

Федеральное государственное бюджетное учреждение «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

Кривошеев Юрий Сергеевич

**РАДИОЧАСТОТНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ГАНГЛИОНАРНЫХ
СПЛЕТЕНИЙ В СОЧЕТАНИИ С ИЗОЛЯЦИЕЙ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН
С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ
АТРИОВЕНОЗНОГО ПРОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия



Научный руководитель –
доктор медицинских наук
Романов Александр Борисович

Новосибирск – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Проблемные вопросы интервенционного лечения фибрилляции предсердий (обзор литературы).....	14
1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий.....	14
1.2 Причины рецидивирования фибрилляции предсердий после изоляции легочных вен и методы их выявления и устранения при первичной процедуре аблации фибрилляции предсердий.....	16
1.2.1 Методы интраоперационного контроля атриовенозного проведения после изоляции легочных вен.....	18
1.2.2 Внелегочные триггеры при изоляции легочных вен.....	20
1.3 Роль вегетативной нервной системы сердца в патогенезе фибрилляции предсердий	22
Глава 2. Материал и методы исследования.....	25
2.1. Дизайн исследования.....	25
2.2. Общая характеристика пациентов.....	29
2.3. Технология катетерной изоляции легочных вен.....	33
2.4. Медикаментозная провокационная проба.....	37
2.5. Высокочастотная стимуляция.....	39
2.6 Технология анатомической аблации ганглионарных сплетений левого предсердия.....	40
2.7 Методики статистического анализа.....	43
Глава 3. Интраоперационные результаты.....	45
3.1. Показатели ритма в процессе аблационных воздействий.....	45
3.2. Изоляция устьев легочных вен.....	46
3.3. Результаты медикаментозного тестирования атриовенозного проведения.....	47
3.4. Высокочастотная стимуляция и аблация ганглионарных сплетений	50
3.5. Провокация аритмий.....	54
3.6 Вагусные эффекты в процессе аблационных воздействий.....	56
3.7 Временные характеристики оперативных вмешательств.....	58
3.8 Осложнения.....	59
Глава 4. Отдалённый эффект катетерных аблаций.....	60
4.1 Медикаментозная терапия в «слепом» периоде.....	60

4.2 Первичная конечная точка.....	61
4.3 Вторичные конечные точки.....	63
4.4 Повторные абляции.....	73
Глава 5. Обсуждение полученных результатов.....	75
Ограничения исследования.....	84
Выводы.....	87
Практические рекомендации.....	88
Список литературы.....	89

Список сокращений

ФП – фибрилляция предсердий

ИЛВ – изоляция легочных вен

ЛП – левое предсердие

ЛВ – легочные вены

РЧА – радиочастотная абляция

ГС – ганглионарные сплетения

ВЧС – высокочастотная стимуляция

АТФ – аденозинтрифосфат

ИЗО – изопреналин

ВТ – внелегочные триггеры

ААП – антиаритмические препараты

ИХМ – аппарат длительного подкожного мониторингирования ЭКГ

ТП – трепетание предсердий

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

На сегодняшний день фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых часто встречающихся видов нарушений ритма сердца. Распространенность данной аритмии в популяции составляет 34% от всех типов аритмий [24]. У людей старше 65 лет частота выявления новых эпизодов ФП составляет 5% на каждый год жизни, являясь при этом одной из ведущих причин возникновения ишемического инсульта. Согласно статистическим данным, выявление у больного ФП сопряжено с пятикратным увеличением риска инсульта и в 30% случаев приводит к развитию сердечной недостаточности [17]. Назначение медикаментозной терапии, направленной на поддержание синусового ритма, имеет эффективность в пределах 43-50% с последующим снижением данного показателя с течением времени и развитием в большинстве случаев побочных эффектов принимаемых лекарственных средств [34].

Сегодня «золотым стандартом» интервенционного лечения ФП является катетерная радиочастотная антральная изоляция устьев легочных вен (ИЛВ) левого предсердия (ЛП) [19]. Показатель эффективности данной хирургической методики с оценкой в течение первых 12 месяцев после операции колеблется в пределах 65-85% в зависимости от формы аритмии, клиники, в которой выполняются операции и еще целого ряда факторов [29]. Увеличение срока наблюдения пациентов до 2-5 лет обнаруживает прогрессивное снижение эффекта оперативного лечения [60]. Главной причиной рецидива ФП является электрическая реконнекция легочных вен (ЛВ) [20]. Вторым по частоте встречаемости фактором, обуславливающим возобновление приступов аритмии, является наличие очагов внелегочной триггерной активности [49]. Регистрация симптомных пароксизмов ФП определяет необходимость выполнения повторного оперативного вмешательства для реизоляции ЛВ, радиочастотной абляции (РЧА) эктопических очагов.

Как по данным экспериментальных исследований, так и по результатам клинических работ доказана важная роль вегетативных ганглиев автономной нервной системы сердца в индукции и поддержании ФП [63, 66, 43]. На

основании этих данных была разработана технология аблации ганглионарных сплетений (ГС) левого предсердия, которая продемонстрировала клиническую эффективность соразмерную традиционной изоляции устьев ЛВ [10]. Аблация ГС ЛП в дополнение к изоляции ЛВ позволила дополнительно повысить процент успешности катетерного лечения ФП [37]. Однако при оценке отдаленных результатов таких операции также наблюдалось снижение эффективности выполненного интервенционного лечения ФП.

С целью верификации более точного расположения ГС в ЛП для их последующей аблации была предложена методика высокочастотной стимуляции (ВЧС). Однако ее применение в качестве навигации при выполнении аблации ГС не продемонстрировало своего преимущества перед анатомическим подходом РЧА ГС [70]. В тоже время сохранение активности ГС ЛП, выявляемая посредством ВЧС после достижения изоляции ЛВ, является независимым предиктором рецидива ФП в послеоперационном периоде у пациентов с пароксизмальной формой ФП, что было продемонстрировано в исследовании Т.Кurotobi [44].

Другим направлением повышения эффективности интервенционного лечения ФП является разработка методов интраоперационного подтверждения стойкой изоляции ЛВ. Одной из таких методик является фармакологическая проба, основанная на внутривенной инъекции аденозинтрифосфата (АТФ) совместно с изопреналином (ИЗО). Введение этой комбинации медикаментов способствует в первую очередь выявлению зон скрытого проведения возбуждения из ЛВ к ЛП, а также позволяет обнаружить внелегочные очаги триггерной активности (ВТ). Нанесение дополнительных радиочастотных воздействий в данных областях способствует повышению положительного результата выполняемой операции, что было доказано в целом ряде исследований [32, 51].

Таким образом, высоко вероятно, что сочетание изоляции устьев ЛВ с исключением внелегочных триггеров и устранением «скрытого» атриовенозного проведения, обнаруженного с помощью медикаментозного тестирования, и анатомической аблации ГС, подтвержденной отсутствием реакции на ВЧС, может иметь большую эффективность, чем стандартная методика катетерной аблации ФП. Рандомизированные исследования для оценки данного подхода ранее не проводились, что определяет актуальность

данной проблемы, решение которой легло в основу настоящего исследования.

Гипотеза

Дополнительная абляция ганглионарных сплетений левого предсердия после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием и отсутствием внелегочных триггеров, превосходит по эффективности изоляцию легочных вен.

Цель исследования

Оценить эффективность абляции ганглионарных сплетений в сочетании с изоляцией устьев легочных вен с применением медикаментозного тестирования атриовенозного проведения у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

Задачи исследования:

1) Оценить эффективность (отсутствие предсердных тахикардий) радиочастотной изоляции устьев легочных вен с применением медикаментозного тестирования атриовенозного проведения изолированно и в сочетании с абляцией ганглионарных сплетений.

2) Оценить эффективность изоляции легочных вен после выполнения медикаментозного тестирования и отрицательного ответа на высокочастотную стимуляцию.

3) Оценить влияние внелегочных триггеров на эффективность оперативного вмешательства после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием.

4) Оценить процент фибрилляции предсердий и респондеров по данным непрерывного мониторинга ЭКГ.

5) Выявить предикторы рецидивов предсердных тахикардий после двух видов оперативного вмешательства.

Научная новизна исследования.

1. Впервые будет оценена частота рецидивирования фибрилляции предсердий/трепетания предсердий/предсердных тахикардий после изолированной катетерной радиочастотной изоляции устьев ЛВ и в сочетании с аблацией ГС с проведением медикаментозного теста наличия атриовенозного блока и исключением внелегочных триггеров в течение периода наблюдения в 12 месяцев.

2. Впервые будет оценена частота позитивного вагусного ответа при ВЧС после изоляции легочных вен и проведения медикаментозного тестирования атриовенозного проведения.

3. Впервые будет оценена частота возникновения предсердных тахикардий в отдаленном периоде наблюдения после изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием атриовенозного проведения, и отрицательным ответом ГС на ВЧС.

4. Впервые будут оценены предикторы рецидивирования предсердных тахикардий после первичной операции изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием атриовенозного проведения и исключением внелегочных триггеров, как в сочетании с аблацией ГС, так и без воздействий в области вегетативных структур сердца.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

Данная работа является первым проспективным рандомизированным исследованием, в котором оценена эффективность аблации ГС ЛП в дополнение к изоляции ЛВ при медикаментозном тестировании наличия ВТ и «скрытого» атриовенозного проведения в сравнении со стандартной процедурой изоляции ЛВ.

В отличие от ранее выполненных исследований впервые верификация жизнеспособности вегетативных структур левого предсердия выполнялась посредством ВЧС после предварительного исключения внелегочных очагов триггерной активности и наличия «прорывов» через линии изоляции ЛВ посредством введения АТФ+ИЗО. Впервые оценена частота регистрации позитивных ответов ГС ЛП на ВЧС после достижения изоляции ЛВ,

подтвержденной медикаментозным тестированием атриовенозного проведения.

Практическая значимость работы.

1. Результаты настоящего исследования подтверждают важность роли вегетативной нервной системы сердца в патогенезе ФП. В работе продемонстрировано, что выполнение изоляции ЛВ в преобладающем большинстве случаев сопровождается сохранением активности ГС ЛП. Выявление и устранение ГС ЛП в дополнение к изоляции ЛВ позволяет повысить эффективность операции.

2. Абляцию ГС целесообразно выполнять по анатомическому подходу, применяя ВЧС только в качестве маркера сохраненной жизнеспособности вегетативных структур ЛП.

3. Применение провокационного медикаментозного теста позволяет выявить внелегочные очаги триггерной активности, абляция которых может способствовать повышению отдаленной эффективности оперативного вмешательства.

Достоверность выводов и рекомендаций.

Диссертационная работа проведена согласно протоколам GCP (Good Clinical Practice), нормам и принципам клинической практики. На основании результатов проведенных исследований объем выборки составил 194 пациента (97 пациентов для каждой группы) с альфа 0,05, мощностью 80%, потерей пациентов 5%, с разницей исходов по первичной конечной точке в 18% (группа изоляции ЛВ - 65 %, группа изоляции ЛВ+абляция ГС - 83%) и вероятностью риска (HR) 0.49 (log-rank test, Freedman method).

В процессе работы использовались высокотехнологичные методы лабораторно-инструментального обследования. При научном анализе полученных данных применялись современные методы статистической обработки, что говорит о высокой достоверности результатов исследования, а также рекомендаций, сформулированных на их основе и отраженных в диссертационной работе.

Материально-техническое обеспечение

Для проведения инструментальных и лабораторных исследований в периоперационном периоде, а также при выполнении эндоваскулярных вмешательств использовалось оборудование серийного производства Российских производителей, а также и зарубежных, сертифицированных в РФ. Перечень основной использованной аппаратуры приведен в таблице 1.

Таблица 1. Материально-техническое обеспечение.

Оборудование	Страна, фирма производитель
1	2
iE33 система эхокардиографии Philips	Нидерланды, «Philips Medical System»
Система эхокардиографии «Vivid 9»	США, «General Electric»
Комплекс холтеровского мониторингирования ЭКГ «Астрокард HE12N»	РФ, ЗАО «Медитек»
Комплекс холтеровского мониторингирования ЭКГ «Кардиотехника-4000»	РФ, «ИНКАРТ», СПб
Электрофизиологический комплекс Labsystem PRO EP Recording System	США, Boston Scientific
Система нефлуороскопического навигационного картирования «CARTO 3»	США, «Biosense Webster Inc.»
Диагностический стимулятор «MicroPace» EPS 320	США, «Micropace EP Inc.»
Диагностический кардиостимулятор В-53	РФ, «Биоток»
Ангиографическая установка для эндоваскулярных вмешательств «Infinix»	Япония, «Toshiba»
Ангиографическая установка для эндоваскулярных вмешательств «Allura FD 20»	Нидерланды, «Philips Medical System»

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в повседневную практику ГБУЗ СК «КККД», ФГБУ «НМИЦ им. Акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно разработал план предоперационной подготовки пациентов, принимал активное участие в отборе и обследовании пациентов на всех этапах исследования, непосредственно провел часть оперативных вмешательств, осуществлял диспансерное наблюдение и лечение в отдаленном послеоперационном периоде, выполнил статистический анализ 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 научных работы в центральных медицинских журналах, входящих в систему РИНЦ (Российский индекс научного цитирования):

1. Симонян А.А., Колесников В.Н., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2016. Т. 20 (3) С. 72–81.

2. Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Симонян А.А., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А., Колесников В.Н. Аденозинтрифосфат при катетерной радиочастотной изоляции устьев легочных вен: действительно ли устранение «скрытого» атриовенозного проведения улучшает отдаленные результаты операции? // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2017. № 21 (4) С.23-30.

3. Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Симонян А.А., Красильникова С.Ю., Виленский Л.И., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А., Колесников В.Н.

Абляция ганглионарных сплетений в сочетании с изоляцией легочных вен после медикаментозного тестирования «скрытого» атриовенозного проведения с исключением внелегочных триггеров у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2018. № 22 (3) С.64-78.

4. Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Симонян А.А., Тихонова Н.А., Модников К.В., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А., Колесников В.Н. Катетерная изоляция легочных вен с медикаментозным тестированием «скрытого» атриовенозного проведения с выявлением внелегочных триггеров и высокочастотной стимуляцией ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2018. № 22 (3) С.79-89.

Апробация диссертации проведена 21 августа 2018 года на заседании экспертного совета ФГБУ «НМИЦ им.акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа оформлена в виде специально подготовленной рукописи, изложена на 101 страниц машинописного текста. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы насчитывает 95 источников (из них 89 зарубежных и 6 отечественных). Работа содержит 15 таблиц и 26 рисунков.

Положения, выносимые на защиту:

1. Абляция ганглионарных сплетений левого предсердия в дополнение к изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, с исключением внелегочных триггеров, превосходит по эффективности изоляцию легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

2. Изоляция легочных вен, подтвержденная медикаментозным тестированием, с отсутствием внелегочных триггеров и отрицательным ответом на высокочастотную стимуляцию, превышает по эффективности

изоляция легочных вен, подтвержденную медикаментозным тестированием, без воздействия на внелегочные триггеры и отсутствием дополнительной аблации ганглионарных сплетений при позитивном ответе на высокочастотную стимуляцию.

3. Независимыми предикторами рецидива предсердных тахиаритмий после оперативных вмешательств являются длительный анамнез фибрилляции предсердий, наличие сахарного диабета, в то время как дополнительная аблация ганглионарных сплетений снижает вероятность риска рецидива предсердных тахиаритмий.

ГЛАВА 1

Проблемные вопросы интервенционного лечения фибрилляции предсердий (обзор литературы)

1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий

В современном мире ФП является одним из самых распространенных видов нарушений ритма сердца. Фактически, по частоте встречаемости мерцательная аритмия стоит на втором месте после экстрасистолии [4]. Распространенность ФП в популяции составляет 34% от всех видов аритмий [24]. У людей старше 65 лет частота выявления новых эпизодов ФП составляет 5% на каждый год жизни. Важно отметить, что в 30% случаев пароксизмы ФП протекают бессимптомно. Это значительно затрудняет диагностику аритмии и своевременное назначение комплексной терапии.

Другим не менее важным свойством данного заболевания является неуклонное прогрессирующее течение. Согласно ряду проведенных эпидемиологических исследований у 15-30% пациентов в течение трех лет происходит трансформация формы ФП из пароксизмальной в постоянную [11, 12, 39, 76, 77]. По расчетным данным американской ассоциации кардиологов, к 2050 году в США количество пациентов, страдающих различными формами ФП, будет составлять от 12 до 16 миллионов человек.

Клиническая значимость ФП многогранна. В первую очередь на фоне аритмии происходят гемодинамические изменения: наблюдается уменьшение ударного объема, укорочение периода наполнения желудочков на фоне частых и нерегулярных сокращений сердца, с постепенным формированием систолической дисфункции левого желудочка; повышается давление в левом предсердии с последующим увеличением его объема, что приводит в дальнейшем к формированию регургитации на митральном клапане. Длительное существование аритмии сопровождается ремоделированием левого предсердия, обеспечивая тем самым устойчивый характер аритмии [25].

В эпидемиологических исследованиях установлена тесная связь между ФП и ишемическим инсультом, степенью прогрессирования сердечной недостаточности и уровнем смертности. При этом вероятность

возникновения того или иного события не зависит от характера аритмии. Наличие у пациента любой формы ФП в 5 раз увеличивает риск возникновения острого нарушения мозгового кровообращения. В 30% случаев имеющаяся аритмия сопровождается явлениями сердечной недостаточности [17].

В современной медицине существуют два ключевых направления лечения ФП: контроль ритм сердца, целью которого является восстановление и удержание синусового ритма, и контроль частоты сердечных сокращений на фоне продолжающейся аритмии. Сохранение синусового ритма характеризуется более лучшим качеством жизни пациента, замедляет прогрессирование заболевания и предотвращает возникновение кардиоэмболического инсульта. С целью доказательства преимущества стратегии контроля ритма над контролем ЧСС был проведен целый ряд исследований, по результатам которых, однако, не было установлено статистически достоверных различий в отношении смертности, частоты тромбоэмболических осложнений в зависимости от тактики ведения пациента [64, 91].

Тем не менее, при дальнейшем детальном анализе исследователи отмечали, что в группе больных с терапией контроля синусового ритма отмечалось повышение качества жизни, увеличение переносимости физической нагрузки и снижение смертности до 49%. Справедливости ради надо заметить, что существуют работы, в которых данные эффекты не наблюдались [83].

Исходно для удержания синусового ритма применяли различные антиаритмические препараты. Однако при дальнейших исследованиях было установлено, что эффективность медикаментозной терапии составляет 43-50% и постепенно снижается с развитием побочных эффектов принимаемых лекарственных средств [34].

Неудовлетворенность эффектом медикаментозной терапии ФП привела к поиску альтернативных способов борьбы с аритмией. Это послужило толчком к разработке хирургических методов лечения ФП. Ключевым моментом развития интервенционного лечения ФП явилось обнаружение M. Naissaguerre et al. залповой электрической активности из ЛВ, инициирующей пароксизмы аритмии [33]. Создание замкнутых линий изоляции вокруг устьев ЛВ на сегодняшний день является краеугольным камнем катетерного

лечения ФП. Эффективность данного подхода была подтверждена в целом ряде клинических исследований [15, 57, 61]. Однако при оценке отдаленных результатов оперативного лечения с периодом наблюдения 12 месяцев и более было продемонстрировано, что эффективность РЧА ФП не превышает 80%.

Так в работе F. Ouyang опубликованы данные оценки эффективности РЧА пароксизмальной формы ФП за 5 летний период наблюдения. При заявленной свободе от аритмии у 80% пациентов после первичной процедуры аблации в течение 9-12 месяцев наблюдения, по истечении 4,8 лет устойчивый синусовый ритм сохраняется только у 46,6% больных. В преобладающем большинстве случаев рецидивирования ФП наблюдалось восстановление атриовенозного проведения (94%), обнаруживаемое при повторном эндокардиальном исследовании. Реизоляция ЛВ позволяла повысить успех оперативного лечения аритмии на 5-15%. При усредненном количестве процедур аблации (от 1 до 3) пятилетняя эффективность РЧА пароксизмальной формы ФП составила 79,5% с клиническим улучшением течения заболевания еще у 13% пациентов. Частота хронизации аритмии за пятилетний период наблюдения составила 2,4% [60]. В целях повышения эффективности интервенционного лечения ФП активно изучались причины возобновления аритмии в послеоперационном периоде.

1.2 Причины рецидивирования фибрилляции предсердий после изоляции легочных вен и методы их выявления и устранения при первичной процедуре аблации фибрилляции предсердий

На сегодняшний день известны две основные причины рецидивирования ФП: восстановление атриовенозного проведения и внелегочные очаги триггерной активности [35].

Ведущей причиной является реконнекция одной или нескольких ЛВ. В 2003 году R. Cappato et al. опубликовали результаты работы, в которой исследовалась частота позднего восстановления проведения из ЛВ после операции РЧ изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Согласно представленным данным, при первичной процедуре аблации полная изоляция ЛВ достигалась более чем у 95% пациентов. Однако при дальнейшем наблюдении было установлено, что по истечении 5 месяцев

после операции регистрировалось восстановление атриовенозного проведения в 79% ЛВ, что коррелировало с частотой рецидивирования аритмии в послеоперационном периоде. После выполнения реизоляции легочных вен наблюдение в течение последующих 5 месяцев выявило реконнекцию 66% ЛВ. По результатам исследования авторы сделали вывод о наличии прямой корреляционной связи между восстановлением атриовенозного проведения и частотой рецидивирования ФП после первичной операции изоляции ЛВ. В тоже время в работе не были определены предикторы рецидивирования ФП, а также было установлено, что в 32% случаев при восстановлении проведения из ЛВ возобновления пароксизмов аритмии не наблюдалось [20].

Прямая взаимосвязь между реконнекцией ЛВ и рецидивированием ФП была подтверждена в целом ряде работ. Так в исследовании E.Gerstenfeld et al. при сегментарной изоляции аритмогенно активных ЛВ в 54% случаев возобновление приступов аритмии было связано с восстановлением проведения из изолированных вен и только в 32% случаев - с возникновением очагов эктопической активности в неизолированных венах [30]. В работе K. Nanthakumar et al. при послеоперационном рецидивировании ФП наблюдалось восстановление проведения в 42 из 51 легочных вен, изолированных при первичной процедуре абляции [56]. Необходимость достижения полной электрической изоляции ЛВ подтверждается в работах F. Ouyang [59], C.Pratola [65].

Интересные данные были получены в исследовании A. Verma et. al. Авторы изучали прямую взаимосвязь между рецидивированием ФП после РЧ изоляции ЛВ и полным восстановлением или замедлением атриовенозного проведения. По результатам работы у большинства пациентов, свободных от рецидива ФП после операции, подтверждалась полная изоляция ЛВ. У некоторых больных с сохраненным синусовым ритмом наблюдалось восстановление атриовенозного проведения только в одной вене с заметным замедлением проведения возбуждения от вены к ЛП и развитием полного блока проведения при учащающей стимуляции. У целой группы пациентов поддержание синусового ритма обеспечивалось назначением антиаритмических препаратов (ААП), что приводило к критическому замедлению атриовенозного проведения и невозможности инициации ФП. Во всех случаях рецидивирования аритмии наблюдалось полное восстановление

проведение хотя бы из одной ЛВ с недостаточным замедлением проведения импульса из ЛВ к ЛП даже при назначении ААП. Выполнение реизоляции ЛВ сопровождалось свободой от аритмии более чем у 90% в течение 8 месяцев наблюдения [88].

1.2.1 Методы интраоперационного контроля атриовенозного проведения после изоляции легочных вен

Достаточно высокая частота восстановления атриовенозного проведения определила необходимость разработки способов интраоперационного контроля стойкой целостности линий электрической изоляции ЛВ. В качестве таких методов были предложены наблюдационный период наблюдения и проведение медикаментозных тестов для выявления зон «прорыва» возбуждения.

Значимость выдержки времени ожидания после изоляции ЛВ была продемонстрирована в работе А. Cheema [21]. По результатам исследования авторы установили, что раннее восстановление проведения из ЛВ происходит более чем у 90% пациентов и 50% изолированных вен. При ожидании в течение 30 мин. наблюдался реконнект 1/3 ЛВ. По истечении 1 часа регистрировалось восстановление проведения еще в 1/3 ЛВ. На основе выполненной работы был сделан следующий вывод: 60 минутное ожидание после операции РЧ изоляции ЛВ позволяет выявить случаи раннего восстановления проведения из ЛВ у преобладающего большинства пациентов, что требует стандартизации наблюдационного периода для повышения эффективности процедуры аблации.

Для медикаментозного тестирования атриовенозного проведения было предложено интраоперационное внутривенное введение АТФ и ИЗО, которые, изменяя электрофизиологические свойства мембран кардиомиоцитов, влияют на способность проведения электрического импульса. М. Tritto и Т. Arentz в своих работах выяснили, что введение АТФ после достижения изоляции ЛВ позволяет обнаружить «скрытое» проведение из ЛВ к ЛП в 25-35% случаев [14, 87]. Дальнейшие работы продемонстрировали повышение эффективности процедуры аблации ФП при устранении зон «скрытого» проведения возбуждения из ЛВ на фоне введения АТФ. Так в работе S. Matsuo et al. было установлено, что у 56% пациентов

после выполнения сегментарной изоляции ЛВ регистрируется восстановление атриовенозного проведения. Выполнение дополнительных аблаций в зонах выявленных «прорывов» возбуждения приводило к значимому снижению частоты рецидивов ФП по сравнению с традиционной методикой РЧА ЛВ (17% против 37%) [51].

В исследовании Н.Nachiya восстановление атриовенозного проведения после изоляции ЛВ наблюдалось в 41% случаев. Дополнительные РЧ воздействия в зонах обнаруженных «прорывов» возбуждения сопровождались увеличением свободы от аритмии до 73% по сравнению с группой контроля, в которой у 60% больных был зафиксирован положительный эффект операции. Однако в своей работе, анализируя причины и частоту рецидивирования ФП, авторы приходят к выводу, что причиной возобновления ФП является не только наличие участков «прорывов» возбуждения из ЛВ, выявленных с помощью введения АТФ, но и активность автономной нервной системы [32]. По данным К. Kumagai частота выявления «скрытого» проведения на фоне введения АТФ при достигнутой изоляции ЛВ составляет 51%. Устранение зон «прорывов» возбуждения сопровождается снижением частоты рецидивирования аритмии в послеоперационном периоде с 37,7% до 23,6% [43].

Однако существует ряд работ, в которых не было доказано преимущество устранения «скрытого» атриовенозного проведения, выявляемое с помощью АТФ, в отношении отдаленной эффективности РЧА ФП. В исследовании L. Gula et al. интраоперационное устранение зон «прорывов» возбуждения, выявляемых посредством введения АТФ, не сопровождалось повышением свободы от аритмии - частота рецидивирования ФП в исследуемой и контрольной группах составляла 24% и 26% соответственно. При этом было установлена прогностическая значимость аденозинового теста: в случае выявления «скрытого» атриовенозного проведения при введении АТФ, с вероятностью 90% можно ожидать рецидивирование аритмии в послеоперационном периоде [31]. Идентичные результаты были получены в работе S.Miyazaki et al.: выявление раннего АТФ-индуцированного проведения через линию изоляции ЛВ ассоциировалось с увеличением вероятности рецидивирования ФП в отдаленном периоде на 39% [54]. Прогностическая значимость рецидива аритмии в послеоперационном периоде при выявлении скрытого

атриовенозного проведения на фоне введения АТФ при первичной процедуре аблации была также продемонстрирована в исследовании Е. Anter [13]. В своей работе Е.В. Лян также продемонстрировал, что применение наблюдательного периода после изоляции ЛВ более надежно, чем выполнение медикаментозного АТФ-теста [5,6].

