

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ХИРУРГИИ ИМ. А.В. ВИШНЕВСКОГО»

На правах рукописи

**Кузнецов Никита Михайлович**

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРИОБАЛЛОННОЙ И  
КОМБИНИРОВАННОЙ МЕТОДИК ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У  
ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ  
ПРЕДСЕРДИЙ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия  
(медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Артюхина Елена Александровна

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология и патогенез фибрилляции предсердий .....	13
1.2 Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий .....	19
1.3 Катетерное лечение фибрилляции предсердий .....	22
1.3.1 Методы катетерной аблации фибрилляции предсердий.....	22
1.3.2 Осложнения катетерной аблации .....	31
1.3.3 Эффективность катетерной аблации фибрилляции предсердий .....	34
1.3.4 Сравнение радиочастотной и криобаллонной изоляции легочных вен	38
1.3.5 Комбинированная методика изоляции легочных вен с одновременным использованием криобаллонной и радиочастотной аблации.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	45
2.1 Дизайн исследования .....	45
2.2 Клиническая характеристика пациентов .....	48
2.3 Методы исследования.....	50
2.4 Техника операции изоляции легочных вен .....	54
2.5 Статистическая обработка данных.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	61
3.1 Оценка анатомии левого предсердия и легочных вен на основании мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием .....	61
3.2 Интраоперационные результаты .....	65
3.2.1 Процедура криобаллонной изоляции легочных вен .....	65
3.2.2 Оценка остаточной активности после криобаллонной изоляции легочных вен с применением катетера Lasso.....	71
3.2.3 Общие характеристики операции.....	78
3.3 Госпитальные результаты .....	80
3.4 Отдаленные результаты.....	82
3.5 Факторы риска рецидива ФП.....	85

3.6 Влияние остаточной активности на эффективность лечения.....	95
3.7 Результаты повторных операций.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	105
ВЫВОДЫ .....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность**

Фибрилляцию предсердий (ФП) можно по-настоящему назвать современной эпидемией, так как количество больных с этим заболеванием насчитывает как минимум 33 миллиона человек по всему миру [44]. Ситуация осложняется также тем, что заболеваемость данной аритмией увеличивается вдвое с каждой декадой жизни [129]. В то же время, вместе с улучшением качества оказываемой медицинской помощи отмечается увеличение длительности жизни населения. Таким образом, доля людей, наиболее подверженная возникновению ФП, прогрессивно увеличивается [49].

Одним из самых грозных осложнений ФП является тромбоэмболия в церебральное сосудистое русло и развитие ишемического инсульта. Также, зачастую, происходит системная эмболия, однако она развивается намного реже [122]. Известно, что ФП является одним из главных факторов риска в развитии сердечной недостаточности, как с сохранной, так и со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка [36]. Также последствием ФП может служить развитие деменции, причем как у пациентов с инсультом в анамнезе, так и без него. Не стоит забывать, что быстрые нерегулярные сокращения сердца ухудшают гемодинамику у многих пациентов с ФП, что влияет на их функциональный статус и, как следствие, на качество жизни.

Что касается патогенеза ФП, здесь стоит отметить три основных звена: триггеры запуска, факторы поддержания и модулирующие факторы [8]. В связи с этим, была предложена методика электрического разъединения предсердий на небольшие участки, которые не позволят поддерживать хаотическую активность в предсердиях. Классический вариант данной операции называется «Лабиринт 3», который предполагает прямой доступ к сердцу через стернотомию и нанесение изоляционных линий при помощи техники «cut and sew» [50]. Важно, что прямой доступ позволяет ампутировать ушко левого предсердия, практически полностью снижая риск развития тромбообразования. Однако с целью уменьшения травматичности и ускорения процедуры была

