

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

На правах рукописи

Азизов Сардор Норматович

Сравнение эффективности и безопасности изоляции легочных вен  
радиочастотным катетером с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллоном  
второго поколения у пациентов с персистирующей формой фибрилляции  
предсердий

14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
Артюхина Елена Александровна

Москва, 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий.....	12
1.2 Обзор интервенционных методов лечения ФП .....	15
1.2.1 Радиочастотная изоляция легочных вен.....	16
1.2.2 Криобаллонная изоляция легочных вен .....	22
1.2.3 Гибридная абляция и хирургические методы лечения .....	24
1.3 Дополнительные стратегии катетерной абляции персистирующей формы ФП.....	26
1.4 Сравнение РЧА и криоабляции .....	30
Выводы по главе.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	33
2.1 Дизайн исследования.....	33
2.2 Методы исследования.....	37
2.2.1 Лабораторные методы исследования.....	37
2.2.2 Инструментальные методы исследования .....	38
2.2.2.1 Электрокардиография.....	38
2.2.2.2 Холтеровское мониторирование ЭКГ .....	38
2.2.2.3 Эхокардиография .....	38
2.2.2.4 Мультиспиральная компьютерная томография сердца .....	39
2.3 Общая характеристика пациентов.....	39
2.4 Методика проведения радиочастотной абляции .....	44
2.5 Методика проведения криобаллонной абляции .....	49
2.6 Методика проведения дополнительной абляции.....	51
2.7 Оценка качества жизни.....	51
2.8 Статистические методы исследования .....	52
Выводы по главе.....	53

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
3.1 Интраоперационные результаты .....	54
3.1.1 Изоляция ЛВ .....	54
3.1.2 Дополнительная аблация после ИЛВ.....	55
3.1.3 Время процедуры .....	56
3.1.4 Время флюороскопии .....	56
3.1.5 Интраоперационные осложнения.....	56
3.2 Послеоперационные результаты .....	58
3.2.1 Особенности течения «слепого» периода .....	58
3.2.2 Отдаленная эффективность методик .....	59
3.3 Факторы, влияющие на эффективность аблации при фибрилляции предсердий .....	61
3.4 Повторная аблация.....	67
3.5 Оценка качества жизни.....	70
Выводы по главе.....	72
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	73
ВЫВОДЫ .....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия, встречающаяся в человеческой популяции и поражающая примерно 3% взрослого населения и почти 6% лиц старше 65 лет [120]. Ее распространенность увеличивается среди пациентов более пожилого возраста, а также при наличии таких сопутствующих заболеваний, как гипертония, сердечная недостаточность, клапанные болезни сердца, ожирение, сахарный диабет и хроническая болезнь почек. ФП ассоциируется с повышенным риском развития инсульта и сердечной недостаточности, а также снижением качества и продолжительности жизни [46, 55]. Пароксизмы ФП вызывают электрофизиологические изменения в миокарде предсердий (электрическое ремоделирование), а также ускоряют процессы фиброза и апоптоза миокарда предсердий (анатомическое ремоделирование) [96]. Вышеописанные субстратные изменения миокарда предсердий способствует поддержанию пароксизма ФП посредством создания сложной самостоятельной электрической активности.

Лечение ФП направлено на снижение риска инсульта (путем приема антикоагулянтов) и улучшение качества жизни пациентов, которое достигается либо предотвращением пароксизмов ФП (стратегия «контроля ритма»), либо путем контроля частоты сердечных сокращений во время ФП (стратегия «контроля частоты сердечных сокращений»). Стратегия «контроля ритма» на основе медикаментозной терапии оказалась малоэффективной, и в последние десятилетия методы катетерной аблации в сравнении с медикаментозной терапией оказались более успешными в данном направлении [11, 45, 70, 84, 85, 86,114]. Однако эффективность методов аблации значительно варьируется в зависимости от клинической формы ФП, имея максимально высокую эффективность при пароксизмальной форме ФП, и наименьшую – у пациентов с персистирующей формой ФП. Также при оценке отдаленных результатов отмечается снижение эффективности процедуры менее 80% даже у пациентов с пароксизмальной формой ФП [83].

Результаты эффективности радиочастотной абляции (РЧА) пароксизмальной формы ФП за 5-летний период послеоперационного наблюдения, опубликованные F. Ouyang et al., подтверждают вышесказанные данные. Так по данным авторов, свобода от аритмии за однолетний период наблюдения составила 80%. Однако по окончании 5-летнего послеоперационного периода наблюдения эффективность операции уже стремилась к 46%. Одной из главных причин рецидива ФП, по мнению авторов исследования, являлась электрическая реконнекция легочных вен (ЛВ) (94%), которая была выявлена при проведении повторного интервенционного вмешательства [83]. Таким образом, создание долгосрочной, стойкой изоляции ЛВ может быть одним из ключевых факторов повышения эффективности интервенционного лечения ФП. С целью достижения этой задачи происходит постоянное технологическое совершенствование методик оперативного лечения ФП.

Непрерывное улучшение катетерных технологий, такое как появление катетеров с возможностью мониторинга силы контакта (СК) радиочастотного катетера с эндокардиальной поверхностью сердца, позволило улучшить результаты интервенционного лечения ФП в сравнении с катетерами без датчика давления. Это было показано в некоторых нерандомизированных исследованиях. E. Marijon et al. в своей работе сообщают о потенциальном преимуществе технологии мониторинга силы контакта в реальном времени в сравнении с обычным орошаемым радиочастотным абляционным катетером в виде снижения рецидивов ФП в течение первого года после изоляции легочных вен (частота рецидивов в группе с использованием катетеров с СК составила 10,5% против 35,9% в контрольной группе) [67]. J. Jarman et al. по результатам 600 процедур абляции ФП, из которых 200 операций были выполнены с использованием катетеров с датчиком давления, с периодом наблюдения около 12 месяцев показали, что применение технологии «contact force» явилось независимым предиктором более высокой эффективности РЧА [47].

В последние годы появление новых технологий, таких как криобаллонная абляция (КБА), стало альтернативным подходом в интервенционном лечении ФП.

Техника криобаллонной абляции является более простой и имеет ряд преимуществ: менее выраженная болезненность во время абляции, улучшенная стабильность катетера из-за адгезии его к ткани и способность быстро создавать циркулярное повреждение.

Появление баллонов второй генерации также стало дополнительным фактором более масштабного использования криотехнологии в лечении ФП. При оценке эффективности криобаллонов двух генераций A. Fürnkranz et al. показали преимущество криобаллонов второго поколения в виде большего количества пациентов (83,6% против 63,9%), у которых через 1 год после операции изоляции ЛВ сохранялся синусовый ритм без антиаритмической терапии [33].

Однако крупное рандомизированное исследование «Fire and Ice» не продемонстрировало преимущество криотехнологии над РЧА при оперативном лечении пациентов с пароксизмальной формой ФП [59]. В настоящее время остается нерешенным вопрос относительно истинной эффективности криоабляции ФП у пациентов с персистирующей формой. Однако, насколько нам известно, мало опубликованных данных о сравнении средне- и долгосрочных результатов между криобаллоном второго поколения и радиочастотным катетером с возможностью мониторинга силы контакта «катетер-ткань» у пациентов с персистирующей формой ФП. Таким образом, в настоящее время не получено убедительных данных относительно выбора метода первичной изоляции легочных вен у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий для получения максимальной эффективности и безопасности лечения.

Целью данного исследования явилось сравнение эффективности и безопасности абляции криобаллоном второго поколения и радиочастотным катетером с датчиком давления «катетер-ткань» в лечении пациентов с персистирующей формой ФП.

**Гипотеза.** Криобаллонная катетерная абляция баллоном второй генерации может иметь сопоставимую либо большую эффективность и безопасность по сравнению с радиочастотной катетерной абляцией с помощью катетера с датчиком давления «катетер-ткань» при лечении персистирующей формы ФП, в

результате чего может рассматриваться в качестве альтернативного варианта первичного катетерного вмешательства у данной категории пациентов.

**Цель исследования** – сравнить эффективность и безопасность изоляции легочных вен радиочастотным катетером с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллоном второго поколения у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в течение 12-месячного периода наблюдения.

**Задачи:**

1. Провести сравнительную оценку интраоперационных результатов обеих методик.

2. Провести сравнительную оценку осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде при данных видах оперативных вмешательств.

3. Провести сравнительную оценку свободы от фибрилляции предсердий/трепетания предсердий/предсердной тахикардии при радиочастотной изоляции легочных вен с применением катетера с датчиком давления «катетер-ткань» и при криобаллонной изоляции ЛВ с использованием криобаллона второго поколения у пациентов с персистирующей формой ФП в период наблюдения до 12 месяцев.

4. Оценить динамику показателей качества жизни пациентов через 12 месяцев после изоляции ЛВ с применением катетера с датчиком давления «катетер-ткань» либо криобаллона второго поколения с использованием специфичной по отношению к фибрилляции предсердий шкалы AFEQT.

**Научная новизна:**

1. Впервые была проведена сравнительная оценка результатов эффективности и безопасности лечения пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий с использованием радиочастотного катетера с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллона второго поколения. Продемонстрированы преимущества применения каждой из методик в условиях операционной.

2. Впервые была продемонстрирована оценка и динамика показателей качества жизни пациентов с персистирующей формой ФП через 12 месяцев после

операции с применением специфичной по отношению к фибрилляции предсердий шкалы AFEQT.

**Практическая значимость:**

1. Результаты данного исследования продемонстрировали, что криоабляция с использованием криобаллона второй генерации может наряду с радиочастотной аблацией быть методом выбора для проведения первичной изоляции легочных вен у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий.

2. Сравнительная оценка интраоперационных данных показала, что общая длительность оперативного вмешательства, а также длительность левопредсердного этапа при криобаллонной аблации достоверно ниже в сравнении с радиочастотной аблацией, при сопоставимом проценте достижения острой изоляции ЛВ между двумя методиками.

3. Использование динамической оценки показателей качества жизни после операции можно рассматривать в качестве одного из критериев оценки его эффективности.

**Методология и методы исследования.** Данное исследование опиралось на научные труды российских и зарубежных авторов, посвященные изучению технологии радиочастотной и криобаллонной изоляции ЛВ, методам оценки эффективности выполненных процедур и качества жизни.

Первичная изоляция ЛВ была выполнена 70 пациентам с персистирующей формой ФП двумя различными интервенционными методами аблации на базе «ФГБУ ФЦССХ им. С.Г. Суханова» (г. Пермь) с проведением всех необходимых клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

В данной работе изучались краткосрочные и отдаленные результаты первичной изоляции ЛВ с использованием катетеров с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллонов второй генерации.

Объектом данного исследования явились пациенты с симптомной, персистирующей формой ФП ранее не подвергавшиеся оперативному или интервенционному лечению ФП.

**Материально-техническое обеспечение.** Спектр основного оборудования, который был использован для выполнения лабораторных и инструментальных методов исследования, а также непосредственно для осуществления оперативного вмешательства, представлен ниже:

- Аппарат эхокардиографии «Vivid 9», США, «GeneralElectric»
- Аппарат холтеровского мониторирования ЭКГ «ShillerMT-101», Швейцария, «Shiller AG»
- Аппарат холтеровского мониторирования ЭКГ «Кардиотехника 07/3», РФ, «ИНКАРТ», СПб
- Ангиографическая установка с плоским детектором 30x40 «Siemens Artis Zee Ceiling», Германия, Siemens
- Ангиографическая установка с плоским детектором 20x20 «Siemens Artis Zee Ceiling», Германия, Siemens
- Компьютерный томограф «Siemens Somatom Definition AS 64», Германия, Siemens
- Система нефлюороскопического навигационного картирования «CARTO 3», США, Biosense Webster Inc.
- Электрофизиологический комплекс «EP-WorkMate Recording System v.4.3.2», США, St. Jude Medical
- Диагностический стимулятор «EP 4», США, St. Jude Medical

**Достоверность выводов и рекомендаций.** Исследование было выполнено с использованием высокотехнологичного оборудования, с проведением большого спектра клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Объем выборки составил 70 пациентов.

Анализ полученных результатов осуществлялся с помощью современных методов статистической обработки, что свидетельствует о высокой достоверности данных научной работы, а также рекомендаций, которые были изложены на их основе.

**Внедрение результатов исследования.** Основные научные положения и практические рекомендации внедрены в клиническую практику федерального

государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь).

**Личный вклад автора.** Автор принимал активное участие в отборе пациентов, разработке плана их предоперационного и послеоперационного обследования, в выборе стратегии лечения пациентов, в осуществлении диспансерного наблюдении в отдаленном послеоперационном периоде. Произвел статистическую обработку и анализ результатов исследования. Оформил и подготовил текст диссертации и научных статей. Более 80% оперативных вмешательств выполнены в качестве оператора непосредственно самим автором.

**Апробация работы и публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

1. Коженев, А. Т. Криобаллонная изоляция устьев легочных вен у пациентки с «SITUS INVERSUS» и декстрокардией / А. Т. Коженев, С. Н. Азизов, М. Ш. Омаров [и др.] // Вестник аритмологии. – 2018. – № 93. – С. 51-52.

2. Азизов, С. Н. Оценка эффективности и безопасности интервенционного лечения фибрилляции предсердий катетером с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллоном второго поколения / С.Н. Азизов, А.Т. Коженев, Д.В. Панин [и др.] // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 112-120.

3. Азизов, С. Н. Радиочастотная и криобаллонная изоляция устьев легочных вен в лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий: интраоперационные результаты / С.Н. Азизов, А.Т. Коженев, Д.В. Панин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 184. – С. 92-97.

4. Азизов, С. Н. Отдаленные результаты эффективности и безопасности изоляции легочных вен катетером с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллоном второго поколения у пациентов с персистирующей формой

фибрилляции предсердий / С.Н. Азизов, А.Т. Коженев, Ю.С. Кривошеев // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 31-37.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Общая длительность процедуры и левопредсердного этапа достоверно меньше, а время флюороскопии достоверно больше при использовании криобаллона второй генерации в сравнении с технологией применения радиочастотного катетера с датчиком давления «катетер-ткань». Процент достижения острой изоляции ЛВ у обеих методик является сопоставимым.

2. Уровень безопасности технологии криобаллонной аблации криобаллоном второй генерации и радиочастотной аблации с использованием катетера с датчиком давления «катетер-ткань» после проведения первичной катетерной изоляции ЛВ у пациентов с персистирующей формой ФП является равнозначным.

3. Долгосрочная эффективность изоляции ЛВ с использованием криобаллона второй генерации и радиочастотного катетера с датчиком давления «катетер-ткань» у пациентов с персистирующей формой ФП является сопоставимой.

4. Проведение криобаллонной и радиочастотной изоляции ЛВ в лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий сопровождается достоверным улучшением критериев качества жизни по данным опросника AFEQT.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа написана на 102 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 120 источников (зарубежные). Диссертация включает в себя 20 таблиц и 9 рисунков.

# ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий

В настоящее время фибрилляция предсердий является наиболее распространенной аритмией, встречаемой в клинической практике, и с повышением возраста заболеваемость ФП резко увеличивается [51]. Фибрилляция предсердий в качестве основного диагноза выставляется одной трети пациентов с нарушениями ритма сердца. Исследование «SAFE» (Screening for Atrial Fibrillation in the Elderly) сообщило о распространенности ФП в пределах 7,2% у пациентов в возрасте 65 лет и старше и распространенности 10,3% в возрасте 75 лет и старше [41]. Ожидается, что ее распространенность удвоится в ближайшие 50 лет как следствие увеличения продолжительности жизни [31].

Факторы риска, связанные с развитием ФП, включают ожирение, курение, гипертоническую болезнь, сахарный диабет и наличие таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, ревматическая болезнь сердца и клапанные пороки сердца. Гипертоническая болезнь (ГБ) и сахарный диабет (СД) являются наиболее распространенными заболеваниями, которые сопутствуют ФП во всем мире. ГБ присутствует у более чем 70% пациентов с ФП, а СД у более чем 19% пациентов [19, 50]. Также известно о тесной связи между повышенным индексом массы тела (ИМТ) и встречаемостью ФП в виде повышения в 1,6 раз риска развития ФП у лиц с ожирением в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ [113].

На ранней стадии мерцательная аритмия способствует электрофизиологическому, механическому и структурному предсердному ремоделированию за счет нарушения эффективного предсердного рефрактерного периода и снижению внутрипредсердной проводимости и потери сократительной функции ЛП [58]. Механическое, электрофизиологическое и структурное ремоделирование являются субстратом для поддержания аритмии и приводят к

более устойчивым пароксизмам ФП и последующему прогрессированию от пароксизмальной до персистирующей и постоянной форм. По результатам некоторых эпидемиологических исследований, переход из пароксизмальной в постоянную форму фибрилляции предсердий случается на протяжении 3-х лет у 15–30% больных [1, 2].

В результате течения ФП происходит потеря атриовентрикулярной синхронности, а высокая частота желудочковых сокращений может привести к нарушению диастолического наполнения, уменьшению ударного объема и снижению сердечного выброса примерно на 20% [25, 31, 73, 107]. На фоне этих процессов увеличивается давление в левом предсердии, повышается его объем и в перспективе формируется регургитация на митральном клапане.

ФП является одной из основных аритмий, ответственной за высокий уровень сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности [51]. Наличие ФП у пациентов повышает риск инсульта в 5 раз [6, 66]. Т. Rizos et al. в своем исследовании по изучению распространенности ФП у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) обнаружили наличие ФП в 28,6% случаев. Среди этих пациентов доля больных с уже задокументированным ФП в анамнезе была 19,7%, у 3,8% пациентов ФП была выявлена впервые в момент госпитализации в стационар, у 5,2% ФП была диагностирована в течение следующих 3 месяцев после острого события [94].

У пациентов с исходно нормальными параметрами сердечной деятельности вследствие выше описанных гемодинамических изменений в 30% случаев ФП сопровождается явлениями сердечной недостаточности. Частые желудочковые сокращения могут способствовать формированию тахикардитической кардиомиопатии [14]. Более того, в случаях, когда у пациентов уже имеется систолическая дисфункция, ФП ассоциирована с дальнейшим ухудшением насосной функции сердца и повышением смертности от всех причин [66]. Также одной из особенностей аритмии является ее бессимптомное течение примерно в

одной трети случаев, что значительно усложняет своевременную диагностику и лечение аритмии.

На сегодняшний день единственным способом лечения, позволяющим снизить инвалидизацию и смертность при ФП, является антикоагулянтная терапия. Медикаментозная антиаритмическая терапия направлена на улучшение качества жизни путем предотвращения пароксизмов аритмии (стратегия «контроль ритма») или контроля частоты сердечных сокращений во время ФП (стратегия «контроль ЧСС»), но при этом никак не влияет на смертность [28].

Для достижения устойчивого синусового ритма и предупреждения пароксизмов ФП согласно клиническим рекомендациям в качестве «первой степени» лечения назначается медикаментозная терапия. Но, несмотря на большие усилия по совершенствованию медикаментозной терапии, в большинстве исследований ее эффективность варьирует в пределах 45–50% [11, 45, 62].

В последнее десятилетие стремительное развитие получили катетерные методы лечения фибрилляции предсердий. Отправной точкой развития данных методик явилось обнаружение M. Haissaguerre триггерной активности в устьях легочных вен, которые являются пусковым механизмом аритмии. На сегодняшний день достоверность участия устьев ЛВ в запуске и поддержании ФП подтвержден большим количеством клинических исследований [37, 55].

Таким образом, электрическая изоляция легочных вен (ИЛВ) является на сегодняшний день краеугольным камнем хирургического лечения фибрилляции предсердий. Большое количество исследований показали эффективность данной методики [11, 81]. РЧА в сочетании с трехмерной системой электроанатомического картирования является наиболее распространенным и устоявшимся подходом оперативного лечения ФП в виде достижения электрической изоляции ЛВ. Однако формирование последовательной и непрерывной аблационной линии и достижение стойкой долгосрочной изоляции устьев ЛВ с помощью радиочастотного катетера является трудоемкой задачей даже для опытных операторов. Так, A. Cheema et al. (2007) выявили реконнекцию

до 33% ЛВ спустя 30 минут после выполнения радиочастотной изоляции ЛВ [16]. Дополнительно к этому ряд работ показали, что практически у 80 % пациентов с рецидивом ФП имеются прорывы проведения после первичной изоляции ЛВ, выявленные на повторной операции [61]. Также многочисленными исследованиями был выявлен факт восстановления проведения ЛВ даже среди пациентов, у которых не было документированных пароксизмов ФП после первичной изоляции ЛВ [48, 61, 108]. Вероятно, отсутствие рецидива ФП у пациентов с зонами восстановленного проведения связано с тем, что не все ЛВ являются источником аритмии.

Исходя из вышеописанного, на протяжении последнего десятилетия методика изоляции ЛВ была подвергнута многочисленным изменениям, которые в основном касаются технологических аспектов. С целью уменьшения сложности процедуры изоляции ЛВ без ущерба для долговечности аблационной линии были разработаны аблационные катетеры, формирующие циркулярную непрерывную аблационную линию вокруг ЛВ путем однократного воздействия (“single shot”). Безусловно, в настоящее время наиболее широко используемыми среди них являются криобаллонные катетеры. Вероятно, развитие альтернативных технологий для одномоментной аблации, таких как криобаллонная аблация, может стать новым этапом эволюции лечения ФП.

## **1.2 Обзор интервенционных методов лечения ФП**

Хирургические и интервенционные методы лечения ФП являются одними из ключевых способов стратегии контроля ритма. Катетерная аблация (КА) превосходит антиаритмическую терапию (ААТ) в поддержании синусового ритма [70, 86]. Преимущество интервенционного лечения ФП наиболее заметно при лечении пациентов с пароксизмальной формой ФП. Как уже было выше сказано, изоляция ЛВ является краеугольным камнем всех катетерных методов лечения ФП [61], т.к. ЛВ являются наиболее частым источником спонтанной электрической триггерной активности, запускающим ФП [37].

Цель КА – создание непрерывных, циркулярных, трансмуральных зон поражения вокруг ЛВ, обеспечивающих долгосрочную электрическую изоляцию ЛВ. Долгосрочность эффекта – одна из самых сложных задач на сегодняшний день. Поэтому были разработаны различные технологии аблации с разнообразными конструкциями катетеров, использующие различные источники энергии, для достижения конечных результатов аблации.