Таким образом, медикаментозное тестирование целостности блока атриовенозного проведения после изоляции ЛВ на сегодняшний день не является одним из основных компонентов операции РЧА ФП, и вопрос необходимости применения данной методики и ее эффективности остается открытым. В тоже время в проведенном А. Mclellan et al. систематическом обзоре было продемонстрировано, что рутинное использование АТФ все-таки позволяет улучшить отдаленные результаты операции [53].

1.2.2 Внелегочные триггеры при изоляции легочных вен

Второй по частоте причиной рецидивирования ФП после операции РЧ изоляции устьев ЛВ является наличие очагов внелегочной триггерной активности. Так в работе W-S. Lin у пациентов с ФП при детальном картировании были верифицированы эктопические очаги, располагающиеся вне ЛВ. К таким зонам были отнесены область задней стенки ЛП, области, смежные устьям ЛВ, зоны миокарда предсердий, устье коронарного синуса, устье верхней полой вены. Дополнительные РЧ воздействия в области внелегочных эктопических очагов сопровождалось умеренным повышением эффективности процедуры аблации [49].

С. Elayi et al. по результатам своего исследования приводят данные о 61% больных, у которых после выполнения изоляции ЛВ на фоне введения АТФ и ИЗО обнаруживались ВТ. Далее в случае провокации ФП выполнялась РЧА данных областей. При последующем наблюдении в течение 22 месяцев было установлено, что в группе пациентов, у которых осуществлялась аблация внелегочных очагов, свобода от аритмии составила 78%, а в группе больных, у которых очаги эктопии, способные провоцировать ФП, не устранялись, синусовый ритм сохранялся только у 34%. В исследовании также имелась группа пациентов, у которых выявленные внелегочные очаги не приводили к индукции ФП. Эффективность изоляции устьев ЛВ у данной группы составила 74%.

Однако, интерпретируя результаты, авторы отметили, что репродукция внелегочных фокусов, даже при невозможности индукции ФП на фоне введения ИЗО во время операции, может приводить к индукции ФП в других физиологических условиях [27].

В работе Н. Cheng et al. при выполнении аблаций фокусов ВТ в дополнение к изоляции ЛВ также наблюдалось заметное, но статистически незначимое, снижение частоты рецидивов ФП в послеоперационном периоде по сравнению с пациентами, которым выполнялась только изоляция ЛВ. При анализе полученных результатов авторами было высказано предположение о том, что внелегочные фокусы могут возбуждаться после блокады взаимодействия между ГС и мышечными муфтами ЛВ [22]. Приведенные выше результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что абляция ВТ не всегда гарантирует повышение отдаленных успехов процедуры аблации ФП.

Таким образом, объединение результатов основных мировых исследований приводит к следующему выводу: радиочастотная циркулярная изоляция устьев ЛВ является «золотым стандартом» в лечении больных с пароксизмальной формой ФП, полное восстановление атриовенозного проведения с высокой долей вероятности сопровождается рецидивированием аритмии в послеоперационном периоде. Однако, имеется ряд работ, которые демонстрируют совершенно иной взгляд на эту проблему.

Еще в 2003 году G. Stabile et al., а позднее K. Lemola сообщили о том, что, при применении методики расширенной аблации зоны устьев ЛВ, собственно электрическая изоляция ЛВ не является обязательной конечной точкой операции. Так в течение 11-16 месяцев наблюдения после операции частота свободы от аритмии не зависела от достижения интраоперационно полной электрической блокады ЛВ. По результатам анализа полученных данных исследователи пришли к выводу, что высокий процент эффективности такого подхода определяется аблацией аритмогенных очагов вблизи устьев ЛВ [46, 81]. Показательным является исследование, выполненное R-h. Jiang et al., в котором изучалась частота и характер восстановления проведения из ЛВ после операции РЧ изоляции устьев ЛВ у пациентов без зарегистрированных рецидивов ФП. В течение первого года эффективность операции составила 70%. Во время повторного электрофизиологического исследования больных без рецидивов ФП у 90%

было обнаружено восстановление атриовенозного проведения. При этом в 83% случаев наблюдался реконнект более чем одной вены. Частота восстановления атриовенозного проведения была соизмерима в группе пациентов с рецидивами аритмии и без таковых. На основе полученных данных авторы сделали вывод о том, что ключевым моментом при операции РЧА ФП является не достижение электрической блокады ЛВ, а повреждение зон фокальных триггеров, которые представляют собой области расположения ГС, играющих ведущую роль в инициации и поддержании ФП. Устранение вагусных ответов при РЧА ГС, располагающихся в непосредственной близости от устьев ЛВ, демонстрирует улучшение результатов операции [35]. Этой же группой авторов была выполнена еще одна научно-клиническая работа, в основу которой была положена следующая гипотеза: если залповая электрическая активность из области ЛВ имеет автономный характер, то при выполнении изоляции устьев ЛВ должен сохраняться автоматизм мышечных муфт. В исследование участвовали пациенты с пароксизмальной формой ФП. Исходно у преобладающего числа больных на фоне введения АТФ и ИЗО легко провоцировалась залповая электрическая активность из области ЛВ. Однако после циркулярной изоляции ЛВ при выполнении повторных медикаментозных провокаций наблюдалась выраженная депрессия эктопической активности в ЛВ с выявлением внелегочных очагов. Важно заметить, что у ряда пациентов ФП, спровоцированная после РЧ изоляции ЛВ, была купирована нанесением дополнительных аблаций кнаружи от линии повреждения (зона расположения ГС ЛП). В итоге, по результатам полученных данных исследователи предположили, что реальным источником залповой активности являются миокард в области устьев ЛП - зона анатомического расположения ГС левого предсердия [36]. Таким образом, приведенные выше данные говорят о том, что наряду с обнаружением внелегочных триггеров, активность автономной нервной системы играет важную роль в отношении эффективности РЧА ФП.

1.3 Роль вегетативной нервной системы сердца в патогенезе фибрилляции предсердий

Значимое влияние вегетативной нервной системы на механизмы

инициации и поддержания ФП было доказано как на экспериментальных моделях [63, 66, 79], так и в клинических исследованиях [48, 67].

В связи с этим, в качестве варианта эндоваскулярного хирургического лечения ФП было предложено выполнение РЧА ГС. В ряде работ было показано, что данная методика не уступает «традиционной» изоляции устьев ЛВ в отношении рецидивирования аритмии за период 12 месячного наблюдения [7, 68, 70, 71]. При анализе отдаленных результатов РЧА ГС ЛП при пароксизмальной форме ФП наблюдается сохранение синусового ритма у 72,4% пациентов по истечении 3 лет [10].

В дальнейшем с целью повышения эффективности РЧА ФП была предложена методика комбинированной операции: сочетания изоляции ЛВ с анатомической аблацией вегетативных ганглиев ЛП. Так в исследовании D.Katritsis et al. применение данной технологии позволило достичь у 85% пациентов свободы от аритмии в течение 12 месяцев наблюдения в сравнении с 60% сохранением синусового ритма в контрольной группе [37]. Идентичные результаты были получены и в работе С.Артеменко и др.: среди пациентов, которым выполнялась РЧ изоляция ЛВ в комбинации с аблацией ГС, 78,7% не имели пароксизмов аритмии, в то время как в группе больных с изоляцией ЛВ только у 66,7% удалось сохранить синусовый ритм [1]. В метанализе, проведенном Y. Zhang et al. дополнение изоляции ЛВ РЧА ГС позволяет значительно повысить успех процедуры у больных различными формами ФП [94].

Суммируя выше изложенные данные, не вызывает сомнения утверждение, что снижение активности автономной нервной системы сердца посредством аблации ГС в дополнение к изоляции ЛВ позволяет повысить эффективность эндоваскулярного лечения ФП. Сохраняющийся тонус кардиальной вегетативной системы может обуславливать рецидивирование аритмии в послеоперационном периоде. Данный факт был продемонстрирован в работе T.Kurotobi et al. В исследовании участвовали пациенты с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Всем больным выполнялась РЧ изоляция устьев ЛВ с последующей верификацией зон расположения ГС посредством нанесения залпов сверхчастой стимуляции на фоне введения ИЗО. Исследование показало, что наличие позитивных ответов ГС на ВЧС значимо ассоциировано с триггерной активностью из ЛВ. На основе анализа полученных результатов был сделан

следующий вывод: несмотря на то, что реконнекция ЛВ является основной причиной рецидивирования предсердных тахиаритмий после изоляции ЛВ у больных с ФП, при том, что восстановление проведения из ЛВ также наблюдается у пациентов без зарегистрированных рецидивов ФП, вероятно кроме собственно реконнекта ЛВ имеется дополнительный механизм, определяющий рецидивирование ФП в послеоперационном периоде [44].

Резюме

Таким образом, на сегодняшний день не существует единой методики РЧА ФП, которая позволила бы достичь стойкого позитивного эффекта в отдаленном периоде более, чем у 70% пациентов. Сочетание циркулярной изоляции ЛВ с аблацией ГС позволяет улучшить отдаленные результаты процедуры за счет модификации степени активности автономной нервной системы. В тоже время разработка и применение дополнительных методов верификации стойкого блока атриовенозного проведения, обеспечивающего надежную изоляцию ЛВ, также создает предпосылки для улучшения результатов эндоваскулярного лечения ФП. В данной ситуации целесообразно рассмотрение варианта комбинированного подхода с одновременным применением различных методов: выполнение РЧ изоляции ЛВ в сочетании с анатомической аблацией ГС с интраоперационным медикаментозным тестированием атриовенозного проведения и исключением внелегочных триггеров в совокупности может иметь позитивное влияние на успешность операции в отдаленном периоде. Рандомизированные исследования для оценки данного подхода ранее не проводились, что определяет актуальность данной проблемы, решение которой легло в основу настоящего исследования.

ГЛАВА 2

Материал и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

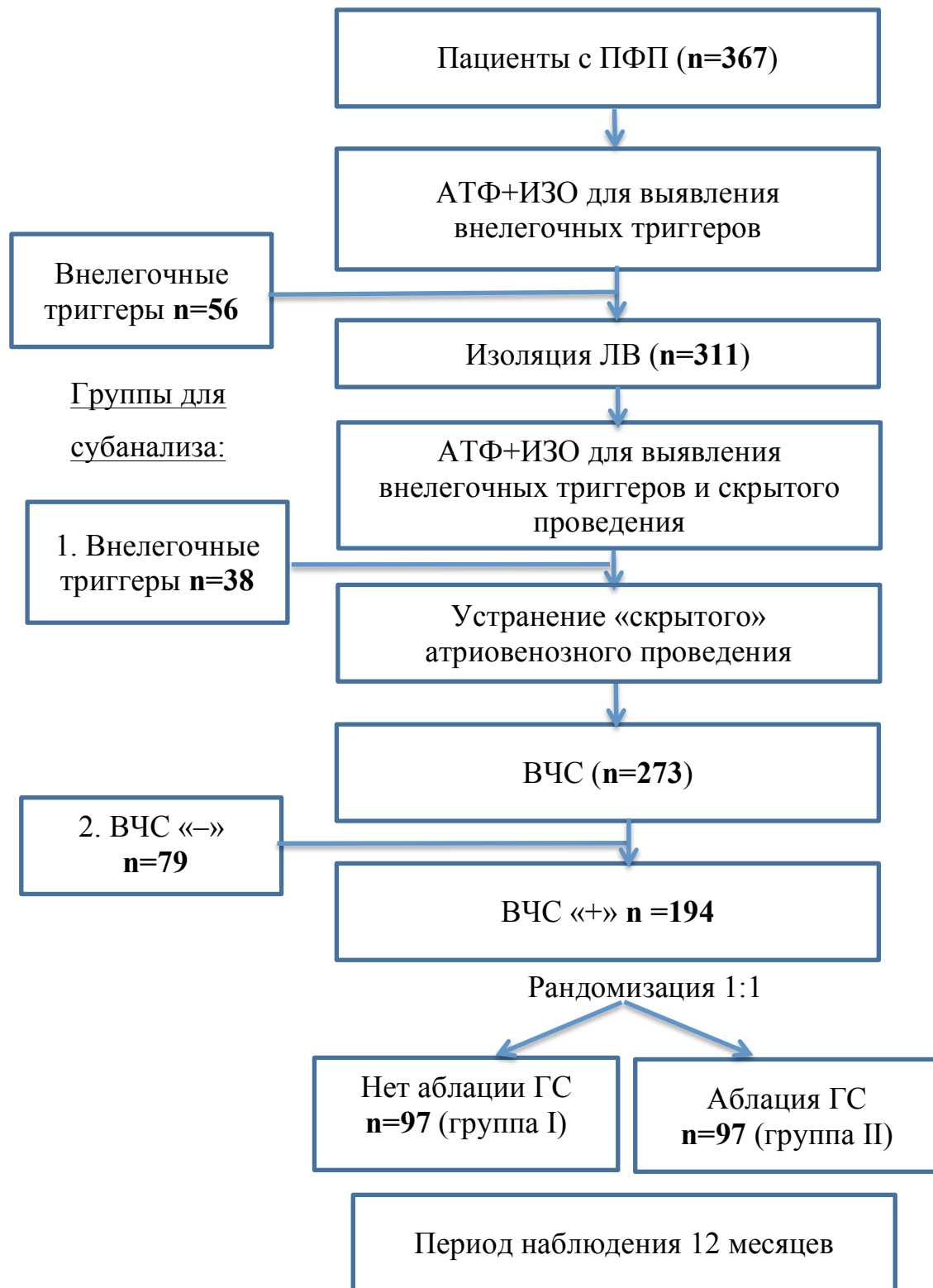
Клиническая часть работы выполнена на базе ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», ФГБУ «НМИЦ им. акад.Е.Н.Мешалкина» МЗ РФ в период с 2014 по 2017 годы. Исходно в исследование было скринировано 367 пациентов. У всех пациентов была диагностирована пароксизмальной форма ФП, и все больные имели показания к оперативному лечению - катетерной изоляции устьев ЛВ [19]. Впоследствии на интраоперационном этапе 94 пациента были исключены из работы в связи с выявленными в результате медикаментозного тестирования внелегочными очагами триггерной активности. При этом у 38 пациентов ВТ были обнаружены после изоляции ЛВ, в связи с чем они были определены в отдельную группу послеоперационного наблюдения для проведения субанализа результатов операций. По результатам ВЧС после ИЛВ 79 пациентов с отрицательными ответами ГС на стимуляцию также были выделены в отдельную группу послеоперационного наблюдения. Таким образом рандомизации согласно протоколу исследования были подвергнуты 194 пациента (**рис. 1**).

Гипотеза исследования: дополнительная абляция ганглионарных сплетений левого предсердия после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием и отсутствием внелегочных триггеров, повышает эффективность интервенционного лечения ФП.

Цель исследования: оценить эффективность абляции ганглионарных сплетений в сочетании с изоляцией устьев легочных вен с применением медикаментозного тестирования атриовенозного проведения у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Первичная конечная точка: отсутствие предсердных тахикардий, включая фибрилляцию предсердий, трепетание предсердий, предсердную тахикардию через 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Вторичные конечные точки: частота ответа при сверхчастой стимуляции, наличие атриовенозного проведения, внелегочных триггеров после изоляции легочных вен при медикаментозном тестировании, процент

Рисунок 1. Схема исследования

Примечание: ПФП – пароксизмальная фибрилляция предсердий; АТФ – аденозинтрифосфат; ИЗО – изопреналин; ЛВ – легочные вены; ВЧС – высокочастотная стимуляция, ГС – ганглионарные сплетения.

фибрилляции предсердий (AF burden) по данным непрерывного мониторингирования ЭКГ, клинические исходы, предикторы неэффективности оперативного вмешательства, повторные вмешательства.

Критерии включения:

- 1) пациенты с пароксизмальной формой ФП,
- 2) рефрактерность минимум к двум антиаритмическим препаратам.

Критерии исключения:

- 1) пациенты с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий,
- 2) снижение фракции выброса левого желудочка менее 35%,
- 3) наличие тромба в полости левого предсердия,
- 4) клинически значимое поражение коронарного русла,
- 5) некоррегированные пороки сердца,
- 6) соматические заболевания в острой фазе,
- 7) острый эндокардит,
- 8) острый миокардит,
- 9) предполагаемая продолжительность жизни менее 3-х лет,
- 10) пациенты, которым ранее выполнялась катетерная изоляция ЛВ,
- 11) выявленные интраоперационно очаги триггерной активности вне легочных вен, отрицательный ответ на ВЧС ГС.

Этапы исследования

- 1) дооперационный,
- 2) интраоперационный: эндокардиальное электрофизиологическое исследование с медикаментозным тестированием, 3D-картирование во время катетерной аблации, сверхчастая электрическая стимуляция;
- 3) ранний послеоперационный: до 10 дней после операции;
- 4) отдалённый послеоперационный: до 12 мес. после операции.

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). Для получения более точных объёмных показателей правого и левого предсердия, а также для исключения наличия тромба в полости левого предсердия всем пациентам выполнялась чреспищеводная эхокардиография (таблица 2).

Таблица 2. Методы исследования, применяемые на соответствующем этапе

1 этап	2 этап	3, 4 этап
- Опрос - Осмотр - Общеклинические анализы - ЭКГ - Рентгенография органов грудной клетки - Эхокардиография - Чреспищеводная эхокардиография - Холтеровское мониторирование ЭКГ - Тиреоидные гормоны (Т3, Т4, ТТГ) - Коронарография	- Эндокардиальное ЭФИ - Картирование - Абляция - Медикаментозное тестирование - Высокочастотная стимуляция - Имплантация аппарата для длительного мониторирования ЭКГ (n=53)	- Опрос - Осмотр - ЭКГ - Холтеровское мониторирование ЭКГ - Эхокардиография - Анализ данных аппарата длительного мониторирования ЭКГ

Пациентам с жалобами стенокардитического характера, а также всем больным, возраст которых превышал 45 лет, в обязательном порядке выполнялась коронароангиография.

Пароксизмальная форма ФП определялась как ФП длительностью до 7 суток, характеризующаяся самопроизвольным прекращением в первые 48 часов, либо устраненная в течение 7 сут. с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии [19].

2.2. Общая характеристика пациентов

Согласно критериям включения и дизайну исследования 194 пациента были рандомизированы на две группы: изоляция ЛВ (группа I, n=97) и изоляция ЛВ+абляция ГС (группа II, n=97). Не было выявлено никаких различий в дооперационных характеристиках пациентов обеих групп.

Средний возраст пациентов в группе I составил $58,8 \pm 6,3$ лет, в группе II – $58,6 \pm 6$ лет ($p=0,99$). В обеих группах преобладали мужчины: 56 в группе ИЛВ и 55 в группе ИЛВ+абляция ГС. Клинические признаки сердечной недостаточности наблюдались у 182 (93,8%) пациентов.

Длительность аритмологического анамнеза составила в I и II группах $5,6 \pm 1,9$ лет и $5,9 \pm 2$ соответственно ($p=0,9$). Общая характеристика пациентов и анализ сопутствующей патологии приведены в **таблице 3**.

Таблица 3. Общая характеристика пациентов и анализ сопутствующей патологии.

Показатель	Группа I ЛВ, n=97	Группа II ЛВ+ГС, n=97	P
Возраст, лет	$58,8 \pm 6,3$	$58,6 \pm 6$	0,99
Мужчины n(%)	56(57,7)	55(56,7)	0,92
Вес, кг	$82,9 \pm 11$	$79,4 \pm 11,6$	0,04
Класс СН по NYHA			0,74
I	17 (18,9)	15 (16,3)	
II	64 (71,1)	70 (76,1)	
III	9 (10)	7 (7,6)	
Длительность аритмологического анамнеза, лет	$5,6 \pm 1,9$	$5,9 \pm 2$	0,9
Длительность медикаментозной терапии, лет	$3,6 \pm 1,3$	$4 \pm 1,5$	0,04
Баллы по CHA ₂ DS ₂ -VASc	$1,9 \pm 1,2$	$1,7 \pm 1$	0,12
ИБС	80	65	0,21
ТИА/Инсульт в анамнезе	4	2	0,41
Артериальная гипертензия, n(%)	66(68)	69(71,1)	0,8

Эндокринная патология, n(%)			
- Сахарный диабет	21 (21,7)	18 (18,6)	0,63
- Патология щитовидной железы	16 (16,5)	14 (14,4)	0,72
Легочная патология, n(%)	3(3,1)	2(2,1)	0,65

Примечания: СН – сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Жалобы пациентов при поступлении систематизированы в **таблице 4**. Большинство пациентов предъявляли жалобы на приступы учащенных аритмичных сердцебиений (n=142; 73,2%) и перебои в работе сердца (n=113; 58,2%).

Таблица 4. Характеристика жалоб пациентов.

Клинический признак	Группа I ЛВ, n=97	Группа II ЛВ+ГС, n=97	P
Перебои в работе сердца, n(%)	63 (64,9)	50(51,5)	0,2
Приступы сердцебиений, n(%)	68(70,1)	74(76,3)	0,2
Одышка, n(%)	29(29,9)	30(30,1)	0,1
Отеки, n(%)	15(15,5)	10(10,3)	0,08
Кардиалгия, n(%)	32(33)	38(39,2)	0,06
Общая слабость, n(%)	62(63,9)	50(51,5)	0,2
Класс симптомов по EHRA score			0,46
I	15 (15,5)	18 (18,5)	
II	58 (59,8)	63 (65)	
III	24 (24,7)	16 (16,5)	

Эхокардиография проводилась на аппарате «Vivid 9» (GE, US) из стандартных позиций, суточное мониторирование ЭКГ – на комплексе холтеровского мониторирования «Атрокард HE12N» (ЗАО «Медитек», г.Москва). Всем пациентам в рамках предоперационного обследования выполнялась трансторакальная эхокардиография. Данный обследования приведены в **таблице 5**. Также в обязательном порядке выполнялась чреспищеводная эхокардиография для исключения тромбообразования в ушке левого предсердия.

Таблица 5. Результаты ЭХОКГ у обследованных пациентов

Клинический признак	Группа I ЛВ, n=97	Группа II ЛВ+ГС, n=97	P
КДР ЛЖ, см	4,9±0,4	5,1±0,4	0,05
КДО ЛЖ, мл	126,3±10,3	124,4±12,2	0,22
ФВ ЛЖ, % (Тейхольц)	60,4±4	60,2±3,9	0,53
МЖП, см	1,0±0,13	1,0±0,14	0,5
ЛП, поперечный диаметр, см	5,1±0,4	5,0±0,3	0,7
ЛП, продольный диаметр, см	4±0,4	4,1±0,4	0,5
ПП, поперечный диаметр, см	4±0,3	3,9±0,4	0,08
ПП, продольный диаметр, см	3,8±0,2	3,7±0,4	0,4

Примечания: КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие.

Антикоагулянтная терапия проводилась варфарином под контролем международного нормализованного отношения (МНО) 2-3 ед., либо новыми пероральными антикоагулянтами в стандартных дозировках (Дабигатрана этексилат 300мг/сут., Ривароксабан 20мг/сут) не менее 4 недель до операции и продолжалась у пациентов до 3 месяцев после операции. Все пациенты, включенные в исследование, принимали ААП, которые отменялись за 4 сут. до оперативного вмешательства. Распределение препаратов антикоагулянтной и антиаритмической терапии приведено в **таблице 6**.

Необходимость продления антикоагулянтной терапии после трех месяцев определялась риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc вне зависимости от наличия/отсутствия пароксизмов ФП. Все пациенты получали антиаритмические препараты на протяжении 3 месяцев после операции (“слепой период”). Первичная конечная точка оценивалась при отсутствии приема антиаритмических препаратов по истечении «слепого» периода. В случае наличия рецидива предсердных тахикардий антиаритмическая терапия продолжалась и по окончании трехмесячного периода, либо пациенты были направлены на повторное оперативное вмешательство.

Таблица 6. Медикаментозная терапия до операции

Препарат	Группа I ЛВ, n=97	Группа II ЛВ+ГС, n=97	P
Антиаритмическая терапия			
- Пропанорм, n(%)	20 (20,6)	25 (25,8)	0,46
- Сотатегксал, n(%)	26 (26,8)	22 (22,7)	0,56
- Амиодарон, n(%)	38 (39,2)	43 (44,3)	0,58
- Аллапинин, n(%)	13 (13,4)	7 (7,2)	0,18
Антикоагулянтная терапия			
- Варфарин, n(%)	54 (55,7)	48 (49,5)	0,55
- Дабигатрана этексилат, n(%)	25 (25,8)	29 (29,9)	0,59
- Ривароксабан, n(%)	18 (18,5)	20 (20,6)	0,75

Эффективность проведенного оперативного лечения оценивалась с помощью традиционных методов обследования, а именно: клиническим наблюдением за пациентами, записи ЭКГ во время приступа и записи 24-часового ХМ ЭКГ (в сроки контрольных визитов к кардиологу), а также данных полученных при опросе аппарата длительного подкожного мониторирования ЭКГ (в ходе исследования ИКМ был имплантирован 53 больным: 27 пациентам группы ИЛВ и 26 пациентам группы ИЛВ+абляция ГС). Период послеоперационного наблюдения за пациентами составил 12 мес. с контрольными точками осмотра кардиологом в 3-6-9-12 месяцев после операции.

Рецидив ФП оценивался через 3 месяца после операции как пароксизм любой предсердной тахикардии (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, предсердная тахикардия) продолжающийся более 30 секунд, согласно международным рекомендациям [28, 40]. При дополнительном анализе данных аппаратов длительного подкожного мониторирования ЭКГ (ИХМ) применялись стандартные критерии: ответившими на терапию считались пациенты с процентом ФП менее 0,5%, что соответствовало сохранению синусового ритма в течение 99,5% времени [3, 40]. Больные, у которых процент ФП превышал 0,5%, считались неответившими на терапию.

2.3. Технология катетерной изоляции легочных вен

Оперативные вмешательства проводились на электрофизиологическом комплексе Labssystem PRO EP Recording System (Boston Scientific, США). Для диагностической стимуляции использовали электростимулятор «MicroPace» EPS 320 (Micropace EP Inc., США). Электроанатомическое картирование осуществляли в условиях навигационных систем CARTO 3 (Biosense Webster, США).

Принцип подготовки к операции и методика выполнения транссептальной пункции были стандартными у пациентов обеих групп. Под местной анестезией раствором новокаина (0,5%) или лидокаина (1%) выполнялась пункция и катетеризация левой подключичной или правой яремной вены, по которой в просвет коронарного синуса заводился 10-полюсный диагностический катетер Biosense Webster (6F) для регистрации левопредсердной электрограммы (референтный электрод), диагностической стимуляции. Данный электрод также выполнял роль анатомического ориентира фиброзного кольца митрального клапана.

Также под местной анестезией дважды пунктировалась правая бедренная вена для доставки диагностического картирующего 10-полюсного электрода Lasso-2515 (Biosense Webster, США) и абляционного катетера. Доступ к левому предсердию осуществлялся посредством пункции межпредсердной перегородки (транссептальная пункция) при помощи транссептальной иглы BRK-1 (Daig, с набором интродьюсеров по стандартной методике) под контролем чреспищеводной эхокардиографии [84]. После пункции всем пациентам вводился гепарин из расчета 100 ЕД на 1 кг веса с последующим контролем АСТ (N=300-400) на протяжении всего хода операции.

