перешеек. $p=0,001$ (МП по сравнению с крышей ЛП).

Пациенты первой группы с «поздней» повторной аблацией не нуждались в последующих оперативных вмешательствах, так как они были респондерами. 38 (71%) из 53 пациентов 3 группы, которым были выполнены «поздние» повторные вмешательства, не нуждались в последующих оперативных вмешательствах, так как они были респондерами. В 4 группе 59 (90%) из 66 пациентов, которым выполнялось раннее или «позднее» повторное вмешательство, были респондерами ($p=0.009$ в сравнении с 3 группой, log-rank тест) (рисунок 41).

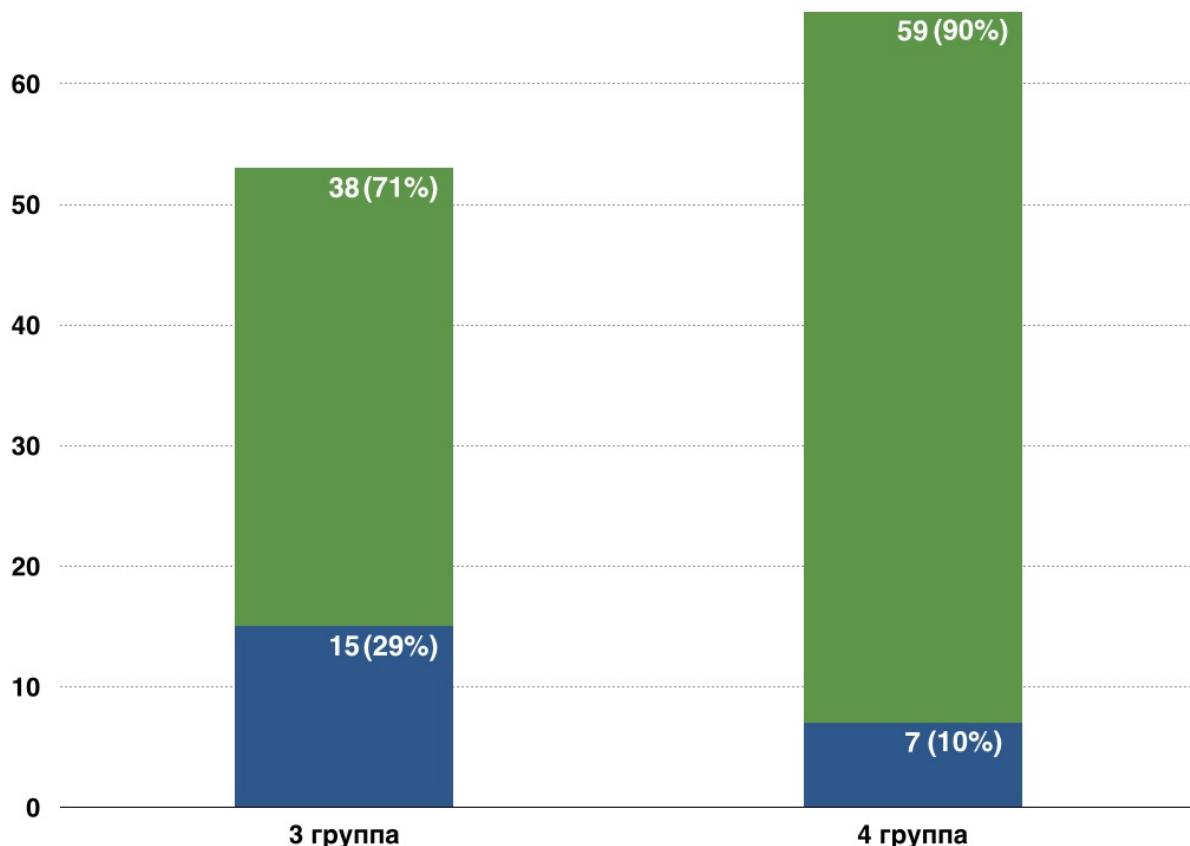


Рисунок 41. Количество респондеров 3 и 4 групп после повторной «поздней» абляции. $p<0,001$ (3 группа по сравнению с 4 группой)

В конечном итоге, по окончании 12-ти месячного наблюдения, после одной или более абляций, 125 (97%) из 129 пациентов 1 группы оказались респондерами (рисунок 42). Из 88 пациентов 3 группы только 67 (76%) пациентов были респондерами ($p<0,0001$ в сравнении с 1 группой). В 4 группе 78 (92%) из 89 пациентов были респондерами ($p=0,027$ в сравнении с 1 группой; $p=0,009$ в сравнении с 3 группой).

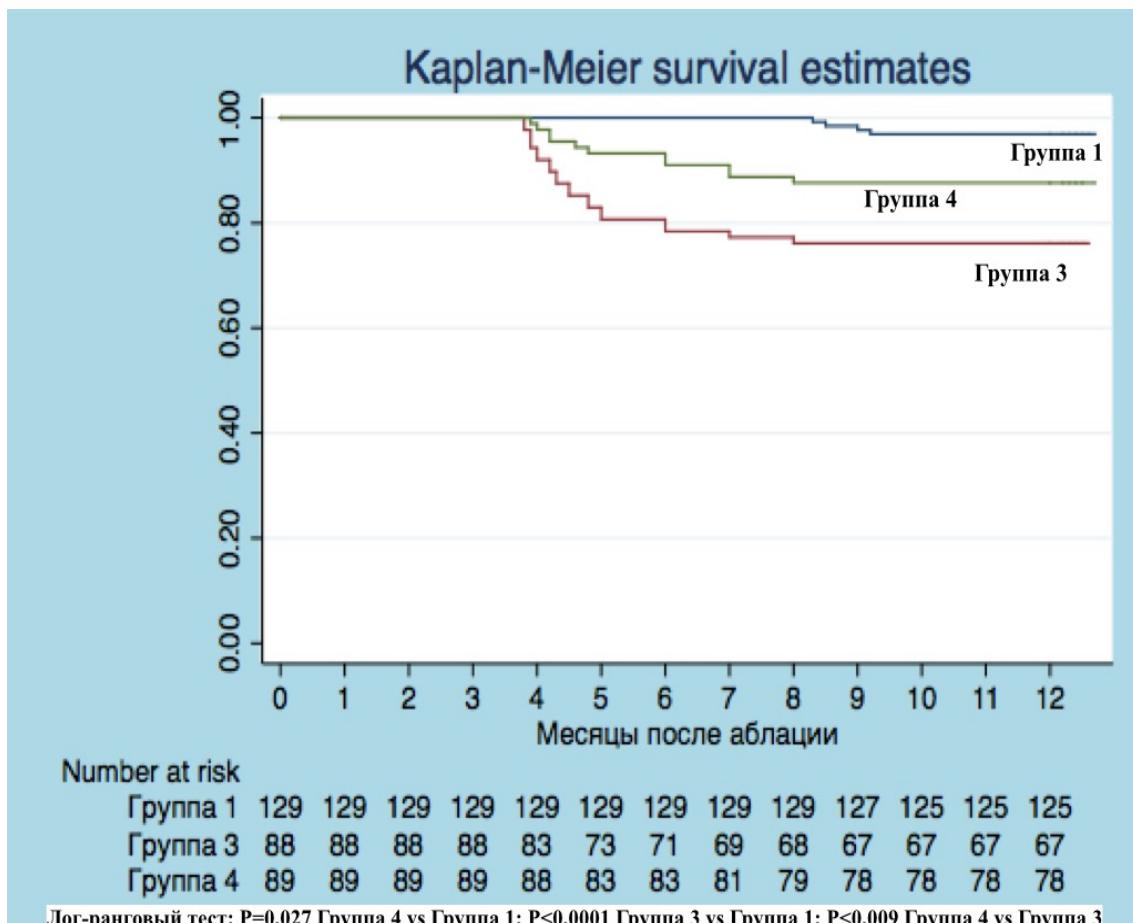


Рисунок 42. Частота рецидивов ФП у пациентов через 12 месяцев после повторной абляции.

Общее количество оперативных вмешательств в течении всего периода наблюдения.

Общее количество оперативных вмешательств в 4 и 3 группах значимо не отличалось (1.82 ± 0.5 по сравнению с 1.79 ± 0.7 , медиана [Q1:Q3] - 2.5 [1:3] по сравнению с 2.0 [1:2]; $p=0.28$).

Клинический пример №2: пациент, 54 года. Клинический диагноз: артериальная гипертензия II ст., риск 4. Пароксизмальная фибрилляция предсердий, тахиформа. ХСН. ФК II (NYHA). Приступы ФП беспокоят на протяжении 4 лет. Лечение получал нерегулярно. В течение этого времени принимал ритмонорм, кордарон, сotalекс, верапамил – без существенного эффекта. Кардиологом по месту жительства рекомендована антиаритмическая терапия пропанормом - без эффекта, в последующем - принимал конкор, сotalекс, на фоне приема препаратов - брадикардия. На фоне терапии кордароном - гипотиреоз. В динамике отмечает учащение приступов до ежедневных, увеличение продолжительности до 3-4 часов, приступы сопровождаются сжимающими болями в прекардиальной области; синусовый ритм восстанавливается на фоне плановой антиаритмической терапии.