Радиочастотная аблация в сочетании с 3-мерной электроанатомической системой картирования является наиболее устоявшимся методом интервенционного лечения ФП, но требует длительного времени обучения специалиста [12]. Альтернативная система аблации, направленная на достижение изоляции ЛВ – это воздействие криоэнергии посредством криобаллонов (КБ). Криобаллонная аблация характеризуется меньшим временем освоения технологии и демонстрирует сопоставимые результаты в отношении безопасности и эффективности в сравнении с РЧА при пароксизмальной форме ФП [59].

### **1.2.1 Радиочастотная изоляция легочных вен**

Радиочастотная аблация является хорошо устоявшимся и эффективным способом лечения ФП [59, 105]. Использование ирригационных катетеров обеспечивает однородное охлаждение кончика катетера во время аблации и тем самым увеличивает глубину поражений [104]. Процедура, как правило, проводится в условиях трехмерного электроанатомического картирования. 3D-навигационные системы обеспечивают точную визуализацию анатомии сердца, положения катетера и потенциальных целей аблации в реальном времени, помогая сократить время рентгеноскопии.

Общепринятой методикой изоляции легочных вен является широкая циркулярная антральная изоляция устьев ЛВ [90]. По сравнению с сегментарной аблацией, этот подход включает в себя не только устья ЛВ, но также захватывает потенциально аритмогенную антральную ткань [106], что способствует улучшению клинических результатов.

По данным F. Ouyang et al., эффективность однократной процедуры радиочастотной абляции пациентов с пароксизмальной ФП при 5-летнем наблюдении колеблется в пределах 47–50% [83]. При проведении повторных процедур эффективность может быть увеличена до 80% [83]. Катетерная абляция при персистирующей форме ФП ассоциирована с более низким ответом на лечение [87] и менее благоприятным отдаленным клиническим исходом. В зависимости от стратегии абляции (ИЛВ или ИЛВ плюс дополнительная абляция фракционированных предсердных электрограмм и/или линейные поражения) после однократной и повторных процедур, пятилетние показатели эффективности оперативного лечения составляют 20% и 45% соответственно [105]. При этом частота развития осложнений при интервенционном лечении ФП методом РЧА составляет 4,5% [15]. Среди них смерть наблюдается в 0,15% случаев, атрио-пищеводный свищ – в 0,04% случаев, инсульт – в 0,23% случаев, тампонада сердца – в 1,31% случаев, значительный стеноз ЛВ – в 0,29% случаев [15].

Острая интраоперационная изоляция устьев ЛВ при РЧА достигается практически у 100% пациентов [83, 105]. Однако при оценке отдаленных результатов, в преобладающем числе случаев наблюдается «реконнекция» легочных вен, что является доминирующим фактором рецидива ФП [82]. Обеспечение непрерывного и трансмурального повреждения является важным фактором профилактики реконнекции ЛВ, которое может быть достигнуто при соблюдении следующих условий:

- 1) хороший контакт кончика катетера с эндокардом левого предсердия;
- 2) отсутствие зон обратимого отека предсердно-легочного соединения, создающего временный эффект электрической изоляции;
- 3) обеспечение подачи энергии достаточного уровня и соответствующей продолжительности с целевой температурой посредством контроля силы контакта для профилактики повреждения тканей смежных органов.

Для реализации вышеописанных задач были разработаны и внедрены новые технологии с целью увеличения долгосрочности изоляционных линий и упрощения техники радиочастотной абляции. Использование катетеров с

датчиком давления «катетер-ткань» привело к улучшению качества поражения и увеличению долговечности изоляционной линии [76]. Радиочастотные катетеры с сенсорным датчиком обеспечивают прямую связь контакта между кончиком катетера и стенкой с помощью встроенного датчика давления.

Численное значение СК между кончиком катетера и тканью является одним из наиболее важных факторов, влияющих на качество и долговечность абляционных повреждений [88, 103]. С момента появления катетеров с возможностью измерения СК между кончиком катетера и тканью, большинство клинических исследований выявили повышение первичной эффективности и безопасности при проведении процедуры РЧА с измерением СК. Ниже приведены результаты исследований, посвященных изучению влияния катетеров с датчиком давления «катетер-ткань» на эффективность и безопасность процедуры.

Исходные данные исследования ТОКАТТА: в данной работе операторам была доступна информация о СК при выполнении ИЛВ у 32 больных с пароксизмальной ФП [92]. В период послеоперационного наблюдения было выявлено, что значение  $СК > 20$  гр. в течение операции обеспечивает наилучший контроль аритмии при пароксизмальной форме ФП. Все пациенты, подвергшиеся абляции со средней  $СК < 10$  гр., имели рецидив ФП в течение 12 месяцев, тогда как 80% пациентов со средней  $СК > 20$  гр. во время процедуры не имели пароксизмов ФП за аналогичный период наблюдения.

EFFICAS I: исследование изучило взаимосвязь между значением СК во время ИЛВ и восстановлением проводимости ЛВ в послеоперационном периоде. 46 пациентов с пароксизмальной формой ФП перенесли ИЛВ [77]. Операторам не была доступна информация о СК во время операции. Через 3 месяца пациентам было выполнено повторное интервенционное исследование, чтобы оценить локализацию прорывов (зон с восстановлением электрической предсердно-легочной проводимости) и их взаимосвязь с интраоперационным значением СК по данным протокола операции. Большая часть пациентов (65%) имела прорывы при повторном картировании. Важно отметить, что долговечность абляционной линейки определялась прочностью наихудшего поражения в анатомическом

сегменте. Это исследование предложило оптимальным параметром СК значение, равное 20 г., диапазон аблации 10–30 г.

EFFICAS II [52]: по протоколу данного исследования операторы в течение операции видели значение СК и в качестве целевого значения были заданы параметры СК, которые по результатам исследования EFFICAS I считались более оптимальными для достижения прочной изоляционной линейки (среднее значение СК 20 г., диапазон от 10 до 30 г.). Через три месяца было проведено повторное картирование ЛВ. Количество ЛВ, в которых отсутствовали прорывы, по результатам EFFICAS II, увеличилось до 85% по сравнению с 72% в EFFICAS I. Причиной прорывов в 15% ЛВ, по мнению авторов, послужила более высокая нестабильность катетера во время аблации в сравнении с изолированными ЛВ, а также низкая приверженность к последовательной аблации между смежными зонами при формировании изоляционной линии.

SMART-AF [76]: многоцентровое исследование, в котором была выполнена ИЛВ пациентам с пароксизмальной ФП. В этом исследовании операторы также видели значение СК во время операции и в качестве ориентира для достижения эффективной ИЛВ исходно не были заданы целевые значения СК. Рабочий диапазон СК был в пределах от 4 до 60 г. В отличие от предыдущего исследования не было взаимосвязи между абсолютным значением СК и рецидивом предсердных аритмий. Свобода от предсердных аритмий была в 4 раза выше, если оператор работал в пределах своего предварительно выбранного диапазона СК в течение 80% времени операции. Субанализ исследования SMART-AF выявил U-образную взаимосвязь между средним значением СК и 12-месячной свободой от предсердных аритмий: при работе в диапазоне СК от 6,5 до 10,3 г эффективность процедуры была выше в 3 раза по сравнению с СК <6,5 г., тогда как значения СК <6,5 г. и > 10,3 г. дали более низкую или аналогичную эффективность. Также эффективность операции снижалась в 3 раза, если расстояние между аблационными точками было более 10 мм.

TOCCASTAR [93]: в этом многоцентровом исследовании пациенты с пароксизмальной ФП были рандомизированы на две группы. Первой группе

пациентов была выполнена абляция катетером с датчиком давления «катетер-ткань», второй группе – абляция орошаемым катетером без возможности оценки СК. По результатам исследования не было выявлено статистически значимой разницы в эффективности процедуры между двумя группами. Однако свобода от предсердных аритмий была значительно выше, когда более 90% абляционных поражений были выполнены с СК не менее 10 г. по сравнению со значениями СК менее 10 г. Авторы предполагают, что отсутствие в данном исследовании достоверной разницы в эффективности между двумя группами связано с большим количеством абляций, выполненных с неоптимальным значением СК (<10 г.) в первой группе.

Исследования EFFICAS II, SMART-AF и TOCCASTAR выявили, что для достижения максимальной эффективности и безопасности при использовании катетеров с возможностью мониторинга СК необходимо учитывать не только абсолютное значение СК, но обращать внимание на следующие параметры абляции:

- 1) стабильность катетера во время РЧА;
- 2) последовательность и расстояние между абляционными поражениями смежных анатомических зон.

В одном из последних крупнейших систематических обзоров было выполнено сравнение результатов большого количества исследований по эффективности и безопасности ИЛВ с контролем СК или без такового во время процедуры РЧА [65]. По данным анализа была получена достоверная разница в эффективности между двумя группами при пароксизмальной форме ФП. Свобода от предсердных аритмий в период 12-месячного наблюдения при пароксизмальной форме ФП в группе РЧА с мониторингом СК составила 80,1% против 64,6% в группе без контроля СК. Однако убедительного повышения эффективности при персистирующей форме ФП получено не было. Эффективность процедуры в группе с мониторингом СК составила 48,9% против 44,3% без контроля СК. По мнению авторов, причиной отсутствия достоверной разницы в эффективности лечения персистирующей ФП являются

пусковые механизмы аритмии, расположенные за пределами ЛВ. Также стратегия аблации под контролем СК позволила сократить время процедуры и время флюороскопии вне зависимости от формы ФП.

Однако ряд исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности РЧА при персистирующей форме ФП с контролем СК и без, получили противоречивые результаты относительно вышеуказанных данных систематического обзора.

Так, А. Hussein et al. провели крупное одноцентровое исследование с целью сравнения эффективности РЧА изоляции ЛВ с применением катетера с датчиком контроля СК и при использовании стандартного аблационного катетера. В исследование было включено 174 пациента с персистирующей формой ФП. Период наблюдения составил 12 месяцев. Рецидив предсердной аритмии был верифицирован в группе с контролем СК только в 27,6% случаев, тогда как в группе без контроля СК он составил 46,4% [44].

W. Ullah et al. сравнили эффективность РЧА изоляции ЛВ при персистирующей форме ФП, когда одной из групп пациентов операция была выполнена дистанционной роботизированной системой с навигацией, другой – стандартным «мануальным» способом радиочастотным катетером с контролем значения СК. В обеих группах для аблации были использованы катетеры с датчиком давления «катетер-ткань». Эффективность однократной процедуры в течение 12 месяцев наблюдения при использовании роботизированной дистанционной системы с навигацией была практически в 2 раз выше «мануальной» аблации (64% против 36%) [106]. Это исследование показало, что еще предстоит выявить оптимальные параметры аблации при использовании значения СК как предиктора успешности процедуры. Таким образом, в настоящее время вопрос влияния катетеров с датчиком давления «катетер-ткань» на эффективность изоляции ЛВ при лечении персистирующей формы ФП является актуальным.

### 1.2.2 Криобаллонная изоляция легочных вен

КБ первого поколения (Medtronic Inc.) впервые был использован 2005 году в Европе и в 2010 году в США. Он состоял из некомплаентного баллона, доступного в двух разных диаметрах (23 мм и 28 мм) и использовал N<sub>2</sub>O в качестве хладагента. Он вводился в левое предсердие и позиционировался в ЛВ с помощью жесткого проводника или позже с помощью модифицированного спирального картирующего катетера (Achieve TM, Medtronic Inc.), вставленного через центральный просвет баллонного катетера.

При применении КБ первого поколения было рекомендовано проведение цикла замораживания в течение 300 секунд, и после успешной ИЛВ следовал бонусный цикл заморозки той же продолжительности. Были продемонстрированы высокие показатели достижения острой интраоперационной изоляции ЛВ – 92–100% [5, 22]. В то же время кривая обучения была короткой, как было посчитано в исследовании «STOP-AF» [84]. Однолетняя клиническая эффективность после ИЛВ с использованием КБ первого поколения была зафиксирована на уровне 73% [22]. Тем не менее после более длительного наблюдения (30 месяцев) – в проспективном исследовании, J. Vogt et al., продемонстрировали снижение уровня свободы от предсердных тахиаритмий до 62% после одной процедуры и до 76% после выполнения двух и более процедур [111]. Показатели 5-летней клинической эффективности были сопоставимы с долгосрочными показателями эффективности радиочастотной аблации при пароксизмальной форме ФП [83]. Высокая частота электрической реконнекции ЛВ была продемонстрирована у пациентов с рецидивом ФП после изоляции ЛВ с использованием баллона первого поколения [32], и применение более одного бонусного цикла заморозки не привело к улучшению клинических результатов [23]. При этом аблация криобаллоном первого поколения была ассоциирована с хорошим уровнем безопасности: стеноз ЛВ встречался в 0,9% случаев, тампонада сердца – в 0,57% случаев, и ТИА/ОНМК – в 0,32% случаев [5]. Частота паралича правостороннего диафрагмального нерва (ПДН), как характерного осложнения криобаллонной

изоляции ЛВ, составила 6,4%, в то время как показатель стойких ПДН ( $\geq 1$  года) был значительно ниже – 0,37% случаев [5]. Частота термического повреждения пищевода колеблется от 0% до 17%, в зависимости от размера баллона. Атрио-пищеводный свищ после криоабляции ЛВ с использованием криобаллона 1 поколения регистрировался крайне редко [99].

КБ второго поколения («Arctic Front Advance, Medtronic Inc») был запущен в 2012 и включает в себя модифицированную систему впрыска хладагента с восемью форсунками, расположенными в более дистальном положении баллона. Хотя внешне система выглядит идентично, эти модификации сделали КБ второго поколения новым эффективным инструментом для абляции, характеризующимся более однородным охлаждением всего дистального полушария баллона, включая дистальный кончик. Частота острой интраоперационной ИЛВ отмечается на уровне 99–100% [18, 21, 33]. Однолетние показатели эффективности у пациентов с пароксизмальной и краткосрочной персистирующей формой ФП (продолжительность  $\leq 3$  месяцев), по данным A. Furnkranz et al., колеблются в пределах 80%–86% [33]. Годовая свобода от предсердных тахиаритмий после ИЛВ с применением КБ 2 поколения для лечения персистирующей формы ФП по данным ряда исследований составляет 60–69% [63, 117]. Так, K. Yalin et al. проанализировали результаты однократной абляции 133 пациентов с персистирующей формой ФП с использованием КБ второго поколения. По их данным свобода от предсердных аритмий в период наблюдения 12,6 +/- 5,4 месяцев составила 67% [117]. Схожие результаты были получены и рядом других авторов. G. Ciconte et al. сообщили о 60% эффективности абляции персистирующей формы ФП с применением КБ второго поколения. Идентичные данные продемонстрировали в своих работах A. Metzner et al. и B. Koektuerk et al., показав 12-месячную свободу от ФП после криоизоляции ЛВ баллоном второй генерации в 69% и 67% соответственно [24, 57, 68]. Однако эффективность абляции с использованием КБ 2 поколения у пациентов с персистирующей формой ФП в некоторых исследованиях была ниже 60%. К примеру, в исследовании A. Curnis et al. однолетняя свобода от предсердных аритмий

составила лишь 54% [29]. Авторы объяснили несоответствие полученных результатов данным предыдущих исследований различными исходными характеристиками пациентов по давности анамнеза и длительности персистенции ФП. В одном из последних систематических обзоров по аблации персистирующей формы ФП КБ 2 поколения, который включал 11 исследований с периодом наблюдения 16,7 + 3 месяца, эффективность процедуры составила 68,9% [80].

Что касается частоты возникновения интраоперационных парезов диафрагмального нерва – в среднем частота событий составляет 3,5%, что не превышает уровень ПДН при использовании КБ первого поколения [69]. Частота постаблационных термических повреждений пищевода при использовании 28 мм КБ второго поколения колеблется в пределах 12–19%, что было больше по сравнению с идентичными показателями при применении КБ 1 поколения [34]. Однако, развитие атрио-пищеводного свища после аблации ФП с использованием КБ второго поколения регистрируется редко [53].

При применении КБ второго поколения в сочетании с катетером Achieve наблюдается увеличение частоты записи потенциалов ЛВ в режиме реального времени с 49 до 76% по сравнению с КБ 1 поколения. Это облегчает принятие решений для выбора индивидуальной стратегии аблации, принимая во внимание время, необходимое для изоляции ЛВ, что может уменьшить частоту развития осложнений, таких как ПДН или температурное повреждение пищевода.

### **1.2.3 Гибридная аблация и хирургические методы лечения**

Основываясь на гипотезе множественных волн «микро-реэнтри» в качестве основного механизма персистирующей формы ФП, которым требуется критическая масса миокарда для поддержания аритмии, для эффективного лечения персистирующей формы ФП у пациентов, которым планировалась операция на сердце по другим показаниям, 25 лет назад была предложена хирургическая технология «Cut and Sew». Суть методики заключалась в формировании линейных разрезов в определенных зонах левого и правого

предсердия, а затем их ушивания, создавая тем самым «лабиринт», который эффективно разделяет предсердия на участки с достаточно маленькой площадью поверхности, чтобы сделать невозможным распространение хаотичных волн для инициации и поддержания ФП. Ушко левого предсердия обычно ушивалось во время операции. После нескольких технических улучшений этой методики, процедура «Cox Maze III» стала стандартной [27] и очень эффективной в качестве профилактики рецидивов ФП в долгосрочной перспективе, сохраняя показатель эффективности на уровне 90% через 10 лет после операции [4]. Тем не менее техническая сложность и риски данной процедуры привели к разработке альтернативных методик с использованием различных источников энергии, в том числе криоабляции и радиочастотной абляции на открытом сердце.

M. D. Huffman et al. в своем исследовании показали, что сопутствующее хирургическое лечение ФП у пациентов, которым выполнялось сочетанное хирургическое вмешательство на сердце, удваивает степень свободы от фибрилляции предсердий, трепетания предсердий или предсердной тахикардии без антиаритмических препаратов (51% против 24%), увеличивая при этом риск имплантации постоянного кардиостимулятора (6,0% против 4,1%) [42].

Минимально инвазивная видеоассистированная торакоскопическая хирургия (VATS) без использования ИК с применением радиочастотной или криоэнергии была использована для выполнения эпикардальной абляции [115].

В одном из систематических обзоров было показано, что эффективность хирургической абляции ФП (с использованием различных методов, в т.ч. торакоскопической абляции) составила 74,5% за период наблюдения в среднем 39,7 месяцев по сравнению с 59,4% свободой от ФП после наблюдения в течение 31,3 месяцев у пациентов после катетерной абляции (с использованием различных методик) [54].

В попытке объединить преимущества хирургии с достаточно безопасной катетерной абляцией были разработаны так называемые гибридные процедуры. Стоит отметить, что основным полем их применения являются персистирующая и длительно персистирующая формы ФП. Они сочетают эпикардальную изоляцию

ЛВ с эндокардиальной катетерной аблацией, выполняемые одновременно, либо с интервалом в некоторое время. Один из систематических обзоров опубликованных исследований по данной тематике показал, что гибридные процедуры аблации имеют большой разброс показателей эффективности – синусовый ритм к концу отдаленного периода наблюдения в 26 месяцев, по данным разных авторов, сохранялся у 27% пациентов без антиаритмической лекарственной терапии и у 94% больных с применением антиаритмической лекарственной терапии [112]. Частота серьезных осложнений варьировала в пределах 7% [112].

### **1.3 Дополнительные стратегии катетерной аблации персистирующей формы ФП**

Общеизвестно, что субстратные изменения, обеспечивающие поддержание аритмии, более выражены у пациентов с персистирующей формой ФП, чем с пароксизмальной. Этот факт объясняет более низкие показатели эффективности интервенционного лечения ФП в отдаленном периоде. В тоже время Кокрановский систематический обзор по данной тематике показал, что катетерная аблация при персистирующей форме ФП все же более эффективна в отношении свободы от предсердных аритмий, в сравнении с медикаментозной терапией, а также уменьшает потребность в выполнении кардиоверсии и госпитализации по сердечно-сосудистым патологиям [79]. Из-за недостаточной эффективности технологии катетерной изоляции ЛВ при персистирующей ФП, были предприняты множественные попытки найти дополнительные методы воздействия для повышения успешности операции. К данной категории методов относятся:

– дополнительные линейные аблации, имитирующие хирургический лабиринт (по крыше ЛП, митрального перешейка, коронарного синуса, каво-трикуспидального перешейка, по задней стенке ЛП);

– абляция комплексных фракционированных электрограмм (КФЭ), источником которых являются зоны миокарда, критичные для поддержания ФП (зоны медленной проводимости и/или роторной активности);

– абляции в точках локализации очагов роторной активности.

Первоначальные результаты одноцентровых исследований с применением одного из этих приведенных выше методов дополнительных радиочастотных воздействий показали хорошие результаты эффективности. Однако они не были подтверждены в многоцентровых исследованиях. К примеру, итоги одних работ подтвердили, что создание дополнительных абляционных линий в левом предсердии в дополнение к изоляции ЛВ увеличивают эффективность процедуры, по сравнению с стандартной изоляцией ЛВ, в то время как другие авторы сообщили об отсутствии значимых различий в показателях эффективности, кроме регистрации более длительного времени процедуры и высоких доз облучения [40, 101, 116]. В исследовании STAR AF II 589 пациентов с персистирующей формой ФП были рандомизированы на три группы: ИЛВ, ИЛВ в сочетании с абляцией митрального перешейка и выполнением линии по крыше левого предсердия, и ИЛВ с абляцией комплексных фракционированных электрограмм (в соотношении 1:4:4 соответственно). По результатам исследования не было получено никакого преимущества дополнительных абляций перед ИЛВ. Свобода от ФП в группе изоляции ЛВ составила 59%, в группе ИЛВ + абляция митрального истмуса + линия по крыше ЛП – 46%, в группе ИЛВ + абляция КФЭ – 49% без статистически значимой разницы [109].