разработана операция «Лабиринт 5», которая предполагает нанесение изоляционных линий с помощью торакоскопического доступа [5, 7]. В конце двадцатого века было доказано, что большая часть триггеров ФП расположена в устьях легочных вен (ЛВ) [77]. В связи с этим была предложена катетерная методика изоляции легочных вен (ИЛВ). Для этого изначально стала использоваться радиочастотная абляция (РЧА), которую возможно провести с использованием эндокардиальных электродов через сосудистый доступ. Таким образом, это стало толчком для развития интервенционных малоинвазивных методов лечения ФП. Стоит отметить, что за многие годы электроды для РЧА претерпели ряд модификаций [2]. Также в 2006 году для изоляции ЛВ в клинической практике стал использоваться криобаллонный катетер. Данный инструмент позволяет наносить циркулярное воздействие в антральной части ЛП за одну криоапликацию. Такой подход снижает время операции и флюороскопии. Также криобаллонная абляция (КБА) является технически более простым методом в сравнении с РЧА, при которой линия изоляции формируется за счет последовательно нанесенных точечных воздействий. Тем не менее, крупными исследованиями доказана сопоставимая эффективность обеих методов РЧА и КБА [14,116]. В связи с этим продолжается поиск наиболее оптимальных подходов к изоляции легочных вен (ИЛВ).

### **Степень разработанности темы исследования**

Важность нанесения оптимальных воздействий, способных перманентно поддерживать электрическую изоляцию ЛВ от ЛП, подтверждается множеством статей, в которых прослеживается корреляция возобновления проведения электрического возбуждения из ЛВ в ЛП и рецидивом ФП [139, 157, 187, 217].

В настоящее время методика комбинированной ИЛВ с применением КБА и РЧА описана только с обязательным выполнением как криовоздействий, так и радиочастотных аппликаций в ЛП [93]. При этом сначала выполнялась антральная РЧА ЛВ, а затем КБА. Результаты данной методики позволили продемонстрировать преимущество комбинированного подхода по сравнению с

РЧА и КБА спустя более чем 5 лет. Важным наблюдением на повторных операциях по поводу рецидива ФП стало то, что у пациентов при применении комбинированного метода ИЛВ отмечается значительно меньше областей возобновления проведения возбуждения в ЛВ.

Таким образом, можно сделать вывод, что реконнекция ЛВ и ЛП после процедуры ИЛВ является критически важным моментом в лечении ФП. Соответственно, усовершенствование методов нанесения надежных и долговечных воздействий в миокарде ЛП, позволит значительно снизить количество рецидивов аритмии после катетерной аблации (КА) ФП. Одним из перспективных направлений является разработка комбинированного подхода к ИЛВ, который включает применение как РЧА, так и КБА ЛВ.

### **Цель исследования**

Сравнить эффективность криобаллонной и комбинированной методик изоляции легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность и безопасность комбинированной методики изоляции легочных вен.
2. Выявить предикторы рецидива катетерной аблации при применении криобаллонной и комбинированной методик изоляции легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.
3. Сравнить результаты катетерного лечения у пациентов с наличием и отсутствием остаточной активности легочных вен по данным двадцатиполюсного циркулярного катетера в отдаленном периоде.
4. Определить показания к проведению комбинированной катетерной изоляции легочных вен (криобаллонная и радиочастотная аблация).

## **Гипотеза**

Комбинированная методика изоляции легочных вен может превосходить по эффективности традиционную криобаллонную абляцию.

## **Научная новизна**

Впервые был проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности криобаллонной и комбинированной методик изоляции легочных вен с оценкой остаточной активности при помощи двадцатиполюсного циркулярного электрода Lasso после этапа криоабляции с использованием криобаллонного катетера последнего поколения. Была проведена оценка влияния на сохранение синусового ритма резидуальных спайков легочных вен, выявленных с помощью циркулярного двадцатиполюсного катетера Lasso после процедуры криобаллонной абляции.

Проанализировано влияние формы легочных вен и анатомии левого предсердия на различные параметры процедуры криоабляции и их связь с выявлением остаточной активности после криобаллонной абляции легочных вен.

При анализе клинических показателей и данных инструментальных методов исследования впервые были выявлены предикторы эффективности вмешательства у пациентов из группы комбинированной методики изоляции легочных вен. Это позволяет заранее определить тактику лечения, используя персонализированный подход к каждому пациенту.

## **Теоретическая и практическая значимость результатов**

В результате диссертационного исследования впервые в России была проведена оценка эффективности комбинированного метода изоляции легочных вен. Были определены показания для применения комбинированной методики изоляции легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Проведена оценка влияния остаточной активности по данным циркулярного двадцатиполюсного диагностического катетера,

выявленной после проведения криобаллонной изоляции легочных вен. Была выявлена связь различной формы устьев легочных вен с параметрами криобаллонной аблации и выявлением остаточной активности с помощью циркулярного двадцатиполюсного диагностического катетера. Данная работа позволяет повысить эффективность катетерной аблации и улучшить качество жизни у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Полученные результаты соответствуют современным трендам исследований по повышению эффективности катетерного лечения пациентов с фибрилляцией предсердий. Оптимизация методики изоляции легочных вен способствует устойчивому сохранению синусового ритма, а также предотвращению осложнений, связанных с фибрилляцией предсердий.