Поступил в отделение для плановой радиочастотной аблации ФП. Пациенту была выполнена изоляция устьев легочных вен с линейными воздействиями в области крыши и митрального перешейка левого предсердия. При электрофизиологическом исследовании были достигнуты блок входа и выхода стимула легочных вен, а также двунаправленный блок стимуляции по крыше и по митральному перешейку левого предсердия.

По истечении трех недель после процедуры пациент стал ощущать перебои в работе сердца. При опросе ИКМ была выявлена предсердная тахикардия и ФП (рисунок 33). Так как пациент входил в группу пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде аблация триггера и ФП не выполнялась, тактика ведения была определена согласно дизайну исследования.

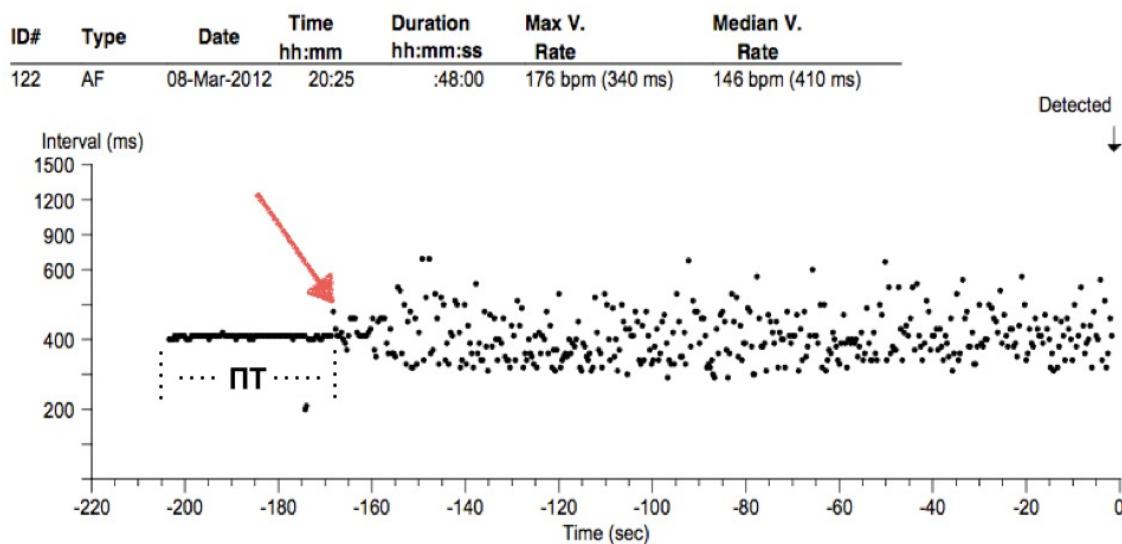


Рисунок 33. На рисунке красной стрелкой обозначен запуск ФП после ПТ.

По истечении «слепого» периода наблюдения у пациента был период «затишья» в течение одного месяца, когда он не чувствовал перебоев, однако к 6 месяцу наблюдения пациент стал заново ощущать перебои в работе сердца.

По истечении 7 месяцев после процедуры пациенту была выполнена повторная радиочастотная абляция. В отделении при записи ЭКГ у пациента была верифицирована предсердная тахикардия с ЧСС от 150 до 160 в мин (рисунок 34).

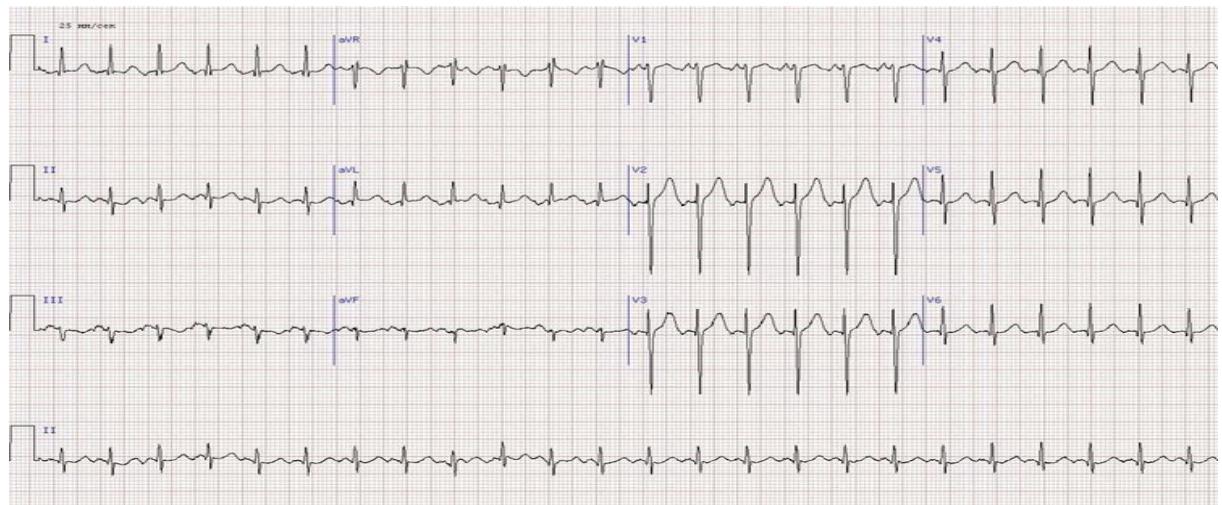


Рисунок 34. ЭКГ с предсердной тахикардией пациента.

При электрофизиологическом исследовании были выявлены низковольтажные области, соответствующие коллекторам устьев легочных вен, крыше левого предсердия и митральному перешейку (рисунок 35).

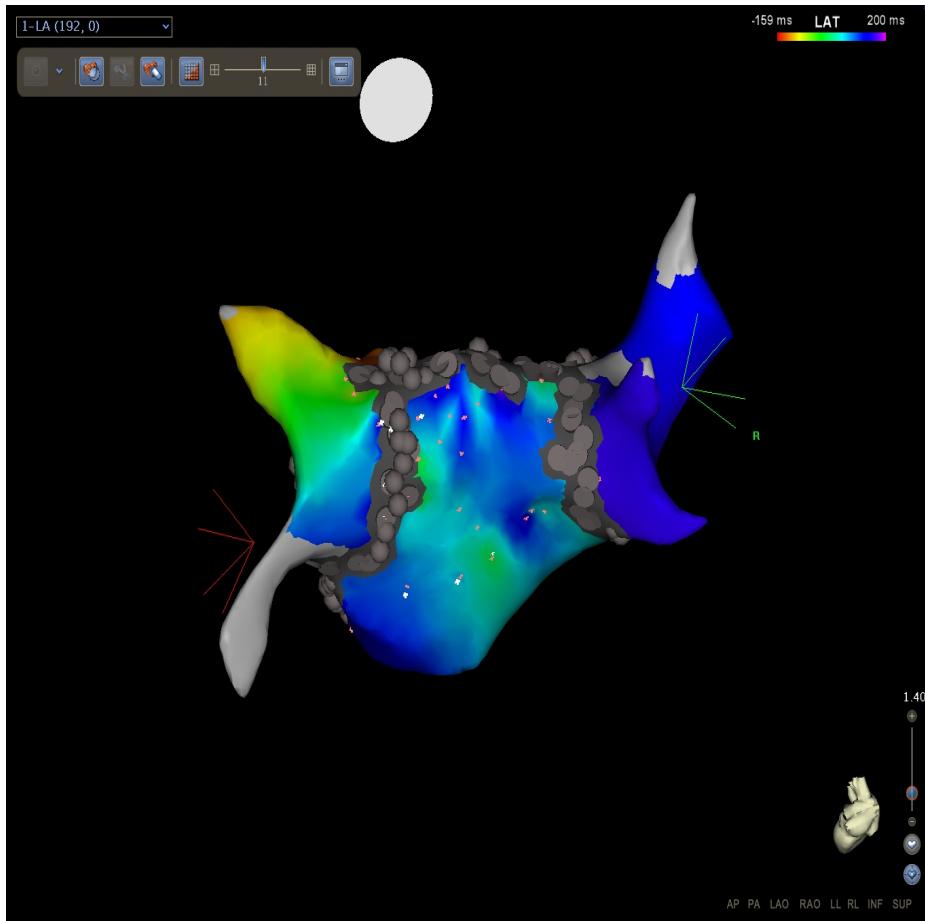


Рисунок 35. Электроанатомическая реконструкция левого предсердия. Серые точки обозначают низковольтажные области рубца (ранее выполненная аблация). На рисунке видны линии по крыше левого предсердия, по митральному перешейку и вокруг устьев легочных вен.