Методы, которые используются для визуализации зон организованной роторной активности, включают в себя фокальное импульсное и роторное картирование (ФИРМ) с применением многоэлектродных катетеров по типу «basket», а также предоперационное поверхностное электрокардиографическое картирование (ECVue/CardioInsight). Первоначальные результаты ФИРМ, представленные S. Narayan et al., были очень обнадеживающими. Авторы выполнили 107 процедур абляции ФП 92 пациентам (72% из них имели персистирующую форму). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: первой

группе была выполнена стандартная абляция (только ИЛВ для пароксизмальной ФП или ИЛВ + линия по крыше при персистирующей ФП), второй группе – абляция зон организованной роторной активности в ЛП с последующей стандартной абляцией. При выполнении абляции по методике ФИРМ в среднем у каждого пациента выявились 2 стабильных ротора. В результате технология абляции ФИРМ показала более высокий показатель эффективности к концу наблюдательного периода (в среднем 273 дня) по сравнению с классической абляцией устьев ЛВ. Свобода от аритмии после интервенционного лечения персистирующей ФП по данным авторов в группе абляции ФИРМ составила 82% при 45% эффективности в группе больных изоляции ЛВ [74]. Последующее наблюдение за этими пациентами в течение 890 дней показали свободу от ФП 78% против 39% в исследуемых группах соответственно [75]. Мониторинг ритма в течение наблюдательного периода обеспечивался с помощью имплантации петлевых регистраторов у 85% пациентов в группе абляции ФИРМ. Интраоперационно ФП купировалось во время процедуры у 86% в группе абляции ФИРМ и у 20% в группе классической изоляции устьев ЛВ. Данные настоящего исследования доказывают, что идентифицированная по методике ФИРМ роторная активность является критической для поддержания ФП.

Применяя технику поверхностного электрокардиографического картирования, M. Haissaguerre et al. получили несколько иные результаты [39]. Они набрали 103 пациента с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП, у которых роторная активность ФП была зарегистрирована за 24 часа до абляции с использованием системы ECVue/CardioInsight. Суть функционирования данной технологии состоит в следующем: используя сложные математические уравнения, система позволяет визуализировать роторную электрическую активность, проецируемую в трехмерную реконструированную анатомию предсердий, которая воссоздана на основании регистрации поверхностных 252 униполярных электрограмм, собранных с помощью специального жилета, который носит пациент. Анатомия сердца и его пространственная связь с униполярными электродами документируется с

помощью компьютерной томографии [97]. В своей работе M. Haissaguerre et al. обнаружили, что драйверы устойчивой ФП состояли на 80,5% из роторов и на 19,5% фокальной активности [38]. По аналогии с Narayan et al., драйверы располагались в ЛП у 2/3 пациентов и в 1/3 случаев в правом предсердии. Однако в тоже время в работе M. Haissaguerre et al. были продемонстрированы и иные данные: в преобладающем большинстве случаев обнаруженные роторы носили неустойчивый характер. Во всех этих случаях центр роторной активности не имел четкой локализации и мигрировал по миокарду в пределах определенной области миокарда с поэтапным прекращением и повторным запуском эктопической аритмологической активности. Количество драйверов аритмии различалось у пациентов с синусовым ритмом на момент операции (в среднем – 1) и больных с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий (в среднем – 6). Количество драйверов возрастало, от пациентов имеющих синусовый ритм, к пациентам с длительно персистирующей формой ФП. Абляция драйверов купировала ФП в 75% случаев при персистирующей форме, и только в 15% случаев при длительно персистирующей форме ФП. По сравнению с контрольной группой пациентов, которая была набрана ретроспективно, в которой пациентам была выполнена изоляция ЛВ + дополнительные линии, абляция драйверов дала аналогичные результаты (свобода от ФП через 1 год: 87% против 85%).

Недавнее проведенное исследование, включавшее 135 пациентов с персистирующей формой ФП, обнаружило роторные и эктопические драйверы, расположенные преимущественно в антральном отделе ЛВ и прилегающих областях [64]. Большая длительность ФП была ассоциирована с большим количеством драйверов за пределами ЛВ. Абляция драйверов ФП купировала ФП у 70% пациентов, но эта эффективность имела тенденцию к снижению с ростом продолжительности ФП. Процент прекращения фибрилляции предсердий в процессе абляции драйверов аритмии у пациентов с персистирующей ФП и синусовым ритмом на момент операции в сравнении с пациентами с длительностью пароксизма ФП <12 мес. и больными с продолжительностью некупированного пароксизма ФП >12 мес. составил: 91%, 69% и 14%

соответственно [64]. Эти данные могут объяснить, почему ИЛВ все же имеет определенную эффективность при персистирующей форме ФП, поскольку она эмпирически обращается к зонам с преимущественной роторной активностью. Это важное исследование, демонстрирующее преобладающее распределение роторов в прилегающей зоне устьев ЛВ, показывает увеличение количества роторов и снижение эффективности процедуры аблации у пациентов с длительно персистирующей формой ФП по сравнению с пароксизмальной формой ФП.

Результаты аблации драйверов с использованием поверхностного электрокардиографического картирования были опубликованы в многоцентровом европейском исследовании AFACART [56]. Исследование включало 118 пациентов с персистирующей формой ФП, продолжительностью <12 месяцев, у которых аблация драйверов была выполнена как первичная цель терапии ФП. Если этого не удавалось, выполнялись изоляция ЛВ и при необходимости дополнительные линии. Результаты были аналогичны предыдущим исследованиям: купирование ФП в момент аблации у 64% пациентов, свобода от аритмии в течение 12 месяцев наблюдения – 77% больных. Тем не менее почти половина пациентов без рецидива ФП имели, по крайней мере, один эпизод предсердной тахикардии, требующий лечение [56]. Поэтому в настоящее время роль аблации драйверов требует дальнейшего изучения.

#### **1.4 Сравнение РЧА и криоаблации**

Исследование «FIRE and ICE» было крупнейшим проспективным рандомизированным многоцентровым исследованием, в котором было проведено прямое сравнение КБА и РЧА при лечении пароксизмальной формы ФП [59]. Всего в исследование было включено 769 пациентов с лекарственно-рефрактерной пароксизмальной формой ФП, которые были рандомизированы в соотношении 1:1. Для достижения изоляции ЛВ были использованы орошаемые катетеры (с/без датчика давления «катетер-ткань»), а также КБ первого и второго поколений. Целевое время аблации составляло 300 секунд при использовании КБ

первого поколения и 240 секунд при использовании КБ второго поколения с последующим «бонусным» воздействием такой же продолжительности. Основным результатом работы явилось отсутствие достоверной разницы между КБА и РЧА с точки зрения эффективности и безопасности. Однако время процедуры и время работы в левом предсердии были значительно ниже в группе КБ, тогда как время флюороскопии было значительно больше по сравнению с РЧА. Кроме того, у пациентов, перенесших криобаллонную абляцию, было значительно меньше повторных абляций, кардиоверсий, повторных госпитализаций по всем причинам и повторных госпитализаций по сердечно-сосудистой этиологии в течение периода наблюдения [60]. Качество жизни после абляции значительно улучшилось в обеих группах и сохранялось в течение всего периода наблюдения [60].

В то же время большинство других исследований не обнаружили различий между РЧА и криобаллонной абляцией с точки зрения эффективности [49]. Профиль безопасности обоих методов был сопоставим. Тем не менее ПДН встречался почти исключительно во время КБА [10]. Следует отметить, что в большинстве случаев паралич диафрагмального нерва разрешался с течением времени, но время восстановления функции диафрагмального нерва было больше при использовании КБ второго поколения вместо КБ первого поколения [35]. Частота персистирующего пареза диафрагмального нерва составила 2,8% [35]. В одном исследовании сообщалось о более высокой частоте персистирующих ятрогенных дефектов перегородки после КБА по сравнению с РЧА [72]. Однако на сегодняшний день клиническое значение этих дефектов перегородки неясно [72]. В двух исследованиях сообщалось о превосходстве КБА [7,43], а последние данные показывают, что КБА приводит к более высокой стойкости ИЛВ, чем РЧА [8]. Кроме того, относительная простота абляция криобаллоном приводит к более воспроизводимым и менее зависимым от оператора клиническим результатам, чем РЧА. Поэтому КБА может быть более предпочтительной для центров с менее опытными операторами и меньшим количеством РЧА в год. Более короткое время

процедуры КБА обеспечивает еще один благоприятный аспект для центров, которые не выполняют аблацию ФП в условиях глубокой седации.

### **Выводы по главе**

Таким образом, в настоящее время, интервенционные методы являются относительно успешными методами лечения пароксизмальной формы ФП. Однако нет единой методики катетерных аблаций персистирующей формы ФП, которая могла бы обеспечить стойкий клинический эффект лечения в отдаленном периоде у более 70% пациентов. Принимая во внимание тот факт, что РЧА имеет возможность выбора индивидуальной стратегий аблации, то она может быть более предпочтительна для лечения персистирующей формы ФП. Однако полученные противоречивые результаты относительно клинической пользы дополнительных стратегий аблации, помимо ИЛВ, и новых целей аблации, которые могут иметь решающее значение для запуска и поддержания ФП, требуют дополнительной оценки предложенные методики в контролируемых клинических испытаниях с достаточной мощностью [74, 98, 110]. Поэтому изоляция ЛВ без дополнительной аблации остается в настоящее время актуальным вариантом лечения персистирующей формы ФП. В связи с этим считаем целесообразным изучение эффективности и безопасности интервенционного лечения персистирующей формы ФП катетером с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллоном второго поколения как инструментов, позволяющих получить в настоящее время наиболее эффективную и долгосрочную ИЛВ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Клиническая часть работы выполнена на базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова» МЗ РФ (г. Пермь) в период с 2017–2019 годы. Было проведено проспективное, рандомизированное исследование. В исследование на основании представленных ниже критериев было включено 70 пациентов, которые были распределены на две группы случайным образом по методу конвертов. Протокол диссертационного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК). Всем пациентам на основании инструментальных и клинических методов исследования был выставлен диагноз персистирующей формы фибрилляции предсердий, и все они также имели показания для проведения катетерных методов лечения фибрилляции предсердий (рисунок 1) [13].

**Гипотеза исследования:** криобаллонная катетерная абляция ЛВ баллоном второй генерации может иметь сопоставимую либо большую эффективность и безопасность по сравнению с радиочастотной катетерной абляцией с помощью катетера с датчиком давления «катетер-ткань» при лечении пациентов с персистирующей формы ФП, и может рассматриваться в качестве альтернативного варианта первичного катетерного вмешательства у данной категории пациентов.

**Цель исследования:** сравнить эффективность и безопасность изоляции легочных вен радиочастотным катетером с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллоном второго поколения у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в течение 12-месячного периода наблюдения.

**Первичная конечная точка:** свобода от предсердных тахиаритмий, включая фибрилляцию предсердий, предсердную тахикардию, трепетание предсердий через 12 месяцев после операции.

**Вторичные конечные точки:**

- частота послеоперационных осложнений;
- интраоперационные параметры обеих методик;
- качество жизни пациента (опросник AFEQT).



Примечания: ЭКГ – электрокардиография; ХМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

Рисунок 1 — Дизайн исследования

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте 18–70 лет;

- наличие персистирующей формы ФП, документированной на основании данных ЭКГ или ХМЭКГ;
- неэффективность предшествующей медикаментозной антиаритмической терапии, включавшей препараты I или III классов по классификации E. M. Vaughan-Williams и D. Harrison;
- подписанное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- пациенты, ранее подвергшиеся катетерной либо хирургической изоляции ЛВ;
- тромбоз полостей сердца;
- нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз или гипертиреоз);
- стеноз или недостаточность любого клапана, требующая кардиохирургической коррекции;
- наличие протезированных клапанов сердца;
- ХБП со снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>;
- соматические заболевания в острой фазе;
- индивидуальная непереносимость контрастного вещества;
- поражение коронарных сосудов, требующее реваскуляризации;
- тяжелая форма сердечной недостаточности (ХСН IV по NYHA);
- ФВ левого желудочка < 35%.

Периоды исследования:

- 1) предоперационный;
- 2) интраоперационный;
- 3) ранний послеоперационный: до 7 суток после операции;
- 4) отдаленный послеоперационный: до 12 месяцев после операции.

Перед операцией всем пациентам был выполнен клинический осмотр с подробным сбором жалоб, анамнеза, оценки объективного статуса, а также проведены лабораторные и инструментальные методы исследования.

Лабораторные методы исследования включали в себя: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (БАК), коагулограмму, гормональный анализ функции щитовидной железы.

Инструментальные методы исследования: электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография (ЭХОЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, суточное мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), ультразвуковое исследование щитовидной железы. Для детализации анатомии левого предсердия и легочных вен, а также исключения дополнительных образований в полости левого предсердия всем пациентам выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) левого предсердия и легочных вен (таблица 1).

Таблица 1 – Методы диагностики в течение всего периода исследования

	Перед операцией	После операции	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Осмотр	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
Лаб. исследования	+	+	+	+	+
ЭХОЭКГ	+	+	+		
МСКТ ЛП	+				
Рентгенография	+				
Коронарография	+				
Качество жизни AFEQT	+				+
ХМЭКГ	+	+	+	+	+

Всем пациентам вне зависимости от ишемического анамнеза, возраста и пола выполнялась коронарография с целью исключения атеросклеротических поражений коронарных артерий и бессимптомного течения ИБС.

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования крови с оценкой параметров, характеризующих липидный, углеводный, азотистый и электролитный обмен, проводились по стандартным методикам клинико-диагностического отделения ФГБУ «ФЦССХ им. С.Г. Суханова».

Биохимические исследования крови выполнялись на биохимическом анализаторе «Humastar 600» с применением наборов реактивов производства фирмы «Human» (Германия). Пациентам проводились исследования на концентрацию глюкозы, общего белка, мочевины и креатинина в сыворотке крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ:

$$\text{СКФ} = 141 * (\text{Креатинин в сыворотке крови (мкмоль/л} * 0.0113) / \text{К})^{\alpha} * (\text{Креатинин в сыворотке крови (мкмоль/л} * 0,0113) / \text{К})^{1.209} * 0.993^{\text{Возраст(лет)}}$$

- Для женщин используются следующие значения: альфа = -0.329; каппа = 0.7.
- Для мужчин используются следующие значения: альфа = -0.411; каппа = 0.9.

Также всем пациентам были измерены уровни общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов в сыворотке.

Концентрации в крови ионов K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup> оценивались на анализаторе газов крови ABL800 FLEX компании «Radiometer» (Дания).

Перед проведением оперативного вмешательства пациентам проводились исследования уровня тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы (Т4 свободный, Т3 общий) в крови иммунохемилюминесцентным методом с помощью анализатора «Vitros EciQ» фирмы Ortho-Clinical Diagnostics (США).

Помимо этого, всем госпитализируемым пациентам проводились скрининговые коагулологические исследования протромбинового времени (ПТВ)

с расчетом международного нормализованного отношения (МНО) и активности протромбина по Квику, измерение АЧТВ, оценка активности фибриногена. Данные исследования выполнялись с помощью коагулологического анализатора «ACL Top 500» производства компании Instrumentation Laboratory (США).

## **2.2.2 Инструментальные методы исследования**

### **2.2.2.1 Электрокардиография**

Поверхностное ЭКГ записывалось по общепринятой методике в 12 отведениях в положении больного лежа: три стандартных (I, II, III), три усиленных отведения от конечностей (aVL, aVR, aVF) и шесть грудных (V1-V6) с использованием кардиографа «Shiller» (Швейцария).

### **2.2.2.2 Холтеровское мониторирование ЭКГ**

ХМЭКГ производилось с помощью аппаратов «Shiller» (Швейцария) и «Кардиотехника 07» (Инкарт, Россия). Результаты ХМЭКГ подвергались тщательному анализу с последующей оценкой таких параметров, как характер ритма, наличие пароксизмов наджелудочковых и желудочковых тахикардий, ишемических изменений, динамики частоты сердечных сокращений (минимальной, среднесуточной и максимальной ЧСС).

### **2.2.2.3 Эхокардиография**

Трансторакальная ЭхоКГ исследование выполнялось на аппарате «Vivid 9» (General Electric, США) секторным датчиком с частотным диапазоном 1,5–4МГц по стандартной методике. Анализировались следующие параметры:

- конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ, мл);
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %);

- толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, см);
- продольный и поперечный диаметр ЛП;
- продольный и поперечный диаметр ПП;
- объем ЛП ( $V$  ЛП, мл);
- индекс объема ЛП;
- среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт.ст.);
- оценка структурного и функционального состояния всех клапанов сердца.

#### **2.2.2.4 Мультиспиральная компьютерная томография сердца**

С целью определения анатомии ЛП и ЛВ пациентам за сутки до оперативного вмешательства выполнялась мультиспиральная компьютерная томография ЛП и ЛВ на аппарате «Siemens Somatom Definition AS 64» (Германия, Siemens). Исследование выполнялось по программе объемного сканирования с толщиной срезов 0,6 мм до и во время внутривенного болюсного введения контрастного вещества объемом 100 мл со скоростью 4,5 мл/с. Контрастное вещество вводилось с помощью автоматического шприца-инжектора в кубитальную вену. По результатам МСКТ проводился расчет объема ЛП, краниокаудального, переднезаднего и медиолатерального размеров ЛП, вариантов отхождения и деления ЛВ. Также выявлялось наличие дополнительных образований в полости ЛП.

### **2.3 Общая характеристика пациентов**

В соответствии с дизайном исследования 70 пациентов были рандомизированы по методу бинарной выборки на две группы: 1 группа (n=35) – изоляция ЛВ методом радиочастотной абляции с помощью катетера с датчиком давления «катетер-ткань» (Thermocool SmartTouch, Biosense Webster, USA); 2

группа (n=35) – изоляция ЛВ криобаллоном второго поколения (Arctic Front Advance, Medtronic, USA).

Средний возраст пациентов в первой группе составил  $54,4 \pm 3,0$  лет, во второй группе –  $58,5 \pm 3,4$  лет ( $p=0,081$ ). По гендерному признаку в обеих группах преобладали мужчины: 26 пациентов в группе РЧА и 23 пациента в группе криоабляции. Количество пациентов с ИБС в первой группе составило 7 пациентов, во второй – 11 пациентов ( $p=0,281$ ).

Давность аритмологического анамнеза в первой группе была равна  $4,6 \pm 1,1$  лет, во второй группе –  $4,5 \pm 0,7$  лет ( $p=0,865$ ). Длительность персистенции при этом составила в первой и второй группах  $6,8 \pm 1,2$  и  $5,5 \pm 0,9$  лет соответственно ( $p=0,089$ ). Исходная характеристика пациентов и спектр сопутствующей патологии проиллюстрированы в таблице 2.

Таблица 2 – Исходная характеристика пациентов и спектр сопутствующей патологии

Показатель	Группа 1 (РЧА) M ± 2m	Группа 2 (крио) M ± 2m	p
Возраст, лет	$54,4 \pm 3,0$	$58,5 \pm 3,4$	0,081
Мужчины (n) % ± 2m	(26)74,3 ± 14,5	(23)65,7 ± 15,7	0,441
Вес (кг)	$88,2 \pm 11,7$	$88,5 \pm 4,9$	0,976
Класс СН по NYHA:			
0	(4) $11,4 \pm 10,5$	(6) $17,1 \pm 12,5$	0,724
I	(2) $5,7 \pm 5,7$	(3) $8,6 \pm 8,6$	0,950
II	(29) $82,9 \pm 12,5$	(26) $74,3 \pm 14,5$	0,644
Длительность аритмологического анамнеза, лет	$4,6 \pm 1,1$	$4,5 \pm 0,7$	0,865
Длительность персистенции, месяцев	$6,8 \pm 1,2$	$5,5 \pm 0,9$	0,089

## Продолжение таблицы 2

Показатель	Группа 1 (РЧА) M ± 2m	Группа 2 (крио) M ± 2m	p
ИБС	(7) 20,0 ± 13,3	(11) 31,4 ± 15,4	0,281
ТИА/инсульт в анамнезе, (n)	3	1	
Артериальная гипертензия (n) % ± 2m	(22) 62,9 ± 16,0	(26) 74,3 ± 14,5	0,310
Эндокринная патология (n) % ± 2m			
– Сахарный диабет	(1) 2,9 ± 2,9	(3) 8,6 ± 8,6	0,311
– Патология щитовидной железы	(4) 11,4 ± 10,5	(6) 17,1 ± 12,5	0,502

Примечания: СН – сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Результаты МСКТ ЛП и ЛВ приведены в таблицах 3 и 4, ЭХОКГ – таблице 5.

Таблица 3 – Результаты МСКТ пациентов изучаемых групп

Клинический признак	Группа 1 (РЧА) M ± 2m	Группа 2 (крио) M ± 2m	p
ЛП, краниокаудальный размер, см	6,1 ± 0,3	6,1 ± 0,86	0,852
ЛП, переднезадний размер, см	3,9 ± 0,2	4,1 ± 0,66	0,117
ЛП, медиолатеральный размер, см	6,0 ± 0,2	59,0 ± 0,9	0,631
V ЛП, мл	116,7 ± 9,6	126,0 ± 30,0	0,184

Таблица 4 – Результаты МСКТ пациентов изучаемых групп

Вариант анатомии ЛВ	Группа 1 (РЧА)	Группа 2 (крио)	p
Типичная, n (%)	25 (71,4)	29 (82,9)	0,252
Коллектор левых ЛВ, n (%)	6 (17,1)	3 (8,6)	0,287
Добавочная вена справа, n (%)	4 (11,4)	3 (8,6)	0,697

Таблица 5 – Результаты ЭХОКГ пациентов изучаемых групп

Клинический признак	Группа 1 (РЧА) M ± 2m	Группа 2 (крио) M ± 2m	p
КДО ЛЖ, мл	98,8 ± 7,3	98,3 ± 7,9	0,917
ФВ ЛЖ, %	53,8 ± 2,0	51,4 ± 2,3	0,123
МЖП, см	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	0,633
ЛП, поперечный диаметр, см	4,3 ± 0,2	4,3 ± 0,2	0,938
ЛП, продольный диаметр, см	4,5 ± 0,2	4,7 ± 0,2	0,241
V ЛП, мл.	82,4 ± 5,0	82,4 ± 6,6	0,999
Индекс V ЛП	40,9 ± 2,5	41,5 ± 3,3	0,798

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, V – объем.

Достоверной разницы в базовых характеристиках между пациентами исследуемых групп не выявлено.