### **Материал исследования**

Было проведено рандомизированное проспективное исследование, в котором оценивались результаты катетерного лечения 60 пациентов пароксизмальной формой фибрилляции предсердий за 12 месяцев наблюдения с 2021 по 2022 года.

### **Положения, вносимые на защиту**

1. Комбинированная методика изоляции легочных вен с применением криобаллонной и радиочастотной аблации сопоставима по эффективности и безопасности с традиционной криобаллонной изоляцией легочных вен.
2. При применении криобаллонной и комбинированной методик изоляции легочных вен повышение индекса массы тела более  $30,5 \text{ кг/м}^2$  и увеличение индекса левого предсердия более  $58,6 \text{ мл/м}^2$  являются достоверными

предикторами рецидива фибрилляции предсердий в несколько раз. Для пациентов из группы криобаллонной аблации легочных вен наличие артериальной гипертензии в анамнезе также являлось фактором риска возврата фибрилляции предсердий.

3. Применение комбинированной методики изоляции легочных вен показано пациентам с плоскими правыми нижними легочными венами, в которых проводилась бонусная криобаллонная аблация.

### **Апробация результатов**

Промежуточные и конечные результаты диссертационного исследования были доложены на XVIII Международной Бурденковской научной конференции 14-16 апреля 2022 года, II Всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» 31 марта - 1 апреля 2023 года, X Всероссийском Съезде Аритмологов 8-10 июня 2023 года, III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» 29-30 марта 2024 года. По теме диссертации опубликовано 5 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для публикации материалов диссертационного исследования, 3 тезиса в научных сборниках.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные научные положения диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения аритмий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ с 2023 года. Результаты диссертационной работы используются в лекционных материалах, на проведении практических и семинарских занятий ординаторов и курсантов по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с 2023 года. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры ангиологии,

сердечно-сосудистой хирургии, эндоваскулярной хирургии и аритмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с декабря 2023 года.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Все разделы диссертационной работы написаны и оформлены лично автором. Самостоятельно выявлены основные направления исследования, проведен обзор отечественных и зарубежных источников литературы, осуществлен набор пациентов на процедуру изоляции легочных вен в соответствии критериями включения и исключения, применяя метод рандомизации. Автор осуществлял техническую поддержку процедур электрофизиологического исследования, процесс нефлюороскопического навигационного картирования, вел протокол операции.

Автором самостоятельно проведено проспективное наблюдение за участниками исследования в течение 12 месяцев после операции. На основании полученных результатов сформирована база данных, которая впоследствии была обработана при помощи статистических методов. В итоге результаты были обобщены и сделаны соответствующие выводы.

### **Структура работы**

Диссертация написана на русском языке, изложена на 161 странице печатного текста. Структура диссертации включает 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа содержит 32 рисунка и 24 таблицы. Диссертационное исследование проведено на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения аритмий (руководитель – д.м.н. Артюхина Е.А.) ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ (директор – академик РАН Ревиншвили А.Ш.).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки) по направлению хирургическое, включая эндоваскулярное, лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наджелудочковая аритмия, характеризующаяся быстрыми асинхронными сокращениями волокон миокарда предсердий с частотой 350-700 в минуту. Электрокардиографическими признаками ФП является отсутствие Р-волны и нерегулярные сокращения желудочков. Чаще всего в клинической практике используется классификация ФП, основанная на длительности пароксизма [85] (Таблица 1.1).

Таблица 1.1. Классификация фибрилляции предсердий в зависимости от длительности пароксизма аритмии.