Также была подтверждена состоятельность линий по крыше и митральному перешейку левого предсердия. Однако при проверке изоляции устьев левых легочных вен был выявлен прорыв изоляции левой верхней легочной вены (рисунок 36).

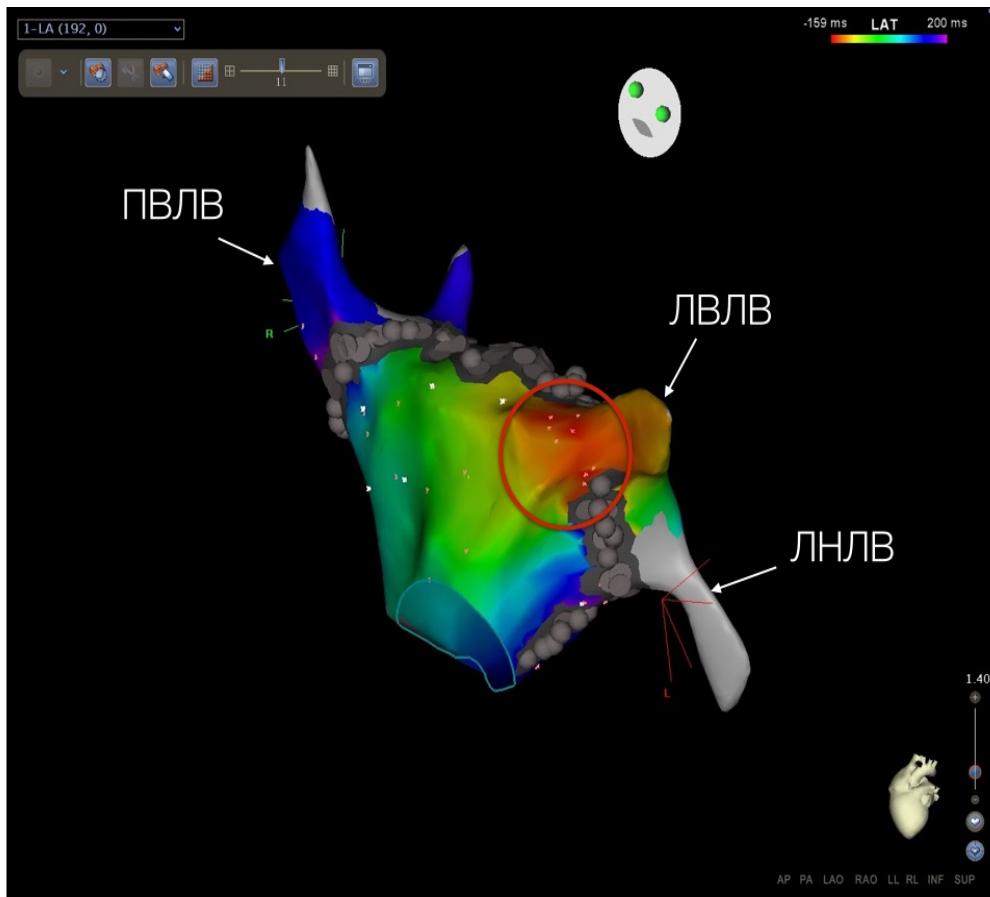


Рисунок 36. Реконструкция левого предсердия. Красным кругом обозначен прорыв изоляции левой верхней легочной вены. ЛВЛВ - левая верхняя легочная вена; ЛНЛВ - левая нижняя легочная вена; ПВЛВ - правая верхняя легочная вена.

Примечателен тот факт, что ввиду ранее выполненной аблации в левой верхней вене была фибрилляция, и из-за замедления проведения ФП на предсердия по ЭКГ создавалась картина предсердной тахикардии (рисунок 37 и 38). Последующая аблация в месте прорыва привела к изоляции вены и соответственно к купированию аритмии. В отдаленном периоде пациент не имел пароксизмов ФП.



Рисунок 37. На эндограмме с катетера Lasso, который находится в ЛВЛВ, видны хаотичные спайки активности (красные стрелки). В то время как на электроде в КС - упорядоченная ПТ с ЧСС 210-220 в мин (желтый круг).



Рисунок 38. После изоляции ЛВЛВ на катетере Lasso сохраняются многочисленные хаотичные спайки (красные стрелки), в то время как на электроде в КС фиксируется синусовый ритм (желтый круг).

Клинический пример №3: пациент, 55 лет. Клинический диагноз: артериальная гипертензия II ст., риск 4. Пароксизмальная фибрилляция-трепетание предсердий. ХСН. ФК II (NYHA). В 2012 году была выполнена изоляция устьев легочных вен с линейными воздействиями по поводу пароксизмальной фибрилляции предсердий. Через 2 месяца после операции стал ощущать сначала редкие нарушения ритма. В последующем пароксизмы учащались и стали носить постоянный характер. При опросе ИКМ выявлена ФП/ТП (рисунок 43).

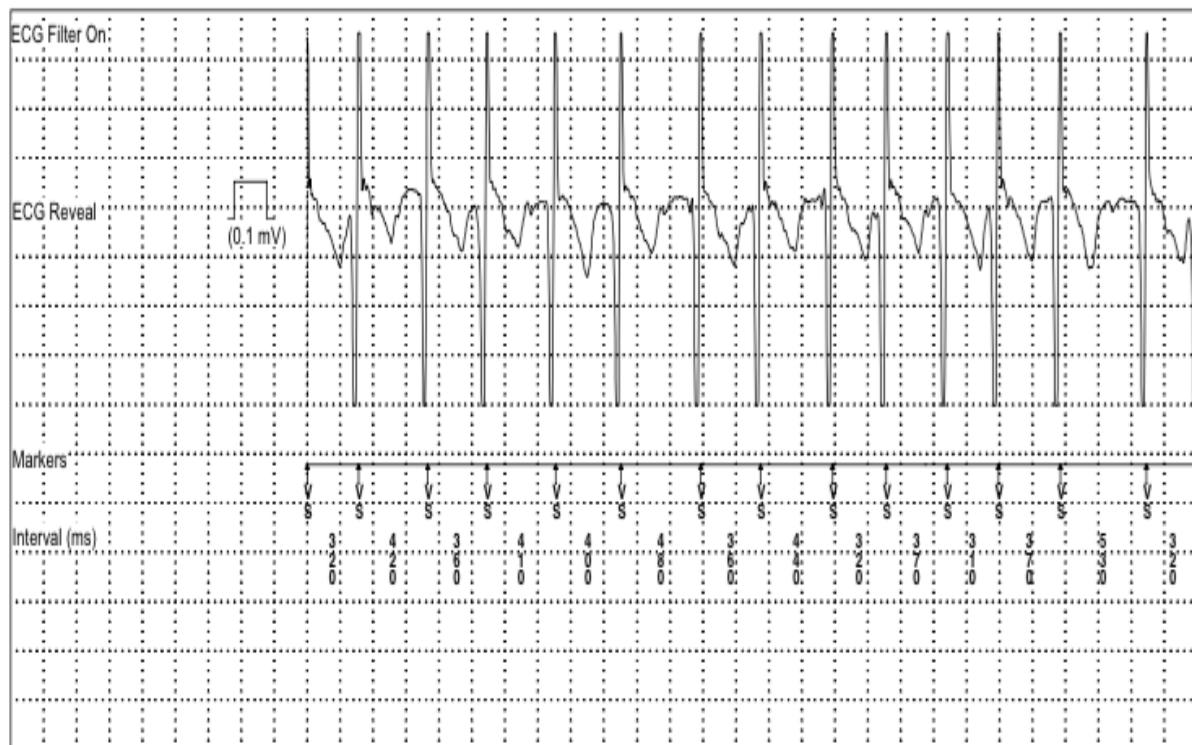


Рисунок 43. ЭКГ ТП, зафиксированное ИКМ.

Пациент входил в 3 группу и имел ранний рецидив ТП/ФП. Через 18 месяцев после первичной абляции пациенту было выполнено электрофизиологическое исследование с абляцией (рисунок 44).