Все пациенты получали антикоагулянтную терапию не менее чем за 4 недели до операции и как минимум в течение 3 месяцев после операции. В качестве антикоагулянтной терапии использовался либо варфарин под контролем международного нормализованного отношения с целевым значением от 2–3 единиц, либо новые пероральные антикоагулянты в стандартных дозировках. Также одним из ключевых условий исследования был обязательный прием

пациентами антиаритмических препаратов до и после оперативного вмешательства. Виды препаратов и их частота использования для антикоагулянтной и антиаритмической терапии приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Исходная медикаментозная терапия пациентов изучаемых групп

Препарат	Группа 1 (РЧА) (n) % ± 2m	Группа 2 (крио) (n) % ± 2m	p
Антиаритмическая терапия			
Амиодарон + бисопролол, n (%)	(21) 60,0 ± 16,2	(24) 68,6 ± 15,4	0,453
Сотагексал, n (%)	(4) 11,4 ± 10,5	(2) 5,7 ± 5,7	0,394
Пропанорм + сотагексал, n (%)	(6) 17,1 ± 12,5	(2) 5,7 ± 5,7	0,131
Пропанорм, n (%)	(4) 11,4 ± 10,5	(7) 20,0 ± 13,3	0,323
Антикоагулянтная терапия			
Варфарин, n (%)	(13) 37,1 ± 16,0	(14) 40,0 ± 16,2	0,804
Дабигатранаэтексилат, n (%)	(16) 45,7 ± 16,5	(14) 40,0 ± 16,2	0,631
Ривароксабан, n (%)	(6) 17,1 ± 12,5	(7) 20,0 ± 13,3	0,756

По шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc рассчитывался риск тромбоземболических осложнений, который и использовался для принятия решения о необходимости продления или отмены антикоагулянтной терапии через 3 месяца после операции. Послеоперационный прием антиаритмических препаратов осуществлялся на протяжении 3 месяцев после операции («слепой период»).

Общий период послеоперационного наблюдения составил 12 месяцев. Оценка эффективности оперативного вмешательства проводилась посредством оценки клинического статуса пациента при контрольном визите к кардиологу (согласно установленному графику), записи электрокардиографии в дату визита к врачу, а также при возникновении у пациентов субъективных ощущений приступов аритмии, и записи холтеровского мониторирования ЭКГ в 3, 6, 12 месяцы после операции. Рецидивом фибрилляции предсердий считался любой

пароксизм предсердной тахикардии длительностью более 30 сек., возникший после истечения «слепого периода» исследования согласно международным рекомендациям [36, 55].

В случае рецидива аритмии пациенту возобновлялся прием антиаритмической терапии. Если возобновление медикаментозной терапии было эффективным и развитие пароксизмов ФП было полностью нивелировано, эффект расценивался как удовлетворительный и продолжалось наблюдение. Если эффекта не было, т.е. класс симптомности аритмии оставался прежним или усугублялся, то результат расценивался как неудовлетворительный, предпринимались попытки интенсификации терапии и/или рассматривался вопрос о выполнении повторной катетерной абляции ФП. Повторная радиочастотная абляция выполнялась только по истечении слепого периода. Оценка первичной конечной точки производилась при условии отмены приема антиаритмических препаратов после окончания «слепого» периода.

#### **2.4 Методика проведения радиочастотной абляции**

Запись и хранение поверхностного ЭКГ и внутрисердечных сигналов проводились с использованием электрофизиологической станции EP-WorkMate Recording System v.4.3.2 (St. Jude Medical, США). Для диагностической стимуляции был использован наружный электростимулятор EP 4 (St. Jude Medical, США).

Процедура была выполнена под местной анестезией раствором новокаина (0,5%) или лидокаина (1%) с добавлением в течение процедуры по мере необходимости сильнодействующих анальгетиков (фентанил, промедол). В качестве магистральных доступов использовались правая и левая бедренные вены. Через левую бедренную вену проводился 10-полюсный диагностический электрод Response (Biosense Webster, США) который заводился в просвет коронарного синуса для регистрации левопредсердной электрограммы. Также этот электрод служил анатомическим ориентиром митрального клапана.

Через правую бедренную вену в правое предсердие проводилось два интродьюсера Preface Multipurpose (Biosense Webster, США) для доставки абляционного катетера и диагностического 20-полюсного электрода Lasso-2515 (Biosense Webster, США). С помощью транссептальной иглы Brockenbrough (Medtronic, США) под рентген-контролем дважды выполнялась пункция межпредсердной перегородки. После пункции межпредсердной перегородки вводился гепарин из расчета 100 ЕД на 1 кг веса до достижения активированного времени свертывания 300 секунд и более.

Трехмерная электроанатомическая карта левого предсердия и устьев легочных вен строилась с помощью системы навигации Carto 3 (Biosense Webster, США) с использованием орошаемого абляционного электрода SmartTouch (Biosense Webster, США). За референтное отведение была взята биполярная электрограмма из коронарного синуса (рисунок 2).

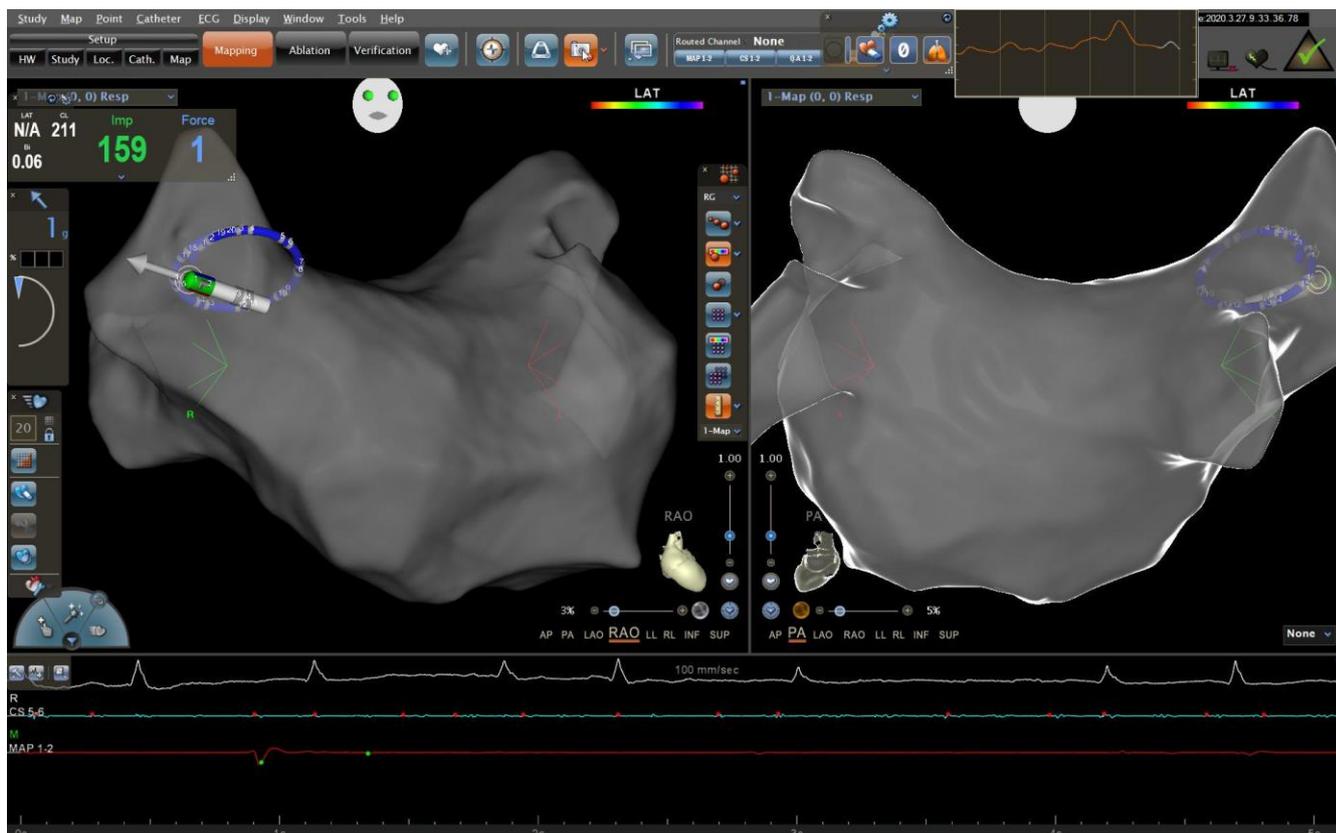


Рисунок 2 – Анатомическая карта ЛП и ЛВ на системе навигации Carto 3

Радиочастотная абляция выполнялась по методике point-by-point с созданием циркулярной непрерывной линии вокруг правых и левых ЛВ. Параметры абляции: температура 43°C, мощность 45 Вт в передних сегментах антрумов ЛП и 35 Вт – в задних. Скорость орошения во время абляции – 30 мл/мин. Дополнительно был использован модуль Visitag. Параметры модуля: 1.- минимальное время абляции в одной точке 20 секунд; 2.- максимальный диапазон между точками 4 мм; 3.- минимальная сила 6 г; максимальная 50г.

Экран навигационной системы разделялся на две части, содержащие электроанатомическую карту ЛП и ЛВ в разных проекциях для максимальной обзорности во время абляции. Во время изоляции правых ЛВ в левом экране проекция карты ЛП и ЛВ менялась в зависимости от положения абляционного катетера, а на правом экране карта ЛП и ЛВ находилась постоянно в правой боковой проекции (рисунок 3).

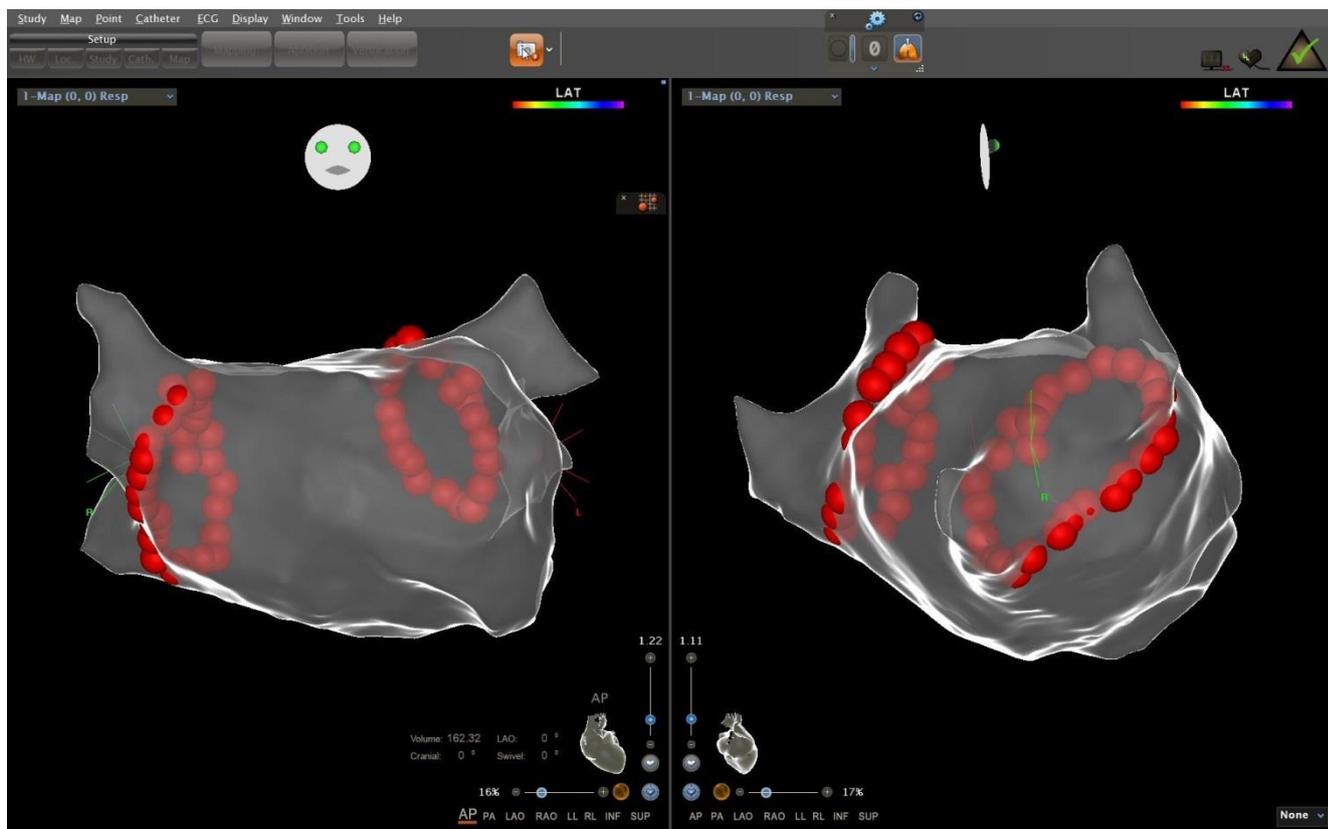


Рисунок 3 – Проекция карты ЛП во время изоляции правых ЛВ

Во время изоляции левых ЛВ в левом экране проекция карты ЛП и ЛВ также менялась в зависимости от положения абляционного катетера, а на правом экране карта ЛП и ЛВ находилась постоянно в левой боковой проекции (рисунок 4).

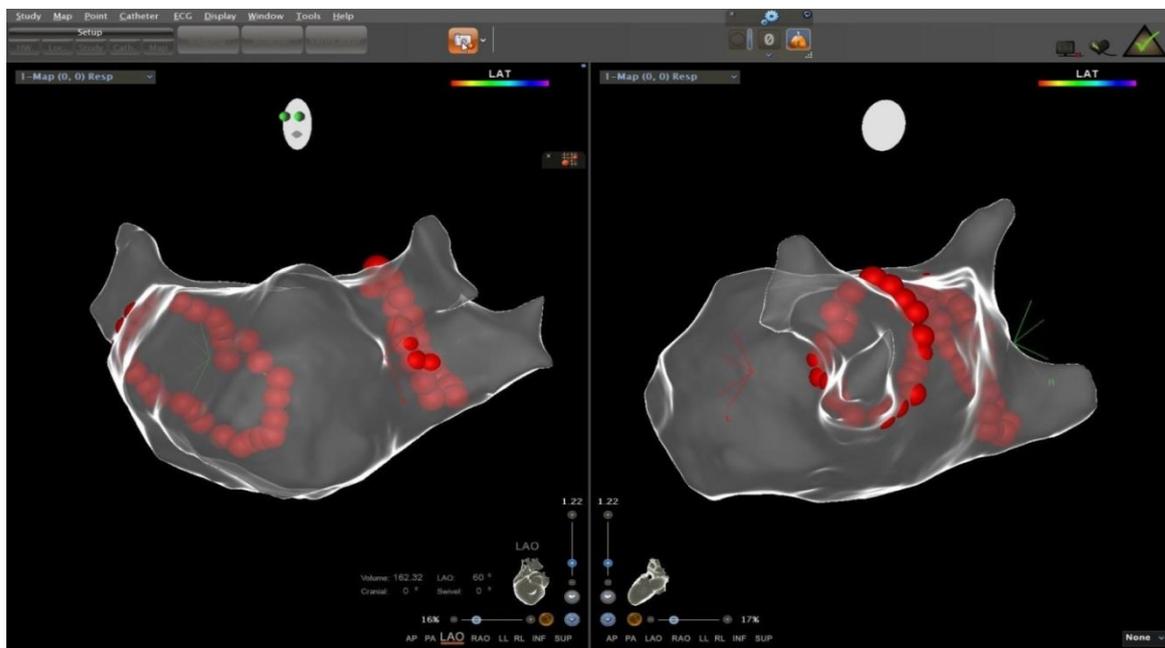


Рисунок 4 – Проекция карты ЛП во время изоляции левых ЛВ

Радиочастотная катетерная изоляция устьев ЛВ считалась эффективной, если были достигнуты следующие конечные точки: отсутствие венозных потенциалов на всех полюсах катетера Lasso (при позиционировании в устьях ЛВ), отсутствие электрической активности миокарда в зоне аблаций, блок входа и выхода по ходу абляционной линии. Показатель амплитуды биполярного сигнала с абляционного катетера  $< 0,1$  мВ служил критерием отсутствия электрической активности миокарда. Присутствие изоэлектрической линии по ходу радиочастотной абляционной линии вокруг изолированных легочных вен диагностировалось пошагово во всех точках воздействий. На рисунке 5 продемонстрировано изменение активности ЛВ по данным электрограмм с катетера Lasso на разных этапах аблации при формировании циркулярной линии вокруг ЛВ. Первое изображение демонстрирует исходную электрическую активность ЛВ, второе изображение – замедление проведения импульса в устьях

ЛВ после частично сформированной циркулярной линии, третье изображение – полную электрическую изоляцию ЛВ при замыкании циркулярной линии.

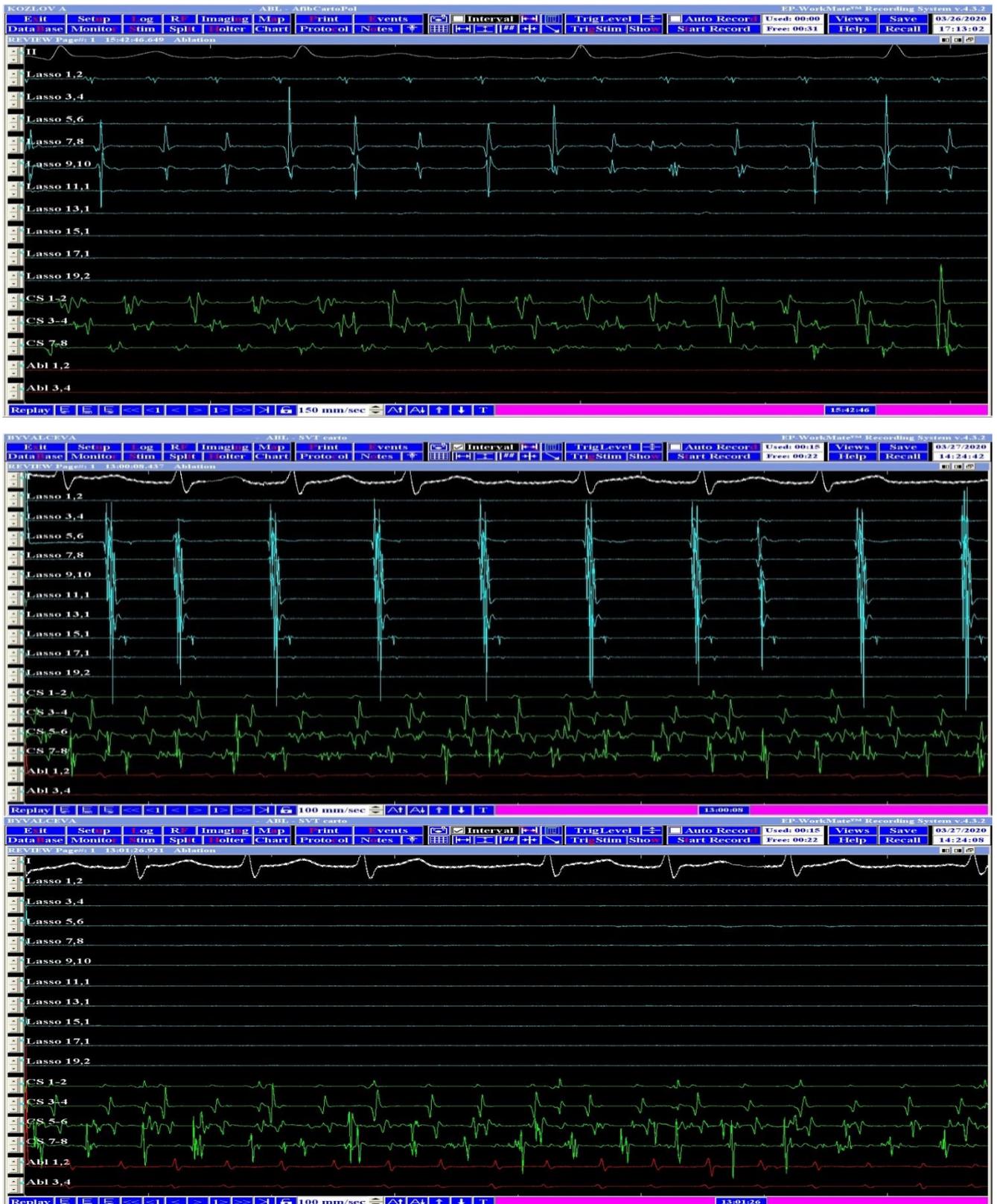


Рисунок 5 – Изменение активности ЛВ по данным электрограмм с катетера Lasso на разных этапах абляции

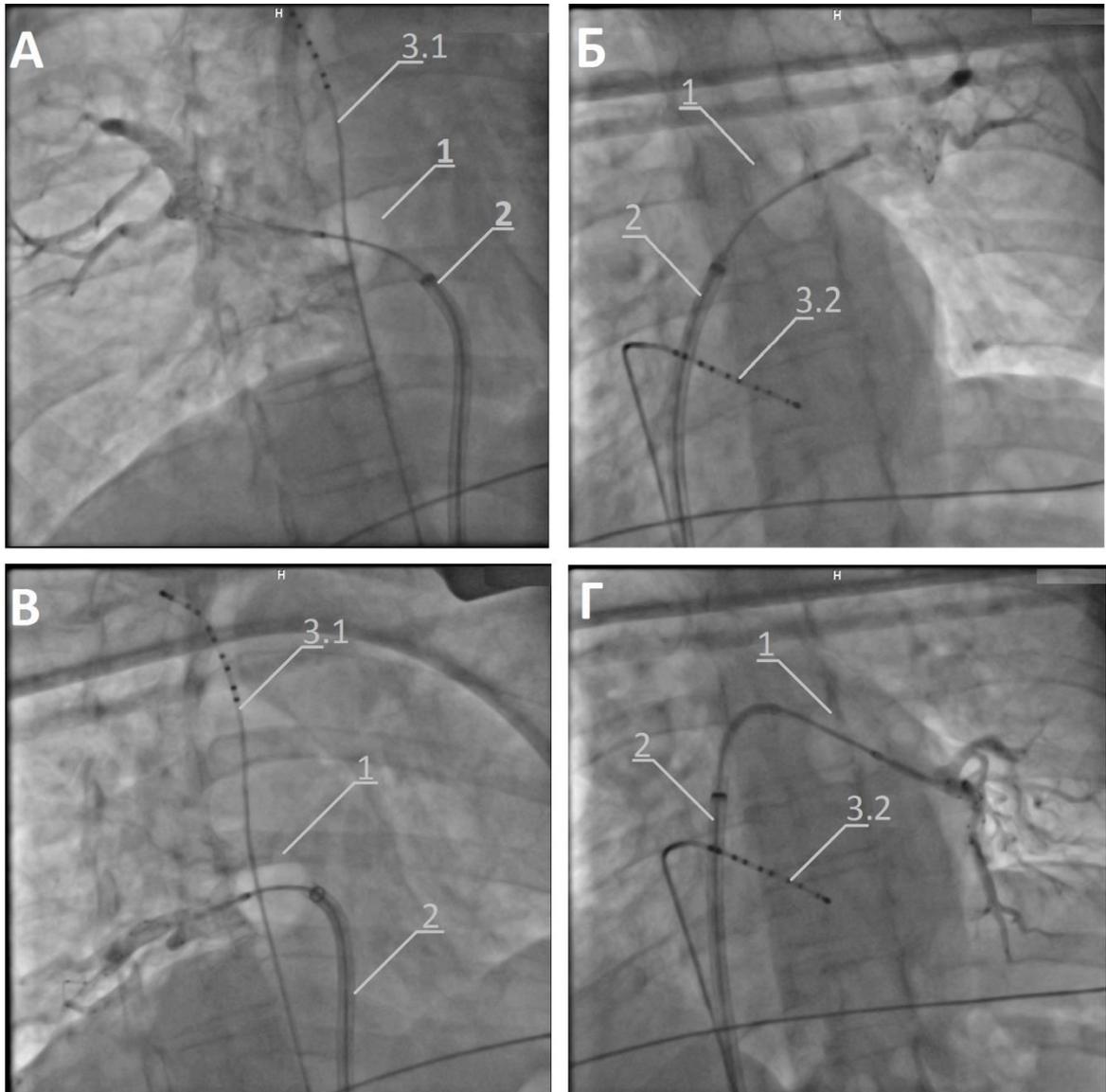
## 2.5 Методика проведения криобаллонной аблации

Анестезиологическое пособие было аналогично операции радиочастотной аблации. Дважды выполнялась катетеризация правой бедренной вены. Транссептальная пункция выполнялась однократно под рентгеноскопическим контролем. После пункции межпредсердной перегородки в полость ЛП по проводнику проводился управляемый интродьюсер FlexCath Advance (Medtronic, США), через который устанавливался криобаллон второго поколения Arctic Front Advance 28 мм (Medtronic, США). Для верификации изоляции ЛВ использовался диагностический катетер Achieve (Medtronic, США). Он также служил в качестве проводника для манипуляции баллоном в левом предсердии. Полная окклюзия легочной вены баллоном подтверждалась введением контраста в просвет ЛВ. Основным критерием окклюзии было стойкий застой контраста в вене без затека в полость ЛП, после чего начиналась криоаблация. Длительность однократного эффективного воздействия была 240 секунд. Бонусные воздействия не выполнялись при условии достижения изоляции ЛВ после однократной аблации. При неэффективности однократного воздействия выполнялась повторная криобаллонная аблация до достижения изоляции ЛВ. Изоляция подтверждалась диагностическим восьмиполюсным катетером Achieve. Во время изоляции правых легочных вен проводилась стимуляция диафрагмального нерва для предупреждения его пареза. В качестве критериев эффективной изоляции ЛВ после криоаблации были взяты следующие параметры: стойкое стояние контраста в полости ЛВ во время аблации, достижение изоляции легочной вены менее чем за 75 секунд от начала криовоздействия, отсутствие венозных потенциалов на всех полюсах катетера Achieve.