Форма ФП	Характеристика
Впервые выявленная	Впервые зафиксированный эпизод ФП вне зависимости от его длительности
Пароксизмальная	Эпизод ФП, длящийся менее 7 дней, вне зависимости от того, каким образом был восстановлен синусовый ритм
Персистирующая	Эпизод ФП длится более 7 дней
Длительно-персистирующая	Непрерывный эпизод ФП более 12 месяцев, когда продолжаются попытки восстановления синусового ритма
Хроническая	Принятие пациентом и лечащим врачом тактики контроля частоты без планирования попыток восстановления синусового ритма

## 1.1 Эпидемиология и патогенез фибрилляции предсердий

ФП является самой распространенной формой нарушения ритма сердца среди взрослых по всему миру [23]. В мире насчитывается около 33,5 миллионов пациентов с этим заболеванием. В развитых странах заболеваемость ФП в 2 раза больше, чем в развивающихся [186]. Это связано с лучшей обеспеченностью населения медицинской помощью. Крупные исследования показали, что ФП сопряжена с увеличением риска смерти [24, 143, 203]. Помимо повышения летальности у данной группы пациентов отмечается высокая вероятность развития осложнений, среди которых: тромбоэмболический инсульт [128], инфаркт миокарда [198], развитие аритмогенной сердечной недостаточности [142], деменция [121, 214], хроническая почечная недостаточность [22, 220], снижение качества жизни [213]. С ФП связано повышение количества госпитализаций в 2-3 раза [174]. Также данная болезнь приводит к увеличению числа коморбидных пациентов [9].

Стоит сказать об увеличении заболеваемости ФП по ходу старения населения [71, 151]. Отмечается, что с каждой декадой вероятность развития ФП увеличивается вдвое. К примеру, доля пациентов с этой аритмией в возрасте до 60 лет составляет менее 1%, однако люди старше 85 лет имеют данное заболевание в 11-18% [95]. В Фрамингемском исследовании заболеваемость на 1000 населения моложе 65 лет среди женщин равнялась 1,9 и среди мужчин 3,1, в то время как у пациентов в возрасте старше 85 лет она составляла на 1000 населения 31,4 у женщин и 38 у мужчин [227]. Более того, ожидается дальнейший рост заболеваемости ФП за счет старения населения, а также за счет улучшения обеспеченности средствами диагностики по всему миру [123].

Учитывая глобальное увеличение продолжительности жизни населения, заболеваемость ФП в будущем будет только расти [47]. Тем не менее, нужно осознавать, что реальное количество пациентов с данной аритмией сложно

оценить в связи с возможностью скрытого течения ФП, когда пациент не чувствует приступы или не придает им значения [131].

Наличие ФП в анамнезе имеет четкую корреляцию с возможностью развития тромбоэмболического инсульта. Средний годовой риск развития данного осложнения равен 4,4% [64]. Стоит отметить, что существует четкая зависимость между развитием эмболии головного мозга и возрастом. Так, величина риска инсульта у лиц в возрасте 50-59 лет составляет 4,6%, в то время как у лиц в возрасте 80-89 лет достигает 20% [26]. Отмечается, что 20-25% ишемических инсультов происходило у пациентов с впервые выявленной ФП [141]. Интересным фактом оказалось, что у этих пациентов было более тяжелое повреждение головного мозга, чем у пациентов с ишемией головного мозга другого генеза.

В крупном мета-анализе, включавшим 21 исследование, была выявлена связь между развитием деменции и наличием ФП в анамнезе [103]. Данный факт подтверждали при помощи шкал, оценивающих когнитивные показатели. ФП является фактором развития деменции даже у пациентов без предшествующего инсульта [202].

В России ФП чаще встречается среди мужчин [4, 44]. Данная ситуация отражает общемировую тенденцию. В крупном исследовании ретроспективно были проанализированы эпидемиологические параметры среди населения 21 региона планеты за 30 лет наблюдения. Выяснили, что заболеваемость ФП среди мужчин превосходит данный параметр у женщин почти в 2 раза [223]. Стоит отметить, что женщины чаще ощущают ФП и имеют более высокую частоту сердечных сокращений (ЧСС) во время пароксизма [11, 176]. Также у лиц женского пола чаще возникают кардиоэмболические инсульты [92]. Еще одним интересным заключением по гендерной разнице в лечении ФП является повышенный риск осложнений у женщин при проведении КА [60]. В исследованиях, анализирующих нежелательные явления интервенционных вмешательств при ФП, было отмечено более частое возникновение

перикардального выпота, тампонады сердца, а также осложнений в области сосудистого доступа у лиц женского пола [29, 71, 89].