Для изучения анатомии устьев ЛВ всем пациентам выполнялась селективная ретроградная ангиография ЛВ путем инъекции 5-10 мл контрастного препарата (ультравист, омнипак, **рис.2, 3**).

После доказательства отсутствия внелегочных триггерных очагов посредством провокационного медикаментозного теста (технология теста приведена ниже), всем пациентам выполнялась радиочастотная циркулярная изоляция правых и левых ЛВ отдельными коллекторами.

Рисунок 2. Контрастирование левых легочных вен. Проекция LAO-30. CS – электрод в коронарном синусе.

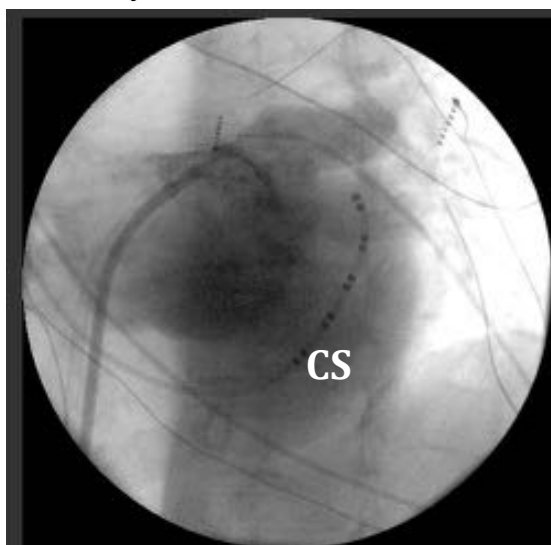
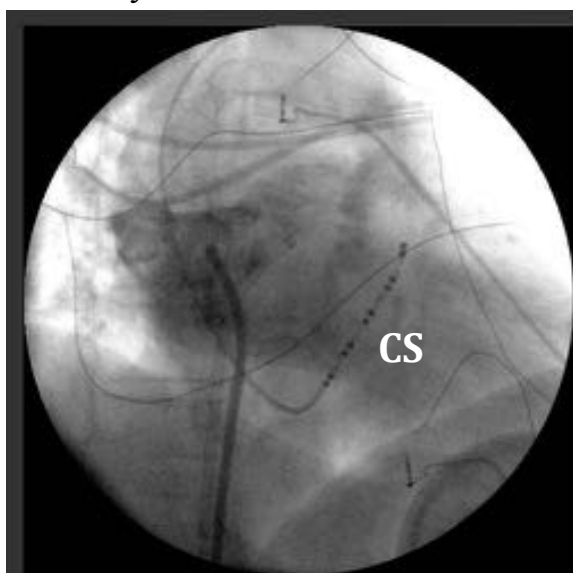
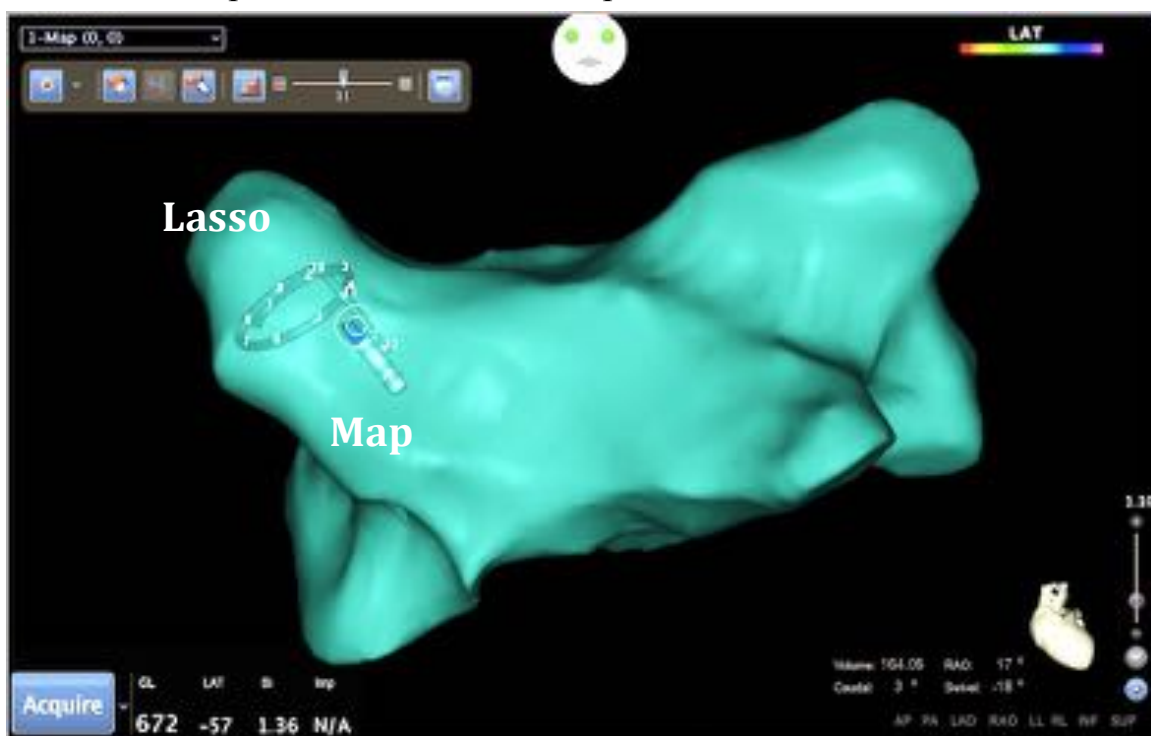


Рисунок 3. Контрастирование правых легочных вен. Проекция RAO-30. CS – электрод в коронарном синусе.



Операции проводилась электроанатомическим способом в условиях системы CARTO3, с помощью которой создавалась 3D-модель левого предсердия с последующим «наслоением» эндокардиальной электрической активации (**рис. 4**). В качестве референтного отведения во всех случаях использовали биполярную электрограмму из коронарного синуса, имеющую наиболее высокоамплитудный левопредсердный потенциал (Acs). Накожный электрод RefStar фиксировали в проекции предсердных камер (паравертебральная область, уровень Th4-Th9).

Рисунок 4. 3D-модель левого предсердия. Lasso-катетер в правой верхней легочной вене, Map - абляционный катетер.

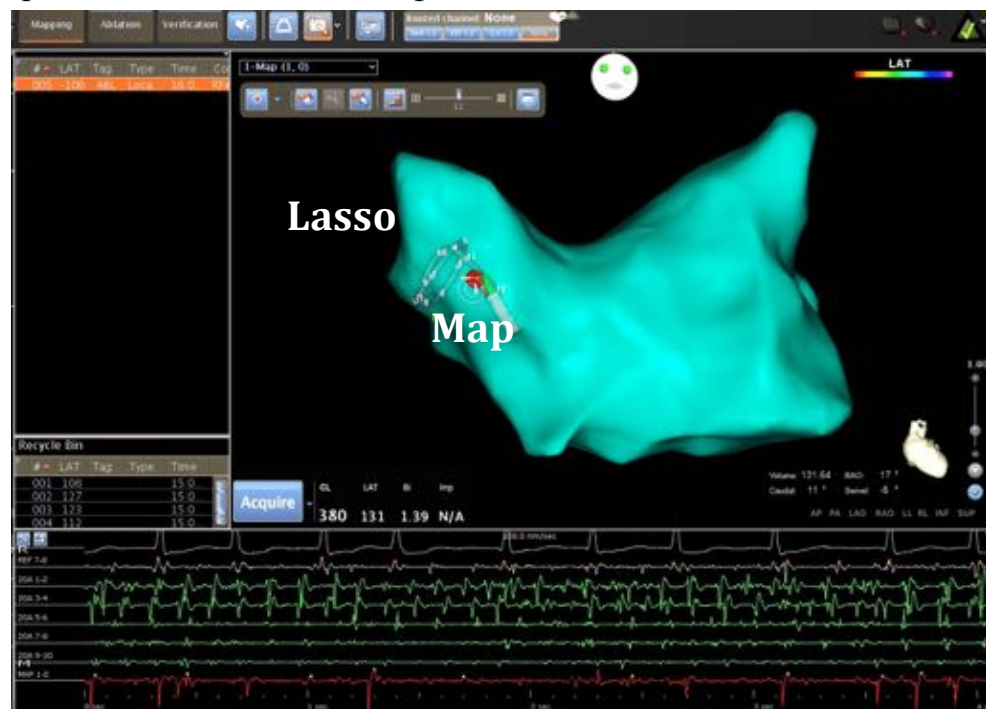


Картирующий электрод продвигали по эндокардиальной поверхности ЛП вокруг ЛВ по эллипсоидной траектории, регистрируя биполярные электрограммы и фиксируя их в качестве анатомических точек карты. Для исключения низкоамплитудного сигнала как следствие плохого контакта кончика катетера с эндокардом, полученную точку принимали для построения карты, если вариабельность в длине цикла (CL), времени локальной активации и движении сердечной стенки не превышали 2%, 3 мс и 4 мм соответственно.

Электрическую активность ЛВ регистрировали с помощью катетера Lasso, который поэтапно помещался в лёгочные вен на расстоянии 5-10 мм. от анатомического устья. При регистрации спайка ЛВ, высокоамплитудных потенциалов или эктопической активности в устьях ЛВ на любых электрограммах катетера Lasso вена считалась аритмогенной (**рис. 5, 6**). Эндокардиальное картирование и радиочастотная абляция выполнялась как на фоне синусового ритма, так и во время ФП.

Радиочастотные воздействия выполнялись 4-мм биполярным электродом NaviStar ThermoCool (Biosense Webster, USA) с открытым ирригационным контуром, отступая от устья ЛВ 0,5 см по передней стенке ЛП с параметрами 43 °C, 35 Вт, и в области задней стенки на расстоянии 1 см

Рисунок 5. Регистрация высоко амплитудной эктопической активности в правой верхней легочной вене на фоне ФП.



Примечание: II – второе стандартное отведение, ref 7-8 – эндограмма электрода в коронарном синусе, 20A1-10- эндограмма с электрода Lasso, Map- абляционный электрод.

Рисунок 6. Регистрация амплитудных спайков на катетере Лассо, помещенного в легочную вену на фоне синусового ритма (указаны стрелкой).

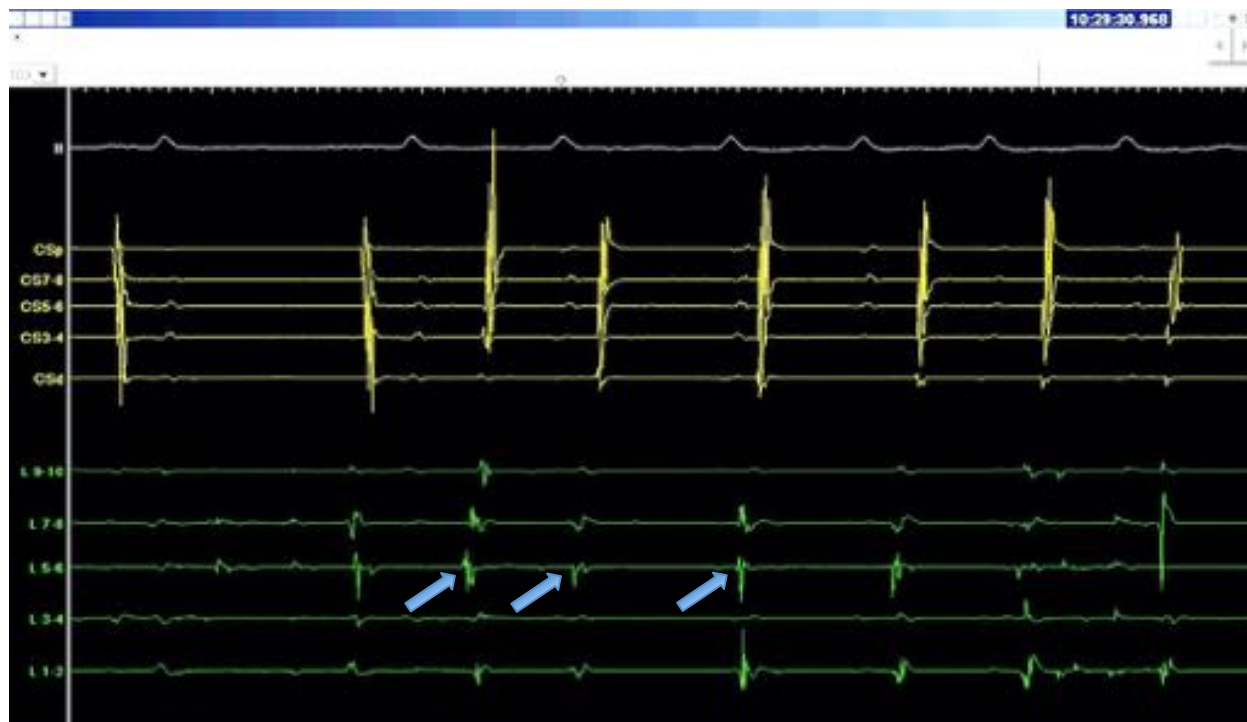


Примечания: II - второе стандартное отведение ЭКГ, CSp-CSd-эндограмма с электрода в коронарном синусе, L1-L10- эндограмма с катетера LASSO в легочной вене, Map - эндограмма с абляционного электрода.

До начала радиочастотных воздействий всем пациентам проводилась медикаментозная проба по схеме, разработанной Jiang R.H et al. [35] в нашей модификации: изначально выполнялась инфузия ИЗО в дозе 20 мкг/мин. в течение 3 мин. с оценкой степени прибавки ЧСС (целевое значение прибавки ЧСС - более 50% от исходной). На фоне капельной инфузии ИЗО болюсом вводилось 20мг АТФ. Результаты пробы оценивались следующим образом: пациенты, у которых были выявлены очаги внелёгочных триггеров в виде залповой эктопической активности в правом и левом предсердии с интервалом сцепления менее 350мс, способные инициировать ФП, не

включались в исследование. Больные, у которых на фоне медикаментозной пробы инициировалась эктопическая активность из ЛВ, либо инициировалась ФП, были отобраны для дальнейшей работы (**рис.8**).

Рисунок 8. Залповая эктопическая активность из легочных вен на фоне инфузии изопrenalина (указана стрелкой).



Примечания: II - второе стандартное отведение ЭКГ, CSp-CSd-эндограмма с электрода в коронарном синусе, L1-L10- эндограмма с катетера LASSO в легочной вене.

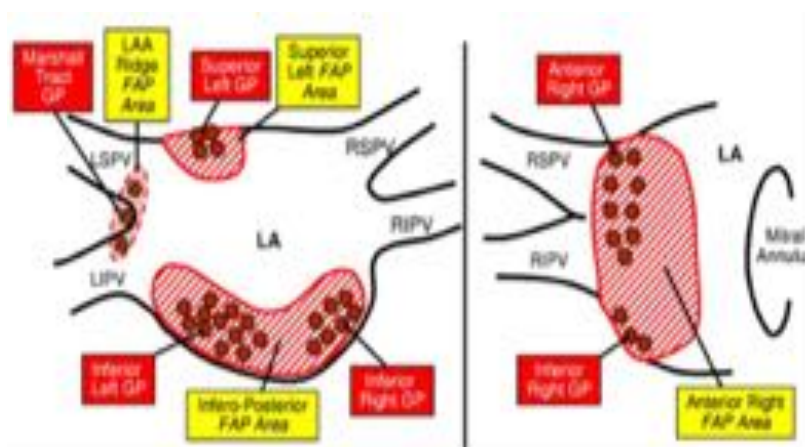
После достижения изоляции ЛВ с контролем стимуляционного блока «входа-выхода» проводился медикаментозный тест на выявления зон скрытого атриовенозного проведения: осуществлялась инфузия ИЗО в дозе 20 мкг/мин. в течение 3 мин. с одновременным болюсным внутривенным введением 40 мг АТФ (дискретно по 10мг на каждую ЛВ). Оценка наличия зон скрытого атриовенозного проведения проводилась этапно через 1-3-5-7 мин. Положительным результатом пробы являлось исчезновение блока входа/выхода при стимуляции вдоль линии РЧ воздействий, возобновление регистрации электрической активности на катетере Lasso, расположенном в тестируемой ЛВ кнутри от линии изоляции. В зонах выявленных прорывов возбуждения наносились дополнительные РЧ воздействия. Для подтверждения устранения скрытого атриовенозного проведения повторно вводили 10 мг. АТФ. Для окончательного подтверждения электрической

изоляции ЛВ проводилась инфузия изопротеренола 20мкг/мин. в течение 2 мин. с болюсным введением 10 мг. АТФ в конце инфузии.

2.5. Высокочастотная стимуляция

После достижения стойкого блока атриовенозного проведения при выполнении медикаментозного тестирования для подтверждения наличия активности вегетативной нервной системы проводилась высокочастотная стимуляция анатомических зон расположения ГС со следующими параметрами: частота стимуляции - 20Hz, амплитуда тока - 30mA, длительность - 10 мс., продолжительность стимуляции 5 сек. (диагностический электрокардиостимулятор В-53, «Биоток», РФ). ВЧС проводилась в четырех основных областях ГС на спонтанном дыхании на фоне внутривенной седации (бензодиазепины, пропофол): область верхней левой ЛВ (область устья ЛВЛВ и крыши ЛП), нижней левой ЛВ (область взаимодействия левого предсердия с ЛНЛВ, нижне-задняя область левого предсердия), правой нижней ЛВ (область взаимодействия ЛП с ПНЛВ, устье коронарного синуса), а также правой верхней ЛВ (область взаимодействия ЛП с ПВЛВ, верхней полой веной, перегородкой правого предсердия, **рис. 9**).

Рисунок 9. Области локализации ганглионарных сплетений левого предсердия по Н. Nakagawa [55], в которых выполнялась ВЧС.



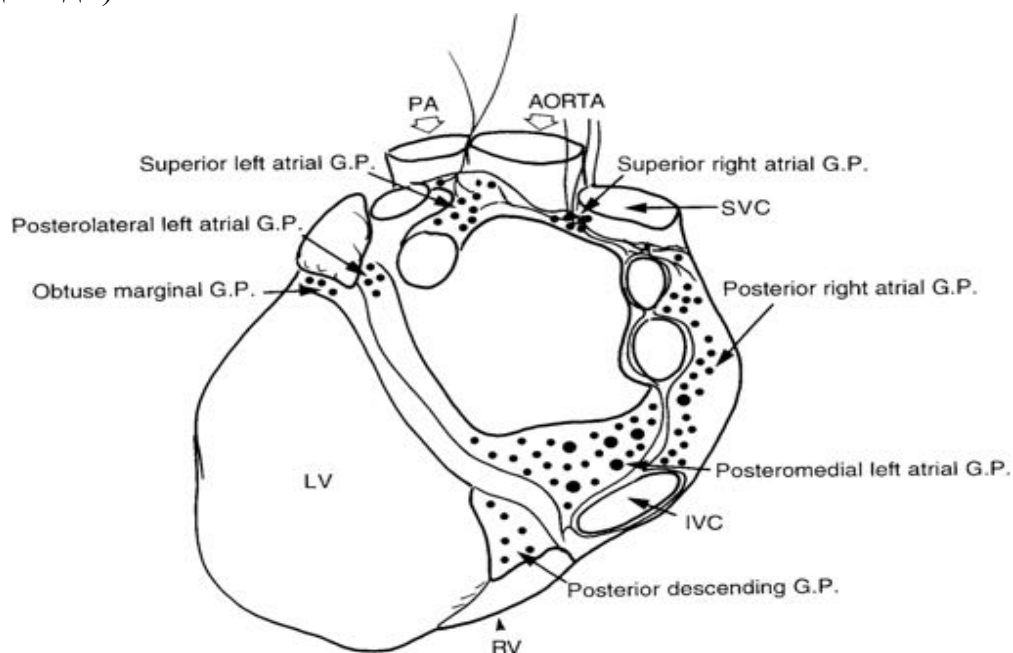
В качестве позитивного ответа на стимуляцию принимался вагусный ответ в виде асистолии желудочков, атрио-вентрикулярного блока проведения или увеличения интервала R-R более, чем на 50% от исходного,

гипотензивной реакции со снижением АД на 20 мм.рт.ст и более [68]. Далее по методу конвертов проводилась рандомизация пациентов с положительным ответом на ВЧС на две группы.

2.6 Технология анатомической аблации ганглионарных сплетений левого предсердия

Пациентам, отобранным в исследуемую группу, дополнительно выполнялась аблация ГС по анатомическому подходу. Данный подход по локализации ганглионарных сплетений основан на экспериментальных и анатомических работах по анатомии вегетативной нервной системы сердца [16, 67, 69; **рис. 10, 11**]. По данным анатомических работ, были идентифицированы по 5 основных скоплений ГС, локализующихся, как в предсердиях, так и в желудочках.

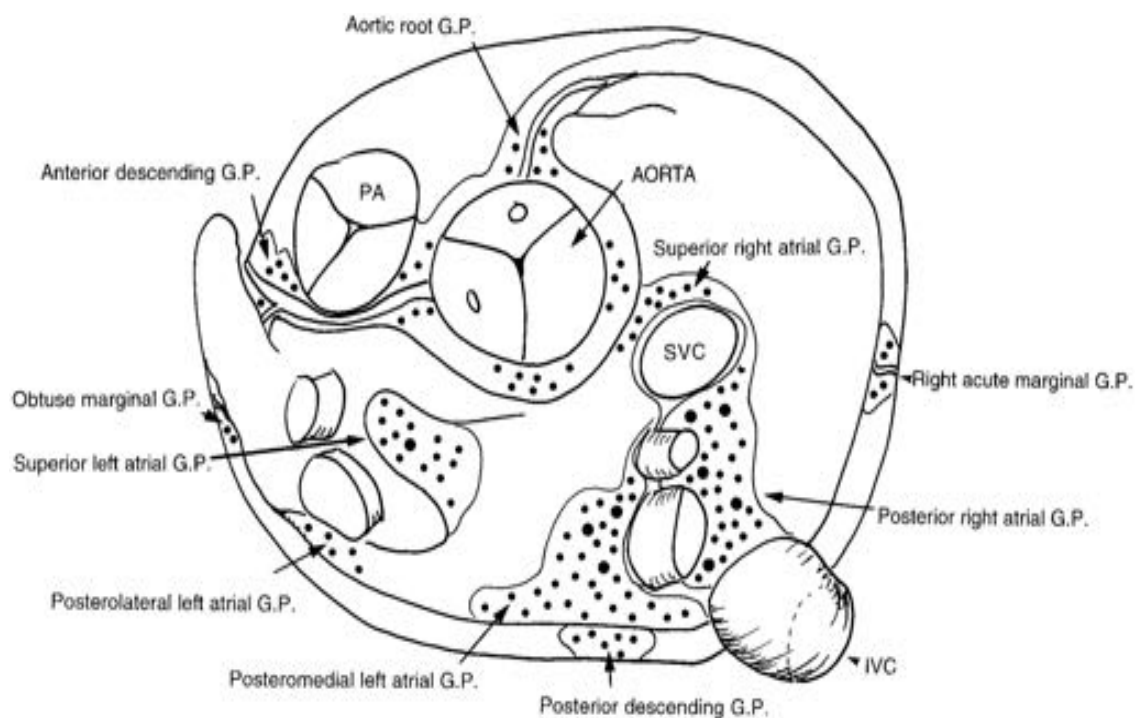
Рисунок 10. Локализация заднепредсердных и желудочковых ГС по Armour J.A. (вид сзади)



Примечание: Superior left atrial GP-верхнее левопредсердное ГС, Posterolateral left atrial GP-заднелатеральное левопредсердное ГС, Posteromedial left atrial GP-заднемедиальное левопредсердное ГС, Obtuse marginal GP-ГС в области тупого края, Superior right atrial GP-верхнее правопредсердное ГС, Posterior right atrial GP-заднее правопредсердное ГС, Posterior descending GP-заднее нисходящее ГС, PA-легочная артерия, Aorta- аорта, SVC-верхняя полая вена, IVC-нижняя полая вена, RV-правый желудочек, LV-левый желудочек

В предсердиях они были названы согласно их месту расположения, а именно: верхнее правопредсердное ГС, верхнее левопредсердное ГС, заднее правопредсердное ГС, заднемедиальное левопредсердное ГС, заднелатеральное левопредсердное ГС. Наибольшее число ганглиев было связано с двумя ГС, находящимися на задней поверхности двух предсердий.

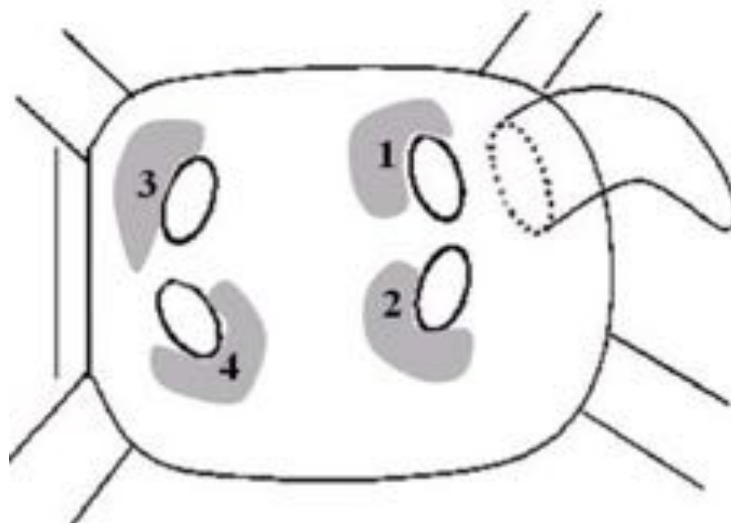
Рисунок 11. Локализация ГС на поверхности предсердий и желудочков по Armour J.A. (вид сверху). Обозначения как на рисунке 10.



В ходе аблации проводилось воздействие, в пределах скопления вегетативных ганглиев - четырёх зон округлой или овальной формы размером 1,5-2,5 см, каждая из которых соприкасается с устьем ЛВ. Аблация проводилась в ЛП по стандартной схеме [23, **рис. 12**]:

- 1) область №1 (left superior) примыкает к устью левой верхней ЛВ на 8ч – 1ч по окружности устья вены в проекции изнутри ЛП;
- 2) область №2 (left inferior) примыкает к устью левой нижней ЛВ на 5ч – 10ч по окружности устья вены в проекции изнутри ЛП;
- 3) область №3 (right superior) примыкает к устью правой верхней ЛВ на 7ч – 1ч по окружности устья вены в проекции изнутри ЛП;
- 4) область №4 (right inferior) примыкает к устью правой нижней ЛВ на 2ч – 8ч по окружности устья вены в проекции изнутри ЛП.

Рисунок 12. Схема абляции ГС по Pokushalov et al. [68]. Эндокардиальная поверхность левого предсердия (вид изнутри после удаления его передней стенки).



Примечание: 1- left superior, 2 - left inferior, 3 - right superior, 4 - right inferior.

Последовательность воздействия определялась произвольно. В большинстве случаев ($n = 81$; 83,5%) указанные области обрабатывались в очередности «1-2-3-4». Последовательность «2-1-3-4» использована у 3 пациентов (3,1%), «2-1-4-3» - у 6 пациентов (6,2%), «3-4-1-2» - у 7 пациентов (7,2%).

Локализация воздействия объясняется постоянством расположения ГС у homo sapiens, то есть процедура носила исключительно анатомический характер. По завершении радиочастотных воздействий в области ГС повторно выполнялась ВЧС данных зон. При регистрации положительных вагусных ответов наносились дополнительные РЧ воздействия до полного устранения вегетативных ответов на ВЧС.