Для окклюзии ЛВ баллоном были использованы несколько технических вариантов:

- 1) метод «прямой окклюзии» для правой и левой верхней ЛВ;

2) метод «хоккейной клюшки или полуклюшки» для правой и левой нижней ЛВ. Методы манипулирования баллоном и способы окклюзии ЛВ проиллюстрированы на рисунке 6.



А – «прямая окклюзия» правой верхней ЛВ; Б – «прямая окклюзия» левой верхней ЛВ; В – окклюзия правой нижней ЛВ методом «хоккейной полуклюшки»; Г – окклюзия левой нижней ЛВ методом «хоккейной клюшки»

1 – криобаллон Arctic Front Advance; 2 – система доставки FlexCath Advance; 3.1 – диагностический электрод в проекции левого диафрагмального нерва; 3.2 – диагностический электрод в правом желудочке

Рисунок 6 – Методы окклюзии ЛВ криобаллоном

Во время проведения радиочастотной и криобаллонной аблации регистрировались параметры операции, характерные как для обеих процедур (общая длительность операции, время работы в ЛП, способ восстановления синусового ритма, общее время рентгеноскопии), так и специфические для каждой из методик: сила контакта катетера с эндокардиальной поверхностью ЛП при выполнении РЧА; длительность и количество криоапликаций в каждой ЛВ, минимальная температура, достигнутая в каждой из ЛВ при проведении КБА.

## **2.6 Методика проведения дополнительной аблации**

Помимо изоляции ЛВ, дополнительная радиочастотная аблация выполнялась в случае интраоперационной индукции других предсердных тахиаритмий. В настоящем исследовании такими в обеих группах явились устойчивые пароксизмы типичного трепетания предсердий (ТП).

В группе РЧА перед проведением дополнительной аблации проводилось электрофизиологическое исследование с дальнейшей верификацией механизма аритмии и аблацией зоны тахикардии тем же аблационным катетером, который применялся для изоляции ЛВ (SmartTouch).

В группе криоаблации в аналогичной ситуации также проводилось электрофизиологическое исследование, диагностировался механизм аритмии, принималось решение о замене криобаллона на аблационный электрод для одномоментной аблации трепетания предсердий. В данном исследовании в качестве такого электрода был использован Ez Steer Thermocool (Biosense Webster, США).

## **2.7 Оценка качества жизни**

Оценка качества жизни пациентов обеих групп проводилась с использованием шкалы AFEQT (AF Effect on QualiTy-of-life) до оперативного вмешательства и спустя 12 месяцев после. Данная шкала является специфичной

для пациентов с ФП. Больным, которым была проведена повторная абляция в связи с рецидивом аритмии, расчет качества жизни не проводился. Шкала AFEQT содержит 20 вопросов, 18 из которых оценивают следующие аспекты качества жизни: симптомы (Symptoms (S)), ежедневную активность (Daily Activities (DA)), беспокойность лечением (Treatment Concerns (TC)). На каждый вопрос имеется 7 вариантов ответа по градации от выраженных симптомов/ограничений до их полного отсутствия.

Каждому аспекту качества жизни присваивается определенное количество баллов, полученных из расчета по формуле:

$$100 - ((\text{сумма баллов} - \text{количество вопросов}) \times 100) / (\text{количество вопросов} \times 6)$$

Таким образом, происходит преобразование данных каждой шкалы в диапазоне от 0 до 100, где 100 – показатель максимальной удовлетворенности, соответствующий полной удовлетворенности пациента по данному параметру.

## 2.8 Статистические методы исследования

Статобработка данных проводилась с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016, авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2015", отдельные расчеты – с помощью MedCalc® 15.8 Portable.

Средние и относительные величины представлены в виде доверительных (95 %) интервалов: средние –  $M \pm 2m$ , относительные –  $\% \pm 2m$ .

При оценке статистической достоверности различий в группах для количественных признаков (при нормальном распределении) использовалось сравнение средних (M) с помощью параметрических критериев: двухвыборочный t-критерий – гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при неравенстве (различие дисперсий оценивалось с помощью критерия Фишера F, при отсутствии нормального распределения применялся U-критерий Манна-Уитни (U)).

Для анализа качественных признаков применялись абсолютные частоты встречаемости (при необходимости), показатели частоты (на 100, 1 000, 10 000 и т.п.), показатели распределения (%) и стандартная ошибка относительных долей (m).

Оценка достоверности различий для качественных признаков – сравнение распределений и медиан (Me) с помощью непараметрического критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

Различия в рецидивах предсердных тахикардий оценивались с помощью лог-рангового теста и демонстрировались графически с помощью метода Kaplan-Meier.

Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Выводы по главе**

Проведенное нами исследование сравнивает два наиболее распространенных метода изоляции ЛВ. Выполнено кардиологическое и электрофизиологическое обследование 70 пациентов с персистирующей формой ФП. В соответствии с дизайном исследования 70 пациентов с персистирующей формой ФП были распределены на две группы: 1 группа (n=35) – первичная изоляция ЛВ методом радиочастотной абляции с помощью катетера с датчиком давления «катетер-ткань»; 2 группа (n=35) – первичная изоляция ЛВ криобаллоном второго поколения. Послеоперационный период наблюдения составил 12 месяцев, в течение которого оценивалась эффективность и безопасность выполненного оперативного вмешательства. На основании анализа полученных данных сопоставлялись преимущества и недостатки каждой из методик. Данные полученные в течение исследования обработаны современными методами статистического анализа.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Интраоперационные результаты

#### 3.1.1 Изоляция ЛВ

Острая изоляция ЛВ в группе РЧА была достигнута у 100% пациентов – все ЛВ были успешно электрически изолированы. Среднее значение силы контакта во время изоляции ЛВ составило  $14,3 \pm 1,06$ . Пропорциональное распределение значения силы контакта во время процедуры было условно распределено на 3 группы: низкая (4–9), средняя (10–20) и высокая (21 и более). При этом было получено следующее процентное соотношение между этими группами: низкое –  $33,5 \pm 4,3$  %, среднее  $45,6$  %  $\pm 2,9$ %, высокое  $20,9$  %  $\pm 4,2$ .

Острая изоляция ЛВ в группе криоаблации была достигнута в 97,86% ЛВ, за исключением трех правых нижних ЛВ, которые не удалось изолировать по причине трудностей с позиционированием баллона. Среднее значение количества криоапликаций для каждого из ЛВ распределилось следующим образом: левая верхняя ЛВ (ЛВЛВ) –  $1,4 \pm 0,6$ , левая нижняя ЛВ (ЛНЛВ) –  $1,6 \pm 0,8$ , правая верхняя ЛВ (ПВЛВ) –  $1,5 \pm 0,6$ , правая нижняя ЛВ (ПНЛВ) –  $1,7 \pm 0,9$ . Во время процедуры в 60% ЛВ удалось получить сигналы с катетера Achieve и в режиме реального времени отследить электрическую активность ЛВ. Применение протокола «no bonus freeze» позволило значительно уменьшить суммарную продолжительность криовоздействия. Так, среднее значение длительности криоапликаций для каждого из ЛВ распределилось следующим образом: ЛВЛВ –  $274 \pm 49$  сек., ЛНЛВ –  $282 \pm 53$  сек., ПНЛВ –  $295 \pm 66$  сек., ПВЛВ –  $276 \pm 49$  сек. Среднее значение минимальной температуры криоаблации было больше при изоляции верхних правой и левой ЛВ, в сравнении с нижними легочными венами. Интраоперационные параметры криоаблации представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Параметры криоаблации

	ЛВЛВ	ЛНЛВ	ПНЛВ	ПВЛВ
Среднее количество криоапликаций	1,4 ± 0,6	1,6 ± 0,8	1,7 ± 0,9	1,5 ± 0,6
Средняя длительность криоаблации, сек.	274 ± 49	282 ± 53	295 ± 66	276 ± 49
Минимальная температура, среднее значение (°C)	51,0 ± 4,4	46,8 ± 4,5	48,7 ± 5,8	53,5 ± 4,2

### 3.1.2 Дополнительная аблация после ИЛВ

Перед операцией в обеих группах в анамнезе у пациентов, кроме фибрилляции предсердий, не было зарегистрировано других аритмий. После достижения изоляции ЛВ, у 33 пациентов в каждой группе сохранялся ритм ФП. В связи с этим синусовый ритм был восстановлен с помощью ЭИТ. После восстановления синусового ритма пациентам обеих групп повторно была подтверждена изоляция ЛВ. И по два (5,7%) пациента из каждой группы в течение процедуры имели переход ФП в пароксизм типичного трепетание предсердий. При этом в группе РЧА переход ФП в ТП у одного пациента возник после замыкания изоляционной линии по передней стенке у ЛНЛВ, второго – во время аблации в области гребня между левыми ЛВ и ушком ЛП. В группе криоаблации переход ФП в трепетание предсердий у обоих пациентов был отмечен во время изоляции ПВЛВ. В результате чего пациентам обеих групп была успешно выполнена аблация cavo-трикуспидального перешейка с восстановлением синусового ритма.

### 3.1.3 Время процедуры

Согласно интраоперационным данным была получена достоверная разница между двумя группами по критериям общей продолжительности процедуры и длительности левопредсердного этапа.

Так, общая продолжительность оперативного вмешательства, а также длительность процедуры после транссептальной пункции была достоверно ниже в группе криоабляции ( $p < 0,001$ ). Среднее значение длительности процедуры после транссептальной пункции в группе РЧА составило  $103,3 \pm 6,3$  мин., в группе криоабляции  $73,9 \pm 6,2$  мин. ( $p < 0,001$ ). Среднее значение общей продолжительности процедуры в группе криоабляции составило  $93,4 \pm 7,3$  мин., в группе РЧА –  $125,3 \pm 6,8$  мин. ( $p < 0,001$ ).

### 3.1.4 Время флюороскопии

В нашем исследовании среднее значение времени рентгеноскопии было значительно больше в группе криоабляции, по сравнению группой РЧА ( $13,57 \pm 0,87$  против  $5,06 \pm 0,45$ ,  $p < 0,001$ ). В большей степени это связано с необходимостью ангиографического контроля окклюзии ЛВ при выполнении криобаллонной абляции.

### 3.1.5 Интраоперационные осложнения

Не было значительных различий в распространенности интраоперационных осложнений между группами криоабляции и РЧА ( $p = 0.455$ ).

В данном исследовании не было получено осложнений, которые могут потенциально привести к жизнеугрожающим состояниям. К примеру, такие осложнения как гемоперикард, нарушение мозгового кровообращения не были зарегистрированы у пациентов в обеих группах. В большей степени это связано со

строгим соблюдением протокола безопасности при проведении всех процедур, а также большим опытом операторов, выполнявших изоляцию ЛВ.

Что касается зарегистрированных осложнений, то они распределились следующим образом: у одного пациента в группе криоаблации во время изоляции ПВЛВ на 150 сек. воздействия возник парез левого диафрагмального нерва, с дальнейшим восстановлением его функции через 1 неделю. Также после транссептальной пункции при позиционировании баллона в ПВЛВ у одного пациента возник эпизод подъема сегмента ST с последующим возвращением к нормальным исходным значениям после введения нитратов. Возможно, подъем ST связан с воздушной микроэмболией коронарных артерий при введении баллона через систему доставки в полость ЛП.

У 3 пациентов в группе криоаблации и 2 пациентов в группе РЧА в раннем послеоперационном периоде по данным контрольного ЭХОКГ была выявлена сепарация листков перикарда до 10 мм без компрессии желудочков. В качестве лечения были успешно назначены нестероидные противовоспалительные препараты. Также в группе РЧА у одного пациента была зарегистрирована постпункционная гематома, разрешившаяся консервативной терапией.

Интраоперационные результаты обеих групп представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Интраоперационные результаты изучаемых групп

	Группа 1 (РЧА) M ± 2m	Группа 2 (крио) M ± 2m	P
Процедуры, выполненные на фоне ритма ФП, (n) %	35 (100)	35 (100)	1,000
Синусовый ритм восстановлен интраоперационно с помощью ЭИТ, (n) % ± 2m	33	33	1,000
Общая длительность процедуры, мин.	125,3 ± 6,8	93,4 ± 7,3	<0,001
Длительность процедуры после транссептальной пункции, мин.	103,3 ± 6,3	73,9 ± 6,2	<0,001

Продолжение таблицы 8

	Группа 1 (РЧА) M ± 2m	Группа 2 (крио) M ± 2m	P
Общее время рентгеноскопии, мин.	5,06 ± 0,45	13,57 ± 0,87	<b>&lt;0,001</b>
Дополнительная абляция – абляция каво-трикуспидального перешейка, (n) %	2 (5,7)	2 (5,7)	1,000
<b>Осложнения</b>			
Всего, n (%)	3 (8,6)	5 (14,3)	0,455
Парез диафрагмального нерва, n (%)	–	1	
Транзиторный подъем сегмента ST, (n) %	–	1	
Сепарация листков перикарда до 10 мм, (n) %	2	3	
Постпункционная гематома	1	0	

### 3.2 Послеоперационные результаты

#### 3.2.1 Особенности течения «слепого» периода

«Слепым» периодом исследования считались первые три месяца после оперативного вмешательства, когда на фоне асептического воспаления возможна электрическая нестабильность миокарда предсердий. В течение «слепого» периода эпизоды предсердных тахикардий не регистрировались как рецидивы аритмии. Для подавления аритмогенности миокарда предсердий все пациенты принимали антиаритмическую терапию.

Частота развития рецидивов предсердных тахикардий на протяжении «слепого» периода в группе РЧА составило 7 (20%) пациентов, в группе

криоаблации – 8 (22,86%). Достоверной разницы между двумя группами по данному показателю не выявлено. Временной интервал возникновения пароксизмов предсердных аритмий в остром периоде проиллюстрирован в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели «слепого» периода исследования

Рецидив в остром периоде	Группа РЧА N=35	Группа криоаблации N=35	P
Всего пациентов, n (%)	7 (20,0)	8 (22,9)	0,768
– 1-7 сутки (госпитальный), n (%)	1 (2,9)	3 (8,6)	0,305
– 7 суток – 3 месяца, n (%)	6 (17,1)	5 (14,3)	0,748

Пациенты в течение слепого периода получали ААТ, аналогичную той, которая была до операции. Однако при возникновении рецидивов предсердной аритмии в течение «слепого» периода решался вопрос о необходимости коррекции антиаритмической терапии в зависимости от частоты и характера пароксизмов. Также все пациенты продолжали прием антикоагулянтной терапии в течение «слепого» периода для профилактики тромбоэмболических осложнений.

### 3.2.2 Отдаленная эффективность методик

Длительность послеоперационного периода наблюдения пациентов обеих групп составила 12 месяцев. Контрольные точки наблюдения прошли 100% пациентов, включенных в исследование. Каждый визит пациента сопровождался анализом ЭКГ, ХМЭКГ. Пароксизм ФП, ТП или предсердной тахикардии продолжительностью более 30 секунд, возникший после окончания «слепого» периода, рассматривался как рецидив аритмии.

По истечении 12-месячного периода наблюдения синусовый ритм без применения антиаритмических препаратов сохранялся у 24 (68,6%) пациентов в

группе РЧА и у 25 (71,4%) пациентов в группе криоабляции ( $p=0,74$ ; лог-ранк тест) (рисунок 7). 7 пациентов из 11 в группе РЧА и 5 пациентов из 10 в группе КРИО были госпитализированы для проведения повторной РЧА в связи с наличием симптомных документированных пароксизмов ФП и неэффективной медикаментозной терапии. В течение всего послеоперационного периода наблюдения у пациентов обеих групп не было выявлено случаев инсульта/ТИА, инфаркта миокарда, летального исхода, декомпенсации ХСН.

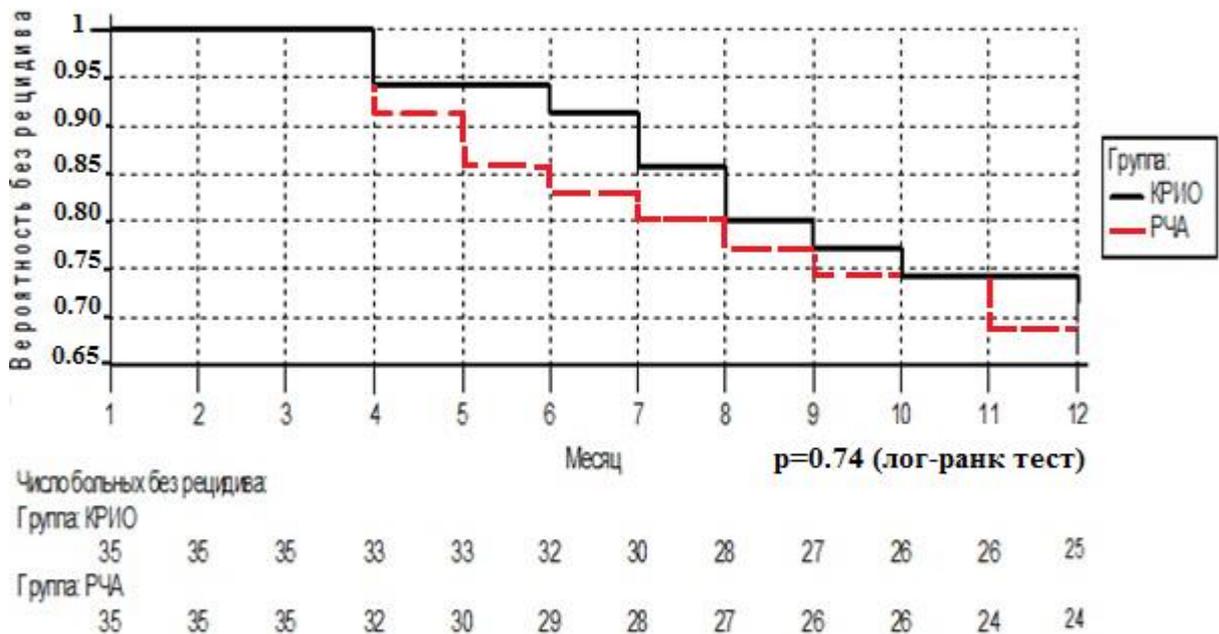


Рисунок 7 – Сравнительная оценка свободы от предсердных тахиаритмий методом Каплана Майера

Было детально проанализировано время возникновения первого пароксизма аритмии в зависимости от срока, прошедшего с момента оперативного вмешательства. В результате чего были получены следующие результаты: в группе РЧА у 5 пациентов из 11 первый пароксизм ФП был зарегистрирован в 3 – 5 месяцев послеоперационного наблюдения, у 6 пациентов рецидив пароксизмов аритмии был отмечен в более отдаленные сроки наблюдения (6–12 месяцев). В группе криоабляции у 2 пациентов из 10 рецидив ФП был зарегистрирован в период 3 – 5 месяцев, у 8 пациентов – в период наблюдения с 6 до 12 месяцев.

### 3.3 Факторы, влияющие на эффективность аблации при фибрилляции предсердий

Были проанализированы основные количественные и качественные характеристики пациентов в каждой группе для выявления предикторов рецидива аритмии в отдаленном послеоперационном периоде. В таблице 10 продемонстрирована сравнительная частота качественных параметров у пациентов с рецидивом аритмии и без такового, относящихся к полу, анамнезу аритмии и сопутствующим заболеваниям в группе РЧА, в таблице 11 – в группе криоаблации.