Патогенез ФП остается не до конца изученной проблемой из-за сложности и мультифакториальности ее компонентов. Более того, различные звенья патогенеза могут сочетаться у каждого пациента по-разному [124]. Основными компонентами этого нарушения ритма сердца являются триггеры запуска, субстрат, поддерживающий аритмию, а также модулирующие факторы [221] (Рисунок 1.1).



Рисунок 1.1. Звенья патогенеза фибрилляции предсердий.

Механизм возникновения ФП опосредован фокальным источником, который вырабатывает электрические импульсы с очень высокой частотой. Возбуждение миокарда происходит в соотношении 1:1 до критического уровня, который ограничен рефрактерным периодом ткани. В момент, когда длина цикла драйвера ФП становится короче рефрактерного периода миокарда, возникает блок проведения, и вся ткань камеры сердца не может отвечать на каждый импульс электрического возбуждения. Так формируется

пространственно разделенные участки возбужденной и невозбужденной ткани, что порождает фибрилляторное проведение в предсердиях. Фокальные триггеры делятся на легочные, то есть те, которые исходят из легочных вен, и внелегочные [155]. Легочные триггеры располагаются в месте впадения ЛВ в левое предсердие, где имеются мышечные муфты, которые окутывают устья этих сосудов. Активность ЛВ имеет фокусный характер, как правило, реализующаяся по механизму повышенного автоматизма или триггерной активности. Так, растяжение миокарда [104] или активация нервной системы [132] приводит к развитию задержанных постдеполяризаций [83, 86], которые являются следствием нарушения обратного захвата ионов кальция. В поддержку теории возникновения электрической активности из ЛВ по механизму повышенного автоматизма говорят работы, доказывающие наличие в стенке ЛВ маркера HNK-1, который во время эмбриогенеза также экспрессируется в областях проводящей системы и нодалной ткани [27]. В то же время, в исследовании по изучению структуры ЛВ с помощью электронной микроскопии было отмечено наличие в их стенке Р-клеток, переходных клеток, а также подобных клеткам Пуркинье [175]. Важно, что для запуска аритмии фокальный источник должен иметь достаточный размер для возбуждения окружающих клеток миокарда [100]. Важной особенностью клеток муфт ЛВ является их отличие от кардиомиоцитов миокарда предсердий в электрических свойствах мембраны, предрасполагающим к возникновению эктопической активности: они имеют более высокий потенциал покоя мембраны, более низкую амплитуду потенциала действия и более короткий потенциал действия в целом [59]. При прогрессировании ФП эктопическая активность ЛВ уже опосредована, в большей степени развитием задержанных постдеполяризаций и механизмом риентри [43]. В области контакта ЛВ и ЛП тяжи миокардиальных клеток разделены фиброзной тканью, что ведет к снижению числа соединений между миоцитами. Также было установлено, что в местах замедленного проведения в ЛВ отмечается изменение ориентации мышечных волокон. Такая анизотропность ведет к снижению скорости проведения электрического

импульса, формируя блокаду проведения, что является одним из факторов развития риентри [87]. К внелегочным фокальным триггерам ФП относятся верхняя полая вена, связка Маршала, коронарный синус, пограничный гребень, задняя стенка правого предсердия [30, 193].

Поддержание ФП может быть обусловлено персистированием триггеров или быть результатом структурного и электрического ремоделирования миокарда ЛП, характеризующееся дилатацией и укорочением рефрактерности кардиомиоцитов. Важным моментом является то, что данная аритмия может протекать скрыто и длительное время не диагностироваться, что является фактором прогрессирования заболевания, ведущему к ремоделированию ЛП [194]. Органическое поражение сердца также повышает риск развития ФП. Патология клапанного аппарата приводит к ФП у женщин в 3,4 раза чаще и у мужчин в 1,8 раз. Инфаркт миокарда ассоциирован с развитием ФП у мужчин на 40% чаще [61].