В протокол процедуры включалась попытка электрической индукции ФП после завершения схемы абляции в объёме учащающей стимуляции с пар CSprox и CSdist с частотой от 200 до 400 импульсов в минуту с повторением этой последовательности на фоне фармакологической провокации - внутривенной инфузии атропина в дозе 0,1 мг/10 кг веса. В ходе операции проводилось введение внутривенного гепарина для поддержания значений АСТ 300-400 сек. В случае, если в процессе РЧА наблюдалось развитие типичного трепетания предсердий (ТП) - выполнялась РЧА cavo-трикуспидального истмуса. Обсервационный период после изоляции УЛВ,

РЧА ГС во всех случаях составил 20 мин. с последующей повторной проверкой целостности аблационных линий посредством определения блока «входа-выхода» [40].

По окончании операции 27 пациентам группы ИЛВ и 26 пациентам группы ИЛВ+абляция ГС был имплантирован аппарат длительного подкожного мониторингирования ЭКГ (ИХМ) по стандартной технологии [3]. Наиболее оптимальная позиция аппарат ИХМ в левой парастеральной области определялась до момента имплантации с применением накожного векторного позиционирования по критерию регистрации амплитуды R-волны более 0,4мВ.

После процедуры все пациенты в течение 12 недель получали медикаментозную терапию антиаритмическими препаратами I, II, III классов. Через три месяца в случае отсутствия рецидивов ФП антиаритмическая терапия отменялась. В случае регистрации предсердных тахикардий в течение периода наблюдения терапия продолжалась.

2.7 Методики статистического анализа

На основании результатов проведенных исследований [38, 44] объем выборки составил 194 пациента (97 пациентов для каждой группы) с альфа 0,05, мощностью 80%, потерей пациентов 5%, с разницей исходов по первичной конечной точке в 18% (группа ИЛВ - 65 %, группа изоляции ЛВ + абляция ГС – 83%) и вероятностью риска (BP) 0,49 (лог-ранговый тест, Freedman метод)

Результаты представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Для определения статистически значимых межгрупповых различий применялись: при доказанном распределении значений близком к нормальному количественные переменные сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента, в группах номинальных данных – с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). В группах порядковых, непрерывных данных с доказанным ненормальным распределением – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Первичная конечная точка (различия в рецидивах предсердных тахикардий) оценивалась с помощью лог-рангового теста и графически выражалась с помощью метода Kaplan-Meier. Для выявления предикторов

рецидива предсердных тахикардий использовалась однофакторная и многофакторная логистическая регрессия (бинарные переменные). Регрессионный анализ Кокса использовался для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и временем возникновения предсердных тахикардий (вероятности риска возникновения предсердных тахикардий). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Все статистические расчеты проводились с помощью программы STATA (версия 13.0, Чикаго, Иллинойс, США).

Резюме

В настоящем проспективном рандомизированном исследовании сравниваются две методики интервенционного лечения ФП. Выполнено тщательное кардиологическое и электрофизиологическое обследование 367 пациентов с пароксизмальной формой ФП. Согласно дизайну исследования и критериям включения и исключения 194 пациента были рандомизированы на две группы: группа I - РЧА устьев ЛВ с медикаментозным подтверждением достигнутого атриовенозного блока и сохранённой активности вегетативных ганглиев ЛП ($n=97$), группа II - циркулярная абляция ЛВ с анатомической аблацией ГС ЛП и отрицательными результатами медикаментозного тестирования атриовенозного проведения ($n=97$). Эффективность оперативного лечения, преимущества и недостатки каждой методики оценивались по окончании 12 месяцев послеоперационного наблюдения. Все полученные результаты исследования обработаны современными статистическими методами.

ГЛАВА 3

Интраоперационные результаты

3.1. Показатели ритма в процессе аблационных воздействий

Из 367 пациентов, первично включенных в исследование, на момент начала операции синусовый ритм регистрировался у 298 человек (81,2%), в то время как у 69 больных наблюдалась ФП (18,8%). Пациентам с ФП для выполнения медикаментозного теста с целью исключения внелёгочных триггеров проводилась трансторакальная электрическая кардиоверсия (ЭИТ) разрядом 200 Дж с восстановлением синусового ритма.

До начала аблационных воздействий по результатам медикаментозного тестирования у 56 человек (15,3%) из 367 пациентов были выявлены внелёгочные очаги триггерной активности, что послужило причиной исключения их из дальнейшей работы.

Из 311 пациентов у 236 (75,9%) больных в процессе выполнения медикаментозной пробы верифицирована залповая электрическая активность из ЛВ с последующей провокацией ФП. При этом, достаточно устойчивый характер тахикардии наблюдался у 133 человек (56,4%), в то время как у 103 (43,6%) человек ФП купировалась спонтанно в течение 3-5 мин. Соответственно у 75 пациентов в качестве ответа на введения АТФ+ИЗО регистрировалась только залповая электрическая активность из ЛВ без провокации тахикардии (**таб. 7**).

Таблица 7. Результаты провокационного медикаментозного тестирования.

Клинический признак	Количество
Общее количество провокаций ФП, n(%)	236(75,9)
Устойчивые пароксизмы ФП, n(%)	133(56,4)
Неустойчивые пароксизмы ФП, n(%)	103(43,6)
Залповая активность из ЛВ без провокации ФП, n(%)	75(24,1)

Примечания: ФП – фибрилляция предсердий, ЛВ – легочные вены, ГС – ганглионарные сплетения

После создания циркулярных линий аблаций вокруг устьев ЛВ при повторном проведении медикаментозного теста еще у 38 человек (12,2%) из 311 также были верифицированы аритмогенные зоны вне ЛВ, в связи с чем данные больные классифицировались с отдельную группу и не подвергались ВЧС. Общая частота выявления внелегочных триггеров у пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 25,6%.

Критерием интраоперационной эффективности выполненной катетерной изоляции устьев ЛВ явилось достижение следующих конечных точек: регистрация изоэлектрической линии в местах выполненных аблаций (доказательство отсутствия электрической активности миокарда в точках воздействий), блокада входа и выхода по ходу линий радиочастотных воздействий, невозможность индукции устойчивых пароксизмов предсердных тахикардий [19].

Также в настоящем исследовании использован дополнительный критерий достижения электрической изоляции ЛВ - отсутствие «скрытого» атриовенозного проведения при выполнении провокационного медикаментозного тестирования.

Критерии эффективной аблации ГС были следующие: наличие изоэлектрической линии в точках воздействия, отсутствие вагусных реакций в ответ на ВЧС в данных областях.

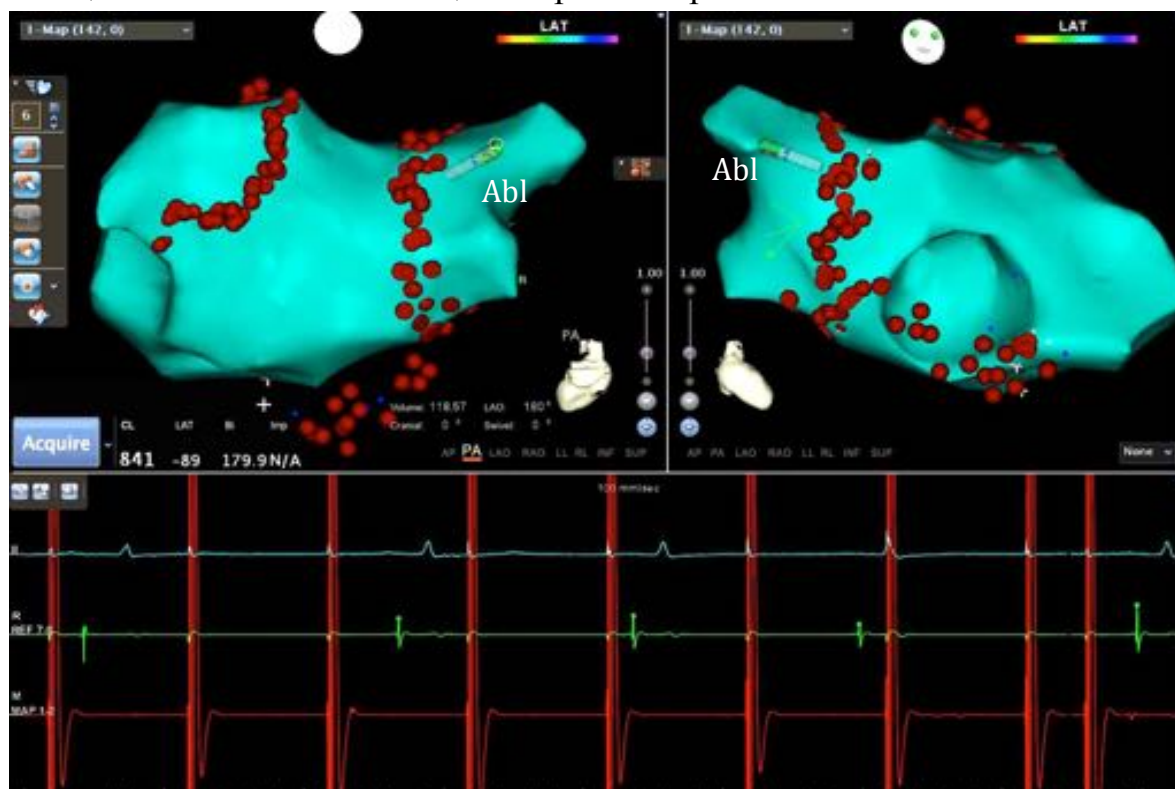
3.2. Изоляция устьев легочных вен

Наличие изоэлектрической линии у пациентов обеих групп определялось поэтапно во всех точках аблации по ходу линий радиочастотных воздействий вокруг изолированных левых и правых ЛВ. Достоверным доказательством отсутствия электрической активности миокарда было принято значение амплитуды биполярного сигнала эндограммы $\leq 0,1$ милливольт. Идентичные электрофизиологические критерии эффективности воздействия использовались при подтверждении аблации ГС ЛП.

У 100% пациентов были достигнуты критерии антральной изоляции устьев ЛВ (**рис.13**). При этом у 139 пациентов (44,7%) потребовались дополнительные РЧ воздействия между ипсилатеральными ЛВ (в среднем $4,1 \pm 1,7$ РЧ аппликации) для достижения конечных точек операции. У 23

(7,4%) больных после создания электрической изоляции устьев ЛВ сохранялась ФП. Восстановление синусового ритма в данной ситуации было достигнуто посредством ЭИТ. У 20 пациентов (6,4%) в процессе операции произошла трансформация ФП в правопредсердное истмусзависимое трепетание предсердий, что потребовало дополнительных РЧ воздействий в области кавотрикуспидального перешейка.

Рисунок 13. Блок выхода при стимуляции с аблационного электрода, помещенного за линию аблаций в правой верхней легочной вене.



Примечания: Abl – аблационный электрод в области устья правой верхней легочной вены, I – стандартное отведение ЭКГ, Ref7- эндограмма электрода коронарного синуса, Map- эндограмма с аблационного электрода.

3.3. Результаты медикаментозного тестирования атриовенозного проведения

В качестве дополнительного критерия эффективности достигнутой электрической изоляции ЛВ использовался тест медикаментозного тестирования атриовенозного проведения с введением АТФ на фоне инфузии ИЗО. Положительным результатом пробы явились: исчезновение блока входа/выхода через замкнутую линию аблационных воздействий в виде

проведения эктопической активности из лёгочных вен к ЛП, либо захват ранее изолированной лёгочной вены при стимуляции с электрода коронарного синуса или захват миокарда левого предсердия при стимуляции с катетера Лассо, расположенного в тестируемой вене (**рис. 14**)

Рисунок 14. Изоляция легочной вены (А) и восстановление (Б) атриовенозного проведения после медикаментозной пробы с локализацией наиболее раннего спайка в L3-4 (указано стрелкой).



Примечание: II – стандартное ЭКГ отведение, CSp-Csd – электроды коронарного синуса, L1-10 – электроды катетера Lasso, расположенного в легочной вене.

Из 273 пациентов, которым была выполнена изоляция ЛВ и доказано отсутствие внелегочных очагов триггерной активности «скрытое» атриовенозное проведение было выявлено у 94 (34,4%) человек. При этом в

большинстве случаев (69 пациентов, 73,4% случаев) регистрировался «прорыв» только из одной ЛВ. В то время как у 25 (26,6%) больных проведение медикаментозного тестирования сопровождалось восстановлением проведения в двух ЛВ. Для удобства локализации зон «прорывов» атриовенозного проведения окружность каждой вены была представлена в виде циферблата. Топическое распределение локализации прорывов возбуждения отображено в **таблице 8**.

Таблица 8. Локализация «скрытого» атриовенозного проведения.

Показатель	Общее количество
Левая верхняя лёгочная вена, n(%)	61(51,3)
Левая нижняя лёгочная вена, n(%)	11(9,2)
Правая верхняя лёгочная вена, n(%)	29(24,4)
Правая нижняя лёгочная вена, n(%)	18(15,1)
Общее количество «прорывов», n	119

По данным таблицы видно, что наиболее часто (51,3%) «скрытое» атриовенозное проведение регистрировалось в устье левой верхней ЛВ. Согласно условному циферблату окружности вены преобладающая зона обнаружения прорывов возбуждения была между 1 и 3 часами. Это, вероятно, обусловлено особенностью анатомии ЛП с близким расположением ушка ЛП, что затрудняет устойчивое позиционирование аблационного электрода и, как следствие, достижение стойкого трансмурального повреждения. В 11 случаях (9,2%) при медикаментозном тестировании были выявлены зоны прорывов возбуждения в задне-нижних (4-5 часов) отделах левой нижней ЛВ. В 18 эпизодах (15,1%) было зарегистрировано «скрытое» атриовенозное проведения при тестировании правой нижней ЛВ в отсутствие преимущественной локализации относительно окружности лёгочной вены. «Прорывы» возбуждения из правой верхней ЛВ были верифицированы в 29 случаях (24,4%). В преобладающем большинстве случаев зоной локализации «скрытого» атриовенозного проведения явились передне-верхние (10-11 часов) отделы

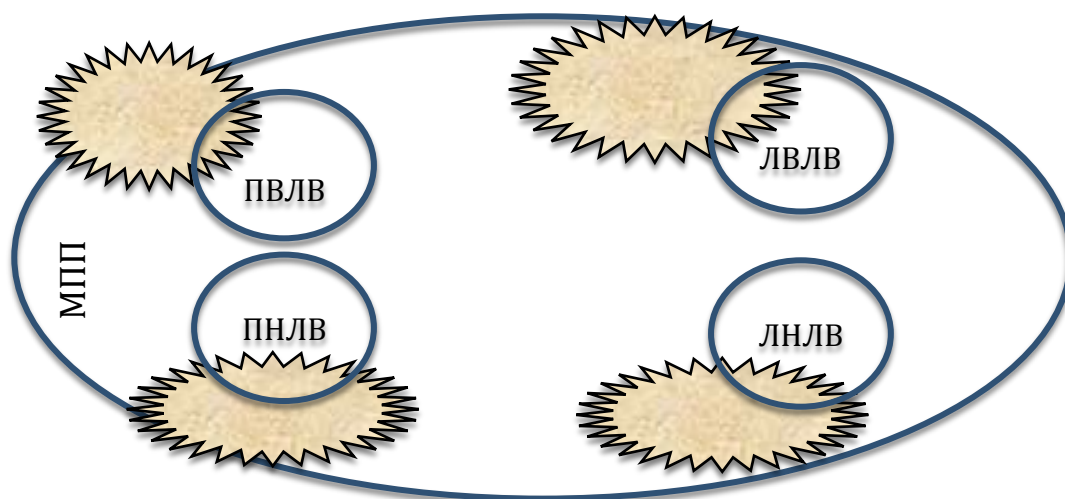
правой верхней ЛВ. Это также может быть объяснено технической трудностью позиционирования абляционного электрода в данной области.

Во всех случаях обнаружения «скрытого» атриовенозного проведения в точках их локализации были выполнены дополнительные радиочастотные воздействия с целью достижения стойкой изоляции ЛВ. В среднем $3,6 \pm 2,5$ радиочастотных аппликации понадобилось для устранения выявленных «прорывов» возбуждения. Проведение повторного медикаментозного тестирования подтвердило целостность линий абляционных воздействий.

3.4. Высокочастотная стимуляции и абляция ганглионарных сплетений

После достижения стойкой изоляции ЛВ, подтвержденной электрофизиологически и медикаментозно, исключения наличия внелегочных триггеров выполнялась высокочастотная стимуляция ЛП для оценки жизнеспособности ГС ЛП. Схемы областей ЛП, в которых выполнялась стимуляция, отображена на **рис.15**.

Рисунок 15. Области ЛП, в которых выполнялась ВЧС (обозначены бежевым цветом).



Примечание: МПП – межпредсердная перегородка, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена; ПНЛВ – правая нижняя легочная вена; ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена; ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена.

В процессе выполнения ВЧС среднее количество стимуляционных воздействий составило 28 ± 4 . Исходно ВЧС была выполнена 273 пациентам. У 194 пациентов регистрировался позитивный вагусный ответ на ВЧС (рис.16).

Рисунок 16. Позитивный ответ ГС на высокочастотную стимуляцию (асистолия желудочков 1602 мс.).



Примечание: I, II, III, aVF, aVL, V₂ – отведения ЭКГ; LS₁₋₂₀ – эндограмма с катетера Lasso, CS₁₋₁₀ – эндограмма с электрода коронарного синуса, Abl – эндограмма с абляционного электрода.

У 79 больных (28,9%) при выполнении ВЧС вагусные ответы отсутствовали - данные пациенты были выведены из исследования и объединены в отдельную группу, в которой также оценивалась свобода от ФП в течение двенадцатимесячного периода наблюдения. Таким образом, частота выявления позитивного ответа на ВЧС после изоляции ЛВ составила 71,1%.

В группе больных с позитивными ответами на ВЧС в процессе реализации стимуляционного протокола индуцировались пароксизмы ФП, которые в большинстве случаев носили достаточно неустойчивый характер и купировались спонтанно в течение 30-40 сек. Результаты топического распределения вагусных ответов на ВЧС суммированы в **таблице 9**.

Таблица 9. Результаты позитивных ответов ганглионарных сплетений левого предсердия на высокочастотную стимуляцию

Анатомическая область позитивного вагусного ответа	Группа I ЛВ, n=97	Группа II ЛВ+ГС, n=97	P
Левое верхнее ганглионарное сплетение, n(%)	65(34,2)	70 (33)	0,83
Левое нижнее ганглионарное сплетение, n(%)	33(17,4)	39 (18,4)	0,81
Правое верхнее ганглионарное сплетение, n(%)	51(26,8)	57(26,9)	0,99
Правое нижнее ганглионарное сплетение, n(%)	41(21,6)	46(21,7)	0,98
Общее количество позитивных ответов, n	190	212	0,3

Всего у пациентов обеих групп было зарегистрировано 402 ответа на ВЧС. В среднем у каждого пациента из 4 областей ГС, в которых выполнялась ВЧС, минимум в 2 регистрировался позитивный вагусный ответ. Из таблицы 8 видно, что наиболее часто вагусный ответ регистрировался при стимуляции левого верхнего ГС: у 65 (34,2%) пациентов группы ИЛВ и у 70(33%) пациентов группы ИЛВ+абляция ГС. Наименее часто позитивные ответы на ВЧС регистрировались при стимуляции левого нижнего ГС: у 33 (17,4%) больных I группы и 39 (18,4%) больных II группы. При этом, статистически значимой разницы в частоте и топике провокации стимуляционных вагусных реакций между группами выявлено не было. Клинические признаки вагусных реакций на ВЧС приведены в **таблице 10**.

Важно отметить, что все клинические реакции носили транзиторный характер и купировались в течение 3-5 мин наблюдения. Из таблицы видно, что наиболее частыми вегетативными ответами на ВЧС явились симптомы СССУ: у 47,3% больных I группы и у 51,9% пациентов II группы. В ряде случаев регистрировалась комбинированная стимуляционная реакция:

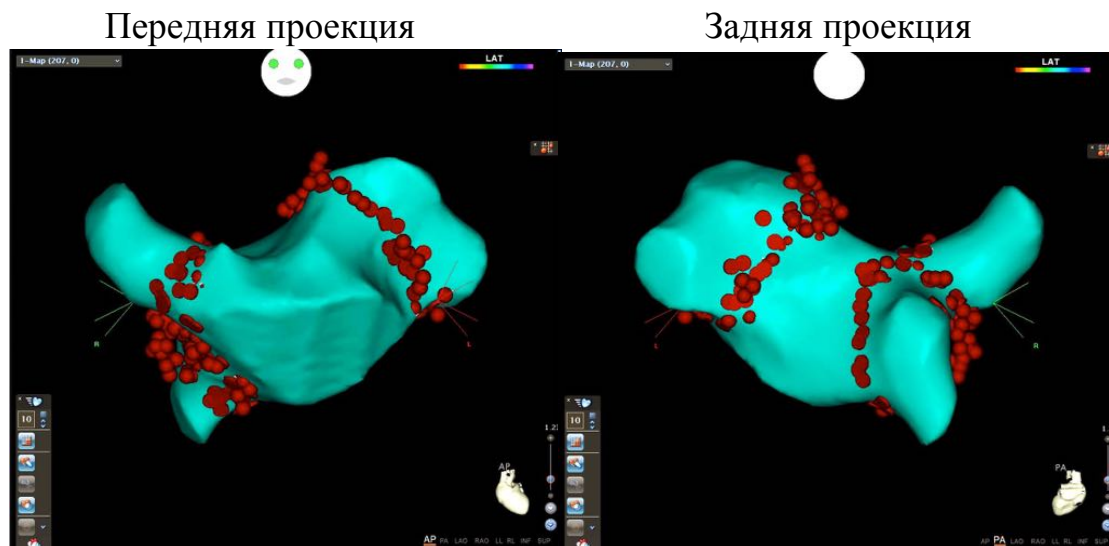
Таблица 10. Клинические признаки вагусных ответов на высокочастотную стимуляцию ганглионарных сплетений левого предсердия.

Клинический признак	Группа I ЛВ, n=97	Группа II ЛВ+ГС, n=97	P
Синусовая брадикардия, остановка синусового узла, n(%)	113(47,3)	124(51,9)	0,38
АВ блокада, n(%)	75(31,4)	66(27,6)	0,53
Гипотония, n(%)	56(23,4)	49(20,5)	0,56
Итого	244	239	0,82

синусовая брадикардия, остановка синусового узла, либо АВ блокада сочетались со снижением АД более чем на 20 мм.рт.ст.

По завершении стимуляционного протокола пациенты были рандомизированы на две группы. Пациенты I группы составили группу контроля - у них оперативное вмешательство было завершено на данном этапе. Пациентам, рандомизированным в группу II, была выполнена абляция ганглионарных сплетений по анатомическому подходу (**рис. 17**). Конечной точкой абляции ГС явилось отсутствие вагусных ответов на ВЧС области расположения ГС. Критерии абляции ГС были достигнуты у всех 97 пациентов. Среднее количество абляционных воздействий, потребовавшихся для достижения поставленной цели, составило $24,6 \pm 9,6$.

Рисунок 16. Изоляция легочных вен с абляцией ганглионарных сплетений.



3.5. Провокация аритмий

После окончания процедуры аблации у пациентов обеих групп проводилась индукция предсердных тахиаритмий по стандартной схеме:

I ступень - программированная ЭКС ЛП с базовым ритмом, на 10 импульсов в минуту превышающим спонтанный ритм, и последовательным уменьшением задержки экстрасимула до достижения предсердного ЭРП,

II ступень - программированная ЭКС ЛП с базовым ритмом 170 импульсов в минуту и последовательным уменьшением задержки экстрасимула до достижения предсердного ЭРП,

III ступень - программированная ЭКС ЛП с базовым ритмом 170 импульсов в минуту и двумя сцепленными экстрасимулами (имеющими 10-мс различия) с последовательным уменьшением задержки экстрасимула до достижения предсердного ЭРП,

IV ступень - залпы учащающей ЭКС по 2-6 секунд с частотой от 200 до 600 импульсов в минуту,

V ступень - залпы учащающей ЭКС по 2-6 секунд с частотой от 200 до 600 импульсов в минуту на фоне внутривенного введения раствора атропина 0,1 мл/10 кг массы тела.

Всем пациентам после достижения конечных точек операции выполнена электрическая провокация аритмии со следующими результатами: у 93 больных (47,9%) индуцированы неустойчивые пароксизмы ФП, у 6 (3,1%) пациентов продолжительность спровоцированной суправентрикулярной тахиаритмии превысила 30 сек. Купирование ФП спонтанно в течение 1-2 мин. наблюдения. У 18 пациентов (9,3%) – устойчивое ТП, что потребовало выполнения аблации кавотрикуспидального перешейка. Результаты структуры провокации аритмии в зависимости от уровня агрессивности стимуляционного протокола следующие: на первой ступени получено 8 пароксизмов (8,6%), на второй – 12 пароксизмов (12,9%), на третьей – 17 пароксизмов (18,3%), на четвёртой - 24 пароксизмов (25,8%), на пятой – 32 пароксизма (34,4%). Полученные данные подтверждают факт повышения частоты провокации ФП при увеличении протокола ЭКС. В тоже время, у 83 пациентов (39,9%) выполнение всех ступеней провокационной кардиостимуляции не сопровождалось индукцией ФП. Данные по группам представлены в **таблице 11**.

Таблица 11. Индукция предсердных тахикардий у пациентов двух групп.

Показатель	Группа I ЛВ, n=97	Группа II ЛВ+ГС, n=97	P
I степень, n	5	3	0,87
II степень, n	8	4	0,65
III степень, n	10	7	0,91
IV степень, n	15	9	0,82
V степень, n	18	14	0,65
Длительность пароксизма ФП ≤ 30 сек., n	51	42	0,35
Длительность пароксизма ФП ≥ 30 сек., n	4	2	0,9

На первый взгляд складывается впечатление о меньшей частоте провокации ФП в группе ИЛВ+абляция ГС. Однако проведенный статистический анализ по данному критерию не выявил значимой разницы между группами пациентов.

Таким образом, конечные точки изоляции ЛВ, подтвержденные медикаментозным тестированием, были достигнуты у 179 (65,6%) пациентов при первичном создании линий. По результатам введения АТФ и ИЗО у 94 пациентов (34,4%) выявлены зоны «скрытого» атриовенозного проведения, потребовавшие нанесения дополнительных радиочастотных воздействий в этих точках. Для эффективного устранения зон прорывов возбуждения из лёгочных вен понадобилось в среднем $3,6 \pm 2,5$ РЧ воздействия. Таким образом, с учётом ликвидации «скрытого» атриовенозного проведения, электрическая изоляция УЛВ была достигнута у 100% пациентов. При выполнении РЧА ГС у всех пациентов были достигнуты конечные точки операции при первоначальном воздействии. Среди всех больных, включённых в исследование, 30 пациентам дополнительно была выполнена абляция кавотрикуспидального перешейка. Среднее количество абляционных воздействий, необходимых для создания блока проведения по КТИ, составило $16,4 \pm 5,4$.

3.6 Вагусные эффекты в процессе аблационных воздействий

У пациентов обеих групп при выполнении радиочастотной изоляции устьев ЛВ, а также при РЧА ГС ЛП наблюдались вагусные реакции, которые систематизированы в **таблице 12**.