Таблица 10 – Сравнительная оценка частоты качественных параметров у пациентов с рецидивом аритмии и без после РЧ

Показатель	Рецидив ФП (n) % $\pm$ 2m		p
	Да (n = 11)	Нет (n = 24)	
Женский пол	(3) 27,3 $\pm$ 26,9	(6) 25,0 $\pm$ 17,7	0,888
Мужской пол	(8) 72,7 $\pm$ 26,9	(18) 75,0 $\pm$ 17,7	0,887
Длительность персистенции более 6 месяцев	(4) 36,4 $\pm$ 29,0	(9) 37,5 $\pm$ 19,9	0,949
Анамнез ФП более 5 лет	(6) 54,5 $\pm$ 30,0	(3) 12,5 $\pm$ 12,5	<b>0,015</b>
ГБ	(7) 63,6 $\pm$ 29,0	(15) 62,5 $\pm$ 19,8	0,948
ИБС	(2) 18,2 $\pm$ 18,2	(5) 20,8 $\pm$ 16,6	0,854
Сахарный диабет	(1) 9,1 $\pm$ 9,1	(0) 0	0,329

Таблица 11 – Сравнительная оценка частоты качественных параметров у пациентов с рецидивом аритмии и без после криоаблации

Показатель	Рецидив ФП (n) % $\pm$ 2m		P
	Да (n = 10)	Нет (n = 25)	
Женский пол	(3) 30,0 $\pm$ 29,0	(9) 36,0 $\pm$ 19,2	0,732

Продолжение таблицы 11

Показатель	Рецидив ФП (n) % $\pm$ 2m		P
	Да (n = 10)	Нет (n = 25)	
Мужской пол	(7) 70,0 $\pm$ 29,0	(16) 64,0 $\pm$ 19,2	0,732
Длительность персистенции более 6 месяцев	(4) 40,0 $\pm$ 31,0	(7) 28,0 $\pm$ 18,0	0,507
Анамнез ФП более 5 лет	(6) 60,0 $\pm$ 15,5	(5) 20,0 $\pm$ 16,0	<b>0,028</b>
ГБ	(8) 80,0 $\pm$ 25,3	(18) 72,0 $\pm$ 18,0	0,609
ИБС	(2) 20,0 $\pm$ 20,0	(9) 36,0 $\pm$ 19,2	0,321
Сахарный диабет	(0) 0	(3) 12,0 $\pm$ 12,0	0,137

По данным таблицы 10, достоверная разница между пациентами с рецидивом аритмии и без выявлена лишь в одном из исследуемых параметров: в группе больных с рецидивом ФП статистически чаще встречался аритмологический анамнез более 5 лет ( $p=0,015$ ). По оставшимся исследуемым параметрам в группе РЧА достоверной разницы не выявлено.

Опираясь на результаты таблицы 11, можно сделать заключение, что в группе криоаблации наличие анамнеза ФП более 5 лет также является единственным достоверным предиктором рецидива ФП, как и в группе РЧА.

Нами также были проанализированы результаты ЭХОКГ пациентов обеих групп (таблица 12 – группа РЧА, таблица 13 – группа криоаблации).

Таблица 12 – Параметры ЭХОКГ у пациентов в зависимости от рецидива аритмии после РЧА

Показатель	Рецидив ФП (M $\pm$ 2m)		P
	Да (n = 11)	Нет (n = 24)	
ЛП поперечный диаметр, см	4,55 $\pm$ 0,32	4,20 $\pm$ 0,28	0,157
ЛП продольный диаметр, см	4,65 $\pm$ 0,26	4,4 $\pm$ 0,5	0,263
V ЛП, мл	87,1 $\pm$ 10,1	80,2 $\pm$ 5,6	0,219

Продолжение таблицы 12

Показатель	Рецидив ФП (M ± 2m)		P
	Да (n = 11)	Нет (n = 24)	
Индекс объема ЛП	43,27 ± 5,79	39,83 ± 2,48	0,215
ФВ, %	52,18 ± 3,80	54,50 ± 2,26	0,288
КДО, мл	90,09 ± 11,58	102,83 ± 8,92	0,113
МЖП, см	1,37 ± 0,13	1,34 ± 0,08	0,653

Таблица 13 – Параметры ЭХОКГ у пациентов в зависимости от рецидива аритмии после криоабляции

Показатель	Рецидив ФП (M ± 2m)		p
	Да (n = 10)	Нет (n = 25)	
ЛП поперечный диаметр, см	4,48 ± 0,29	4,22 ± 0,22	0,216
ЛП продольный диаметр, см	4,81 ± 0,31	4,59 ± 0,19	0,244
V ЛП, мл	88,90 ± 15,48	79,76 ± 6,86	0,226
Индекс объема ЛП	45,80 ± 7,16	39,72 ± 3,50	0,104
ФВ, %	54,60 ± 4,06	50 +/- 7	0,080
КДО, мл	97,80 ± 12,02	98,44 ± 10,11	0,944
МЖП, см	1,38 ± 0,20	1,38 ± 0,11	0,971

При детальном рассмотрении анатомических показателей ЛП (поперечный диаметр, продольный диаметр, объем ЛП, индекс объема ЛП), по данным ЭХОКГ, в обеих группах не было выявлено достоверной разницы между пациентами с рецидивом аритмии и без, хотя имеется тенденция к увеличению всех вышеперечисленных анатомических характеристик ЛП у пациентов с рецидивом ФП в обеих группах исследования. Оценка остальных параметров ЭХОКГ также не выявила потенциальных предикторов рецидива ФП.

Отдельному анализу подверглись результаты МСКТ ЛП и ЛВ, более точно отражающие анатомические характеристики ЛП. В таблицах 14 (группа РЧА) и 15 (группа криоабляции) отражены результаты этого анализа.

Таблица 14 – Анатомические характеристики левого предсердия у пациентов в зависимости от рецидива аритмии после РЧА

Показатель	Рецидив ФП (M ± 2m)		p
	Да (n = 11)	Нет (n = 24)	
ЛП краниокаудальный размер, см	6,36 ± 0,60	5,96 ± 0,35	0,242
ЛП передне-задний размер, см	3,68 ± 0,78	3,74 ± 0,28	0,897
ЛП медиолатеральный размер, см	6,08 ± 0,35	6,01 ± 0,35	0,811
V ЛП, мл	128,87 ± 17,23	111,04 ± 11,15	0,092
Индекс объема ЛП	61,40 ± 9,53	53,88 ± 5,26	0,153

Таблица 15 – Анатомические характеристики левого предсердия у пациентов в зависимости от рецидива аритмии после криоабляции

Показатель	Рецидив ФП (M ± 2m)		p
	Да (n = 10)	Нет (n = 25)	
ЛП краниокаудальный размер, см	65,60 ± 2,50	59,56 ± 3,67	0,012
ЛП передне-задний размер, см	43,00 ± 2,50	40,16 ± 2,90	0,262
ЛП медиолатеральный размер, см	64,30 ± 5,70	57,40 ± 3,25	0,038
V ЛП, мл	138,00 ± 14,10	121,40 ± 12,42	0,142
Индекс объема ЛП	72,10 ± 9,84	59,48 ± 6,26	0,042

Как видно из таблицы 14, в группе лиц с неэффективной РЧА, аналогично результатам ЭХОКГ, имеется тенденция к увеличению всех анатомических показателей ЛП, однако статистического различия по сравнению с пациентами с отсутствием рецидива ФП нет.

Что касается данных в группе криоабляции, то здесь достоверная разница получена по большинству оцениваемых показателей: краниокаудальный и медиолатеральный размеры, а также индекс объема ЛП оказались больше у пациентов с рецидивом ФП, по сравнению с пациентами без возврата аритмии.

С целью изучения влияния интраоперационных показателей РЧА и криоабляции на долгосрочную эффективность процедуры мы провели сравнение

по некоторым основным параметрам аблации между пациентами с эффективной и неэффективной аблацией.

В таблице 16 проиллюстрированы сравнения таких важных показателей СК при РЧА, как среднее значение силы контакта, а также пропорциональное распределение силы контакта во время процедуры.

Таблица 16 – Сравнительная оценка интраоперационных параметров РЧА у пациентов с рецидивом аритмии и без

Показатель	Рецидив ФП ( $M \pm 2m$ )		Все пациенты	P
	Да (n = 11)	Нет (n = 24)		
Среднее значение силы контакта, г	13,59 ± 1,17	14,63 ± 1,45	14,30 ± 1,06	0,383
Среднее доля значений СК, %				
- низкая (4–9)	38,6 ± 9,0	31,2 ± 4,5	33,5 ± 4,3	0,114
- средняя (10–21)	42,6 ± 5,5	46,9 ± 3,4	45,6 ± 2,9	0,186
- высокая (21 и более)	18,8 ± 7,2	21,9 ± 5,3	20,9 ± 4,2	0,511

Как видно из таблицы, существенного влияния изменений вышеописанных значений на эффективность РЧА не оказывают, что подтверждается отсутствием статистически значимой разницы показателей. Однако стоит заметить, что значение средней силы контакта у пациентов с эффективной аблацией было выше. При этом также процентное соотношение высокой и средней силы контакта было выше у пациентов без рецидива аритмии.

Была также проведена оценка влияния интраоперационных показателей криоаблации на долгосрочную эффективность процедуры (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная оценка интраоперационных параметров криоабляции у пациентов с рецидивом аритмии и без

Показатель	Рецидив ФП ( $M \pm 2m$ )		p
	Да (n = 10)	Нет (n = 25)	
Среднее количество криоапликаций			
- ЛВЛВ	1,30 ± 0,42	1,48 ± 0,26	0,471
- ЛНЛВ	1,60 ± 0,43	1,64 ± 0,34	0,897
- ПНЛВ	1,60 ± 0,43	1,52 ± 0,26	0,750
- ПВЛВ	1,60 ± 0,32	1,80 ± 0,39	0,445
Средняя длительность криоабляции, сек.			
- ЛВЛВ	247,50 ± 14,70	285,00 ± 20,79	<b>0,007</b>
- ЛНЛВ	285,00 ± 32,50	282,00 ± 24,12	0,893
- ПНЛВ	285,00 ± 32,50	273,00 ± 19,13	0,524
- ПВЛВ	285,00 ± 24,00	300,00 ± 29,40	0,445
Минимальная температура, среднее значение (С)			
- ЛВЛВ	51,60 ± 1,55	50,88 ± 1,94	0,575
- ЛНЛВ	47,90 ± 3,11	46,40 ± 1,69	0,382
- ПНЛВ	54,70 ± 2,21	53,08 ± 1,72	0,307
- ПВЛВ	50,11 ± 1,83	48,20 ± 2,59	0,246

Сравнение такого показателя, как среднее количество криоапликаций, выполненное в каждой из ЛВ до достижения ее электрической изоляции, не выявило достоверной разницы между пациентами эффективной и неэффективной аблацией. Также не отмечено определенной тенденции в сторону увеличения или уменьшения этого параметра ни у одной из категории пациентов.

Большой интерес представляло рассмотрение минимальной температуры криоабляции как потенциального предиктора эффективности аблации. Однако и

здесь статистической разницы между пациентами с рецидивом аритмии и без не выявлено.

Одним из ключевых параметров аблации, по нашему мнению, также является средняя длительность криоаблации в ЛВ. Проанализировав этот показатель, мы получили следующие результаты: длительность криоаблации была достоверно выше в ЛВЛВ у пациентов без рецидива аритмии ( $p=0,007$ ). В других ЛВ статистической разницы не получено.

### **3.4 Повторная аблация**

В случае рецидива предсердной тахикардии за пределами «слепого» периода, а также неэффективности вновь назначенной медикаментозной терапии выполнялось повторное оперативное вмешательство.

Пациентам, которые были госпитализированы на повторную операцию, была выполнена радиочастотная аблация на навигационной системе Carto 3 с построением биполярной вольтажной карты и позиционированием катетера Lasso во всех легочных венах для оценки наличия электрической реконнекции легочных вен. В группе РЧА в связи рецидивом фибрилляции предсердий и неэффективностью медикаментозной терапии повторная аблация была выполнена 7 пациентам, 4 из которых были прооперированы в период 6–9 месяцев послеоперационного наблюдения, 3 – в сроки наблюдения более 9 месяцев от момента операции. При этом среднее количество вен, в которых было восстановлено проведение к ЛП, составило  $1,8 \pm 0,6$ . Количество и тип рецидивировавших вен представлен следующим образом: 5 ЛВЛВ, 3 ЛНЛВ, 3 ПВЛВ, 2 ПНЛВ. Локализация зон реконнекции ЛВ проиллюстрирована на рисунке 8.

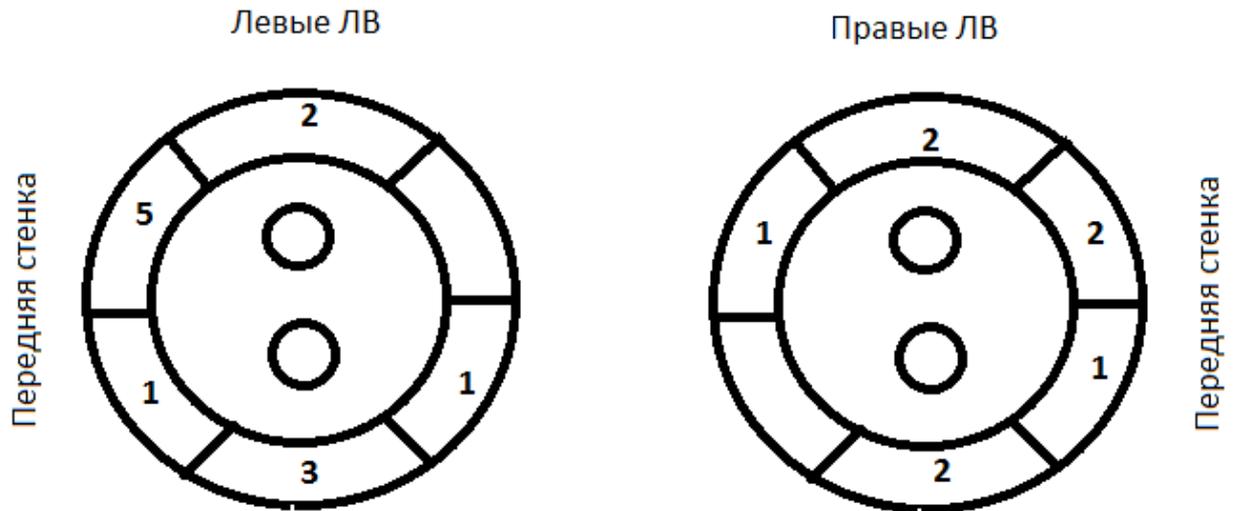


Рисунок 8 – Зоны реконнекции ЛВ. Группа РЧА

В группе криоаблации повторное вмешательство было выполнено 5 пациентам: двум пациентам понадобилась проведение повторной аблации в период 6–9 месяцев послеоперационного наблюдения, 3 – в сроки наблюдения более 9 месяцев от момента операции. Причиной повторного интервенционного вмешательства у всех пятерых пациентов в группе криоаблации явился возврат ФП и неэффективная медикаментозная терапия. Среднее количество рецидивировавших вен составило  $1,4 \pm 0,48$ . Количество и тип рецидивировавших вен представлен следующим образом: 2 ЛВЛВ, 2 ЛНЛВ, 1 ПВЛВ, 2 ПНЛВ. Зоны с восстановленным проведением продемонстрированы на рисунке 9.

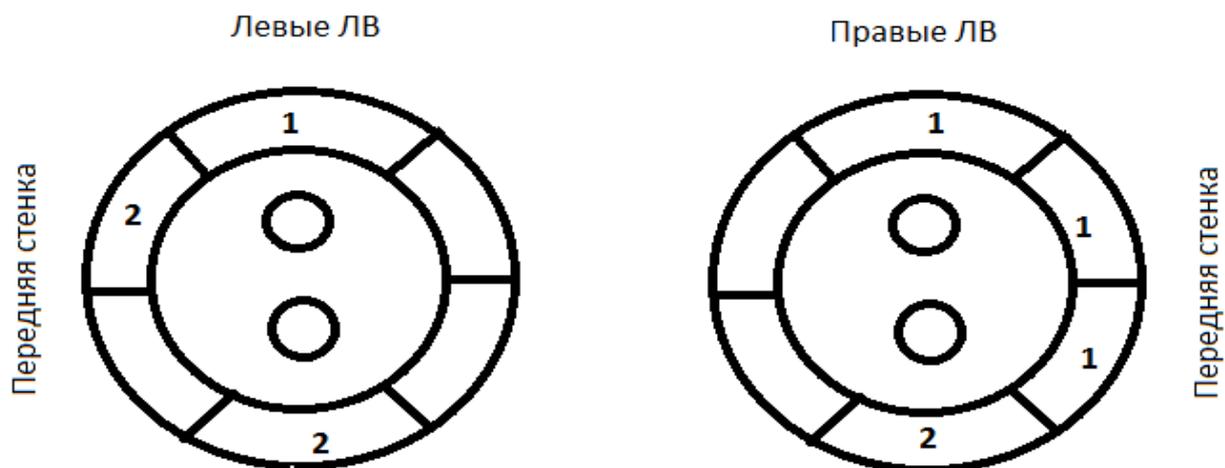


Рисунок 9 – Зоны реконнекции ЛВ. Группа Криво

При проведении сравнительного анализа двух групп на предмет однородности рубцовых изменений в проекции изоляционных линий после проведенных первичных вмешательств мы выявили, что в группе криоаблации зон с восстановленным проведением было меньше, а задняя стенка ЛП в большинстве случаев имела более выраженные рубцовые изменения. Однако достоверной разницы в среднем количестве рецидивировавших вен на пациента не получено (таблица 18).

Таблица 18 – Данные о частоте повторной РЧА и количестве рецидивировавших вен

Тип	Рецидив ФП РЧА (n = 11)	Рецидив ФП КРИО (n = 10)	p
Повторная аблация, (n) % $\pm 2m$	(7) 63,6 $\pm$ 29,0	(5) 50,0 $\pm$ 31,6	0.534
Среднее количество рецидивировавших вен на пациента, M $\pm 2m$	1,86 $\pm$ 0,51	1,40 $\pm$ 0,48	0,248

### 3.5 Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни в нашем исследовании мы использовали специфичный по отношению к ФП опросник AFEQT. С его помощью мы проводили оценку таких параметров качества жизни, как симптомы (Symptoms (S)), ежедневная активность (Daily Activities (DA)), обеспокоенность лечением (Treatment Concerns (TC)), а также суммарный показатель (Global Score (GS)).

Опрос проводился до операции и через 12 месяцев после. Динамика показателей качества жизни в группе КБА и РЧА приведена в таблицах 19 и 20 соответственно.

Таблица 19 – Динамика показателей качества жизни после криоабляции

Показатель	Криоизоляция (M ± σ)		Δ (M <sub>Δ</sub> ± σ <sub>Δ</sub> )	95% ДИ / 95% CI (M <sub>Δ</sub> ± 2m <sub>Δ</sub> )	p
	До операции	Спустя 12 мес.			
Суммарный показатель/ Global score	55,0 ± 11,3	82,3 ± 9,9	27,3 ± 13,6	22,4–32,2	<b>&lt;0,001</b>
Симптомность/ Symptoms	59,6 ± 17,2	91,4 ± 11,5	31,8 ± 17,6	25,5–38,2	<b>&lt;0,001</b>
Ежедневная активность/ Daily activities	40,3 ± 16,3	75,5 ± 14,6	35,1 ± 20,3	27,8–42,4	<b>&lt;0,001</b>
Обеспокоенность/ Treatment concerns	69,9 ± 16,3	86,0 ± 12,2	16,1 ± 16,0	10,3–21,9	<b>&lt;0,001</b>

Таблица 20 – Динамика показателей качества жизни после РЧА

Показатель	РЧА (M ± σ)		Δ (M <sub>Δ</sub> ± σ <sub>Δ</sub> )	95% ДИ/ 95% CI (M <sub>Δ</sub> ± 2m <sub>Δ</sub> )	p
	До операции	Спустя 12 мес.			
Суммарный показатель/ Global score	59,4 ± 14,7	80,8 ± 12,1	21,4 ± 12,1	16,9–26,0	<b>&lt;0,001</b>
Симптомность/ Symptoms	60,2 ± 18,6	86,4 ± 13,8	26,2 ± 18,4	19,2–33,1	<b>&lt;0,001</b>
Ежедневная активность/ Daily activities	49,8 ± 18,7	76,6 ± 14,0	26,8 ± 14,2	21,4–32,2	<b>&lt;0,001</b>
Обеспокоенность/ Treatment concerns	69,4 ± 20,2	85,3 ± 10,2	15,9 ± 15,9	9,6–22,1	<b>&lt;0,001</b>

Как видно из показателей таблиц, в обеих группах получена статистически достоверная положительная динамика всех вышеперечисленных аспектов качества жизни, а также общего показателя качества жизни при оценке до выполнения операции и по истечении 12-месячного послеоперационного периода. Таким образом, обе методики способствуют значительному улучшению качества жизни пациента, снижая симптомность заболевания, повышая толерантность к физическим нагрузкам и улучшая психоэмоциональный фон пациента.

Данные результаты соответствуют отечественным и зарубежным публикациям. К примеру, в исследовании «FIRE and ICE» с использованием опросника SF12 была получена положительная динамика физического и психического аспектов здоровья после проведенного оперативного вмешательства [64]. Другое исследование, проводившее оценку динамики качества жизни через 12 месяцев после криоабляции с использованием опросника AFEQT, также получило достоверное улучшение всех показателей качества жизни [60].

### **Выводы по главе**

Криобаллонная катетерная изоляция ЛВ баллоном второй генерации и радиочастотная катетерная изоляция ЛВ катетером с датчиком давления «катетер-ткань» имеют сопоставимый профиль эффективности и безопасности при лечении пациентов с персистирующей формой ФП.

Общая длительность процедуры и левопредсердного этапа достоверно меньше, а время флюороскопии достоверно больше при использовании криобаллона второй генерации в сравнении с радиочастотным катетером с датчиком давления «катетер-ткань». Долговечность аблационных поражений выше при использовании криобаллонной аблации, что показано при выполнении повторного вмешательства.