Существует несколько теорий, объясняющих механизм поддержания ФП. Гипотеза множественных волн риентри [147] предполагает, что ФП поддерживается с помощью множественных распределенных в обоих предсердиях кругов повторного входа волн возбуждения, которые при столкновении или затухают, или порождают дочерние, что приводит к непрерывному возбуждению миокарда. Подобные круги возбуждения имеют короткую длину цикла, поэтому предсердие не может отвечать на такое частое возбуждение в соотношении 1:1, и в результате возникает хаотическая электрическая активность миокарда. Персистирование множественных циклов риентри зависит от способности ткани поддерживать одновременно достаточное количество таких циклов, так что погашение одного цикла не скажется на деятельности других. Клиническим подтверждением данной теории является эффективность операции «Лабиринт», суть которой – компартиментизация предсердий на электрически изолированные участки. Данная теория также нашла подтверждение в более современных исследованиях [38, 52, 184].

В противовес теории множественных кругов риентри, где ФП существует из-за дезорганизованной самоподдерживающейся электрической активности за счет большого количества циклов возбуждения в предсердии, была выдвинута гипотеза локализованного источника ФП. Данная теория предполагает, что поддержание ФП происходит за счет небольшого количества локализованных высокочастотных источников возбуждения, к которым относятся роторы и драйверы. В пользу данной концепции говорят экспериментальные исследования с помощью оптического картирования высокого разрешения, которые демонстрируют временную и пространственную организацию ФП. Локализованные источники могут быть как дискретными очагами с распространением возбуждения ткани в центробежном направлении, так и циклами микроцентри или функциональными роторами [181].

Существует ряд исследований, в которых было отмечено, что триггеры в ЛВ могут не только запускать ФП, но и поддерживать ее персистирование. К такому выводу пришли при изменении цикла возбуждения предсердий во время аблации в области ЛВ. В результате предположили, что возбуждение в предсердиях при аблации изменялось по мере ликвидации очагов тахикардии [78, 94].

К модулирующим факторам развития ФП относятся артериальная гипертензия, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, активация автономной нервной системы [63]. Стоит сказать о наличии определенного вклада генетической предрасположенности в развитие ФП. В ряде исследований была отмечена взаимосвязь в семейных случаях [133, 167, 170]. Как правило, дебют возникновения аритмии, обусловленной наследственностью, происходит в молодом возрасте.

Таким образом, ФП является широко распространенным нарушением ритма сердца, влекущее развитие множества осложнений и увеличивающее риск смерти. Подобная ситуация делает лечение данной аритмии актуальным вопросом. Трудности в поиске лечения ФП в первую очередь обусловлено множеством компонентов патогенеза данной болезни. Ряд исследований

доказывающих ключевую роль триггерной активности ЛВ при запуске ФП подтверждают важность изоляции легочных вен.

## 1.2 Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий

Современные рекомендации европейского общества кардиологов [85] предлагают подход к ведению пациентов с ФП, основные пункты которого заключаются в тактике «АВС» [127]:

- «А» - anticoagulation (антикоагуляция/профилактика инсульта);
- «В» - better symptom management (эффективный контроль симптомов);
- «С» - cardiovascular and comorbidity optimization (оптимизация сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний).

Основной целью антикоагулянтной терапии является предотвращение ишемического инсульта, а также других тромбоэмболических осложнений. Выбор терапии зависит от степени риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Низким считается риск, если сумма баллов по шкале равна 0 у мужчин или 1 у женщин. В этом случае допускается не назначать антитромботическую терапию или назначить ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-325 мг/сут. При сумме баллов равной 1 у мужчин или 2 у женщин риск является средним и назначение антитромботической терапии обязательно. Возможно назначение как ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-325 мг, так и антикоагулянтных препаратов (АКП). Однако последние имеют преимущество в плане защиты от развития инсульта. Большое количество баллов предполагает назначение только АКП. Что касается абсолютных противопоказаний к приему АКП, то их не много, и они включают большое активное кровотечение, ассоциированные состояния (тяжелая тромбоцитопения <50/мл, тяжелая анемия и т.д.), состоявшееся большое кровотечение в ближайшем периоде. В этих случаях следует рассмотреть возможность

немедикаментозных методов лечения, включая имплантацию окклюдера в ушко ЛП или его ампутацию.

Для оценки тяжести симптомов ФП разработана шкала EHRA, отражающая стадии заболевания (1.2). Основная суть данной классификации заключается в субъективных ощущениях пациента во время приступа и влияние насколько аритмии на повседневную деятельность.

Таблица 1.2 . Шкала оценки симптомов фибрилляции предсердий [85].