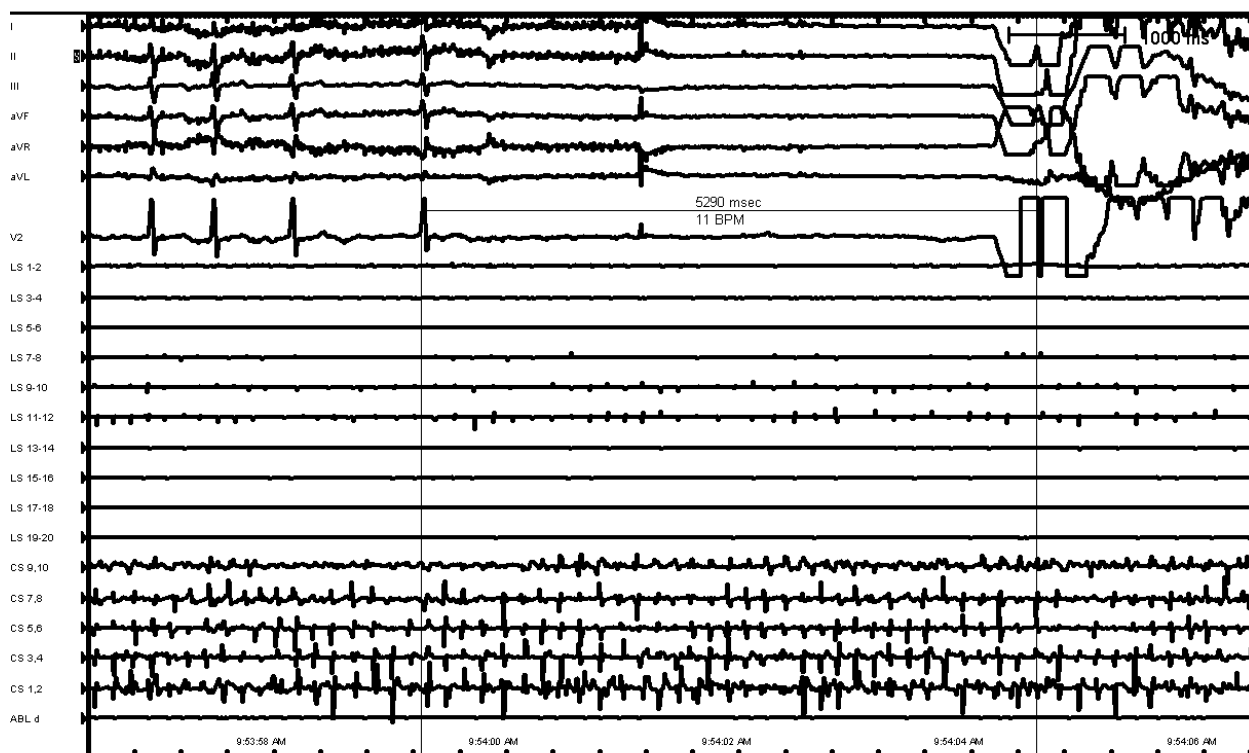
Таблица 12. Вагусные реакции в процессе аблации у пациентов двух групп

Тип вагусной реакции	Группа I ЛВ, n=97	Группа II ЛВ+ГС, n=97	P
Транзиторная синусовая брадикардия, n(%)	24	67	<0,001
Остановка синусового узла, n (%)	4	35	<0,001
Транзиторная АВ блокада II-III ст., n (%)	15	44	<0,001
Гипотония, n (%)	9	51	<0,001
Кашлевой рефлекс, n (%)	17	88	<0,001
Острая болевая реакция, n (%)	12	85	<0,001
Транзиторная асистолия желудочков на фоне ФП, n(%)	8	30	<0,003

Как видно из представленной таблицы, преобладающее большинство вагусных реакции зарегистрировано у пациентов группы ИЛВ+аблация ГС, которым наряду с выполнением РЧ изоляции устьев лёгочных вен производилась аблация ГС ЛП. При этом у пациентов обеих групп процессе изоляции левых лёгочных вен вегетативные реакции зарегистрированы у 72 (37,1%) человек, в то время как при выполнении РЧА в области правых лёгочных вен - у 28(14,4%) пациентов. Абсолютно естественным является факт регистрации подавляющего большинства вегетативных реакций в процессе аблации ГС ЛП.

Наиболее частым типом вагусной реакции явилось развитие брадикардии (**рис.18**). У большинства пациентов брадисистолия носила транзиторный характер. В тоже время, у 32 пациентов (24,6%) для стабилизации ритма потребовалось внутривенное введение атропина сульфата.

Рисунок 18. Вагусная реакция при изоляции левых легочных вен (асистолия желудочков 5290мс)



Примечание: I, II, III, aVF, aVL, V₂ – отведения ЭКГ; LS₁₋₂₀ – эндограмма с катетера Lasso, CS₁₋₁₀ – эндограмма с электрода коронарного синуса, Abl – эндограмма с абляционного электрода.

Такие типы вагусных реакций как кашель, гипотония, острая болевая реакция купировались посредством внутривенного введения наркотических анальгетиков (фентанил). Эпизоды АВ блокады II-III степени, так же как и случаи асистолии желудочков на фоне ФП носили транзиторный характер, купировались спонтанно при прекращении абляционного воздействия. При анализе области радиочастотного воздействия и типа возникновения той или иной вагусной реакции не было выявлено чёткой взаимосвязи, что подтверждает гипотезу об отсутствии преимущественного влияния отдельных ГС на синусовый или атриовентрикулярный узел.

Развитие «быстрых» вегетативных ответов в процессе абляции ГС ЛП говорит о правильной локализации анатомического расположения структур вегетативной нервной системы ЛП, их исчезновение после РЧА говорит об термическом повреждении структур парасимпатических ганглиев.

3.7 Временные характеристики оперативных вмешательств

Продолжительность оперативного вмешательства, время рентгеноскопии, количество абляционных воздействий было статистически значимо больше в группе ИЛВ+абляция ГС ($p<0,01$). Средняя продолжительность оперативного вмешательства у пациентов группы ИЛВ составила $121,7\pm 5$ минут, у пациентов группы ИЛВ+абляция ГС - $140,8\pm 6,2$ минут, время рентгеноскопии в первой группе составило $15,7\pm 2,2$ минуты, во второй группе $23\pm 4,2$ минуты. Для достижения конечных точек операции изоляции устьев лёгочных вен в сочетании с аблацией ГС ЛП потребовалось в среднем $119,6\pm 6,9$ радиочастотных аппликации, в то время как у пациентов группы ИЛВ было выполнено в среднем $95,9\pm 5,8$ радиочастотных воздействия.

В процессе оперативного вмешательства в дополнение к изоляции устьев лёгочных вен, аблации ГС ЛП (пациенты II группы) 12 пациентам группы ИЛВ (12,3%) и 18 пациентам группы ИЛВ+абляция ГС (18,6%) выполнена одномоментная РЧА кавотрикуспидального перешейка. Показаниями к данной операции явились:

- 1) трансформация ФП в классическое правопредсердное трепетание предсердий в процессе аблации, $n=12$ (7 в первой группе и 5 во второй),
- 2) провокация ТП I типа при стимуляции после аблации, $n=18$ (5 в первой группе и 13 во второй).

Сравнительная характеристика интраоперационных данных представлена в **таблице 13**.

Таблица 12. Характеристики оперативных вмешательств в обеих группах

Показатель	Группа I ЛВ, $n=97$	Группа II ЛВ+ГС, $n=97$	P
Продолжительность операции, мин.	$121,7\pm 5$	$140,8\pm 6,2$	$<0,01$
Время рентгеноскопии, мин.	$15,7\pm 2,2$	$23,1\pm 4,2$	$<0,01$
Количество радиочастотных аппликаций, n	$95,9\pm 5,8$	$119,6\pm 6,9$	$<0,01$
Абляция КТИ, n	12	18	0,27

3.8 Осложнения

Из всех 194 пациентов, включенных в исследование, послеоперационные осложнения были выявлены у 4(4,1%) больных группы ИЛВ и у 6 (6,2%) пациентов группы ИЛВ+абляция ГС ($p=0,53$). Распределение осложнений по типу было следующим:

- гемоперикард у 3 пациентов (1,6% пациентов), при этом, пункция перикарда по Марфану потребовалась только 2 больным;
- постпункционная гематома в паховой области наблюдалась у 5 пациентов, но ни одному из них не потребовалось дополнительного хирургического вмешательства;
- у одного пациента из каждой группы в процессе послеоперационного наблюдения был диагностирован CCCY, в связи с чем были имплантированы аппараты ЭКС DDDR.

Таким образом, применение методики медикаментозного тестирования атриовенозного проведения после РЧ изоляции устьев лёгочных вен позволяет эффективно выявить внелегочные очаги триггерной активности, «скрытые» зоны прорывов возбуждения, которые в отдаленном периоде могут служить субстратом рецидивирования аритмии. Их устранение может снизить частоту рецидивов ФП.

Наличие в преобладающем большинстве случаев позитивных вагусных ответов на ВЧС ЛП после изоляции ЛВ говорит в пользу сохранной активности структур вегетативной нервной системы ЛП, что может иметь значимый вклад в формировании послеоперационных рецидивов ФП.

Выполнение РЧА ГС ЛП в дополнение к изоляции ЛВ обеспечивает изменение регионарного тонуса вегетативной нервной системы, что также имеет позитивное влияние в устранения одного из механизмов аритмогенеза ФП. Предложенная методика интервенционного лечения ФП не отличается значительной технической сложностью по сравнению с традиционной процедурой РЧА.

ГЛАВА 4

Отдалённый эффект катетерных аблаций

4.1 Медикаментозная терапия в «слепом» периоде

Первые три месяца с момента оперативного вмешательства расценивались как «слепой» период в течение которого выявленные эпизоды ФП, ТП, предсердных тахикардий не регистрировались как рецидивы аритмии. В течение «слепого» периода все пациенты принимали антиаритмические препараты для подавления аритмогенности миокарда предсердий в области выполненных радиочастотных воздействий и профилактики постинцизионных аритмий. В подавляющем большинстве случаев назначалась комбинированная медикаментозная терапия: 56,2% пациентов принимали амиодарон с бисопрололом (53 пациентов в группе ИЛВ и 56 пациентов – в группе ИЛВ+абляция ГС); сотагексал с пропafenоном был назначен 29,3% пациентам (30 пациентам I группы и 27 пациентам II группы). Монотерапию пропafenоном получали 10,8% больных, сотагексалом – 3,6% пациентов. Все препараты назначались в стандартных дозировках [9] (таб. 13).

Таблица 13. Медикаментозная терапия у пациентов I и II групп.

Медикаментозная схема	Группа I ЛВ, n=97	Группа II ЛВ+ГС, n=97	P
Амиодарон+бисопролол, n(%)	53(54,6)	56(57,7)	0,77
Пропafenон+сотагексал, n(%)	30(30,9)	27(27,8)	0,7
Пропafenон, n(%)	11(11,4)	10(10,4)	0,82
Сотагексал, n(%)	3(3,1)	4(4,1)	0,71

Тактика назначения антиаритмической терапии или необходимость направления пациента на повторную процедуру аблации определялось при контрольных осмотрах кардиолога в зависимости от клинической картины пациента.

Также все пациенты для профилактики тромбоэмболических осложнений в обязательном порядке получали антикоагулянтную терапию в

течение «слепого» периода. Распределение препаратов было следующим: 52,1% (n=101) пациентов принимали варфарин с достигнутым целевым значением МНО в пределах 2-3, 23,2% (n=45) больных принимали дабигатрана этексилат («Прадакса») в дозе 300мг в сутки, 24,7% (n=48) пациентов принимали ривароксабан («Ксарелто») в дозе 20мг в сутки. Дальнейшая прием антикоагулянтной терапии основывался на риске тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc score.

Наблюдение за пациентами по истечении «слепого» периода проводилось по следующей схеме: каждые три месяца (3-6-9-12 мес.) пациент являлся на осмотр кардиолога. Специалистом оценивался клинический статус пациента, также больному выполнялась эхокардиография, суточный монитор ЭКГ. В случае документальной регистрации аритмии оценивались ЭКГ-плёнки, записанные в момент приступа. Если у пациента имелся аппарат длительного подкожного мониторирования ЭКГ (ИХМ) – выполнялась его программирование, все данные программы сохранялись на носителе для последующего анализа.

4.2 Первичная конечная точка

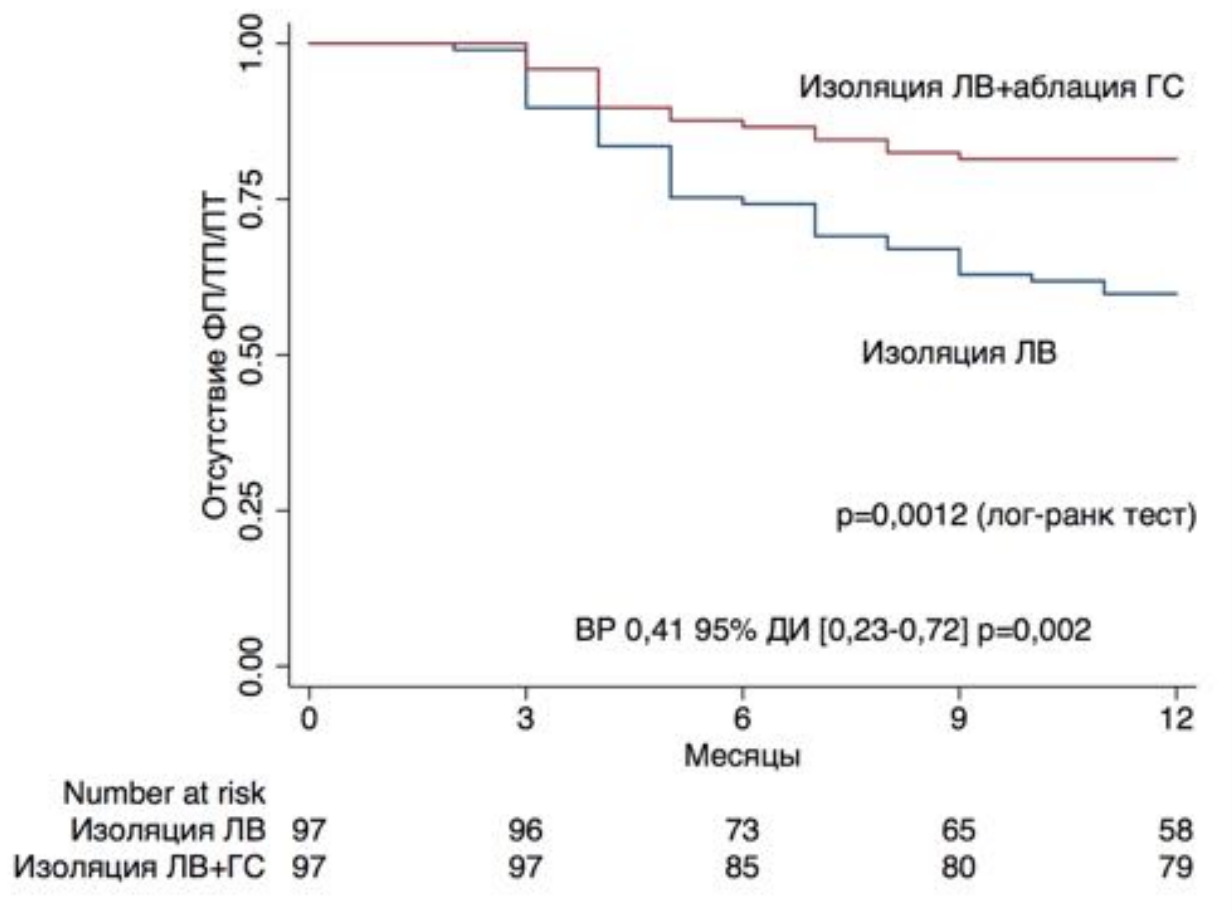
Период наблюдения пациентов в обеих группах составил 12,5±2,2 месяцев. 100% пациентов, включенных в исследование, прошли все контрольные точки послеоперационного наблюдения с обязательным анализом ритма по данным ЭКГ, ХМ ЭКГ. ИХМ был имплантирован 53 (27,3%) пациентам (27 пациентам группы ИЛВ и 26 пациентам группы ИЛВ+абляция ГС).

В качестве рецидива ФП расценивался пароксизм ФП, ТП, либо предсердной тахикардии продолжительностью более 30 сек., возникший по истечении «слепого периода» после операции. В течение периода послеоперационного наблюдения 19 пациентов группы ИЛВ и 5 пациентов группы ИЛВ+абляция ГС были госпитализированы в стационар в связи с наличием симптомных пароксизмов ФП/ТП (p = 0,009). За весь период послеоперационного наблюдения в обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая летального исхода, развития инсульта/ТИА, инфаркта миокарда.

В течение периода наблюдения (после “слепого” периода) 32 пациента (33%) группы ИЛВ и 11 (11,3%) пациентов группы ИЛВ + абляция ГС принимали антиаритмические препараты в связи с наличием симптомных пароксизмов ФП ($p = 0,001$). Антикоагулянтная терапия по окончании «слепого» периода была продолжена у 40 пациентов I группы и у 26 пациентов II группы ($p=0,08$)

По окончании 12-месячного периода послеоперационного наблюдения у 79 (81,4%) пациентов в группе ИЛВ + абляция ГС и у 58 (59,8%) в группе ИЛВ сохранялся синусовый ритм без приема антиаритмических препаратов ($p = 0,0012$; лог-ранк тест; вероятность риска 0,41, 95% доверительный интервал [0,23-0,72], $p = 0,002$; регрессионный анализ Кокса; **рис. 19**).

Рисунок 19. Отсутствие предсердных тахикардий у пациентов двух групп.



Примечание: ФП-фибрилляция предсердий, ТП-трепетание предсердий, ПТ-предсердная тахикардия, ЛВ-легочные вены, ГС- ганглионарные сплетения, ВР-вероятность риска, ДИ-доверительный интервал

Анализ времени возникновения первого приступа аритмии в зависимости от срока, прошедшего с момента оперативного вмешательства, выявил следующие результаты: в группе ИЛВ из 39 пациентов у 25 (64,1%) первый пароксизм ФП был зарегистрирован в 3-6 мес. послеоперационного наблюдения, у 14 пациентов (35,9%) возникновение приступов аритмии наблюдалось на более поздних сроках наблюдения (6-12 мес.). В группе ИЛВ+абляция ГС из 18 пациентов у 12 (66,7%) рецидив ФП был зарегистрирован в период 3-6 мес., в то время как у остальных 6 человек (33,3%) возобновление пароксизмов предсердных тахиаритмии наблюдалось в период наблюдения с 6 до 12 месяцев.

4.3 Вторичные конечные точки

По данным многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса предикторами рецидива ФП/ТП/ПТ явились анамнез ФП>5 лет, наличие сахарного диабета. Абляция ГС увеличивала вероятность сохранения синусового ритма на 60% (табл. 14).

Таблица 14. Однофакторная и многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на рецидивы ФП/ТП/ПТ после двух методов лечения

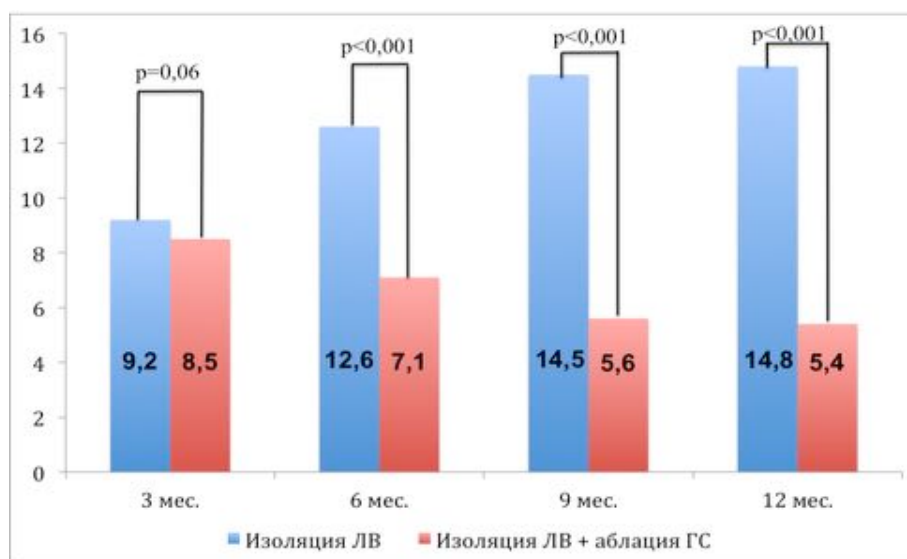
Признак	ВР	ДИ 95%	P
Однофакторный анализ			
Пол	1,18	0,7-2	0,52
Возраст	1,01	0,96-1,05	0,51
Анамнез ФП> 5лет	1,12	0,98-1,28	0,08
Абляция ГС	0,41	0,23-0,73	0,002
«Скрытое» атриовенозное проведение	1,2	0,76-2,2	0,34
Артериальная гипертензия	1,2	0,68-2,23	0,47
Сахарный диабет	2,5	1,49-4,44	0,001

Признак	ВР	ДИ 95%	Р
Многофакторный анализ			
Пол	1,17	0,67-2,02	0,59
Возраст	1,02	0,98-1,06	0,39
Анамнез ФП > 5 лет	1,15	1,01-1,32	0,038
Абляция ГС	0,4	0,23-0,7	0,001
«Скрытое» атриовенозное проведение	1,28	0,75-2,2	0,36
Артериальная гипертензия	0,85	0,44-1,66	0,64
Сахарный диабет	2,62	1,42-4,84	0,002

Примечание: ВР – вероятность риска, ДИ – доверительный интервал, ФП – фибрилляция предсердий, ГС – ганглионарные сплетения.

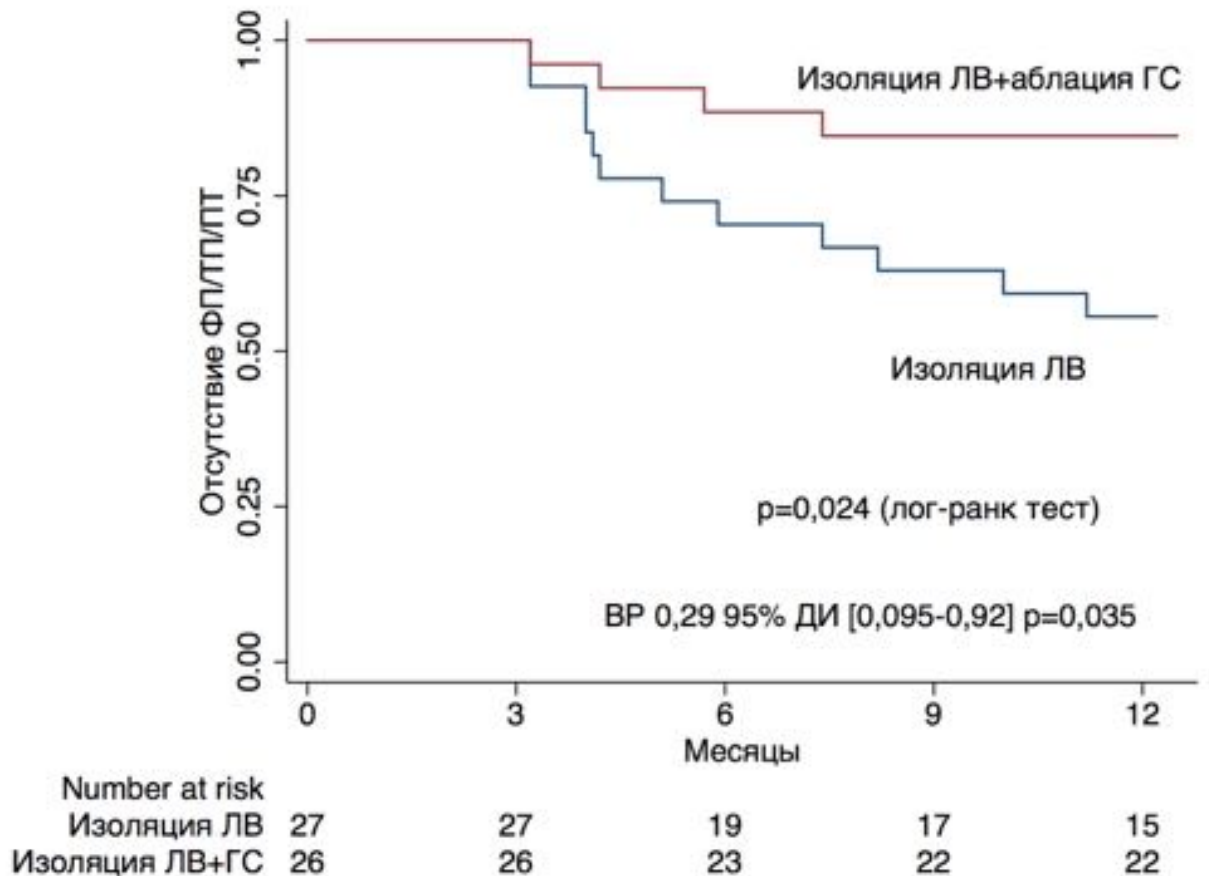
Из 194 пациентов, включенных в исследование, 53 больным (27 пациентам группы ИЛВ и 26 пациентам группы ИЛВ+абляция ГС) был имплантирован ИКМ для анализа процента ФП (AF burden). Процент ФП по данным ИКМ в конце периода наблюдения был статистически значимо ниже в группе ИЛВ+абляция ГС по сравнению с ИЛВ (5,4% и 14,8%, соответственно, $p<0,001$; **рис. 20**).

Рисунок 20. График процента ФП (AF burden) по данным ИКМ в течение периода наблюдения у пациентов двух групп.



Кроме того, процент респондеров по данным ИКМ был так же статистически значимо выше в группе пациентов с ИЛВ и аблацией ГС (84,6% и 55,6%, соответственно, $p=0,024$; лог-ранк тест; **рис. 21**)

Рисунок 21. График процента респондеров по данным ИКМ в течение периода наблюдения у пациентов двух групп.