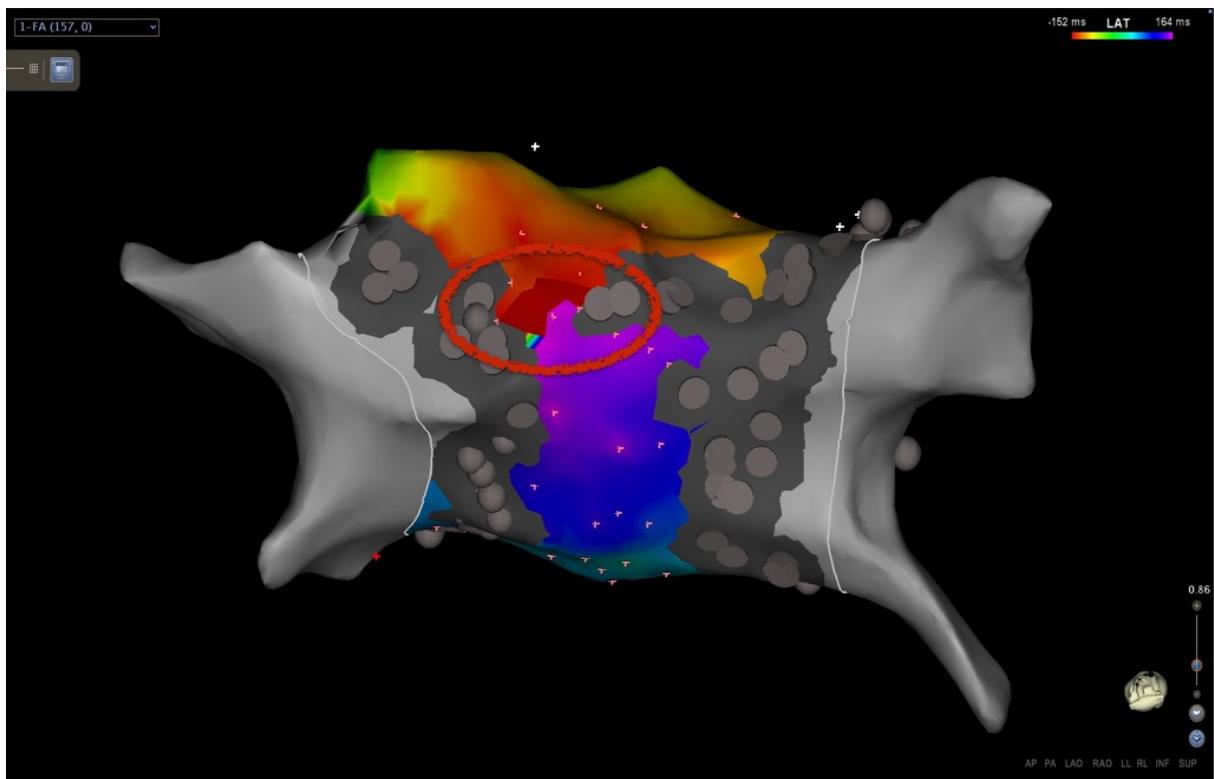


Рисунок 44. Анатомическая реконструкция левого предсердия. Серым цветом обозначены места прошлой абляции. Красным кругом обозначено место прорыва по крыше левого предсердия.

В дальнейшем была выполнена абляция по месту прорыва с последующим купированием трепетания (рисунок 45).

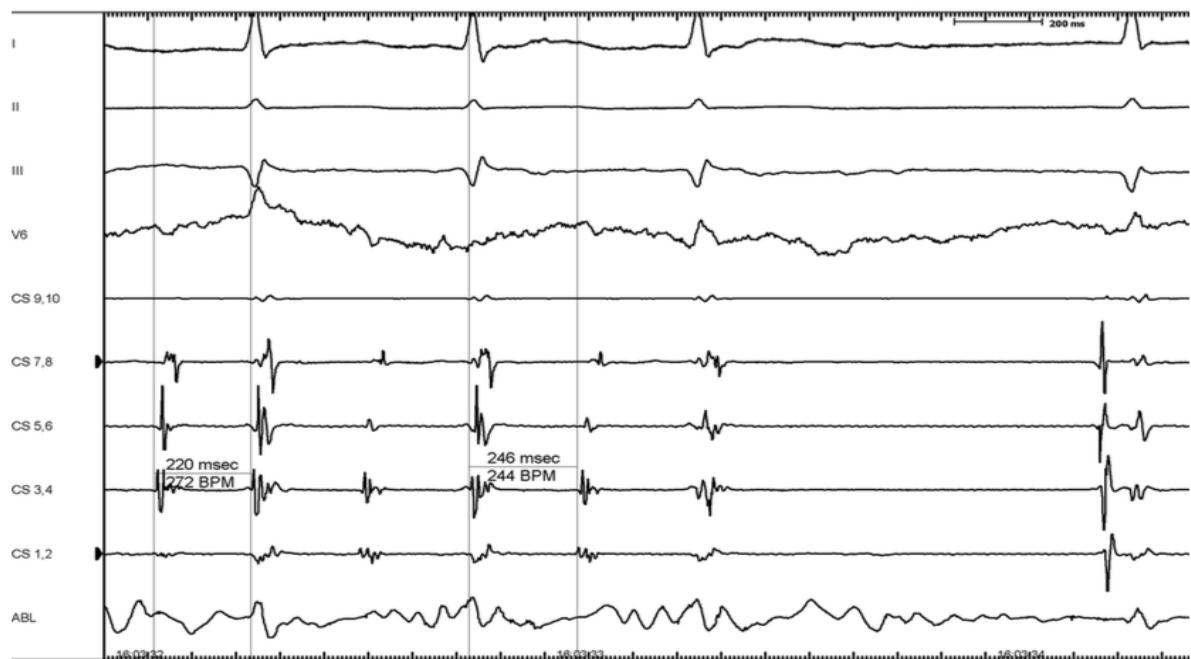


Рисунок 45. Фрагмент операционной ЭКГ с купированием левопредсердного трепетания.

После оперативного вмешательства за средний период наблюдения у пациента при опросе ИКМ сохранялись пароксизмы ФП, однако ТП не отмечалось. Учитывая данный случай, можно предположить, что аблация триггерного механизма в позднем периоде приводит к позднему ремоделированию миокарда и, как следствие, рецидиву ФП в отдаленном периоде (рисунок 46).

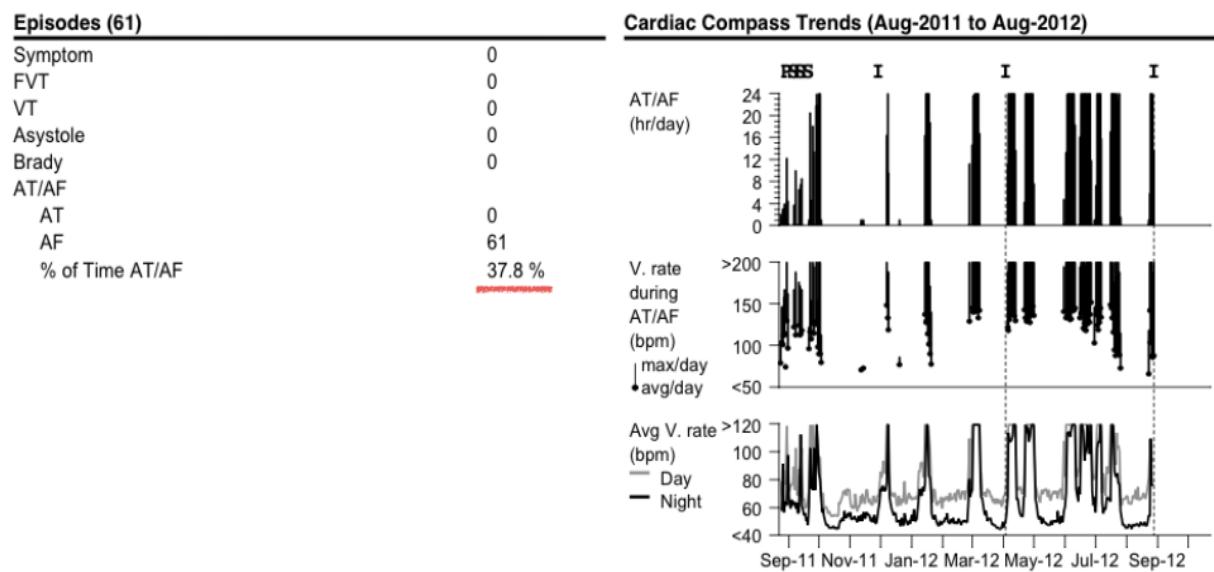


Рисунок 46. График процента ФП за промежуток времени. За средний период наблюдения у пациента было зафиксировано 37% ФП.

Резюме.

Полученные результаты показывают высокую эффективность ранней аблации триггерных механизмов ФП в течение длительного периода наблюдения. Однако пациенты, которые имели триггерную активность, но аблация в раннем послеоперационном периоде не выполнялась, имели значительно худшие результаты. Можно предположить, что аблация триггерных механизмов ФП в раннем периоде запускает процессы раннего ремоделирования миокарда.

В то же время пациенты со спонтанным началом ФП, которым ранняя абляция не выполнялась согласно дизайну исследования, имели сопоставимо высокие результаты в обеих группах. Эти данные подтверждают правильность консервативного подхода в ведении пациентов в течение 3 месяцев после катетерной абляции.