Обе вышеописанные методики способствуют значительному улучшению качества жизни пациента, снижая симптомность заболевания, повышая толерантность к физическим нагрузкам и улучшая психоэмоциональный фон пациента.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интервенционные методы лечения ФП на сегодняшний день являются одними из самых перспективных направлений, преимущество которых по сравнению с медикаментозной терапией продемонстрировано большим количеством исследований [9, 78, 89]. Снижение симптомности заболевания, а также его прогрессирования путем замедления электрического и структурного ремоделирования ЛП делают катетерные технологии методом выбора лечения ФП.

Интервенционные методы показали свою высокую эффективность при лечении пароксизмальной формы ФП. Однако процент эффективности катетерного лечения персистирующей формы ФП по сравнению с пароксизмальной на сегодняшний день значительно меньше. При этом по результатам ряда исследований, методика электрической изоляции ЛВ при персистирующей форме ФП остается все же более предпочтительной, чем медикаментозная терапия [17, 79]. Попытки внедрения дополнительных стратегий аблаций для повышения эффективности лечения персистирующей формы ФП значимых результатов на текущее время не дали: результаты части из этих методик уже продемонстрированы большим количеством исследований и не привели к существенному улучшению эффективности, а некоторые из новых стратегий в настоящее время нуждаются в более глубоком изучении и оценке крупными исследованиями [98, 110]. Поэтому изоляция ЛВ остается в настоящее время главной целью лечения пациентов, страдающих персистирующей формой ФП при выполнении первичного катетерного вмешательства. А стойкость и долговечность изоляционной линии – приоритетной задачей оперативного вмешательства.

Основные усилия по улучшению показателей лечения ФП в последние годы направлены на технологическое усовершенствование методик. Появление радиочастотных катетеров с возможностью мониторинга силы контакта с

поверхностью эндокардиальной ткани предсердий во время аблации позволило существенно облегчить процесс достижения электрической изоляции ЛВ, а также повысить долгосрочную стойкость изоляционной линии. Однако необходимость проведения большого количества воздействий при формировании циркулярной абляционной линии вокруг ЛВ, а также владения большим набором навыков для манипулирования катетером требует длительный период обучения от оператора.

Кардинально новым подходом интервенционного лечения ФП стало появление методики криобаллонной аблации, основным принципом которой является формирование циркулярной линии вокруг ЛВ путем однократного воздействия, именуемой в иностранной литературе как “single shot”. Вышеописанный принцип является безусловным преимуществом данной технологии по сравнению с РЧА, т.к. значительно облегчает достижение изоляции ЛВ. Однако недостатком данной методики являются сложности, возникающие при наличии анатомических особенностей ЛП и ЛВ, связанные с ограниченной маневренностью криобаллонных катетеров. Но технологическое совершенствование криобаллонной аблации и появление криобаллонов второго поколения позволили частично нивелировать этот недостаток.

Для получения объективного понимания, какая из методик может быть более предпочтительной для лечения пациентов с персистирующей формой ФП, мы провели данное исследование, в основе которого сравнение двух наиболее распространенных методов изоляции ЛВ. Патофизиология персистирующей формы ФП и стратегия аблации пока остаются неясными, поэтому получение стойкой и долгосрочной изоляции ЛВ может являться критерием эффективности лечения ФП. И для достижения этих целей криоаблация баллоном второй генерации может являться хорошей альтернативой РЧА.

В наше исследование было включено 70 пациентов с персистирующей формой ФП, подтвержденной документально на основании данных ЭКГ и ХМЭКГ, с выраженной симптоматикой и неэффективной предшествующей медикаментозной терапией. Пациенты были рандомизированы на две группы: радиочастотной (35 пациентов) и криобаллонной (35 пациентов) изоляции ЛВ. В

качестве инструментов были использованы только радиочастотные катетеры с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллоны второй генерации. Предоперационная подготовка включала в себя проведение ХМЭКГ, ЭХОКГ, МСКТ ЛП И ЛВ, оценку тиреоидной функции щитовидной железы. Длительность наблюдения составила 12 месяцев с плановым контролем каждые три месяца. Также перед аблацией и через 12 месяцев после была выполнена оценка критериев качества жизни на основе опросника AFEQT (AF Effect on QualiTy-of-life).

Основные результаты исследования, которые мы получили:

1) эффективность и безопасность изоляции ЛВ радиочастотным катетером с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллоном второй генерации у пациентов с персистирующей формой ФП является сопоставимой;

2) длительность процедуры при криоаблации достоверно меньше, при сопоставимом проценте достижения острой изоляции ЛВ;

3) время рентгеноскопии в группе РЧА достоверно меньше, что связано с развитием навигационных систем 3D-картирования и аблационных катетеров.

4) при проведении повторной изоляции ЛВ нами было выявлено, что в группе криоаблации количество вен и участков, в которых произошла реконнекция ЛВ, было меньше, а сами изоляционные линии были более равномерными;

5) РЧА и криоаблация достоверно улучшают все показатели качества жизни пациентов с персистирующей формой ФП на основании данных шкалы AFEQT.

Опираясь на дизайн исследования, для решения первой задачи исследования была проведена оценка свободы от фибрилляции предсердий/трепетания предсердий/предсердной тахикардии в двух группах пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периодах (до 12 месяцев). В нашем исследовании результаты эффективности обеих методик были сопоставимы. По истечении 12-месячного периода наблюдения синусовый ритм без применения антиаритмических препаратов сохранялся у 24 (68,6%) пациентов в группе РЧА и у 25 (71,4%) пациентов в группе криоаблации ( $p=0.74$ ). Эти данные соответствуют

результатам исследования «FIRE and ICE», которое является крупнейшим рандомизированным исследованием, опубликованным на сегодняшний день. Эффективность методик в этом исследовании, аналогично нашей работе, была сопоставима: частота развития рецидивов составила 35,9% в группе РЧА и 34,6% в группе криоаблации.

Нами также было рассмотрено и проанализировано большое количество менее крупных исследований, посвященных сравнению эффективности РЧА и КБА. Одним из таких исследований является работа, опубликованная Straube et al. [100]. Исследование было проспективным, международным, многоцентровым с общим количеством пациентов, равным 373 (в группе РЧА – 180 пациентов, в группе криоаблации – 193). Авторы проводили сравнительную оценку эффективности РЧА и криобаллонной аблации пациентов с пароксизмальной формой ФП. В результате проведенного анализа они получили следующие результаты: свобода от ФП/предсердной тахикардии в отдаленном послеоперационном периоде в группе РЧА составила 61%, в группе криоаблации – 71% ( $p=0,11$ ). Частота регоспитализаций и кардиоверсий была выше в группе РЧА без достоверной разницы. На основании этих данных можно предположить, что криоаблации является потенциально более предпочтительной методикой, чем РЧА. Однако авторы исследования предполагают, что такая разница в эффективности могла быть связана с неоднородностью базовых характеристик между пациентами исследуемых групп. Так, в группе РЧА средний возраст пациентов был достоверно выше (65 лет против 61,  $p < 0,01$ ), а суммарное количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score было достоверно выше. Тем не менее, если говорить языком статистики, то результаты данного исследования аналогичны нашему, и нет достоверной разницы в долгосрочной эффективности РЧА и криобаллонной аблации.

Особый интерес вызвало исследование, основанное на «германском регистре аблации». Группа авторов во главе с M. Schmidt et al. провели ретроспективный анализ и сравнение результатов РЧА и криоаблации при пароксизмальной форме ФП, проведенных в 55 центрах на территории Германии

с общим количеством пациентов, равным 2306 [95]. По их данным частота рецидивов за 12-месячный период наблюдения в группе РЧА составила 45,8%, в группе криоаблации – 45,4%. То есть результаты эффективности обеих методик были практически одинаковыми.

Также А. Aryana et al. провели метаанализ результатов РЧА и криобаллонной аблации большого количества центров, где в исследование было включено более 1000 пациентов [7]. По их данным, однолетняя свобода от фибрилляции предсердий после однократной процедуры была достоверно больше после криоаблации в сравнении с РЧА (76,6% против 60,4%).

Однако вышеописанные исследования имеют несколько существенных отличий от нашей работы:

- 1) пациенты в большинстве работ имели пароксизмальную форму ФП;
- 2) в качестве инструментов аблации были использованы, кроме «контакт-чувствительных» радиочастотных катетеров и баллонов второй генерации, обычные орошаемые катетеры и баллоны первой генерации. При этом исследований, посвященных сравнению эффективности криобаллона второй генерации и радиочастотного «контакт-чувствительного» катетера в лечении персистирующей формы ФП, не велико. В большинстве своем это связано с тем, что с момента появления технологии криоаблации ее активно использовали в подавляющем большинстве случаев в лечении пароксизмальной формы ФП. Тем не менее в настоящее время идет активное исследование результатов криоаблации у пациентов с персистирующей формой ФП. Одним из таких опубликованных исследований является работа Е. Аккауа et al. [3]. В исследование было включено 111 пациентов в группе РЧА и 111 пациентов в группе криоаблации. Авторы данного исследования, помимо стандартной изоляции ЛВ, провели половине пациентов из каждой группы дополнительную линию по крыше. Свобода от ФП/ПТ в группе РЧА составила 57,7%, в группе КРИО – 71,2%. При детальном анализе результатов было выяснено, что такая разница была связана с большим количеством левопредсердных тахиаритмий в группе РЧА после дополнительной линии по крыше. А свобода от ФП/ПТ в подгруппах РЧА и криоаблации без

дополнительной линии по крыше составила 67,7% против 65,1% соответственно. Таким образом, авторы получили противоречивые результаты относительно пользы дополнительной линии по крыше у пациентов с персистирующей формой ФП. Тем не менее эффективность обеих методик при изоляции ЛВ без дополнительных линий была сопоставимой, как и в нашем исследовании, а процент их эффективности был близок к нашим результатам. Однако данное исследование было когортным, а не рандомизированным, как в нашем случае. Также авторы данного исследования в качестве аблационного электрода, кроме «контакт-чувствительных» электродов, использовали простые орошаемые электроды.

Схожее по дизайну исследование было проведено М. Yokokawa et al. [119]. Авторы проанализировали результаты аблации 167 пациентов с персистирующей ФП. Пациенты были распределены на две группы. Первой группе (n = 90) была выполнена криобаллонная изоляция ЛВ баллоном второй генерации, второй (n = 77) – радиочастотная изоляция ЛВ + изоляция задней стенки ЛП «контакт-чувствительным» катетером. Стоит отметить, что 30% пациентов первой группы подверглись дополнительной аблационной линии по крыше. За период наблюдения  $21 \pm 10$  месяцев свобода от предсердных аритмий без приема антиаритмических препаратов в группе криоаблации составила 41%, в группе РЧА – 51%. При этом однолетняя свобода колебалась в районе 60% в группе криоаблации и 68% в группе РЧА [119]. То есть результаты исследования незначительно отличаются от наших данных и данных Е. Аккава et al. При этом опять же возникает вопрос о целесообразности дополнительных вмешательств на ЛП, помимо изоляции ЛВ, учитывая, что значительного улучшения эффективности лечения они не дали.

При анализе большого количества литературы мы пришли к выводу, что основная масса работ, посвященных сравнительной оценке эффективности криобаллонной аблации баллоном второй генерации и РЧА радиочастотным катетером с датчиком давления «катетер-ткань», выполнена в преобладающем большинстве случаев с участием пациентов с пароксизмальной формой ФП. Что

касается персистирующей формы, то тут чаще встречаются публикации, проводящие сравнительную оценку баллонов второй генерации с первой, а катетеров с сенсорным датчиком с обычными орошаемыми катетерами, либо исследования, проводящие оценку эффективности каждой из методик в отдельности.

Мы решили рассмотреть некоторые из этих исследований и сопоставить с полученными нами результатами.

Так, однолетняя свобода от предсердных тахикардий после ИЛВ с применением КБ второго поколения для лечения персистирующей формы ФП, по данным многочисленных исследований, составляет 60–69% [63, 68, 117].

К примеру, В. Koektuerk et al. в своей работе продемонстрировали результаты эффективности криобаллона второй генерации при лечении пациентов с персистирующей формой ФП. Исследование включило в себя 100 пациентов, длительность наблюдения составила 12 месяцев. Процент свободы от ФП/предсердных тахикардий был равен 67% [57].

Также в одном из последних систематических обзоров по криобаллонной абляции персистирующей формы ФП КБ второго поколения, включавшим 11 исследований с периодом наблюдения 16,7 + 3 месяца, эффективность процедуры составила 68,9% [80].

Что касается исследований, проводивших оценку эффективности абляции персистирующей формы ФП с контролем СК, то среди опубликованных работ результаты также находятся в пределах 60–70%.

Так, А. Hussein et al. провели крупное одноцентровое исследование с целью сравнения эффективности РЧА изоляции ЛВ со стратегией контроля СК и без. В исследование было включено 174 пациента с персистирующей формой ФП. Период наблюдения составил 12 месяцев. Рецидив предсердной аритмии был верифицирован в группе с контролем СК только в 27,6% случаев, тогда как в группе без контроля СК он составил 46,4% [44]. В другом исследовании однолетняя свобода от предсердных тахикардий у пациентов с персистирующей формой ФП в группе контроля СК составила 60% [26].

Данные вышеописанных исследований, оценивающих эффективность криобаллонов второй генерации и радиочастотных «контакт-чувствительных» катетеров относительно пациентов с персистирующей формой ФП, близки к нашим данным и не противоречат им.

Следующей задачей, которую мы перед собой поставили, было проведение сравнительной оценки интраоперационных характеристик операций между двумя группами: процент достигнутой острой изоляции ЛВ, общая длительность операции, длительность левопредсердного этапа и время флюороскопии, необходимость проведения дополнительной аблации, количество восстановлений синусового ритма после изоляции ЛВ без ЭИТ.

Согласно интраоперационным данным была получена достоверная разница между двумя группами в общей продолжительности процедуры, а также в длительности левопредсердного этапа и времени флюороскопии.

Так, общая продолжительность оперативного вмешательства ( $93,4 \pm 7,3$  против  $125,3 \pm 6,8$ ,  $p < 0,001$ ), а также длительность процедуры после транссептальной пункции ( $73,9 \pm 6,2$  против  $103,3 \pm 6,3$ ,  $p < 0,001$ ) была достоверно ниже в группе криоаблации. Времени рентгеноскопии было значительно больше в группе криоаблации, чем в группе РЧА ( $13,57 \pm 0,87$  против  $5,06 \pm 0,45$ ,  $p < 0,001$ ).

В исследовании «FIRE and ICE» общая длительность процедуры (ОДП) и длительность работы в ЛП, так же как и в нашей работе, была короче при проведении криоаблации в сравнении с РЧА. Однако в нашей работе для достижения изоляции ЛВ потребовалось меньшее время, чем в вышеописанном исследовании. Так, в «FIRE and ICE» ОДП при РЧА составило 141 мин. (против 125 мин. в нашем исследовании), длительность работы в ЛП – 109 мин. (против 103 мин.), а при КБА ОДП было равно 124 мин. (против 93) и длительность работы в ЛП – 92 мин. (против 74 мин.). Время рентгеноскопии в «FIRE and ICE» было меньше при выполнении РЧА в сравнении с КБА. При этом если сопоставить с нашими результатами, то оно окажется практически в два раза больше для каждой из методик (РЧА: 16 мин. против 5; КБА: 21.7 мин. против 13.5). Такая разница в длительности процедуры и времени рентгеноскопии, по

нашему мнению, связана с тем, что в исследовании «FIRE and ICE» в качестве криобаллона использовались оба поколения баллонов, а радиочастотные катетеры, кроме катетеров с датчиком давления, были представлены также обычными орошаемыми катетерами. Также в дизайне исследования «FIRE and ICE» после успешной криобаллонной изоляции ЛВ рекомендовалось провести бонусное воздействие. В большинстве других исследований длительность процедуры также выше в группе РЧА, а время рентгеноскопии меньше в группе криоабляции [24, 118].

Однако имеются публикации, где авторам удалось существенно снизить время рентгеноскопии за счет применения для контроля окклюзии ЛВ внутрисердечного ЭХОКГ или путем измерения давления на кончике баллона во время окклюзии ЛВ [20, 91]. Таким образом, применения дополнительных технических приемов может нивелировать один из относительных недостатков криотехнологии, как необходимость контроля окклюзии ЛВ с помощью рентгена.

В нашей работе мы также уделили внимание тому, как часто удавалось достичь острой изоляции ЛВ у пациентов каждой из методик. Острая изоляция ЛВ в группе РЧА была достигнута у 100% пациентов, поскольку все ЛВ были успешно электрически изолированы. Учитывая, что РЧА было выполнено в условиях высокоточной системы навигации, а в качестве инструментов абляции были использованы «контакт-чувствительные» катетеры, такой процент острой изоляции ЛВ не является удивительным. Большой интерес представлял для нас процент острой изоляции ЛВ в группе криоабляции, т.к. в связи с особенностью маневрирования криобаллоном могли возникнуть сложности при позиционировании в ПНЛВ, или же если имелись анатомические особенности ЛП и ЛВ. Однако в нашем исследовании проблемы с позиционированием баллона возникали редко, и только у троих пациентов не удалось изолировать правую нижнюю ЛВ. То есть достоверной разницы в этом показателе мы также не получили.

Также интересные результаты были получены нами при проведении повторной абляции. В группе РЧА среднее количество рецидивировавших вен на

одного пациента было выше, чем в группе криоабляции, однако статистически значимой разницы по данному показателю нами получено не было. Но при проведении сравнительного анализа двух групп на предмет однородности рубцовых изменений в проекции изоляционных линий после проведенных первичных вмешательств мы выявили, что в группе криоабляции зон с восстановленным проведением меньше, а задняя стенка ЛП в большинстве случаев имеет выраженные рубцовые изменения. Текущая тенденция была отмечена также и в большинстве других опубликованных исследований и, вероятно, является следствием однократного воздействия на миокард всего антрума ЛВ при проведении криоабляции [20, 119].

В соответствии с третьей задачей мы проанализировали частоту и спектр осложнений, возникших в каждой из групп пациентов. Достоверной разницы в профиле безопасности между двумя методиками получено не было. В данном исследовании не регистрировались осложнения, которые могут потенциально привести к жизнеугрожающим состояниям. К примеру, такие осложнения, как гемоперикард, нарушение мозгового кровообращения, не наблюдались ни у одного из пациентов, включенных в исследование. В большей степени это связано со строгим соблюдением протокола безопасности при проведении всех процедур, а также большим опытом операторов, выполнявших изоляцию ЛВ.

В настоящей работе интраоперационный парез диафрагмального нерва был зарегистрирован только у одного пациента (2,86%) в группе криоабляции, с дальнейшим восстановлением его функции через 1 неделю. Эти данные соответствуют результатам большинства исследований [24, 69, 119].

Для решения четвертой задачи мы провели оценку динамики качества жизни пациентов в обеих группах с помощью шкалы AFEQT до операции и спустя 12 месяцев. Была получена достоверная положительная динамика всех показателей качества жизни пациентов в обеих группах, что совпадает с результатами исследования «FIRE and ICE», где была выявлена положительная динамика психического и физического компонентов здоровья после выполнения абляции. Однако стоит отметить, что в качестве опросника в исследовании «FIRE

and ICE» был использован опросник SF-12. Также мы постарались проанализировать исследования, в которых аналогично нашему был использован опросник AFEQT. Одним из таких опубликованных исследований является работа Chichkova et al. [20]. Авторы исследования выявили выраженную достоверную положительную динамику всех изучаемых параметров после криоабляции, включая удовлетворенность и обеспокоенность лечением, что совпадает с нашими результатами.

### **Резюме**

Таким образом, в настоящем исследовании была изучена долгосрочная эффективность и безопасность изоляции легочных вен катетером с датчиком давления «катетер-ткань» и криобаллоном второго поколения у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, кроме того, была изучена динамика качества жизни после обеих методик с применением специфичного к ФП опросника AFEQT. И результаты нашего исследования показывают, что криоабляция баллоном второй генерации в настоящее время может рассматриваться в качестве альтернативы РЧА в лечении пациентов с персистирующей формой ФП.

### **Ограничения исследования**

Безусловно, настоящее исследование имеет ряд ключевых ограничений. Первое – это небольшой объем выборки пациентов, что может повлиять на достоверность конечных результатов. Второе – пациентам не были имплантированы постоянные петлевые регистраторы для верификации бессимптомных пароксизмов предсердных тахиаритмий, что в конечном итоге также может повлиять на оценку конечных результатов исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Общая длительность процедуры и левопредсердного этапа достоверно меньше, а время флюороскопии достоверно больше при использовании криобаллона второй генерации в сравнении с радиочастотным катетером с датчиком давления «катетер-ткань». Процент достижения острой изоляции ЛВ у обеих методик является сопоставимым.

2. Уровень безопасности технологии криобаллонной аблации криобаллоном второй генерации и радиочастотной аблации с использованием катетера с датчиком давления «катетер-ткань» после проведения первичной катетерной изоляции ЛВ у пациентов с персистирующей формой ФП является равнозначным.

3. Долгосрочная эффективность изоляции ЛВ с использованием криобаллона второй генерации и радиочастотного катетера с датчиком давления «катетер-ткань» у пациентов с персистирующей формой ФП является сопоставимой.

4. Проведение криобаллонной и радиочастотной изоляции ЛВ в лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий сопровождается выраженным улучшением всех критериев качества жизни по данным опросника AFEQT.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая результаты данного исследования, целесообразно рассмотреть криоабляцию с использованием криобаллона второй генерации методом выбора для проведения первичной изоляции легочных вен у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий наряду с радиочастотной аблацией.

2. С целью оптимизации лечения пациентов с персистирующей формой ФП, с наличием в анамнезе других предсердных тахиаритмий, в качестве выбора метода аблации предпочтительнее рассмотреть РЧА в сравнении с криоаблацией, в связи с отсутствием необходимости замены либо использования дополнительного аблационного электрода для одномоментного лечения предсердных тахиаритмий.