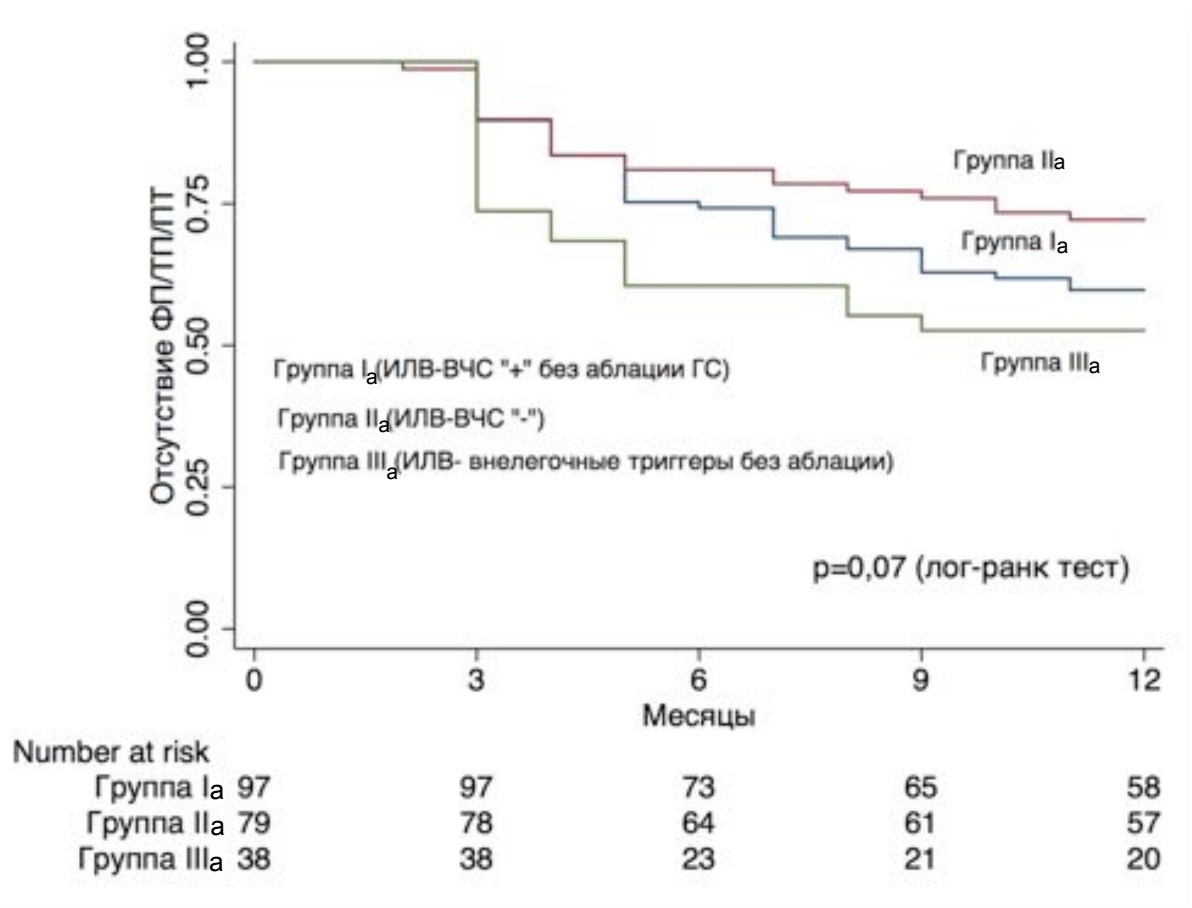
Примечание: ФП-фибрилляция предсердий, ТП-трепетание предсердий, ПТ-предсердная тахикардия, ЛВ-легочные вены, ГС- ганглионарные сплетения, ВР-вероятность риска, ДИ-доверительный интервал.

Сравнительный анализ эффективности изоляции ЛВ по окончании 12 месяцев с момента оперативного лечения был также проведен в следующих подгруппах: группа ИЛВ с сохраненной активностью ГС на ВЧС без их аблации (группа Ia); группа изоляции ЛВ с отрицательными ответами ГС на

ВЧС (группа IIa); группа изоляции ЛВ с выявленными при медикаментозном тестировании внелегочными триггерами (группа IIIa).

По окончании 12-месячного периода послеоперационного наблюдения у 57 (72,2%) пациентов после ИЛВ с отрицательным ответом на ВЧС в местах скопления ГС (группа IIa), 58 (59,8%) пациентов после ИЛВ с позитивным ответом на ВЧС в местах скопления ГС, но без аблации ГС (группа Ia) и у 20 (52,6%) пациентов после ИЛВ с наличием ВТ (группа IIIa) сохранялся синусовый ритм без приема антиаритмических препаратов ($p = 0,07$; лог-ранк тест; **рис. 21**).

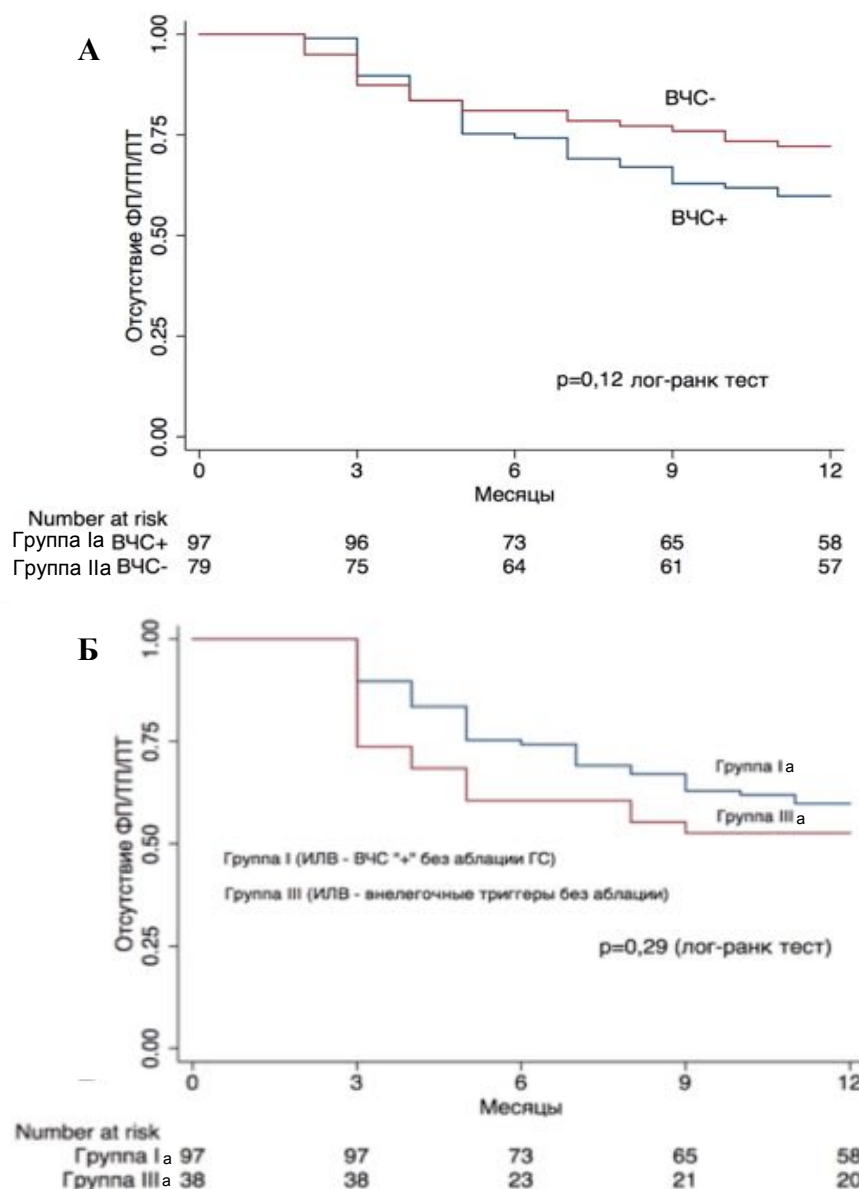
Рисунок 21. Отсутствие предсердных тахиаритмий у пациентов трех подгрупп.



Примечание: ФП-фибрилляция предсердий, ТП-трепетание предсердий, ПТ-предсердная тахикардия, ЛВ-легочные вены, ГС- ганглионарные сплетения, ВЧС – высокочастотная стимуляция.

При сравнении эффективности у пациентов группы ИЛВ с сохраненными ответами ГС на ВЧС и группы пациентов с ИЛВ и отрицательными ответами ГС на ВЧС, а также группы ИЛВ с позитивными ответами ГС на ВЧС и группы ИЛВ с ВТ отмечалось отсутствие статистически значимой разницы (59,8% по сравнению с 72,2%; $p=0,1$ и 59,8% по сравнению с 52,6%; $p=0,29$; лог-ранк тест, соответственно; **рис. 22А и 22В**).

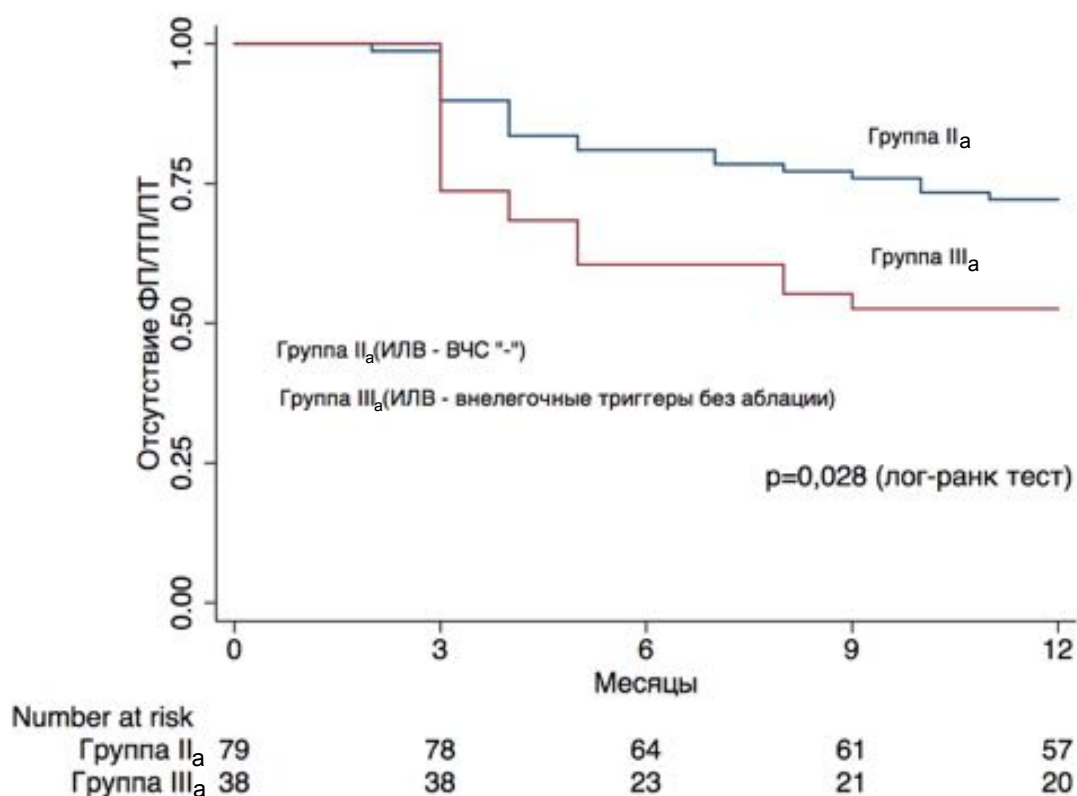
Рисунок 22. Отсутствие предсердных тахиаритмий у пациентов Ia и IIa подгрупп (А), а так же Ia и IIIa (Б) подгрупп в течение периода наблюдения.



Примечание: ФП-фибрилляция предсердий, ТП-трепетание предсердий, ПТ-предсердная тахикардия, ВЧС «+» - позитивный ответ ганглионарных сплетений на высокочастотную стимуляцию, ВЧС «-» - отрицательный ответ ганглионарных сплетений на высокочастотную стимуляцию.

В тоже время статистически значимая разница в эффективности катетерной изоляции ЛВ наблюдалась при сравнении группы пациентов с ИЛВ и отрицательными ответами ГС на ВЧС с группой больных с ИЛВ и выявленными ВТ (подгруппы II_a и III_a; 72,2% и 52,6%; $p=0,028$; лог-ранк тест, соответственно; **рисунок 23**).

Рисунок 23. Эффективность оперативного лечения у пациентов II_a и III_a подгрупп в течение периода наблюдения.



Примечание: ФП-фибрилляция предсердий, ТП-трепетание предсердий, ПТ-предсердная тахикардия, ЛВ-легочные вены, ВЧС -высокочастотная стимуляция

Для оценки предикторов рецидива предсердных тахиаритмий после оперативного вмешательства были определены и протестированы методами регрессионного анализа следующие параметры: пол, возраст старше 50 лет, анамнез ФП более 5 лет, аблации ГС, наличие “скрытого” атриовенозного проведения, сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет, **табл. 15**).

Таблица 15. Данные однофакторной и многофакторного логистического регрессионного анализа.

Признак	ОШ	ДИ 95%	P
Однофакторный анализ			
Пол	1,16	0,61-2,15	0,65
Возраст > 50 лет	0,56	0,17-1,84	0,34
Анамнез ФП> 5лет	2,11	1-4,42	0,05
Абляция ГС	0,32	0,17-0,65	0,001
«Скрытое» атриовенозное проведение	1,42	0,75-2,7	0,27
Артериальная гипертензия	1,32	0,66-2,64	0,8
Сахарный диабет	3,35	1,62-6,95	0,001
Многофакторный анализ			
Пол	1,07	0,53-2,14	0,85
Возраст > 50 лет	1,15	0,29-4,54	0,84
Анамнез ФП> 5 лет	2,2	1,02-5,05	0,042
Абляция ГС	0,31	0,16-0,63	0,001
«Скрытое» атриовенозное проведение	1,3	0,68-2,8	0,36
Артериальная гипертензия	0,82	0,37-1,83	0,64
Сахарный диабет	3,8	1,6-8,92	0,002

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ФП – фибрилляция предсердий, ГС – ганглионарные сплетения

По данным многофакторной логистической регрессии (бинарные признаки) предикторами прогрессирования ФП так же явились анамнез ФП>5 лет, наличие сахарного диабета. В то время как абляция ГС увеличивала шансы сохранения синусового ритма на 69%.

Клинический пример. Больная Л-ва Т.В. 60 лет. Приступы учащенного сердцебиения в течение 7 лет. С этого же времени пациентка отмечает эпизоды повышения АД. Наблюдалась кардиологом амбулаторно по месту жительства. В течение 6 лет принимала медикаментозную терапию: пропанорм, аллапинин с сотагексалом, амиодарон с бисопрололом - с временным эффектом. В течение последних 6 мес. участились приступы ФП до 3-4 раз в неделю. Обследована в КККД, выставлен диагноз: ИБС. Аритмический вариант. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, тахисистолия. ХСН ПА ФКП. Гипертоническая болезнь II стадии. В момент поступления в отделение хирургии для оперативного лечения ФП на ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС=72/мин. По данным эхокардиографии выявлено умеренное расширение полости левого предсердия (5,1*4,8см). На момент начала операции имел место синусовый ритм. Провокация устойчивого пароксизма ФП в процессе выполнения провокационного медикаментозного тестирования. Пациентке выполнена РЧ изоляции устьев ЛВ с восстановлением синусового ритма при изоляции правых ЛВ (рис.24, 25).

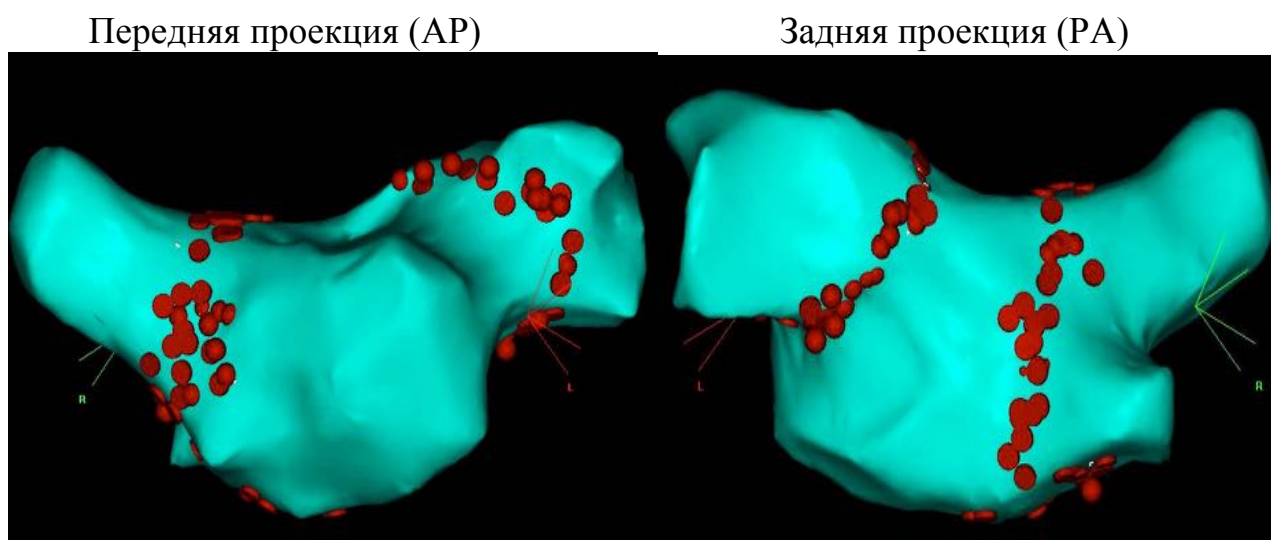
Рисунок 24. Купирование фибрилляции предсердий в процессе изоляции легочных вен



Примечание: I – стандартное ЭКГ отведение, CSp-Csd – электроды коронарного синуса, L₁₋₁₀ – электроды катетера Lasso, расположенного в легочной вене, Map_{1-2,3-4} – эндограмма с абляционного электрода

При проведении медикаментозной провокационной пробы было выявлено «скрытое» атриовенозное проведение в передне-верхних отделах устья левой верхней ЛВ, для устранения которого было выполнено 2 дополнительных радиочастотных аппликации. После верификации стойкой изоляции устьев ЛВ и доказательства отсутствия внелегочных триггеров выполнена ВЧС ГС ЛП с регистрацией ответных позитивных вегетативных реакций в области левого верхнего и правого нижнего ГС. Пациентке выполнена РЧА ГС ЛП, после которой повторная ВЧС не сопровождалась вагусными ответами.

Рисунок 25. Изоляция легочных вен и абляция ганглионарных сплетений у пациентки Л.



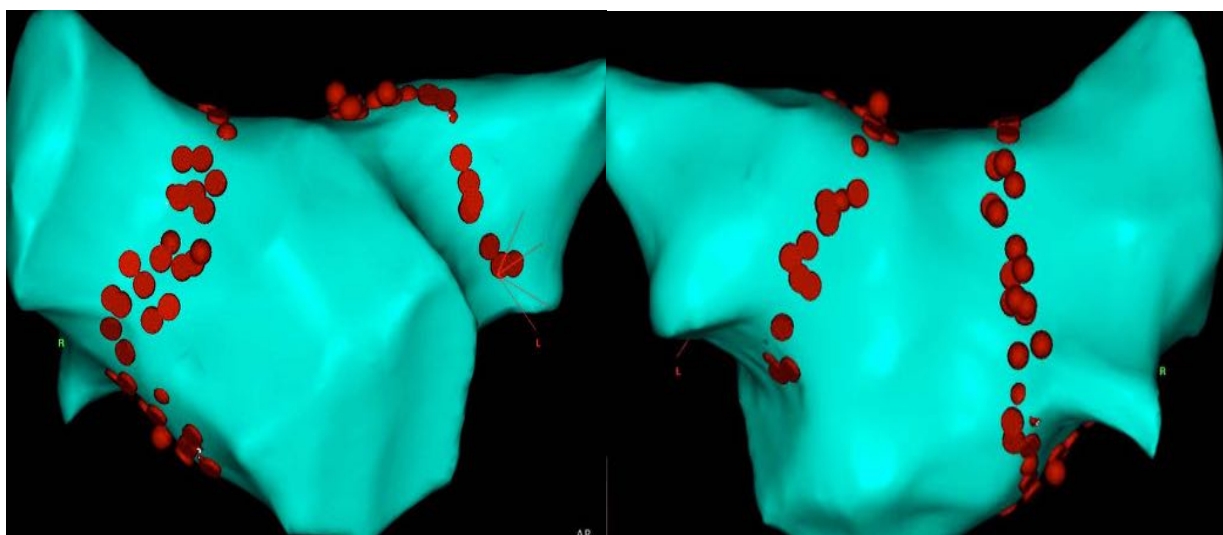
Больная находилась на стационарном лечении в течение последующих 7 дней. Течение послеоперационного периода гладкое, выписана в удовлетворительном состоянии с синусовым ритмом на фоне приема кордарона и бисопролола. По истечении 3 месяцев с момента операции в связи с отсутствием пароксизмов ФП пациентке был отменен кордарон, продолжен приём бисопролола. Нормализация объёмных показателей левого предсердия была зарегистрирована через 6 мес. с момента операции. В течение последующих 3 визитов в течение 12-месячного периода наблюдения состояние пациентки удовлетворительное, приступов сердцебиений не отмечала, пароксизмов ФП не зарегистрировано.

Клинический пример. Больной В-ль Д.А. 40 лет. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий с 2009 года. Наблюдался кардиологом, принимал назначаемую медикаментозную терапию: пропafenон, кордарон без значимого терапевтического эффекта. Пациенту выставлен клинический диагноз: Аритмогенная кардиомиопатия. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, тахисистолия. ХСН I ФК II. По данным ЭКГ в момент поступления фибрилляция предсердий с ЧСС=70/мин., по результатам эхокардиографии выявлено расширение левого предсердия (4,2*5,7см). Интраоперационно выполнена ЭИТ для восстановления синусового ритма и последующего исключения внелёгочных аритмогенных триггеров. Повторная провокация ФП в процессе выполнения медикаментозной пробы. Пациенту выполнена катетерная антральная изоляция устьев ЛВ отдельным коллекторами с восстановлением синусового ритма в процессе изоляции правых ЛВ.

Рисунок 26. Изоляция легочных вен и абляция ганглионарных сплетений у пациента В.

Передняя проекция (AP)

Задняя проекция (PA)



Медикаментозный провокационный тест не выявил зон «скрытого» прорыва возбуждения из ЛВ. Выполненная ВЧС зон ГС подтвердила сохранённую активность вегетативной нервной системы. В связи с протоколом исследования РЧА ГС не выполнялась. Пациент находился на стационарном лечении в течение последующих 9 дней, выписан в

удовлетворительном состоянии с синусовым ритмом на фоне комбинированной антиаритмической терапии (кордарон+бисопролол). По истечении 3 месяцев с момента операции в связи с отсутствием пароксизмов ФП пациенту был отменен кордарон, продолжен приём бисопролола. При повторном визите через 6 мес. после операции по данным анамнеза, анализа суточного монитора ЭКГ зарегистрированы частые пароксизмы ФП. Назначена медикаментозная терапия (амиодарон + бисопролол). При контрольном осмотре через 3 месяца сохраняются частые пароксизмы ФП. Направлен на повторное оперативное лечение.

4.4 Повторные аблации

У пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдались следующие виды нарушения ритма сердца:

1) типичное (истмусзависимое) трепетание предсердий - у 1 пациента группы ИЛВ и у 1 пациента в группе ИЛВ+аблация ГС. Всем пациентам выполнена РЧА кавотрикуспидальной перешейки в течение 5-8 суток после первой операции;

2) предсердная экстрасистолия - у 4 пациентов I группы и 3 пациентов II группы. На фоне назначенной антиаритмической терапии достигнут значимый клинический эффект с уменьшением количества экстрасистол;

3) предсердная эктопическая тахикардия - у 2 пациентов группы ИЛВ и у 1 пациента группы ИЛВ+аблация ГС. Всем пациентам на 3-5 сутки после первой операции выполнено повторное картирование ЛП: во всех случаях была выявлена триггерная активность из левых ЛВ, что потребовало повторной изоляции ЛВ;

4) пароксизмы фибрилляции предсердий - у 6 пациентов I группы и 5 пациентов II группы. Все пациенты принимали комбинированную антиаритмическую терапию.

Всего в раннем послеоперационном периоде было выполнено 5 повторных процедур. При этом, в группе ИЛВ + аблация ГС 2 пациентам понадобились повторные операции, в то время как в группе ИЛВ повторное вмешательство по РЧА НРС было выполнено 3 пациентам. Эффективность аблации ТП составила 100%.

Из 57 пациентов с рецидивом ФП повторная процедура аблации ФП была выполнена 21 пациенту группы ИЛВ и 11 пациентам группы ИЛВ+аблация ГС ($p = 0,74$). В процессе повторного оперативного вмешательства у 16 (76,2%) пациентов группы ИЛВ и 8 (72,8%) пациентов группы ИЛВ+аблация ГС были выявлены «прорывы» возбуждения во всех лёгочных венах ($p = 0,66$). У 5 (23,8%) пациентов I группы и у 3 (27,2%) пациентов II группы при повторной процедуре восстановления атриовенозного проведения регистрировалось только либо в правых, либо в левых ЛВ. Всем пациентам была выполнена реизоляция ЛВ. Аблация ГС при повторных процедурах не выполнялась.

Обращает на себя внимание следующий факт: при повторном картировании ЛП у пациентов с рецидивом ФП зоны «прорывов» возбуждения из ЛВ не совпадали с областями локализации «скрытого» атриовенозного проведения, обнаруженного и устраненного во время первой операции.

Резюме

Таким образом, предложенная методика аблации ГС в дополнение к изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием атриовенозного проведения и исключением внелегочных триггеров, обеспечивает большую эффективность в отношении сохранения синусового ритма по сравнению с изоляцией ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП.

Изоляция ЛВ, подтвержденная медикаментозным тестированием при отсутствии ответа на высокочастотную стимуляцию в области ганглионарных сплетений левого предсердия, имеет тенденцию к более высокой эффективности по сравнению с изоляцией ЛВ и положительным ответом на ВЧС без воздействия на ГС, однако без статистической достоверности. Наличие ВТ после изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием, связано с низкой эффективностью в отдаленном периоде наблюдения.

ГЛАВА 5

Обсуждение полученных результатов

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка эффективности двух методик радиочастотной абляции у пациентов с пароксизмальной формой ФП: классической ИЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием и исключением внелегочных триггеров, и ИЛВ, дополненной анатомической аблацией ГС. По результатам исследования установлено что: 1) ИЛВ с исключением ВТ и «скрытого» атриовенозного проведения посредством медикаментозного тестирования в сочетании с аблацией ГС ЛП увеличивает вероятность сохранения синусового ритма на 59% по сравнению с классической изоляцией ЛВ; 2) процент ФП по данным аппаратов непрерывного мониторингирования ЭКГ после ИЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием в сочетании с аблацией ГС достоверно ниже по сравнению с ИЛВ и составляет 5,4% и 14,8%, соответственно, а процент респондеров по данным непрерывного мониторингирования ЭКГ после ИЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием в сочетании с аблацией ГС, достоверно выше в сравнении с изоляцией ЛВ и составляет 84,6% и 55,6%, соответственно; 3) изоляция ЛВ, подтвержденная медикаментозным тестированием при отсутствии ответа на ВЧС в области ГС ЛП, имеет тенденцию к более высокой эффективности по сравнению с ИЛВ и положительным ответом на ВЧС без воздействия на ГС, однако без статистической достоверности (72,2% и 59,8%, соответственно); 4) наличие внелегочных триггеров после изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием, связано с низкой эффективностью в отдаленном периоде наблюдения; 5) эффективность изоляции ЛВ, подтвержденная медикаментозным тестированием, при отрицательном ответе на ВЧС в области ГС ЛП превышает эффективность ИЛВ с наличием внелегочной триггерной активности (72,2% и 52,6%, соответственно, $p=0,028$); 6) по данным многофакторного регрессионного анализа предикторами рецидива предсердных тахикардий явились анамнез ФП более 5 лет, сахарный диабет, в то время как абляция ГС увеличивала вероятность сохранения синусового ритма на 69%.

Радиочастотная изоляция устьев ЛВ является «золотым стандартом» в хирургическом лечении ФП. Впервые использовать РЧА для лечения ФП

предложила группа исследователей во главе с М. Haissaguerre [33]. Именно команда аритмологов из клиники Бордо доказала главенствующую роль триггерных очагов из ЛВ в инициации и поддержании ФП. Однако как локальное устранение триггеров в ЛВ, так и отдельная остиальная электрическая изоляция аритмогенных ЛВ не имела высокой эффективности в отдалённом периоде. В связи с этим с течением времени технология РЧА ФП приобрела более современный вид: в целом ряде исследований было доказано преимущество антральной изоляции устьев ЛВ перед остиальной [15, 57].