Кроме того, данное вмешательство связано с минимальным риском осложнений. Только у одного пациента (1,7%) возникла подкожная гематома в месте пункции. Это осложнение было успешно разрешено. Таким образом, радиочастотная абляция триггерных механизмов ФП в раннем послеоперационном периоде позволяет сохранить синусовый ритм у 80% пациентов в течение длительного периода наблюдения.

Обсуждение полученных результатов.

Основным выводом данного исследования является то, что у пациентов с рецидивами ФП после первой процедуры аблации, стратегия ведения послеоперационного периода, основанная на постоянном мониторинге с помощью ИКМ, увеличивает вероятность сохранения синусового ритма в отдаленном периоде наблюдения. У пациентов с рецидивами ФП, вызванными триггерной активностью, выполнение ранней повторной аблации в течение первых 3 месяцев после первичной процедуры, привело к отсутствию ФП/ТП/ПТ в 89% случаев в отдаленном периоде. Кроме того, у пациентов с ранними рецидивами ФП, не вызванными триггерной активностью, оптимальная ААТ является правильным выбором и обеспечивает сохранение синусового ритма в течение первого года наблюдения у 68 % пациентов.

В настоящее время ведение пациентов после ИЛВ сводится к тому, что в течение 3-х месяцев после процедуры пациентам с рецидивами не выполняется повторное вмешательство. Этот период принято называть «слепым периодом». Данное определение дано в консенсусе по ФП европейского общества кардиологов от 2007 года [24]. Во многих исследованиях высказывается мнение, что выполнять повторные вмешательства не имеет смысла, так как в предсердии после процедуры идет активная фаза воспаления. Однако мониторинг после ИЛВ в течение 3 месяцев показывает, что этот период достаточно вариабелен [59, 67]. И последние исследования, посвященные проблеме ранних рецидивов, доказывают это [53, 65, 116]. Поэтому практическое и рабочее определение этому периоду представляется достаточно ненадежным.

В своем исследовании O'Donnell с соавторами [74] оценивал рецидивы ФП в различные периоды времени в течение 3-х месяцев после процедуры ИЛВ, зафиксированных с помощью ЭКГ. Он показал, что в большинстве случаев по истечении этого периода происходит клиническое выздоровление и исчезновение рецидивов. И выводом данного

исследования было то, что не все рецидивы в раннем послеоперационном периоде приводят к поздним рецидивам. Также тактика ведения пациентов, основанная на медикаментозной терапии в данный период, более обоснованная. В последующем данные результаты были подтверждены многими исследованиями, после чего данный период стали называть «слепым» [24]. Однако нужно учитывать тот факт, что во всех этих исследованиях фиксация рецидивов происходила с помощью ЭКГ или 24-холтеровского монитора. И говорить о полной картине происходящего в этот период представляется сложным.

Наше исследование было направлено на выявление рецидивов с помощью непрерывного мониторинга, что помогало отслеживать как симптомные, так и асимптомные предсердные события. И важным для нас был не сам рецидив ФП, а именно пусковой механизм, запускающий ФП.

Во многих исследованиях частота встречаемости ранних рецидивов варьирует от 35% до 45% [59, 66, 76]. В своем исследовании Jiang с соавторами показал частоту ранних рецидивов до 52%. Вероятнее всего, это связано с тем, что они считали рецидивом любой эпизод предсердной тахикардии длительностью более 3 минут в течение месяца после первой процедуры аблации.

В исследованиях Joshi с соавторами показал, что до 54% рецидивов происходит в течение первых двух недель после ИЛВ. В связи с этим в последующем частота поздних рецидивов составила 65%. Данное исследование было основано на использовании устройства длительного мониторирования. Все эти исследования показывают, что встречаемость рецидивов в раннем послеоперационном периоде достаточно высока, и исключать их как последующие предикторы ФП нельзя.

Также в литературе нет однозначного ответа на то, что ранние рецидивы не являются предикторами возникновения поздних рецидивов. Одни исследования показывают, что до 60% пациентов с ранними рецидивами в отдаленном периоде не подвергались повторным вмешательствам [64, 109]. В то же время в своем исследовании Oral с соавторами показал, что лишь

30% с ранними рецидивами не имели в последующем рецидивов [76]. В исследовании Lellouche лишь 9% пациентов не имели поздних рецидивов [67]. Ни одно из этих исследований не оценивало предсердную тахикардию или трепетание как рецидив. Хотя в то же время встречаемость постаблационных предсердных аритмий составляет до 45%. В нашем исследовании к триггерным механизмам мы относили все предсердные тахикардии, включая экстрасистолию. Мы показали, что элиминация, в первую очередь, механизма индукции ФП приводит к отсутствию рецидивов ФП в отдаленном периоде. Так, по истечении 12 месяцев наблюдения только 29 (33%) пациентов из 89 в 3 группе имели положительный результат, в то время как в 4 группе, где выполнялась ранняя аблация, из 89 пациентов 71 (80%) пациент имели положительный отдаленный эффект.

Во всех этих исследованиях мониторирование после операции осуществлялось либо с помощью обычного ЭКГ, либо с помощью 24-часового холтеровского мониторирования с единственной лишь разницей в том, что одни выполняли контроль только сразу после операции, другие - в определенные периоды после операции. В нашем же исследовании мониторирование после операции осуществлялось непрерывно, и мы могли отследить все асимптомные рецидивы.

Эффективность первичной процедуры была значительно ниже, чем в других исследованиях. Данное различие может быть объяснено более точным мониторированием сердечного ритма с помощью ИКМ, что также приводило к выявлению асимптомных эпизодов ФП. В нашем исследовании мы классифицировали пациентов, ответивших на терапию (респондеров), как пациентов с процентом ФП $<0,5\%$ по данным ИКМ. Это определение достаточно условное, но основано на данных некоторых «предыдущих исследований» в области ФП и имплантируемых устройств. Предыдущие исследования использовали «пороговый интервал» в 5 минут

в отношении ежедневного процента возникновения ФП (AF-Burden; общее время ФП в течение одного дня) для оценки наличия или отсутствия клинически значимой ФП [20, 43, 48, 92]. Данное значение является и «техническим порогом», позволяющим устройству детектировать любой эпизод ФП, длящийся более чем 5 минут, исключая детектирование каких-либо артефактов, которые могут повлиять на распознавание коротких эпизодов [95]. Подобный подход использовался в исследовании G.L.Botto [16], в котором различались длительные эпизоды (>24 часов) и любые другие эпизоды ФП, дляющиеся более 5 минут в течение дня.

ИКМ, который мы использовали в этом исследовании, анализирует ЭКГ каждые две минуты и оценивает нерегулярность сердечного цикла в данном временном интервале. Следовательно, продолжительность каждого эпизода ФП является кратным 2 минутам. Ежедневная продолжительность ФП в течение 5 минут соответствует проценту ФП, равному 0,347%, и процент ФП, равный 0,5%, соответствует 7,2 минутам ФП в день. Эти два значения являются сопоставимыми. Исследование TRENDS [42] показало, что ежемесячное время ФП более чем 5,5 часов в день, может значительно увеличить риск инсульта. Это значение соответствует проценту ФП=0,764% в течение 1 месяца. Кроме того, при анализе результатов исследований CARE-HF [52] и IMPACT [54] данные о частоте ФП были получены от имплантированных устройств, и «пороговый интервал», равный 10 минутам, был введен для оценки продолжительности эпизодов. Этот «пороговый интервал» соответствует 0,694% ФП в день. В нашем исследовании процент ФП=0,5% сопоставим с «пороговым интервалом» предыдущих исследований, и данные нашего исследования находятся в среднем диапазоне для определения респондеров на терапию.

Все данные, полученные с помощью ИКМ, были проанализированы при строгих требованиях к имплантации, а именно, при амплитуде R-волны $\geq 0,4$ милливольт. В случае высокой чувствительности и наличия артефактов, их влияние на AF-burden было ниже, чем наш «пороговый

интервал», равный 0,5% [52]. Кроме того, исследование XPECT показало, что именно ИКМ является наиболее точным в измерении AF-burden [50].

Нет однозначного ответа и на вопрос, когда же выполнять раннюю аблацию? Лишь в одном исследовании оценивалось использование ранней аблации для оценки поздней эффективности [67]. В данном исследовании из 302 пациентов с перенесенной ИЛВ у 151 пациента были выявлены ранние рецидивы. 61 пациенту была выполнена ранняя аблация в течение первого месяца после операции, остальным 91 пациенту повторная аблация выполнялась по истечении, как минимум, 1 месяца. По истечении среднего периода наблюдения, 11 ± 11 месяцев, пациенты в группе с ранней аблацией имели меньшую частоту рецидивов (51% против 91%, $P < 0.0001$). Обращает на себя внимание то, что ранние аблации в этом исследовании выполнялись в течение 1 месяца. Некоторые исследователи считают этот период достаточно опасным для выполнения аблации [12]. В нашем исследовании среднее время ранней аблации и первого рецидива ФП после первой процедуры составило 21 ± 5 дней. Учитывая тот факт, что только у одного (1,7%) из 57 пациентов, которым выполнялась ранняя повторная аблация, была выявлена подкожная гематома, и это осложнение было успешно разрешено, можно считать метод достаточно безопасным.