3. Длительность ФП в анамнезе более 5 лет является достоверным предиктором рецидива ФП для обеих методик, и поэтому целесообразно рассмотреть для данной категории пациентов более длительный прием медикаментозной терапии по истечении «слепого» периода.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ААТ – антиаритмическая терапия
- БАК – биохимический анализ крови
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛВ – изоляция легочных вен
- ИМТ – индекс массы тела
- КА – катетерная аблация
- КБ – криобаллон
- КБА – криобаллонная аблация
- КДО – конечный диастолический объем
- КФЭ – комплексные фракционированные электрограммы
- ЛВ – легочные вены
- ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена
- ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена
- ЛП – левое предсердие
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МНО – международное нормализованное отношение
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи
- ПВЛВ – правая верхняя легочная вена
- ПДН – паралич диафрагмального нерва
- ПНЛВ – правая нижняя легочная вена
- РЧА – радиочастотная аблация
- СД – сахарный диабет
- СК – сила контакта
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СН – сердечная недостаточность

СрДЛА – среднее давление в легочной артерии

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТП – трепетание предсердий

ФВ – фракция выброса

ФИРМ – фокальное импульсное и роторное картирование

ФП – фибрилляция предсердий

ХМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ

ЭИТ – электроимпульсная терапия

ЭКГ – электрокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. 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 [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96 (8) – P. 2612-2616.
2. Aboaf, A.P. Paroxysmal atrial fibrillation: a common but neglected entity / A.P. Aboaf, P.S. Wolff // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol.156 (4) – P. 362-367.
3. Akkaya, E. Ice or fire? Comparison of second-generation cryoballoon ablation and radiofrequency ablation in patients with symptomatic persistent atrial fibrillation and an enlarged left atrium / E. Akkaya, A. Berkowitsch, S. Zaltsberg [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2018. – Vol. 29 (3). – P. 375-384.
4. Albåge, A. Swedish Arrhythmia Surgery Group. Long-term follow-up of cardiac rhythm in 320 patients after the Cox- Maze III procedure for atrial Fibrillation / A. Albåge, B. Johansson, G. Kenneback [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2016. – Vol. 101 (4). – P. 1443-1449.
5. Andrade, J.G. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies / J.G. Andrade, P. Khairy, P.G. Guerra [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2011. – Vol. 8 (9). – P. 1444-1451.
6. Andrew, N.E. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? / N.E. Andrew, A.G. Thrift, D.A. Cadilhac // *Neuroepidemiology.* – 2013. – Vol. 40 (4). – P. 227–239.
7. Aryana, A. Acute and long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-Irrigated radiofrequency: a multicenter experience / A. Aryana, S.M. Singh, M. Kowalski [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 26 (8). – P. 832-839.
8. Aryana, A. Pulmonary vein reconnection following catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: results of a multicenter analysis / A. Aryana, S.M. Singh, G. Mugnai [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 47 (3). – P. 341-348.

9. Bertaglia, E. 12-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation. A prospective multicenter, randomized study / E. Bertaglia, G. Senatore, L. De Michieli, A. De Simone [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14 (4). – P. 486-492.
10. Buiatti, A. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies / A. Buiatti, G. von Olshausen, P. Barthel [et al.] // *Europace*. – 2017. – Vol. 19 (3). – P. 378-384.
11. Calkins, H. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses / H. Calkins, M.R. Reynolds, P. Spector [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2009. – Vol. 2 (4). – P. 349-361.
12. Calkins, H. 2012 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / H. Calkins, K.H. Kuck, R. Cappato [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9 (4). – P. 632-696.
13. 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 [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14 (10). – P. 275–444.
14. Calo, L. Tachycardia-induced cardiomyopathy: Mechanisms of heart failure and clinical implications / L. Calo, E. De Ruvo, A. Sette [et al.] // *J Cardiovasc Med*. – 2007. – Vol. 8 (3). – P. 138-143.
15. Cappato, R. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation / R. Cappato, H. Calkins, S.A. Chen [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2010. – Vol. 3 (1). – P. 32-38.
16. 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 [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2007. – Vol. 18 (4). – P. 387–391.
17. Chen, C. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials / C. Chen, X. Zhou, M. Zhu [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2018. – Vol. 52 (1). – P. 9-18.

18. Chen, S. Practical techniques in cryoballoon ablation: how to isolate inferior pulmonary veins / S. Chen, B. Schmidt, S. Bordignon [et al.] // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 11-17.

19. Chiang, C.E. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry / C. E. Chiang, L. Naditch-Brule, J. Murin [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5 (4). – P. 632–639.

20. Chichkova, T.Y. Clinical success of cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation / T.Y. Chichkova, S.E. Mamchur, E.A. Khomenko // *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* – 2018. – Vol. 7 (4S). – P. 6-14.

21. Chierchia, G.B. Initial experience of three-minute freeze cycles using the second-generation cryoballoon ablation: acute and short-term procedural outcomes / G.B. Chierchia, G. Di Giovanni, J. Sieira-Moret [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 39 (2). – P. 145-151.

22. Chun, K. R. The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study / K.R. Chun, B. Schmidt, A. Metzner [et al.] // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (6). – P. 699-709.

23. Chun, K. R. Two versus one repeat freeze-thaw cycle(s) after cryoballoon pulmonary vein isolation: the alster extra pilot study / K.R. Chun, A. Furnkranz, I. Koster [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 23 (8). – P. 814-819.

24. Ciconte, G. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: one-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon / G. Ciconte, L. Ottaviano, C. de Asmundis [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol.12 (1). – P. 60–66.

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 [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30 (4). – P. 1039-1045.

26. Conti, S. Contact force sensing for ablation of persistent atrial fibrillation: a randomized, multicenter trial / S. Conti, R. Weerasooriya, P. Novak [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2018. – Vol. 15 (2). – P. 201-208.
27. Cox, J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure / J. L. Cox, R.B. Schuessler, H.J. D'Agostino Jr. [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1991. – Vol. 101(4). – P. 569-583.
28. Crandall, M.A. Contemporary management of atrial fibrillation: update on anticoagulation and invasive management strategies / M.A. Crandall, D.J. Bradley, D.L. Packer [et al.] // *Mayo Clin Proc*. – 2009. – 84 (7). – P. 643-662.
29. Curnis, A. Efficacy of second-generation cryoballoon ablation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients / A. Curnis, F. Salghetti, M. Cerini [et al.] // *Journal of Cardiovascular Medicine*. – 2017. – Vol. 18 (9). – P. 655-662.
30. Disertori, M. Clinical predictors of atrial fibrillation recurrence in the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF) trial / M. Disertori, F. Lombardi, S. Barlera [et al.] // *Electrophysiology*. – 2010. – Vol. 159 (5). – P. 857-863.
31. Dries, D. L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials / D.L. Dries, D.V. Exner, B.J. Gersh [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. – Vol. 32. – P. 695-703.
32. Furnkranz, A. Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the "single big cryoballoon" technique / A. Furnkranz, , K.R. Chun, D. Nuyens [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7 (2). – P. 184-190.
33. Furnkranz, A. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon / A. Furnkranz, S. Bordignon, B. Schmidt [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2013. – Vol. 24 (5). – P. 492-497
34. Furnkranz, A. Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second generation cryoballoon pulmonary vein isolation / A. Furnkranz, S. Bordignon, B. Schmidt [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2013. – Vol. 10 (6). – P. 789-793.

35. Furnkranz, A. Incidence and characteristics of phrenic nerve palsy following pulmonary vein isolation with the second-generation as compared with the first-generation cryoballoon in 360 consecutive patients / Furnkranz, S. Bordignon, B. Schmidt [et al.] // *Europace*. – 2015. – Vol. 17 (4). – P. 574-578.

36. 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 [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48 (4). – P. 854-906.

37. Haissaguerre, M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haissaguerre, P. Jais, D.C. Shah [et al.] // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 339 (10). – P. 659-666.

38. Haissaguerre, M. Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: a feasibility report / M. Haissaguerre, M. Hocini, A.J. Shah [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2013. – Vol. 24 (6). – P. 711–717.

39. Haissaguerre, M. Driver domains in persistent atrial fibrillation / M. Haissaguerre, M. Hocini, A. Denis [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130 (7). – P. 530–538.

40. Han, S.W. Does the amount of atrial mass reduction improve clinical outcomes after radiofrequency catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation? Comparison between linear ablation and defragmentation / S.W. Han, S.Y. Shin, S.I. Im [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2014. – Vol. 171 (1). – P. 37–43.

41. Hobbs, F.D. A randomised controlled trial and cost effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study / F.D.

Hobbs, D. A. Fitzmaurice, J. Mant [et al.] // Health Technol Assess. – 2005. –Vol. 9 (40). – P. 1–74

42. Huffman M.D. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery / M.D. Huffman, K.N. Karmali, M.A. Berendsen [et al.] // JAMA Cardiol. – 2017. – Vol. 2 (3). P. 334-335.

43. Hunter, R.J. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation / R.J. Hunter, V. Baker, M.C. Finlay [et al.] // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2015. – Vol. 26 (12). P.1307-1314.

44. Hussein, A. A. Persistent atrial fibrillation ablation with or without contact force sensing / A.A. Hussein, A.F. Barakat, W. I. Saliba [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2017. – Vol. 28 (5). – P. 483–488.

45. Jaïs, P. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study / P. Jaïs, B. Cauchemez, L. Macle [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118 (24). – P. 2498-2505.

46. January, C.T. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January, L.S. Wann, J.S. Alpert [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64 (21). – P. 2305-2307

47. Jarman, J.W.E. Relationship between contact force sensing technology and medium-term outcome of atrial fibrillation ablation: a multicenter study of 600 patients / J.W. E. Jarman, S. Panikker, M. Das [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2015. – Vol. 26 (4). – P. 378–384.

48. 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 [et al.] // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11 (6). – P. 969–976.

49. Jourda, F. Contact-force guided radiofrequency vs. second-generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation-a prospective evaluation / F. Jourda, R. Providencia, E. Marijon [et al.] // *Europace*. – 2015. – Vol. 17 (2). – 225-231.

50. Kakkar, A. K. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry [Electronic resource] / A.K. Kakkar, I. Mueller, J. P. Bassand [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (5). – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0063479>.

51. Kannel, W.B. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates / W.B. Kannel, P.A. Wolf, E.J. Benjamin [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1998. – Vol. 82 (8A). – P. 2-9.

52. Kautzner, J. EFFICASII: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation / J. Kautzner, P. Neuzil, H. Lambert [et al.] // *Europace*. -2015. – Vol. 17 (8). – P. 1229-1235.

53. Kawasaki, R. Atrioesophageal fistula complicating cryoballoon pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation / R. Kawasaki, A. Gauri, D. Elmouchi [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2014. – Vol. 25 (7). – P. 787-792.

54. Kearney, K. A systematic review of surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation / K. Kearney, R. Stephenson, K. Phan [et al.] // *Ann Cardiothorac Surg*. – 2014. – Vol. 3 (1). – P. 15-29.

55. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2893-2962.

56. Knecht, S. Multicentre evaluation of non-invasive biatrial mapping for persistent atrial fibrillation ablation: the AFACART study / S. Knecht, M. Sohal, I. Deisenhofer [et al.] // *Europace*. – 2017 – Vol. 19 (8). – P. 1302-1309.

57. Koektuerk, B. Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation: one year outcome using second generation

cryoballoon / B. Koektuerk, H. Yorgun, O. Hengeoerz [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 8 (5). – P. 1073–1079.

58. Kourliouros, A. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation / A. Kourliouros, I. Savelieva, A. Kiotsekoglou [et al.] // *Am Heart J.* – 2009. – Vol. 157 (2). – P. 243–252.

59. Kuck, K. H. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation / K.H. Kuck, J. Brugada, A. Furnkranz [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374 (23). – P. 2235-2245.

60. Kuck, K.H. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial / K.H. Kuck, A. Furnkranz, K. R. Chun [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2858-2865.

61. Kuck, K. H. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial [Electronic resource] / K. H. Kuck, B. A. Hoffmann, S. Ernst [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 9 (1). – Mode of access: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.115.003337?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.115.003337?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed).

62. Lafuente-Lafuente, C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation [Electronic resource] / C. Lafuente-Lafuente, L. Valembois, J.F. Bergmann [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 4. – Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005049.pub4/full>.

63. Lemes, C. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation using the second-generation 28 mm cryoballoon: a retrospective analysis / C. Lemes, E. Wissner, T. Lin [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol.18 (2). – P. 201-205.

64. Lim, H.S. Complexity and distribution of drivers in relation to duration of persistent atrial fibrillation / H. S. Lim, M. Hocini, R. Dubois [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 69 (10). – P. 1257-1269.
65. Lin, H. Role of contact force guided radiofrequency catheter ablation for treatment of atrial fibrillation : a systematic review and meta-analysis / H. Lin, Y.H. Chen, J.W. Hou [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 28 (9). – P. 994-1005.
66. Marini, C. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study / C. Marini, F. De Santis, S. Sacco [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36 (6). – P. 1115–1119.
67. Marijon, E. Real-time contact force sensing for pulmonary vein isolation in the setting of paroxysmal atrial fibrillation: procedural and 1-year results / E. Marijon, S. Fazaa, K. Narayanan [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* – 2014 – Vol. 25 (2). – P. 130–137.
68. Metzner, A. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon / A. Metzner, B. Reissmann, P. Rausch [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7 (2). – P. 288-292
69. Metzner, A. The incidence of phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using the second-generation 28 mm cryoballoon / A. Metzner, P. Rausch, C. Lemes [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 25 (5). – P. 466-470.
70. Mont, L. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study) / L. Mont, F. Bisbal, A. Hernandez-Madrid [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (8). – P. 505-507.
71. Mortada, A. Early Pulmonary Vein Conduction Recovery after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation / A. Mortada, S. Khaled, S. Wafa [et al.] // *J Atr Fibrillation.* – 2017. – Vol. 9 (6). – P. 1586.
72. Mugnai, G. One Year Incidence of Atrial Septal Defect after PV Isolation: A Comparison Between Conventional Radiofrequency and Cryoballoon Ablation / G. Mugnai, J. Sieira, G. Ciconte [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 38 (9). – P. 1049-1057.

73. Naito, M. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model / M. Naito, D. David, E.L. Michelson [et al.] // *Am Heart J.* – 1983. – Vol. 106 (2). – P. 284-291.

74. Narayan, S. M. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial / S.M. Narayan, D.E. Krummen, K. Shivkumar [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60 (7). – P. 628-636.

75. Narayan, S. M. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) / S.M. Narayan, T. Baykaner, P. Clopton [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63 (17). – P. 1761-1768.

76. Natale, A. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial / A. Natale, V.Y. Reddy, G. Monir [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64 (7). – P. 647-656.

77. Neuzil, P. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study / P. Neuzil, V.Y. Reddy, J. Kautzner [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 327–333.

78. Nielsen, J. S. Long-term efficacy of catheter ablation as clinical trial fibrillation: 5-year outcome in a randomized first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomized clinical trial / J. C. Nielsen, A. Johannessen, P. Raatikainen [et al.] // *Heart.* – 2017. – Vol. 103 (5) – P. 368-376.

79. Nyong, J. Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation [Electronic resource] / J. Nyong, G. Amit, A. J. Adler [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 11 (11). – Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012088.pub2/full>.

80. Omran, H. Second generation cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation: an updated meta-analysis / H. Omran, K. Gutleben, S. Molatta [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2017. – Vol.107 (2). – P.182-192.

81. Oral, H. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation / H. Oral, C. Scharf, A. Chugh [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108 (19). – P. 2355-2360.

82. Ouyang, F. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmia safter complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique / F. Ouyang, M. Antz, S. Ernst [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111(2). P. 127-135.

83. 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 [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122 (23) – P. 2368-2377.

84. Packer, D. L. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial / D.L. Packer, R.C. Kowal, K.R. Wheelan [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 61 (16). – P. 1713-1723.

85. Packer, D.L. CABANA Investigators. Catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation (CABANA) trial: study rationale and design / D. L. Packer, D. B. Mark, R.A. Robb [et al.] // *Am Heart J*. – 2018. – Vol. 199. – P. 192-199.

86. Pappone, C. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study / C. Pappone, G. Augello, S. Sala [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 48 (11). – P 2340-2347.

87. Parkash, R. Persistent atrial fibrillation: current approach and controversies / R. Parkash, A.Verma, A.S. Tang. // *Curr Opin Cardiol*. – 2010. – Vol. 25 (1). – P.1-7.

88. Perna, F. Assessment of catheter tip contact force resulting in cardiac perforation in swine atria using force sensing technology / F. Perna, E.K. Heist, S.B. Danik [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2011. – Vol. 4 (2). – P. 218-224.

89. Prabhu, S. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: The CAMERA-MRI Study / S. Prabhu, A.J. Taylor, B.T. Costello [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 70 (16). – P. 1949-1961.
90. Proietti, R. Comparative effectiveness of wide antral versus ostial pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis / R. Proietti, P. Santangeli, L. Di Biase [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014. – Vol. 7 (1). – P. 39-45.
91. Raizada, A. Pressure-guided cryoablation of pulmonary veins in atrial fibrillation: A fast and effective strategy / A. Raizada, M. Gedela, K. A. Shaikh [et al.] // *Indian Heart J.* – 2016. – Vol. 69 (2). – P. 223-225.
92. Reddy, V.Y. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study / V.Y. Reddy, D. Shah, J. Kautzner [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2012. – Vol. 9 (11). – P. 1789-1795.
93. Reddy, V.Y. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study / V.Y. Reddy, S.R. Dukkipati, P. Neuzil [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol.132 (10). – P. 907–915.
94. Rizos, T. Paroxysmal atrial fibrillation is more prevalent than persistent atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients / T. Rizos, A.Wagner, E. Jenetzky [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2011. – Vol. 32 (3). – P. 276-282.
95. Schmidt, M. German ablation registry: cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation-one-year outcome data / M. Schmidt, U. Dorwarth, D. Andresen [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2016. – Vol. 13 (4). – P. 836-844.
96. Schoonderwoerd, B.A. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation / B.A. Schoonderwoerd, I.C. Van Gelder, D. J. Van Veldhuisen [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2005. – Vol. 48 (3). – P.153-168.
97. Shah, A. Non-invasive Mapping of Cardiac Arrhythmias / A. Shah, M. Hocini, M. Haissaguerre, P. Jaïs. // *Curr Cardiol Rep.* – 2015. – Vol. 17 (8). – P. 60.

98. Sommer, P. Successful repeat catheter ablation of recurrent longstanding persistent atrial fibrillation with rotor elimination as the procedural endpoint: a case series / P. Sommer, S. Kircher, S. Rolf [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 27 (3). – P. 274-280.

99. Stockigt, F. Atrioesophageal fistula after cryoballoon pulmonary vein isolation / F. Stockigt, J.W. Schrickel, R. Andrie [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 23 (11). – P. 1254-1257.

100. Straube, F. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation / F. Straube, U. Dorwarth, S. Ammar-Busch [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol.18 (3). – P. 368-375.

101. Tamborero, D. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study / D. Tamborero, L. Mont, A. Berruezo [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 2 (1). – P. 35-40.

102. Tan, A.Y. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction / A.Y. Tan, H. Li, S. Wachsmann-Hogiu [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48 (1). – P. 132-143.

103. Thiagalingam, A. Importance of catheter contact force during irrigated radiofrequency ablation: evaluation in a porcine ex vivo model using a force-sensing catheter / A.Thiagalingam, A. D'Avila, L. Foley [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2010. – Vol.21 (7). – P. 806-811.

104. Thomas, S. P. A comparison of open-irrigated and non-irrigated tip catheter ablation for pulmonary vein isolation / S.P.Thomas, G. Aggarwal, A.C. Boyd [et al.] // *Europace.* – 2004. – Vol. 6 (4). – P. 330-335.

105. Tilz, R.R. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy / R.R. Tilz, A. Rillig, A.M. Thum [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60 (19). – P. 1921-1929.

106. Ullah, W. Comparison of robotic and manual persistent AF ablation using catheter contact force sensing: an international multicenter registry study / W. Ullah,

R.J. Hunter, S. Haldar [et al.] // Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2014. – Vol. 37 (11). – P. 1427–1435.

107. Van Den Berg, M. P. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies / M.P. Van Den Berg, A.E. Tuinenburg, H.J.G.M. Crijns [et al.] // Heart. – 1997. – Vol.77 (4). – P. 309-313.

108. 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 [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112 (5). – P. 627-635.

109. Verma, A. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation / A.Verma, L. Macle, P. Sanders. // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373 (9). – P. 878-879.

110. Vogler, J. Pulmonary vein isolation versus defragmentation: the CHASE-AF Clinical Trial / J. Vogler, S. Willems, A. Sultan [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2015. – Vol. 66 (24). – P. 2743-2752.

111. Vogt, J. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients / J. Vogt, J. Heintze, K.J. Gutleben [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 61 (16). – P. 1707-1712.

112. Vroomen, M. Hybrid ablation for atrial fibrillation: a systematic review / M.Vroomen, L. Pison // J Interv Card Electrophysiol. – 2016. – Vol. 47 (3). – P. 265-274.

113. Wanahita, N. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis / N. Wanahita, F.H. Messerli, S. Bangalore [et al.] // Am Heart J. – 2008. – Vol. 155 (2). – P. 310-315.

114. Wilber, D.J. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial / D.J. Wilber, C. Pappone, P. Neuzil [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 303 (4). – P. 333-340.

115. Wolf, R.K. Videoassisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation / R.K.Wolf, E.W. Schneeberger, R. Osterday [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2005. – Vol. 130 (3). – P. 797-802.

116. Wynn, G.J. Biatrial linear ablation in sustained nonpermanent AF: results of the substrate modification with ablation and antiarrhythmic drugs in nonpermanent atrial fibrillation (SMAN-PAF) trial / G.J. Wynn, S. Panikker, M. Morgan [et al.] // Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13 (2). – P. 399-406.

117. Yalin, K. Safety and efficacy of persistent atrial fibrillation ablation using the second-generation cryoballoon / K.Yalin, A. Abdin, E. Lyan [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2018. – Vol. 107 (7). – P. 570-577.

118. Yokokawa, M. Ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a second-generation cryoballoon catheter or contact-force sensing radiofrequency ablation catheter: a comparison of costs and long-term clinical outcomes / M.Yokokawa, A. Chugh, R. Latchamsetty [et al.] // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2018. – Vol. 29 (2). – P. 284-290.

119. Yokokawa, M. Cryoballoon Antral Pulmonary Vein Isolation vs. Force-Sensing Radiofrequency Catheter Ablation for Pulmonary Vein and Posterior Left Atrial Isolation in Patients with Persistent Atrial Fibrillation / M. Yokokawa, A. Chugh, R. Latchamsetty [et al.] // Heart Rhythm. – 2018. – Vol. 15 (12). – P. 1835-1841.

120. Zoni-Berisso, M. Epidemiology of atrialfibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza [et al.] // Clin Epidemiol. – 2014. –№ 6. – P. 213-220.