Однако анализ отдалённых результатов оперативного лечения ФП (сроком наблюдения от 2 до 5 лет) не позволяет говорить о 100 процентной эффективности процедуры. По данным ряда работ, свободы от ФП удается добиться не более чем у 85% пациентов с пароксизмальной формой ФП после выполнения пациенту не менее 2 процедур аблации [19, 20, 59]. Наличие на момент операции персистирующей или длительно персистирующей ФП характеризуется еще более низкими показателями эффективности РЧА ФП.

Одним из ключевых аспектов хирургического лечения ФП является модификация вегетативного статуса иннервации сердца. Значимость активности автономной нервной системы в инициации и поддержании ФП сначала была доказана в экспериментальных исследованиях [63, 66, 78, 79, 80]. Группой исследователей во главе с С.Рарроне в 2004 г. впервые на клиническом этапе было отмечено, что при выполнении циркулярной изоляции ЛВ возникновение и последующее исчезновение вегетативных реакций в процессе аблации характеризуется более низкой частотой послеоперационных рецидивов ФП [62]. Позднее по проблеме вагусной денервации ЛП был проведен целый ряд исследований, которые в первую очередь подтвердили ключевую роль вегетативной нервной системы в патогенезе ФП, а также продемонстрировали положительный эффект аблации вегетативных ганглиев на результаты оперативного лечения ФП [47, 55, 67].

Группой исследователей НИИ ПК им.акад. Е.Н.Мешалкина под руководством Е.А.Покушалова в качестве методики эндоваскулярного лечения ФП была предложена анатомической аблации ГС, эффективность которой была доказана в целом ряде работ [7, 68, 70, 71]. На

основании накопленного опыта, анализ четырехлетней эффективности РЧА ГС у пациентов с пароксизмальной формой ФП продемонстрировал сохранение синусового ритма у 72,4% прооперированных больных [10].

Исходя из выше изложенного, логичным явился следующий этап в развитии технологии катетерной аблации ФП: сочетание коллекторной антральной изоляции устьев ЛВ с аблацией ГС ЛП. Так в рандомизированном исследовании, проведенном D.Katritsis et al., в группе пациентов, которым было выполнено комбинированное оперативное вмешательство, к концу 12 месячного периода наблюдения свободными от аритмии оставались 74% больных. В то время как в контрольной групп больных с классической антральной изоляцией устьев ЛВ синусовый ритм сохранялся только у 56% пациентов [38]. В 2011 году С.Артеменко были опубликованы результаты рандомизированного исследования, в котором приняли участие 74 пациента с пароксизмальной ФП. В данной работе также была доказано статистически значимое преимущество комбинированного подхода: 78,7% пациентов из группы ИЛВ в сочетании с РЧА ГС ЛП сохраняли синусовый ритм к концу 12 мес. наблюдения, в то время как в когорте больных, которым была выполнена только коллекторная ИЛВ, пароксизмы аритмии отсутствовали только у 66,7% пациентов [1].

Электрофизиологическая целесообразность сочетания изоляции УЛВ и аблации ГС продемонстрирована в работе R-h. Jiang et al. [36]. В основу работы была положена следующая гипотеза: в случае истинной локализации эктопических очагов триггерной активности в ЛВ, их активность, провоцируемая медикаментозно, должна сохраняться и после изоляции УЛВ. Однако, после циркулярной изоляции ЛВ при выполнении повторных медикаментозных провокаций наблюдалась выраженная депрессия эктопической активности в ЛВ. На основании анализа динамики залповой триггерной активности из ЛВ до и после широкой антральной ИЛВ авторы сделали следующий вывод: высоко вероятным источником эктопических залповых импульсов являются не ЛВ, а миокард в области устьев ЛВ. Именно в данных областях располагаются ГС ЛП, аблация которых и определила депрессию триггерной активности ЛВ.

В 2012 г. группа исследователей во главе с Y. Zhang опубликовала метанализ по данной проблеме, по результатам которого было доказано, что вегетативная денервация сердца, выполненная в дополнение к антральной

изоляции устьев ЛВ, позволяет значительно повысить успех катетерного лечения ФП [94].

Однако актуальным на сегодняшний день остаётся вопрос наиболее точной верификации расположения ГС в момент выполнения оперативного вмешательства. В экспериментальных работах было детально изучено анатомическое расположение ГС ЛП [16, 23]. В клинических исследованиях с целью локализации зон вероятного расположения ГС применяется высокочастотная эндокардиальная стимуляция левого предсердия. Вагусный ответ на электрическую стимуляцию является критерием верификации области локализации вегетативных ганглиев. Научные работы по данной тематике подтвердили успешность аблации вегетативных структур ЛП, обнаруженных посредством ВЧС [37, 73].

Однако группа хирургов-аритмологов во главе с Е.А.Покушаловым провела исследование, в котором была проведена сравнительная оценка эффективности аблации ГС у пациентов с ПФП, выполненная по анатомическим критериям, с РЧА ГС, верифицированных посредством ВЧС. Результаты работы оказались следующими: через 13 месяцев с момента первичной операции в группе пациентов с анатомической аблацией вегетативных ганглиев свободными от аритмии были 77,5% больных, в то время как в группе пациентов с РЧА ГС, обнаруженных посредством ВЧС, синусовый ритм сохранялся только у 42,5% пациентов [70]. Пытаясь объяснить полученные результаты, авторы выдвинули следующие предположения: 1) при ВЧС вагусный ответ может наблюдаться не только при непосредственной стимуляции структур ганглионарного сплетения, но и при стимуляции нервных отростков ГС, что может маскировать истинную локализацию ГС; 2) при анатомической аблации ГС имеет место большая площадь аблационных воздействий, что может сопровождаться повреждением не только парасимпатических, но и симпатических структур вегетативной нервной системы.

Модель структурно-функциональной организации вегетативных ганглиев ЛП, предложенная в работе J. Zhou et al., объясняет выше приведённые результаты [95]. Авторы представили ГС как «октопус», в котором голова структуры представлена непосредственно нейронами, стимуляция которых сопровождается локальным высвобождением критического объёма гуморальных медиаторов, инициирующих ФП. В тоже

время стимуляция аксонов этих клеток также сопровождается возбуждением нейронов, но уже ретроградным путём, что в свою очередь вновь приводит к выделению нейротрансмиттеров и запуску ФП. Это хорошо объясняет периодически выявляемую разницу между вагальным ответом на ВЧС и истинную локализацию ГС, и соответственно, отдалённые результаты РЧА в выше названных областях. Учитывая тот факт, что отростки нервных клеток способны к регенерации, очевидно, что их абляция на основании ВЧС-навигации будет иметь более низкий эффект по сравнению с РЧА самих нейронов вегетативных структур сердца.

В 2015г. Т. Kurotobi et al. опубликовали результаты исследования, в которое были включены пациенты с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [44]. В своей работе авторы определяли локализацию ГС в левом и правом предсердиях посредством ВЧС, а также анализировали вагусные ответы до и после расширенной антральной изоляции УЛВ. Наиболее важным результатом выполненного исследования явилось следующее наблюдение: после выполнения расширенной изоляции легочных вен сохранялись электрические ответы ГС в обоих предсердиях; позитивные ответы ГС были тесно связаны с провокацией триггеров ФП в процессе абляции. К тому же, более частое рецидивирование предсердной тахикардии после операции РЧА пароксизмальной ФП наблюдалось у больных с зарегистрированными положительными ответами ГС после достижения электрической изоляции ЛВ. На основании данных результатов авторы сделали следующие выводы: 1) сохраняющийся после ИЛВ положительный ответ ГС на ВЧС является независимым фактором риска рецидивирования ФП в послеоперационном периоде, 2) выполнение широкой антральной изоляции устьев ЛВ не обеспечивает одновременного устойчивого повреждения ГС; 3) выполнение абляции ГС правого предсердия в дополнение к изоляции ЛВ может иметь положительный эффект в отношении позитивного результата операции, так как их стимуляция имеет более аритмогенный эффект по сравнению со стимуляцией ГС ЛП.

В настоящей работе при абляции ГС в дополнение к изоляции ЛВ мы постарались учесть ключевые выводы выше приведённых исследований. Пациентам исследуемой группы выполнялась РЧА ГС по анатомическим критериям. В тоже время всем больным после достижения ИЛВ проводилась

ВЧС для доказательства сохранённой функции вегетативной нервной системы ЛП - в 71,1% случаев регистрировался позитивный вагусный ответ на стимуляцию. После выполнения аблации ГС помимо классических критериев аблационного воздействия мы повторно проводили ВЧС в местах вероятной локализации вегетативных ганглиев ЛП - у всех пациентов после выполнения РЧА ГС вагусных ответов не регистрировалось. В итоге, по прошествии 12 месячного периода послеоперационного наблюдения у 81,4% больных исследуемой группы сохранялся синусовый ритм, в то время как в группе контроля свободными от аритмии были только 59,8% пациентов.

В группе пациентов с ИЛВ и отрицательными ответами ГС на ВЧС синусовый ритм сохранялся у 72,2% больных. Эффективность оперативного лечения в данной группе пациентов оказалась выше в сравнении с группой пациентов ИЛВ с сохранёнными ответами ГС на ВЧС, однако, без статистически значимой разницы.

Таким образом, имеющиеся научные и клинические данные, а также результаты нашего исследования подтверждают тот факт, что аблация ГС ЛП в дополнение к изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием с исключением внелегочных триггеров, превосходит по эффективности изоляцию ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Интраоперационное применение ВЧС ГС ЛП на наш взгляд более целесообразно для подтверждения сохранённой активности структур вегетативной нервной системы сердца, чем для “навигации” при аблации ГС.

Одним из аспектов нашей работы явилось интраоперационное применение медикаментозного тестирования. Известно, что основной причиной рецидивирования ФП после первичной операции является восстановление проведения из ЛВ через линию аблационных воздействий. Данный факт доказан в целом ряде исследований [30, 56, 59, 65]. Так в работе R. Cappato et al. среди пациентов с рецидивом ФП восстановление проведения из ранее изолированной ЛВ выявлено в 79% случаев. В исследовании F. Ouyang прорывы через линию РЧ изоляции обнаружены у 94% больных с зарегистрированными приступами ФП в послеоперационном периоде.

Интересные данные получены в работе A. Verma et al.: доказана не только прямая взаимосвязь между рецидивом ФП после РЧ изоляции ЛВ и восстановлением антривенозного проведения, но также и оценена

взаимосвязь скорости проведения импульсов в зонах прорыва возбуждения и частоты рецидивирования тахикардий. По данным авторов, у всех пациентов с клинически значимым рецидивом ФП наблюдалось полное восстановление проведения хотя бы из одной ЛВ. В тоже время у некоторых больных с сохраненным синусовым ритмом при эндокардиальном исследовании обнаруживалась реконнекция одной ЛВ с заметным замедлением проведения возбуждения от вены к левому предсердию и развитием полного блока проведения при учащающей стимуляции. У целого ряда пациентов с рецидивом ФП назначение антиаритмических препаратов имело позитивный эффект в связи с созданием значительного замедления проведения импульса из ЛВ к ЛП [88].

Крайне высокий процент реконнекции ЛВ у пациентов с рецидивом аритмии выявлен при повторных процедурах аблации в исследованиях группы аритмологов из НИИ ПК им.акад Е.Н.Мешалкина [1, 3]. В метанализе, проведенном A. N. Ganesan et al., подтверждена главенствующая роль восстановления проведения из ЛВ к ЛП в рецидивировании ФП в послеоперационном периоде [29].

Таким образом, объективной проблемой улучшения отдалённых результатов оперативного лечения ФП является поиск метода интраоперационной верификации зон возможного формирования прорывов возбуждения из ЛВ через линии аблационных воздействий.

В связи с этим был разработан и активно исследован один из методов верификации зон «скрытого» атриовенозного проведения - интраоперационная медикаментозная провокация посредством введения АТФ/ИЗО. Первые работы по данной теме продемонстрировали увеличение свободы от аритмии в отдалённом периоде на 25-50% при устранении прорывов возбуждения из ЛВ, выявленных посредством введения АТФ [14, 51, 87]. В работе H.Nachiya et al. устранение «скрытого» атриовенозного проведения сопровождалось отсутствием рецидивов ФП в послеоперационном периоде у 73% пациентов [32].

В августе 2015г. в журнале Lancet L. Macle et al. опубликовали первое рандомизированное исследование эффективности интраоперационного применения АТФ для выявления и последующего устранения зон «скрытого» атриовенозного проведения при РЧ изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Результат работы оказался следующим:

использование провокационного медикаментозного теста с устранением обнаруженных «прорывов» возбуждения сопровождалось увеличением свободой от аритмии в отдалённом периоде на 56%. На основании этого тезиса авторы пришли к заключению, что применение АТФ для выявления зон «скрытого» атриовенозного проведения и их последующая абляция при традиционной изоляции ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП является безопасной и эффективной методикой, позволяющей увеличить свободу от аритмии. Данный подход должен быть рассмотрен для рутинного внедрения в клиническую практику [50].

Однако дальнейшее исследование данной методики обнаружило ряд противоречий. Так в работе Gula et al. применение АТФ не привело к статистически значимому повышению свободы от аритмии по истечении 12 мес. после операции в сравнении с пациентами группы контроля, которым медикаментозная проба не проводилась [31]. Идентичные результаты были получены в исследовании Matsuo S. et al. [52]. В научной работе Е.В.Ляна также не было выявлено позитивного влияния устранения «скрытого» атриовенозного проведения на отдаленные результаты РЧА ФП [6].

В итоге вместо позитивного влияния на результаты операции медикаментозный тест с введением АТФ стал иметь лишь прогностическую значимость: у пациентов с выявленным «скрытым» атриовенозным проведением при первичной операции абляции, в послеоперационном периоде чаще регистрировались рецидивы ФП [13, 54].

В 2015г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования UNDER-ATP trial, в котором авторы не обнаружили положительного влияния устранения «скрытого» атриовенозного проведения, выявляемого посредством введения АТФ, на отдалённые результаты операции в сравнении с классической методикой РЧА ФП. В исследовании приняли участие 2113 человек. При этом несмотря на отсутствие статистической значимости в результатах, зарегистрированных в исследуемой и контрольной группах, авторы сделали предположение, что применение провокационного медикаментозного теста, выявляя зоны прорывов возбуждения, позволяет сократить время оперативного вмешательства по сравнению с классической методикой РЧА с 30-60 минутным наблюдательным периодом [41].

В настоящей работе мы применяли интраоперационный медикаментозный тест с АТФ+ИЗО для обеспечения более точной оценки ответов на ВЧС. В первую очередь он использовался для исключения внелегочных триггеров, которые могут имитировать позитивные ответы на ВЧС ЛП, а также в ряде случаев могут явиться причиной рецидива ФП в послеоперационном периоде, что в итоге может привести к искажению выводов при анализе конечных результатов исследования [22, 27, 49]. Второй целью проведения медикаментозного провокационного теста явилось дополнительное подтверждение целостности линий аблационных воздействий для исключения провокации позитивных ответов вегетативных структур из области устьев ЛВ.

Согласно нашим данным частота выявления внелегочных триггеров до начала аблации составила 15,3%. А после выполнения изоляции ЛВ еще у 12,2% больных были выявлены очаги эктопической активности вне ЛВ. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований. Суммарно приблизительно у 25% пациентов с пароксизмальной формой ФП, включенных в исследование, обнаруживались влегочные очаги триггерной активности, способные инициировать и поддерживать ФП. Их наличие может обуславливать рецидивы аритмии в послеоперационном после изоляции ЛВ.

Частота выявления «скрытого» атриовенозного проведения после изоляции ЛВ в нашем исследовании составила 28,9%, что также согласуется с данными других работ [41, 43]. В преобладающем большинстве случаев обнаруживался «прорыв» из какой-либо одной ЛВ. Топически наиболее часто зоны «скрытого» атриовенозного проведения регистрировались в области левой и правой верхних ЛВ, что, вероятнее всего, обусловлено анатомическими особенностями данных областей, затрудняющих устойчивое позиционирование аблационного катетера для создания трансмурального повреждения. Все обнаруженные «прорывы» возбуждения были устранены дополнительными воздействиями. При анализе отдаленных результатов было установлено, что устранение «скрытого» атриовенозного проведения при первичной операции не выявило статистически значимой разницы в частоте рецидивов ФП.

Устранение «скрытого» атриовенозного проведения, обнаруженного на фоне введения АТФ+ИЗО, характеризовалось снижением частоты

послеоперационных рецидивов ФП на 20%, что при анализе оказалось статистически незначимым в сравнении с группой пациентов, у которых в послеоперационном периоде регистрировались пароксизмы аритмии при отрицательных результатах медикаментозного тестирования во время первичной процедуры.

У всех пациентов с рецидивами ФП, которым была выполнена повторная операция РЧА ФП, была выявлена электрическая реконнекция одной и более ЛВ, что согласуется с мировыми данными. При этом важно отметить, что зоны локализации восстановления проведения из ЛВ, обнаруженные при повторной процедуре аблации, во всех случаях не соответствовали областям локализации «скрытого» атриовенозного проведения, обнаруженного и устраненного при первичной изоляции ЛВ.

В проведённом исследовании у части пациентов мы оценивали процент ФП и респондеров по данным ИКМ, продемонстрировав, что для более точной оценки процента предсердных тахикардий в послеоперационном периоде может быть рекомендована имплантация аппарата непрерывного подкожного мониторингирования ЭКГ. Независимыми предикторами рецидива предсердных тахикардий после оперативных вмешательств явились длительный анамнез ФП (ВР - 2,2, $p = 0,042$), наличие сахарного диабета (ВР 3,8, $p = 0,002$), в то время как дополнительная аблация ганглионарных сплетений увеличивает вероятность сохранения синусового ритма на 69%.

Ограничения исследования

Безусловно, в существующей технологии аблации ФП остаётся ряд неразрешённых вопросов. В первую очередь, как в нашей работе, так и в других исследованиях продемонстрированы пациенты, у которых при первичной операции после достижения изоляции ЛВ применение обсервационного периода, либо медикаментозного тестирования с АТФ не выявило зон «прорывов» атриовенозного проведения. Однако при дальнейшем наблюдении у данных больных наблюдаются рецидивы ФП. Это позволяет сделать вывод, что на сегодняшний день мы все-таки не имеем высоко эффективного метода интраоперационной верификации возможных зон восстановления проведения из ЛВ.

Во-вторых, имея ряд преимуществ перед ВЧС, анатомическая абляция ГС не обеспечивает стойкого повреждения вегетативных ганглиев в 100% случаев. Это может быть объяснено прежде всего сложной организационной структурой ГС, при которой имеющиеся методики не позволяют достаточно точно локализовать расположение ядра ГС, и, как следствие, выполняемые абляционные воздействия сопровождаются повреждением только лишь его периферических структур. Это приводит восстановлению активности ГС в послеоперационном периоде и рецидиву ФП. К тому же ГС располагаются субэпикардially, а современные катетерные технологии не имеют чёткого критерия достижения трансмурального повреждения. Это аспект также влияет на отдалённые результаты РЧА ФП.

Кроме того, в данном исследовании мы не производили рандомизацию для группы пациентов, у которых после медикаментозного тестирования ВЧС ГС была негативной. Это не входило в задачи исследования, и количество пациентов согласно дизайну исследования в этой группе было не сопоставимо с изучаемыми группами. Результаты данной группы достаточно хорошо изучены. ВЧС имеет ряд ограничений. В частности, низкую специфичность. Таким образом мы не можем исключить наличие «потенциально активных» ГС в группе пациентов, у которых ВЧС была негативной. Исследования для индивидуальной визуализации ГС с помощью радионуклидных методов в настоящее время проводятся [25].

В-третьих, период наблюдения в проведенном исследовании составил 12 месяцев, и мы не можем экстраполировать результаты на более длительный срок наблюдения. Кроме то, использование ИКМ было возможным только у 53 пациентов, что не позволяет делать выводы относительно процента ФП и респондеров на всей популяции в данном исследовании. Тем не менее, использование ИКМ являлось вторичной точкой, а первичная точка с применением общепринятых методов мониторинга в послеоперационном периоде была достигнута.

И в заключении, в настоящем исследовании сравнительная оценка двух методик РЧА ФП проводилась у пациентов только с пароксизмальной формой, когда ключевым аритмогенным триггером являются ЛВ. Научно доказано, что у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП в результате аритмогенного ремоделирования сердца миокард левого и правого предсердий приобретает способность самостоятельно

поддерживать аритмию. Этим объясняется сохранение аритмии у данной категории пациентов даже после достижения изоляции ЛВ, что требует выполнения ЭИТ. В связи с этим, для повышения эффективности оперативного лечения персистирующей и длительно персистирующей ФП у необходим дальнейший поиск новых методик аблационных воздействий.

Окончательно не установлена роль внелёгочных триггеров, инициированных на фоне введения АТФ/ИЗО, в поддержании ФП. В настоящей работе мы не выполняли аблацию обнаруженных внелёгочных триггеров, так как они не носили стабильный характер. Тем не менее, через 3 месяца после первичной аблации, пациенты с симптоматичными рецидивами ФП и триггерным запуском аритмии были направлены на повторное оперативное вмешательство. При увеличении количества пациентов данная группа будет проанализирована в следующих работах. Весьма вероятно, устранение устойчивых ВТ в дополнение к ИЛВ и аблации ГС будет характеризоваться более высоким процентом свободы от аритмии в послеоперационном периоде.

Поиск ответов, направленных на повышение эффективности лечения пациентов с ФП задача будущих многоцентровых, рандомизированных исследований.

ВЫВОДЫ

1. Изоляция легочных вен с исключением внелегочных триггеров и «скрытого» атриовенозного проведения посредством медикаментозного тестирования в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений левого предсердия увеличивает вероятность сохранения синусового ритма на 59% по сравнению с изоляцией легочных вен.

2. Процент фибрилляции предсердий по данным непрерывного мониторирования ЭКГ после изоляции легочных вен, подтверждённой медикаментозным тестированием, в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений достоверно ниже по сравнению с изоляцией легочных вен и составляет 5,4% и 14,8%, соответственно.

3. Процент респондеров по данным непрерывного мониторирования ЭКГ после изоляции легочных вен, подтверждённой медикаментозным тестированием, в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений был достоверно выше по сравнению с изоляцией легочных вен и составил 84,6% и 55,6%, соответственно.

4. Изоляция легочных вен, подтвержденная медикаментозным тестированием, при отсутствии ответа на высокочастотную стимуляцию в области ганглионарных сплетений левого предсердия имеет тенденцию к более высокой эффективности по сравнению с изоляцией легочных вен с положительным ответом на высокочастотную стимуляцию без воздействия на ганглионарные сплетения, однако, без статистической достоверности.

5. Наличие внелегочных триггеров после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, связано с низкой эффективностью в отдаленном периоде наблюдения.

6. Эффективность изоляции легочных вен, подтвержденная медикаментозным тестированием, при отрицательном ответе на высокочастотную стимуляцию в области ганглионарных сплетений левого предсердия превышает эффективность изоляции легочных вен с наличием внелегочной триггерной активности.

7. По данным многофакторного регрессионного анализа предикторами рецидива предсердных тахикардий явились анамнез ФП более 5 лет, сахарный диабет. Абляция ГС снижает вероятность риска рецидива предсердных тахикардий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при выполнении интервенционного лечения целесообразно проводить медикаментозный провокационный тест для выявления внелегочных очагов триггерной активности.

2. При проведении провокационного медикаментозного тестирования целесообразно использовать комбинированное введение АТФ и изопреналина.

3. После достижения изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, целесообразно выполнение аблации ганглионарных сплетений, используя анатомический подход в следующих зонах: 1) область №1 (left superior) примыкает к устью левой верхней лёгочной вены на 8ч. – 1ч. по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия; 2) область №2 (left inferior) примыкает к устью левой нижней лёгочной вены на 5ч. – 10ч. по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия; 3) область №3 (right superior) примыкает к устью правой верхней лёгочной вены на 7ч. – 1ч. по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия; 4) область №4 (right inferior) примыкает к устью правой нижней лёгочной вены на 2ч. – 8ч. по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия.

4. При аблации ганглионарных сплетений рекомендовано использовать результаты высокочастотной стимуляции только в качестве маркера сохраненной жизнеспособности вегетативных ганглиев. Высокочастотную стимуляцию основных скоплений ганглионарных сплетений левого предсердия рекомендовано выполнять со следующими параметрами: частота стимуляции – 20 Hz, амплитуда тока – 30 mA, длительность - 10 мс, продолжительность стимуляции 5 сек.

5. Для более точной оценки процента предсердных тахиаритмий в послеоперационном периоде рекомендована имплантация аппарата непрерывного подкожного мониторингирования ЭКГ.

Список литературы

1. Артеменко, С.Н. Результаты радиочастотной изоляции устьев легочных вен в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / С.Н. Артеменко, А.Б. Романов, В.В. Шабанов, Д.А. Елесин, А.Г. Стрельников, Р.Т. Камиев, Д.В. Лосик, Е.А. Покушалов // *Анналы Аритмологии*. – 2011. – №4. – Т.4. – С.36-42.
2. Бокерия, Л.А. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревитшвили. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий // *Вестник аритмологии*. – 2006. – №45. – С.5–16.
3. Елесин, Д.А. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторингирования / Д.А. Елесин, А.Б. Романов, А.Н. Туров, В.В. Шабанов, И.Г. Стенин, А.А. Якубов, Д.В. Лосик, С.Н. Артеменко, С.В. Панфилов, Е.А. Покушалов // *Вестник Аритмологии*. – 2011. – №63. – С.5-11.
4. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. Издание 2-е // М.С. Кушаковский. – Санкт-Петербург: Изд-во Фолиант, 1999. – 640 с.
5. Лян, Е.В. Клиническое значение устранения скрытого проведения, выявленного с помощью АТФ, после изоляции легочных вен / Е.В. Лян, А.С. Ключвин, А.Н. Морозов, Ф.А. Турсунова, А.И. Казаков, С.М. Яшин // *Вестник Аритмологии*. – 2014. – №77. – С.42-47.
6. Лян, Е.В. Ранний рецидив после катетерного лечения фибрилляции предсердий - как долго может длиться «слепой» период? / Е.В. Лян, С.М. Яшин, А.С. Ключвин, О.Г. Лопатенкова, А.А. Лопухов // *Вестник Аритмологии*. – 2009. – №57. – С.57-62.
7. Покушалов, Е.А. Сравнительный анализ процедуры С.Рарроне и анатомической аблации ганглионарных сплетений у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е.А. Покушалов, А.Н. Туров, А.Б. Романов, Н.В. Широкова, В.В. Селина, С.В. Панфилов // *Вестник Аритмологии*. – 2011. – №64. – С.16-22.
8. Ревитшвили, А.Ш. Новые представления об анатомическом субстрате, электрофизиологических механизмах фибрилляции предсердий и результаты интервенционного лечения / А.Ш. Ревитшвили, Р.А. Серов, Г.Г. Имнадзе, Л.А.