Также в этом исследовании рецидивы не подразделялись на те или иные типы. К рецидивам относились все виды предсердных событий, возникающие в течение 1 месяца после аблации. К рецидивам относилась и ФП, и ТП/ПТ. В нашем исследовании пациентам с самопроизвольной индукцией ФП в раннем периоде аблация не выполнялась. В этой когорте пациентов мы придерживались общепризнанной тактики «слепого» периода. Из 67 (36%) пациентов, которые имели самопроизвольную ФП в раннем периоде по истечении 12 месяцев наблюдения, 46 (68%) пациентов не имели ФП в анамнезе. Остальным пациентам в последующем была выполнена повторная аблация. Поэтому мы считаем обоснованной тактику «слепого» периода для этой группы пациентов.

В своем исследовании Лелуш с соавторами [67] показали, что ранняя повторная абляция снижает вероятность дальнейших рецидивов ФП, но значительно увеличивает количество оперативных вмешательств на одного пациента. Согласно результатам нашего исследования, типирование рецидивов ФП и ранняя повторная абляция рецидивов ФП, вызванных триггерным механизмом, увеличивает отдаленную эффективность, однако общее количество оперативных вмешательств на одного пациента составляет такое же количество, как и при традиционном ведении пациентов с рецидивами ФП. Общее количество оперативных вмешательств в 4 и 3 группах значимо не отличалось (1.82 ± 0.5 по сравнению с 1.79 ± 0.7 , медиана [Q1:Q3] - 2.5 [1:3] по сравнению с 2.0 [1:2]; $p=0.28$).

Респондерами в нашем исследовании были пациенты с очень низким процентом ФП во время ежемесячного наблюдения. В подавляющем большинстве исследований стратегия мониторирования пациентов после катетерной абляции была основана на 24-72 часовом холтеровском мониторировании ЭКГ. Это также объясняет, почему число ранних рецидивов ФП (в течение первого месяца) в нашем исследовании было выше, чем в предыдущих исследованиях. Только несколько исследований, проведенных на небольшом количестве пациентов, использовали непрерывный мониторинг для определения влияния изоляции ЛВ на количество рецидивов ФП [48, 89, 90, 110]. Важным фактором в оценке эффективности оперативного вмешательства является использование адекватных методов мониторинга. Для этих целей мы использовали непрерывный мониторинг с помощью ИКМ для оценки эффективности оперативного вмешательства. Результаты данного исследования впервые продемонстрировали оптимальную стратегию ведения пациентов с рецидивами ФП в раннем послеоперационном периоде после изоляции ЛВ (повторное оперативное вмешательство или медикаментозная терапия) с помощью ИКМ.

Известно, что изоляция ЛВ используется для предотвращения триггерной активности. Определение пускового механизма рецидива ФП, таким образом, может дать важную информацию для определения правильной тактики ведения пациентов. Кроме того, выявление ПТ или ТП, индуцирующих ФП, также дает возможность планировать повторное вмешательство. Выявление «правильных» пациентов и планирование повторного оперативного вмешательства являются ключевыми моментами для увеличения отдаленной эффективности катетерной абляции.

В общей группе пациентов нашего исследования эффективность первичной процедуры изоляции ЛВ составила 42% в конце 3-х месячного периода наблюдения. Повторная процедура, основанная на данных ИКМ, увеличила эффективность до 89% у пациентов с триггерным началом ФП. У пациентов, которым не выполнялась повторная процедура в связи с отсутствием триггерного механизма запуска ФП, назначение ААП привело к сохранению синусового ритма у 63% пациентов в течение 12-ти месячного периода наблюдения. Ранняя повторная абляция минимизирует общее время ФП, что предотвращает ремоделирование предсердий и прогрессирование пароксизмальной в персистирующую или длительно-персистирующую форму ФП. Это является возможным объяснением тому, что выполнение ранней повторной абляции может быть приоритетной стратегией ведения пациентов с рецидивами ФП, вызванными триггерным механизмом.

Выполнение катетерной абляции показано симптоматичным пациентам, у которых ААТ является неэффективной [26, 40]. Однако ААТ может быть с успехом применена у «нереспондеров» после первой процедуры абляции, когда отсутствует пусковой механизм возникновения ФП.

Клиническое применение данных нашего исследования заключается в том, что тщательный и постоянный мониторинг рецидивов ФП увеличивает шансы на сохранение синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП после оперативного вмешательства независимо от симптомов.

Ограничения исследования.

Настоящее исследование было направлено на оптимизацию отбора пациентов для принятия оптимальной тактики ведения после первой неэффективной процедуры абляции. Мы выполняли изоляцию ЛВ и линейные воздействия всем пациентам и, таким образом, мы не можем исключить влияние данных методик оперативного вмешательства на эффективность процедуры.

Количество пациентов в рандомизированных группах было ограничено, и разница в исходах между нерандомизированными группами могла быть не только вследствие мониторинга пускового механизма ФП, но и вследствие ранней повторной абляции вне зависимости от мониторинга. В данном исследовании мы не использовали стандартное определение послеоперационных рецидивов ФП (пароксизм ФП/ПТ/ТП, длиющийся более 30 секунд) и, возможно, мы бы получили другие результаты. С другой стороны, ряд исследований продемонстрировал, что непрерывный мониторинг является более тщательным и информативным по сравнению с ЭКГ и ХМЭКГ [42, 82]. Кроме того, мы не назначали ААТ всем пациентам. Решение о назначении ААТ принималось индивидуально.

Выводы.

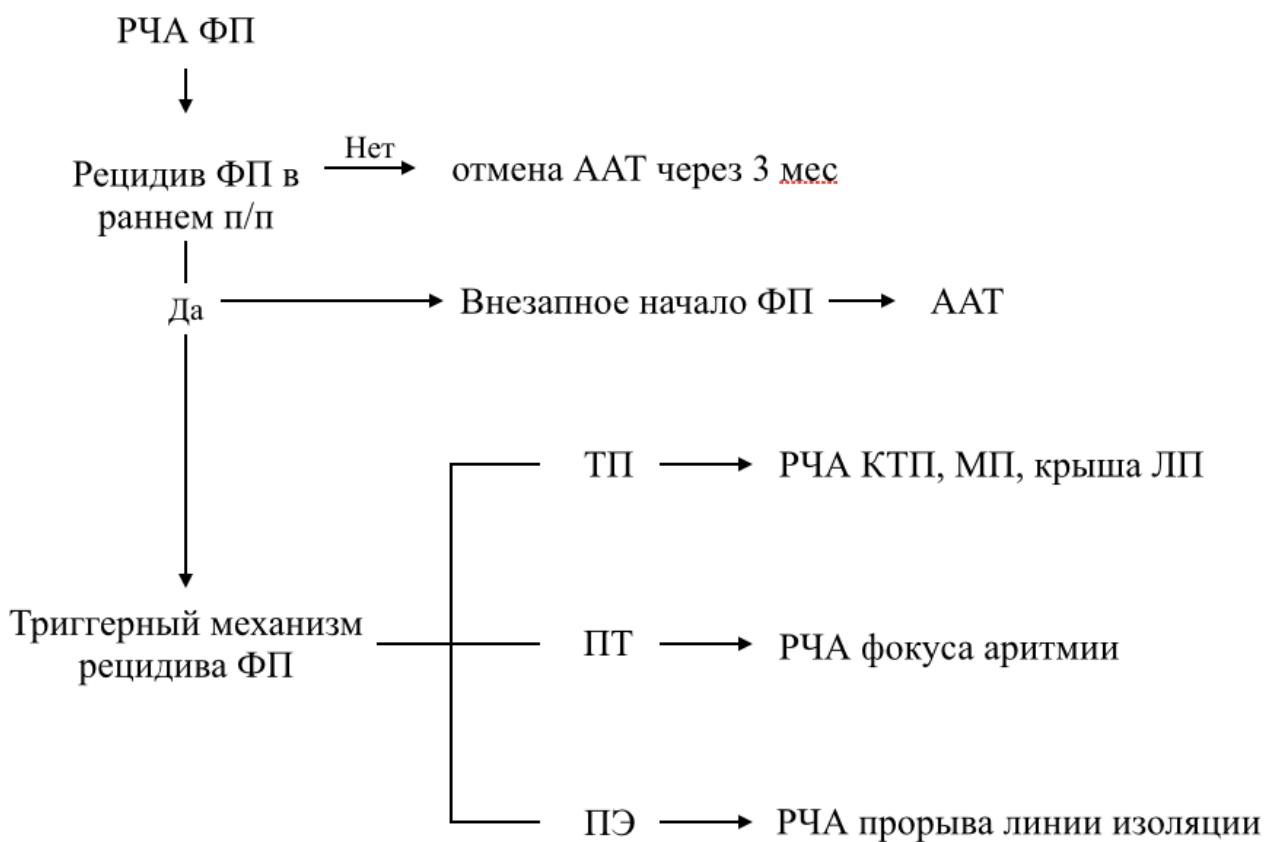
1. Непрерывное мониторирование позволяет выявлять различный спектр триггерных механизмов рецидивирования фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде (40% - спонтанное начало фибрилляции предсердий, 46% - предсердная экстрасистолия/тахиардия, 14% - трепетание предсердий).
2. Отсутствие рецидивов предсердных тахиаритмий в раннем послеоперационном периоде после изоляции легочных вен является предиктором сохранения синусового ритма у 95% пациентов.
3. Повторная аблация триггерного механизма индукции фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде позволяет сохранить синусовый ритм у 80% пациентов в отдаленном периоде наблюдения.
4. Отсутствие ранней повторной аблации триггерных механизмов индукции фибрилляции предсердий связана с наиболее низким процентом сохранения синусового ритма в отдаленном периоде и составляет 8% по сравнению с 89% пациентов с ранней повторной аблацией триггерных механизмов индукции фибрилляции предсердий.
5. Разработанный алгоритм доказал свою целесообразность в лечении пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде в зависимости от механизма индукции.
6. Выполнения ранней повторной аблации не увеличивает количество послеоперационных осложнений.

Практические рекомендации.

1. Пациентам целесообразно выполнение ранней повторной аблации предсердной экстрасистолии как пускового механизма фибрилляции предсердий.

2. Пациентам целесообразно выполнение ранней повторной аблации трепетания предсердий как пускового механизма фибрилляции предсердий.
3. Для своевременной и точной диагностики триггерных механизмов целесообразно использовать непрерывное мониторирование сердечного ритма.
4. У пациентов с внезапным началом фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде после первичной процедуры нецелесообразно выполнение ранней повторной аблации.

**Алгоритм ведения пациентов с рецидивами ФП в раннем
послеоперационном периоде.**



Список литературы.

1. Артеменко С.Н., Романов А.Б., Туров А.Н., et al. Сравнительная оценка радиочастотной остиальной, антравальной изоляции устьев легочных вен и абляции ганглионарных сплетений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии, 2012. №68: стр. 14-20.
2. Татарский Б.А. Бессимптомная форма фибрилляции предсердий. Сердечная недостаточность, 2001. №5: том 2.
3. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2006 №45: стр. 5–16.
4. Бокерия, Л.А., Ревишвили, А.Ш., Фибрилляция предсердий: новые подходы к интервенционному лечению. Вестник Российской академии медицинских наук, 2009. №1: стр. 4-9.
5. 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. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторирования. Вестник аритмологии, 2011. №70: стр. 5-11.
6. Лян Е.В., Яшин С.М., Клюквин А.С., et al. Ранний рецидив после катетерного лечения фибрилляции предсердий - как долго может длиться "слепой" период? Вестник аритмологии, 2009. № 57: стр. 57-62.
7. Оганов Р.Г., Бокерия Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии, 2010. №59: стр. 53-77.

8. Романов А.Б., Якубов А.А., Артёменко С.Н., et al. Продолжительность фибрилляции предсердий в первые три месяца после оперативного вмешательства как предиктор отдаленной эффективности радиочасотной аблации: данные непрерывного мониторирования сердечного ритма. Вестник аритмологии, 2013. № 71: стр. 49-54.
9. Allessie M., Ausma J., Schotten U., Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2002. 54(2): p. 230-46.
10. Allessie M.A., Boyden P.A., Camm A.J., et al., Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001. 103(5): p. 769-77.
11. Anderson K.P., Stinson E.B. Mason J.W., Surgical exclusion of focal paroxysmal atrial tachycardia. *Am J Cardiol*, 1982. 49(4): p. 869-74.
12. Andrade J.G., Khairy P., Verma A., et al., Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012. 35(1): p. 106-16.
13. Anguera I., Brugada J., Roba M., et al., Outcomes after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia. *Am J Cardiol*, 2001. 87(7): p. 886-90.
14. Arora R., Verheule S., Scott L., et al., Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*, 2003. 107(13): p. 1816-21.
15. Arya A., Hindricks G., Sommer P., et al., Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*, 2010. 12(2): p. 173-80.
16. Asirvatham S.J. Packer D.L., Managing atrial fibrillation: catheter ablation or antiarrhythmic therapy? *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2(6): p. 599-602.

17. Berenfeld O., Mandapati R., Dixit S., et al., Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000. 11(8): p. 869-79.
18. Bertaglia E., Stabile G., Senatore G., et al., Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005. 28(5): p. 366-71.
19. Bonnemeier H. Wiegand U.K., Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2003. 107(5): p. E41-1; author reply E41-1.
20. Botto G.L., Padeletti L., Santini M., et al., Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009. 20(3): p. 241-8.
21. Brignole M., Alboni P., Benditt D.G., et al., Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary. *Eur Heart J*, 2004. 25(22): p. 2054-72.
22. Brignole M., Vardas P., Hoffman E., et al., Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*, 2009. 11(5): p. 671-87.
23. Burashnikov A., Antzelevitch C., Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation*, 2003. 107(18): p. 2355-60.
24. Calkins H., Brugada J., Packer D.L., et al., HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation

of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 2007. 9(6): p. 335-79.

25. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., et al., Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2(4): p. 349-61.
26. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., et al., Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010. 31(19): p. 2369-429.
27. Cappato R., Calkins H., Chen S.A., et al., Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. 3(1): p. 32-8.
28. Chae S., Oral H., Good E., et al., Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(18): p. 1781-7.
29. Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Folsom A.R., et al., A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*, 2011. 107(1): p. 85-91.

30. Chang S.L., Tuan T.C., Tai C.T., et al., Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 2009. 103(1): p. 67-72.
31. Chen Y.C., Pan N.H., Cheng C.C., et al., Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009. 20(9): p. 1039-45.
32. Dobrev D., Friedrich A., Voigt N., et al., The G protein-gated potassium current $I(K,ACh)$ is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 2005. 112(24): p. 3697-706.
33. Dobrev D., Voigt N., Wehrens X.H., The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*, 2011. 89(4): p. 734-43.
34. Edgerton J.R., Mahoney C., Mack M.J., et al., Long-term monitoring after surgical ablation for atrial fibrillation: how much is enough? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011. 142(1): p. 162-5.
35. Ehrlich J.R., Cha T.J., Zhang L., et al., Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol*, 2003. 551(Pt 3): p. 801-13.
36. Eitel C., Husser D., Hindricks G., et al., Performance of an implantable automatic atrial fibrillation detection device: impact of software adjustments and relevance of manual episode analysis. *Europace*, 2011. 13(4): p. 480-5.
37. Everett T.H., Li H., Mangrum J.M., et al., Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 2000. 102(12): p. 1454-60.
38. Everett T.H., Wilson E.E., Verheule S., et al., Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a

- comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006. 291(6): p. H2911-23.
39. Fenelon G., Brugada P., Delayed effects of radiofrequency energy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1996. 19(4 Pt 1): p. 484-9.
 40. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., et al., ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 2006. 8(9): p. 651-745.
 41. Gerstenfeld E.P., Callans D.J., Dixit S., et al., Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation*, 2004. 110(11): p. 1351-7.
 42. Glotzer T.V., Daoud E.G., Wyse D.G., et al., The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2(5): p. 474-80.
 43. Glotzer T.V., Hellkamp A.S., Zimmerman J., et al., Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation*, 2003. 107(12): p. 1614-9.
 44. Gould P.A., Yiu M., McLean C., et al., Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006. 29(8): p. 821-9.

45. Haissaguerre M., Hocini M., Sanders P., et al., Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005. 16(11): p. 1138-47.
46. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., et al., Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998. 339(10): p. 659-66.
47. Haissaguerre M., Marcus F.I., Fischer B., et al., Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994. 5(9): p. 743-51.
48. Hanke T., Charitos E.I., Stierle U., et al., Twenty-four-hour holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation ablation therapy: up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device. *Circulation*, 2009. 120(11 Suppl): p. S177-84.
49. Hindricks G., Piorkowski C., Tanner H., et al., Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*, 2005. 112(3): p. 307-13.
50. Hindricks G., Pokushalov E., Urban L., et al., Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. 3(2): p. 141-7.
51. Hocini M., Ho S.Y., Kawara T., et al., Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*, 2002. 105(20): p. 2442-8.
52. Hoppe U.C., Casares J.M., Eiskjaer H., et al., Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation*, 2006. 114(1): p. 18-25.