- Бокеврия // Вестник Российской АМН. – 2005. – №4. – С.38-47.
9. Сулимов, В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / В.А. Сулимов, С.П. Голицын, Е.П. Панченко, С.В. Попов, А.Ш. Ревитшвили, Ю.В. Шубик, И.С. Явелов, О.В. Благова, А.С. Галявич, М.Ю. Гиляров, В.Л. Дощицын, Д.В. Дупляков, С.А. Зенин, С.Г. Канорский, Ю.А. Карпов, Е.С. Кропачева, Н.А. Мазур, Г.В. Матюшин, М.М. Медведев, С.П. Михайлов, А.В. Недоступ, С.Ю. Никулина, Н.А. Новикова, Т.Н. Новикова, А.Ю. Рычков, С.Ф. Соколов, Б.А. Татарский, Ю.Г. Шварц. Рос.кардиол.журнал. – 2013. – №4(3). – С5-100.
 10. Шабанов, В.В. Пятилетний опыт использования радиочастотной абляции ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / В.В. Шабанов, А.Б. Романов, А.Н. Туров, Д.А. Елесин, И.Г. Стенин, А.А. Якубов, Д.В. Лосик, Е.А. Покушалов, С.Н. Артёменко, В.В. Баранова // Вестник Аритмологии. – 2010. – №61. – С.5-10.
 11. Abe, Y., Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography: a prospective study / Y. Abe, M. Fukunami, T. Yamada, M. Ohmori, T. Shimonagata, K. Kumagai, J. Kim, S. Sanada, M. Hori, L. Hoki // Circulation. - 1997. – №96. – P. 2612–2616.
 12. Aboaf, A.P. Paroxysmal atrial fibrillation: a common but neglected entity / A.P. Aboaf, P.S. Wolff // Arch. Intern. Med. – 1996. – №156. – P. 362–367.
 13. Anter, E. Acute pulmonary vein reconnection is a predictor of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation / E. Anter, F. Contreras-Valdes, A. Shvilkin, C.M. Tschabrunn, M.E. Josephson // J. Interv. Card. Electrophysiol. - 2014. – Vol.39. – №3. – P. 225-232.
 14. Arentz, T. “Dormant” Pulmonary vein conduction revealed by adenosine after ostial radiofrequency catheter ablation / T. Arentz, L. Macle, D. Klaushe // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol.15. – P. 1041-1047.
 15. Arentz, T. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study / T. Arentz, R. Weber, G. Burkle, C. Herrera, T. Blum, J. Stockinger, J. Minners, F.J. Neumann, D. Kalusche // Circulation. – 2007. – №115. – P. 3057-3063.
 16. Armour, J.A. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system / J.A. Armour, D.A. Murphy, B.X. Yuan, S. Macdonald, D.A. Hopkins // Anat. Rec. – 1997. – Vol.247. – P. 289–298.

17. Benjamin, E.J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E.J. Benjamin, P.A Wolf., R.B. D'Agostino., H. Silbershatz, W.B. Kannel, D. Levy D // *Circulation*. – 1998. – №98. – P. 946–52.
18. Bettoni, M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation / M. Bettoni , M. Zimmermann M // *Circulation*. – 2002. – №105. P. 2753-2759.
19. Calkins, H. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / H. Calkins, G. Hindricks, R. Cappato, Y-H. Kim, E. Saad, L. Aguinaga, J.G. Akar, V. Badhwar, J. Brugada, J. Camm, P-S. Chen, S-A Chen, M.K. Chung, J.C. Nielsen, A.B. Curtis, D.W. Davies, J.D. Day, A. d'Avila, N.M.S. de Groot, L. Di Biase, M. Duytschaever, J.R. Edgerton, K.A. Ellenbogen, P.T. Ellinor, S. Ernst, G. Fenelon, E.P. Gerstenfeld, D.E. Haines, M. Haissaguerre, R.H. Helm, E. Hylek, W.M. Jackman, J. Jalife, J.M. Kalman, J. Kautzner, H. Kottkamp, K-H. Kuck, K. Kumagai, R. Lee, T. Lewalter, B.D Lindsay, L. Macle, M. Mansour, F.E. Marchlinski, G.F. Michaud, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, K. Okumura, D. Packer, E. Pokushalov, M.R. Reynolds, P. Sanders, M. Scanavacca, R. Schilling, C. Tondo, H-M. Tsao, A. Verma, D.J. Wilber , T. Yamane // *Heart Rhythm*. – 2017. – №10. – P. 275–444.
20. Cappato, R. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation / R. Cappato, S. Negroni, D. Pecora, S. Bentivegna, P.P. Lupo, A. Carolei, C. Esposito, F. Furlanello, L. De Ambroggi // *Circulation*. – 2003. – №108. – P. 1599-1604.
21. Cheema, A. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation / A. Cheema, J. Dong, D. Dalal, J.E. Marine, C.A. Henrikson, D. Spragg, A. Cheng, S. Nazarian, K. Bilchik, S. Sinha, D. Scherr, I. Almasry, H. Halperin, R. Berger, H. Calkins // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – №18. – P. 387-391.
22. Cheng, H. Non-pulmonary vein foci induced before and after pulmonary vein isolation in patients undergoing ablation therapy for paroxysmal atrial fibrillation: incidence and clinical outcome /H. Cheng, Y.Y. Dai, R.H. Jiang, Q. Liu, Y.X. Sun, J.W. Lin, Z.W. Zhang, S.Q. Chen, J. Zhu, X. Sheng, C.Y. J. Jiang // *Zhejiang Univ-Sci. B (Biomed & Biotechnol)*. – 2014. – №15(10). – P. 915-922.
23. Chiou, C-W. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and

- atrioventricular nodes—the third fat pad / C-W. Chiou, J.N. Eble, D.P. Zipes // *Circulation*. – 1997. – Vol.95. – P. 2573–2584.
24. Chugh, S.S. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical Implications / S.S. Chugh, J.L. Blackshear, W.K. Shen, S.C. Hammill, B.J. Gersh // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – №37. – P. 371–378.
 25. Clark, D.M. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation / D.M. Clark, V.J. Plumb, A.E. Epstein, G.N. Kay // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – №4. – P. 1039–1045.
 26. Cox, J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation / J.L. Cox, T.E. Canavan, R.B. Schuessler // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1991. – Vol.101. – №3. – P. 406–426.
 27. Elayi, C.S. Administration of isoproterenol and adenosine to guide supplemental ablation after pulmonary vein antrum isolation / C.S. Elayi, L. Di Biase, R. Bai, J.D.Burkhardt, P. Mohanty, P. Santangeli, J. Sanchez, R. Hongo, G.J. Gallinghouse, R. Horton, S. Bailey, S. Beheiry, A. Natale // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2013. – №24. – P. 1199-1206.
 28. Fuster, V. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. 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 / V. Fuster, L.E. Rydén, D.S. Cannom, H.J. Crijns, A.B. Curtis, K.A. Ellenbogen, J.L. Halperin, J.Y. Le Heuzey, G.N. Kay, J.E. Lowe, S.B. Olsson, E.N. Prystowsky, J.L. Tamargo, S. Wann, S.C.Smith, A.K.Jacobs, C.D. Adams, J.L. Anderson, E.M. Antman, J.L. Halperin, S.A. Hunt, R. Nishimura, J.P. Ornato, R.L.Page, B. Riegel, S.G.Priori, J.J.Blanc, A. Budaj, J. Camm, V. Dean, J.W. Deckers, C. Despres, K. Dickstein, J. Lekakis, K. McGregor, M. Metra, J. Morais, A. Osterspey, J.L. Tamargo, J.L. Zamorano // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – №4. – P. 854-906.
 29. Ganesan, A.N. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: A

- Systematic Review and Meta-analysis / A.N. Ganesan, N.J. Shipp, A.G. Brooks, P. Kuklik, D.H. Lau, H.S. Lim, T. Sullivan, K.C. Roberts-Thomson, P. Sanders // J. Am. Heart Assoc. – 2013. – Vol.2 - №2. – P. 1-14.
30. Gerstenfeld, E.P. Incidence and localisation of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implication for ablation strategies / E.P. Gerstenfeld, D.J. Callans, S. Dixit, E. Zado, F.S. Marchlinski // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. Vol.14. – P. 685-696.
 31. Gula, L.J. Does Adenosine response predict clinical recurrence of atrial fibrillation After Pulmonary Vein Isolation? / L.J. Gula, D. Massel, P. Leong-Sit, C. Gray, D.J. Fox, O.R. Segal, A.D. Krahn, R. Yee, G.J. Klein, A.C. Skanes // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2011. - Vol.22. – P. 982-986.
 32. Hachiya, H. Clinical implications of reconnection between the left atrium and isolated pulmonary veins provoked by adenosine triphosphate after extensive encircling pulmonary vein isolation / H. Hachiya, K. Hirao, A. Takahashi, Y. Nagata, K. Suzuki, S. Maeda, T. Sasaki, M. Kawabata, M. Isobe, Y. Iesaka // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2007. – Vol.18. – P. 392-398.
 33. Haïssaguerre, M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haïssaguerre, P. Jaimlis, D.C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Mé'tayer, J. Clé'menty // N. Engl. J. Med. – 1998. – №339. – P. 659 – 666.
 34. Haissaguerre, M. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias / M. Haissaguerre, M. Hocini, P. Sanders, F. Sacher, M. Rotter, Y. Takahashi, T. Rostok, L.F. Hsu, P. Bordachar, S. Reuter, R. Roudaut, J. Clementy, P. Jais // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – №16. — P. 1138-1147.
 35. Jiang, R.H. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Mechanistic implications / R.H. Jiang, S.S. Po, R. Tung, Q. Liu, X. Sheng, Z.W. Zhang, Y.X. Sun, L. Yu, P. Zhang, G.S. Fu, C.Y. Jiang // Heart Rhythm. – 2014. – №11. – P. 969-976.
 36. Jiang, R.H. Marked suppression of pulmonary vein firing after circumferential pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Is Pulmonary Vein Firing an Epiphenomenon? // R.H. Jiang, C.Y. Jiang, X. Sheng, Z.W. Zhang, Y.X. Sun, Q. Liu, G.S. Fu, S.S. Po // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2014. – Vol. 25. – P. 111-118.

37. Katritsis, D.G. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: A randomized study / D.G. Katritsis, E. Giazitzoglou, T. Zografos, E. Pokushalov, S.S. Po, A.J.Camm // *Heart Rhythm*. – 2011. – №8. – P. 672-678.
38. Katritsis, D.G. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial / D.G. Katritsis, E. Pokushalov, A. Romanov, E.Giazitzoglou, G.C. Siontis, S.S. Po, A.J. Camm, J.P. Ioannidis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol.17 – №62. – P. 2318-2325.
39. Kerr, C.R. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian registry of atrial fibrillation /C.R. Kerr, K.H. Humphries, M.Talajic, G. Klein, S.J. Connolly, M. Green, J. Boone, R. Sheldon, P. Dorian, D. Newman // *Am. Heart. J.* – 2005. – №149. – P. 489 – 496.
40. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H-C. Diener, H.Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A.S. Manolis, J. Oldgren, B.A. Popescu, U. Schotten, B.V. Putte, P. Vardas // *European Heart Journal*. – 2016. – №3. – P. 2893–2962.
41. Kobori, A. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial / A. Kobori, S. Shizuta, K. Inoue, K. Kaitani, T. Morimoto, Y. Nakazawa, T. Ozawa, T. Kurotobi, I. Morishima, F. Miura, T. Watanabe, M. Masuda, M. Naito, H. Fujimoto, T. Nishida, Y. Furukawa, T. Shirayama, M. Tanaka, K. Okajimaz, T. Yao, Y. Egami, K. Satomi, T. Noda, K. Miyamoto, T. Haruna, T. Kawaji, T. Yoshizawa, T. Toyota, M. Yahata, K. Nakai, H. Sugiyama, Y. Higashi, M. Ito, M. Horie, K.F. Kusano, W. Shimizu, S. Kamakura, T. Kimura // *Eur. Heart J.* – 2015. – №7. – Vol.36. – №46. – P. 3276-3287.
42. Kowal, R.C. PVI's inconvenient truths: Lights out for dormant reconnection? / R.C Kowal // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2012. –Vol.23. – №3. – P. 261-263.
43. Kumagai, K. ATP-Induced dormant pulmonary veins originating from the carina region after circumferential pulmonary vein isolation of atrial fibrillation / K.

- Kumagai, S. Naiyo, M. Nakamura // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2010. – Vol. 21. – P. 494-500.
44. Kurotobi, T. Features of intrinsic ganglionated plexi in both atria after extensive pulmonary isolation and their clinical significance after catheter ablation in patients with atrial fibrillation / T. Kurotobi, Y. Shimada, N. Kino, K. Ito, D. Tonomura, K. Yano, C. Tanaka, M. Yoshida, T. Tsushida, H. Fukumoto // Heart Rhythm. – 2015. – Vol.12. – №3. – P. 470-476.
 45. Lemery, R. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation / R. Lemery, D. Birnie, A.S.L. Tang, M. Green, M. Gollob // Heart Rhythm. – 2006. – №3. – P. 387–396.
 46. Lemola, K. Pulmonary vein isolation as an end point for left atrial circumferential ablation of atrial fibrillation / K. Lemola, H. Oral, A. Chugh, B. Hall, P. Cheung, J. Han, K. Tamirisa, E. Good, F. Bogun, F.J. Pelosi, F. Morady // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – №46. – P. 1060-1066.
 47. Lim, P.B. Intrinsic cardiac autonomic stimulation induces pulmonary vein ectopy and triggers atrial fibrillation in humans / P.b. Lim, L.C. Malcolm-Lawes, T. Stuber, I. Wright, D.P. Francis, D.W. Davies, N.S. Peters, P. Kanagaratnam // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2011. – №22. – P. 638-646.
 48. Lim, H.S. The hunt for nonpulmonary vein triggers and acute pulmonary vein reconnections / H.S. Lim, P. Jais // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2013. – №24. – P. 1207-1209.
 49. Lin, W.S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy / W.S. Lin, C.T. Tai, M.H. Hsieh, C.F. Tsai, Y.K. Lin, H.M. Tsao, J.L. Huang, W.C. Yu, S.P. Yang, Y.A. Ding, M.S. Chang, S.A. Chen // Circulation. – 2003. – №107. – P. 3176-3183.
 50. Macle, L. ADVICE trial investigators. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial / L. Macle, P. Khairy, R. Weerasooriya, P. Novak, A. Verma, S. Willems, T. Arentz, I. Deisenhofer, G. Veenhuyzen, C. Scavée, P. Jais, H. Puererfellner, S. Levesque, J.G. Andrade, L. Rivard, P.G. Guerra, M. Dubuc, B. Thibault, M. Talajic, D. Roy, S. Nattel // Lancet. – 2015. – Vol.15. – №386. – P.672-679.
 51. Matsuo, S. Reduction of AF recurrence after pulmonary vein isolation by eliminating ATP-Induced transient venous re-conduction / S. Matsuo, T. Yamane, T. Date // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2007. – Vol.18. – P. 704-708.

52. Matsuo, S. Comparison of the clinical outcome after pulmonary vein isolation based on the appearance of adenosine-induced dormant pulmonary vein conduction / S. Matsuo, T. Yamane, T. Date, M. Hioki, K. Ito, R. Narui, S. Tanigawa, T. Nakane, Y. Hama, M. Tokuda, S. Yamashita, Y. Aramaki, K. Inada, K. Shibayama, S. Miyanaga, H. Yoshida, H. Miyazaki, K. Abe, K. Sugimoto, I. Taniguchi, M. Yoshimura // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol.160. – №2. – P. 337-345.
53. McLellan, A.J.A. The role of adenosine following pulmonary vein isolation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation / A.J.A. McLellan, S. Kumar, C. Smith, J. Morton, J.M. Kalmar, P. Kistler // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2013. – №24. – P. 742-751.
54. Miyazaki, S. Impact of adenosine-provoked acute dormant pulmonary vein conduction on recurrence of atrial fibrillation / S.Miyazaki, T. Kuwahara, A. Kobori, Y. Takahashi, A. Takei, A. Sato, M. Isobe, A. Takahashi // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2012. – Vol.23. – P. 256-260.
55. Nakagawa, H. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation / H. Nakagawa, B.J. Scherlag, E. Patterson, A. Ikeda, D. Lockwood, W.M. Jackman // *Heart Rhythm.* – 2009. – №6. – P. 826–834.
56. Nanthakumar, K. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? / K.Nanthakumar, V.J. Plumb, A.E. Epstein, G.D. Veenhuyzen, D. Link, G.N. Kay // *Circulation.* – 2004. – №109. – P. 1226-1229.
57. Oral, H. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation / H. Oral, C. Scharf, A. Chugh, B. Hall, P. Cheung, E. Good, S. Veerareddy, F. Pelosi, F. Morady // *Circulation.* – 2003. – №108. – P. 2355-2360.
58. Ouyang, F. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins new insights from the fouble-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation / F. Ouyang, D. Bänsch, S. Ernst, A. Schaumann, H. Hachiya, M. Chen, J. Chun, P. Falk, A. Khanedani, M. Antz, K-H. Kuck // *Circulation.* – 2004. – №110. – P. 2090-2096.
59. Ouyang, F. Recovered pulmonary vein conduction as a fominant gactor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins lessons from double Lasso technique / F. Ouyang, M. Antz, S. Ernst, H. Hachiya, Mavrakis H., Deger F.D., Schaumann A., Chun, J., Falk P., Hennig D.,

- Liu X., Bansch D., Kuck K.H. // *Circulation*, 2005, №111, pp. 127-135.
60. Ouyang, F. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Lessons from a 5-year follow-up / F. Ouyang, R. Tilz, J. Chun, B. Schmidt, E. Wissner, T. Zerm, K. Neven, B. Kokturk, M. Konstantinidou, A. Metzner, A. Fuernkranz, K-H. Kuck // *Circulation*. – 2010. – №122. – P. 2368-2377.
 61. Pappone, C. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation / C. Pappone, S. Rosanio, G. Oreto, M. Tocchi, F. Gugliotta, G. Vicedomini, A. Salvati, C. Dicandia, P. Mazzone, V. Santinelli, S. Gulletta, S. Chierchia // *Circulation*. – 2000. – №102. – P. 2619-2628.
 62. Pappone, C. Pulmonary vein fenervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation / C. Pappone, V.Santinelli, F. Manguso, G. Vicedomini, F. Gugliotta, G. Augello, P. Mazzone, V. Tortoriello, G. Landoni, A. Zangrillo, C. Lang, T. Tomita, C. Mesas, E. Mastella, Ot.Alfieri // *Circulation*. – 2004. – №109. – P. 327-334.
 63. Patterson, E. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation / E. Patterson, S.S. Po, B.J. Scherlag, R. Lazzara // *Heart Rhythm*. – 2005. – №2. – P. 624-631.
 64. Petersen, O.D. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide DIAMOND substudy / O.D. Petersen, H. Bagger, N. Keller, B. Marchant, L. Kober, C. Torp-Pedersen // *Circulation*. – 2001. – №104. – P. 292-296.
 65. Pratola, C. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Is the persistence of all intraprocedural targets necessary for long-term maintenance of sinus rhythm? / C. Pratola, E. Baldo, P. Notarstefano, T. Toselli, R. Ferrari // *Circulation*. – 2008. – №117. – P. 136-143.
 66. Po, S.S. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions / S.S. Po, B.J.Scherlag, W.S.Yamanashi, J. Edwards, J. Zhou, R. Wu, N. Geng, R. Lazzara, W.M. Jackman // *Heart Rhythm*. – 2006. – №3. – P. 201-208.
 67. Po, S.S. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation / S.S. Po, H. Nakagawa, W.M. Jackman // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2009. – №20. – P. 1186-1189.
 68. Pokushalov, E. A new anatomic approach in the treatment of atrial fibrillation:

- catheter ablation of left atrial ganglionated plexi / E. Pokushalov, A. Turov, P. Shugaev // *Heart Rhythm*. – 2007. – №4. – P. 311-326.
69. Pokushalov, E. Catheter Ablation of Left Atrial Ganglionated Plexi for Atrial Fibrillation / E. Pokushalov, A. Turov, P. Shugayev, S. Artyomenko, A. Romanov, N. Shirokova // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2008. – №16. – P. 194–201.
 70. Pokushalov, E. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation / E. Pokushalov, A. Romanov, P. Shugayev, S. Artyomenko, N. Shirokova, A. Turov, D.G. Katritsis // *Heart Rhythm*. – 2009. – Vol. 6. – №9. – P. 1257-1264.
 71. Pokushalov, E. Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation / E. Pokushalov, A. Romanov, S. Artyomenko, N. Shirokova, A. Turov, D.G. Katritsis // *PACE*. – 2010. – №33. – P. 1231–1238.
 72. Pokushalov, E. Ablation of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: 1-Year Follow-Up Through Continuous Subcutaneous Monitoring / E. Pokushalov, A. Romanov, G. Corbucci, S. Artyomenko, A. Turov, N. Shirokova, A. Karaskov // *J. of Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol.22. – N.4. – P. 369-375.
 73. Pokushalov, E. Ganglionated plexi ablation directed by high-frequency stimulation and complex fractionated atrial electrograms for paroxysmal atrial fibrillation / E. Pokushalov, A. Romanov, S. Artyomenko, N. Shirokova, A. Turov, A. Karaskov, D.G. Katritsis, S.S. Po // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2012. – Vol.35. – №7. – P. 776-784.
 74. Pokushalov, E. Progression of Atrial Fibrillation After a Failed Initial Ablation Procedure in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. A Randomized Comparison of Drug Therapy Versus Reablation / E. Pokushalov, A. Romanov, M. De Melis, S. Artyomenko, V. Baranova, D. Losik, S. Bairamova, A. Karaskov, S. Mittal, J.S. Steinberg // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2013. – №6. – P.754-760.
 75. Romanov, A. Visualisation and ablation of the autonomic nervous system corresponding to ganglionated plexi guided by D-SPECT 123I-mIBG imaging in patient with paroxysmal atrial fibrillation / A. Romanov, S. Minin, Ch. Breault, E. Pokushalov // *Clin. Res. Cardiol.* – 2017. – №106. – P. 76–78.
 76. Sakamoto, H. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation / H. Sakamoto, M. Kurabayashi, R. Nagai, J. Fujii // *Circulation*. – 1998. – №98. — P. 1045–1056.
 77. Scardi, S. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and

- chronic forms after 10 years of follow-up / S. Scardi, C. Mazzone, C. Pandullo, D. Goldstein, A. Poletti, F. Humar // *Am. Heart. J.* – 1999. – №137. – P. 686 – 691.
78. Schauerte, P. Catheter Ablation of Cardiac Autonomic Nerves for Prevention of Vagal Atrial Fibrillation / P. Schauerte, B.J. Scherlag, J. Pitha, M.A. Scherlag, D. Reynolds, R. Lazzara, W.M. Jackman // *Circulation.* – 2000. – №102. – P. 2774-2780.
 79. Scherlag, B.J. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: Their role in atrial fibrillation / B.J. Scherlag, H. Nakagawa, W.M. Jackman, W.S. Yamanashi, E. Patterson, S. Po, R. Lazzara // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2005. – №13. – P. 37-42.
 80. Scherlag, B.J. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation / B.J. Scherlag, W. Yamanashi, U. Patel, R. Lazzara, W.M. Jackman // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol.45. – №11. – P. 1878-1886.
 81. Stabile, G. Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation? / G. Stabile, P. Turco, V. La Rocca, P. Nocerino, E. Stabile, A. De Simone // *Circulation.* – 2003. – №108. – P. 657-660.
 82. Swartz, J.F. A catheter based curative approach to atrial fibrillation [abstract] / J.F. Swartz, G. Pellersels, J. Silvers // *Circulation.* – 1994. – №90. – I – 335.
 83. Talajic, M. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and fibrillation / M. Talajic, P. Khairy, S. Levesque, S.J. Connolly, P. Dorian, M. Dubuc, P.G. Guerra, S.H. Hohnloser, K.L. Lee, L. Macle, S. Nattel, O.D. Pedersen, L.W. Stevenson, B. Thibault, A.L. Waldo, D.G. Wyse, D. Roy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol.55. – P. 1796-1802.
 84. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* – 1996. – №93. – P. 1043–1065.
 85. Theis, C. Arrhythmia Termination versus Elimination of Dormant PV Conduction as a Procedural Endpoint of Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Prospective Randomized Trial / C. Theis, T. Konrad, Y. Mollnau, S. Sonnenschein, D. Kampfner, M. Potstawa, B.Q. Ocete, K. Bock, E. Himmrich, T. Munzel, T. Rostock // *Heart Rhythm.* – 2014. – №11. – P. 1-16.
 86. Tracy C. M., American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Competence Statement on invasive electrophysiology studies, catheter ablation, and cardioversion: A report of the american college of

cardiology/american heart association/ american college of physicians-american society of internal medicine task force on clinical competence / C.M. Tracy, M. Akhtar, J. DiMarco, D.L. Packer, H.H. Weitz, W.Winters, J.L. Achord, A.W. Boone, J.W. Hirshfeld, B.H. Lorell, G.P. Rodgers // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – V.36. – P.1725 – 1736.

87. Tritto, M. Adenosine restores atriovenous conduction after apparently successful ostial isolation of the pulmonary veins / M. Tritto, R. De Ponti, J. Salerno-Uriarte // European Heart J. – 2004. – №25. – P. 2155-2163.
88. Verma, A. Response of Atrial Fibrillation to Pulmonary Vein Antrum Isolation Is Directly Related to Resumption and Delay of Pulmonary Vein Conduction / A.Verma, F. Kilicaslan, E. Pisano, N.F. Marrouche, R. Fanelli, J. Brachmann, G. Geunther, D. Potenza, D.O. Martin, J. Cummings, D. Burkhardt, W. Saliba, R.A. Schweikert, A. Natale // Circulation. – 2005. – №112. – P. 627-635.
89. Wang, X.H. Early identification and treatment of PV re-connections: role of observation time and impact on clinical results of atrial fibrillation ablation / Wang, X.H., X. Liu, Y.-M. Sun, J.N. Gu, H.-F. Shi, L. Zhou, W. Hu // Europace. – 2007. – Vol.9. – №7. – P.481–486.
90. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // JAMA. – 2013 – Vol.310. – №20. – P. 2191-2194.
91. Wyse, D.G. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation / D.G. Wyse, A.L. Waldo, J.P. DiMarco, M.J. Domanski, Y. Rosenberg, E.B. Schron // N. Engl. J. Med. – 2002. – №347. – P. 1825-1833.
92. Yamane, T. Repeated provocation of time- and ATP-induced early pulmonary vein reconnections after pulmonary vein isolation: eliminating paroxysmal atrial fibrillation in a single procedure / T. Yamane, S. Matsuo, T. Date, N. Lellouche, M. Hioki, R. Narui, K. Ito, S. Tanigawa, S. Yamashita, M. Tokuda, H. Yoshida, K. Inada, K. Shibayama, S. Miyanaga, H. Miyazaki, K. Abe, K. Sugimoto, M. Yoshimura // Circulation Arrhythm. and Electrophysio. – 2011. – Vol.4. – №5. – P. 601–608.
93. Zhang, J. Origin and Ablation of the Adenosine Triphosphate Induced Atrial Fibrillation After Circumferential Pulmonary Vein Isolation: Effects on Procedural Success Rate / J. Zhang, C. Tang, Y. Zhang, X. Su // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2014. – Vol.25. – P. 364-370.
94. Zhang, Y. Efficacy of Cardiac Autonomic Denervation for Atrial Fibrillation: A

Meta-Analysis / Y.Zhang, Z. Wang, Y. Zhang, W. Wang, J. Wang, M. Gao, Y. Hou // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2012. – Vol.23. – №6. – P.592-600.

95. Zhou, J. Gradients of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi / J. Zhou, B.J. Scherlag, J. Edwards W.M. Jackman, R. Lazarra, S.S. Po // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2007. – Vol.18. – №1. – P. 83-90.