53. Husser D., Adams V., Piorkowski C., et al., Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(8): p. 747-53.
54. Ip J., Waldo A.L., Lip G.Y., et al., Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: Rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort The IMPACT study. *Am Heart J*, 2009. 158(3): p. 364-370.e1.
55. Issac T.T., Dokainish H.Lakkis N.M., Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(21): p. 2021-8.
56. Jais P., Cauchemez B., Macle L., et al., Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 2008. 118(24): p. 2498-505.
57. Jais P., Haissaguerre M., Shah D.C., et al., A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, 1997. 95(3): p. 572-6.
58. Jalife J., Berenfeld O.Mansour M., Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2002. 54(2): p. 204-16.
59. Jiang H., Lu Z., Lei H., et al., Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease. *J Interv Card Electrophysiol*, 2006. 15(3): p. 157-63.
60. Kalifa J., Jalife J., Zaitsev A.V., et al., Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*, 2003. 108(6): p. 668-71.
61. Karch M.R., Zrenner B., Deisenhofer I., et al., Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized

comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation*, 2005. 111(22): p. 2875-80.

62. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al., Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2007. 9(11): p. 1006-23.
63. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., et al., Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace*, 2009. 11(7): p. 860-85.
64. Klemm H.U., Ventura R., Rostock T., et al., Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006. 17(2): p. 146-50.
65. Koyama T., Tada H., Sekiguchi Y., et al., Prevention of atrial fibrillation recurrence with corticosteroids after radiofrequency catheter ablation: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56(18): p. 1463-72.
66. Lee S.H., Tai C.T., Hsieh M.H., et al., Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2004. 10(3): p. 221-6.
67. Lellouche N., Jais P., Nault I., et al., Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008. 19(6): p. 599-605.
68. Lemola K., Ting M., Gupta P., et al., Effects of two different catheter ablation techniques on spectral characteristics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(2): p. 340-8.

69. Letsas K.P., Weber R., Burkle G., et al., Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace*, 2009. 11(2): p. 158-63.
70. Allessie M., Ausma J., Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2002. 54(2): p. 230-46.
71. Mandapati R., Skanes A., Chen J., et al., Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 2000. 101(2): p. 194-9.
72. Moe G.K., Rheinboldt W.C. Abildskov J.A., A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION. *Am Heart J*, 1964. 67: p. 200-20.
73. Nathan H., Eliakim M., The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*, 1966. 34(3): p. 412-22.
74. Nattel S., New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 2002. 415(6868): p. 219-26.
75. O'Donnell D., Furniss S.S., Dunuwille A., et al., Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2003. 91(1): p. 83-5.
76. Ogawa M., Zhou S., Tan A.Y., et al., What have we learned about the contribution of autonomic nervous system to human arrhythmia? *Heart Rhythm*, 2009. 6(8 Suppl): p. S8-11.
77. Oral H., Knight B.P., Ozaydin M., et al., Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(1): p. 100-4.
78. Oral H., Pappone C., Chugh A., et al., Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2006. 354(9): p. 934-41.

79. Oral H., Veerareddy S., Good E., et al., Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004. 15(8): p. 920-4.
80. Ouyang F., Tilz R., Chun J., et al., Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*, 2010. 122(23): p. 2368-77.
81. Page R.L., Clinical practice. Newly diagnosed atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2004. 351(23): p. 2408-16.
82. Pappone C., Augello G., Sala S., et al., A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(11): p. 2340-7.
83. Patten M., Maas R., Bauer P., et al., Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias--results of the SOPAT trial. *Eur Heart J*, 2004. 25(16): p. 1395-404.
84. Patten M., Maas R., Karim A., et al., Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006. 17(11): p. 1216-20.
85. Patterson E., Jackman W.M., Beckman K.J., et al., Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007. 18(10): p. 1067-75.
86. Patterson E., Po S.S., Scherlag B.J., et al., Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*, 2005. 2(6): p. 624-31.
87. Perez-Lugones A., McMahon J.T., Ratliff N.B., et al., Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003. 14(8): p. 803-9.

88. Po S.S., Scherlag B.J., Yamanashi W.S., et al., Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm*, 2006. 3(2): p. 201-8.
89. Pokushalov E., Romanov A., Artyomenko S., et al., Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010. 33(10): p. 1231-8.
90. Pokushalov E., Romanov A., Artyomenko S., et al., Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace*, 2010. 12(3): p. 342-6.
91. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., et al., Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: 1-year follow-up through continuous subcutaneous monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011. 22(4): p. 369-75.
92. Pokushalov E., Turov A., Shugayev P., et al., Catheter ablation of left atrial ganglionated plexi for atrial fibrillation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2008. 16(3): p. 194-201.
93. Pollak W.M., Simmons J.D., Interian A., Jr., et al., Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001. 24(4 Pt 1): p. 424-9.
94. Pontoppidan J., Nielsen J.C., Poulsen S.H., et al., Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation after pulmonary vein ablation and the impact on quality of life. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. 32(6): p. 717-26.
95. Quirino G., Giammaria M., Corbucci G., et al., Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. 32(1): p. 91-8.
96. Ricci R.P., Quesada A., Almendral J., et al., Dual-chamber implantable cardioverter defibrillators reduce clinical adverse events related to atrial fibrillation when compared with single-chamber defibrillators: a subanalysis of the DATAS trial. *Europace*, 2009. 11(5): p. 587-93.

97. Sager P.T., Widerhorn J., Petersen R., et al., Prospective evaluation of parenteral magnesium sulfate in the treatment of patients with reentrant AV supraventricular tachycardia. *Am Heart J*, 1990. 119(2 Pt 1): p. 308-16.
98. Salerno D.M., Anderson B., Sharkey P.J., et al., Intravenous verapamil for treatment of multifocal atrial tachycardia with and without calcium pretreatment. *Ann Intern Med*, 1987. 107(5): p. 623-8.
99. Savelieva I., Camm J., Update on atrial fibrillation: part I. *Clin Cardiol*, 2008. 31(2): p. 55-62.
100. Sawhney N., Anousheh R., Chen W., et al., Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. 3(3): p. 243-8.
101. Scherlag B.J., Yamanashi W., Patel U., et al., Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(11): p. 1878-86.
102. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., et al., Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*, 2011. 91(1): p. 265-325.
103. Senatore G., Stabile G., Bertaglia E., et al., Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(6): p. 873-6.
104. Shiroshita-Takeshita A., Brundel B.J., Nattel S., Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol*, 2005. 13(3): p. 181-93.

105. Skanes A.C., Mandapati R., Berenfeld O., et al., Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 1998. 98(12): p. 1236-48.
106. Stabile G., Bertaglia E., Senatore G., et al., Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*, 2006. 27(2): p. 216-21.
107. Thomas M.C., Dublin S., Kaplan R.C., et al., Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens*, 2008. 21(10): p. 1111-6.
108. Vaitkevicius R., Saburkina I., Rysevaite K., et al., Nerve supply of the human pulmonary veins: an anatomical study. *Heart Rhythm*, 2009. 6(2): p. 221-8.
109. Vasamreddy C.R., Dalal D., Dong J., et al., Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006. 17(2): p. 134-9.
110. Vasamreddy C.R., Lickfett L., Jayam V.K., et al., Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004. 15(6): p. 692-7.
111. Veasey R.A., Silberbauer J., Schilling R.J., et al., The evaluation of pulmonary vein isolation and wide-area left atrial ablation to treat atrial fibrillation in patients with implanted permanent pacemakers: the Previously Paced Pulmonary Vein Isolation Study. *Heart*, 2010. 96(13): p. 1037-42.
112. Wakili R., Voigt N., Kaab S., et al., Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*, 2011. 121(8): p. 2955-68.
113. Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O., et al., Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *Jama*, 2005. 293(21): p. 2634-40.

114. Weiss C., Gocht A., Willems S., et al., Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002. 25(9): p. 1352-6.
115. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R., et al., Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995. 92(7): p. 1954-68.
116. Wongcharoen W., Chen Y.C., Chen Y.J., et al., Effects of a Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibitor on pulmonary vein electrical activity and ouabain-induced arrhythmogenicity. *Cardiovasc Res*, 2006. 70(3): p. 497-508.
117. Yokokawa M., Tada H., Koyama K., et al., Thickening of the left atrial wall shortly after radiofrequency ablation predicts early recurrence of atrial fibrillation. *Circ J*, 2010. 74(8): p. 1538-46.
118. Ziegler P.D., Koehler J.L., Mehra R., Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm*, 2006. 3(12): p. 1445-52.