Класс EHRA	Симптомы	Проявления фибрилляции предсердий
I	Нет	Симптомы отсутствуют
IIa	Легкие	Обычная активность не нарушена
IIb	Умеренные	Повседневная деятельность не нарушена, однако пациента беспокоит опасность возникновения симптомов аритмии
III	Выраженные	Обычная ежедневная жизнедеятельность нарушена
IV	Инвалидизирующие	Выполнение нормальной ежедневной активности невозможно

Эффективный контроль симптомов ФП предполагает 2 тактики: контроль ЧСС или контроль ритма сердца. Оптимальный уровень частоты желудочковых сокращений точно не определен. По данным исследования RACE II отсутствует преимущество строгого контроля ЧСС, когда целевое ЧСС покоя должно быть менее 80 уд/мин, а целевое ЧСС при физической нагрузке до 110 уд/мин. [72]. Поэтому допускается мягкий контроль ритма (ЧСС <110 уд/мин). Стратегия

контроля ритма подразумевает восстановление синусового ритма и его удержание с помощью антиаритмических препаратов (ААП) [33, 72], а также электрокардиоверсии (ЭКВ) [55, 68], катетерной абляции и хирургических методов [228]. Схематично этапы лечения пациентов с ФП представлена на рисунке 1.2.

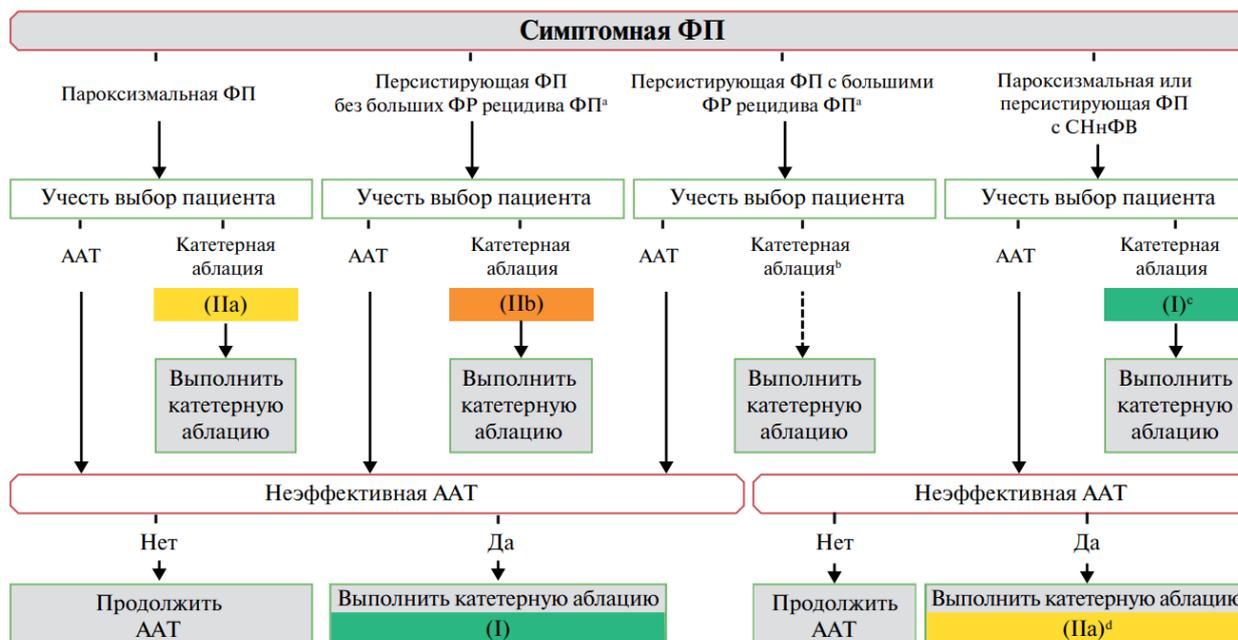


Рисунок 1.2 . Схема выбора лечения фибрилляции при тактике контроля ритма [85].

Важным моментом в течении ФП является ее прогрессирование в непароксизмальную форму, что повышает риск тромбоэмболии и смерти. Также известно, что прогрессирование ФП в персистирующую или хроническую форму сопряжено с повышенным риском развития инфаркта миокарда и острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности [68]. В недавнем исследовании ATTEST, в котором участвовало 13 стран, включая Россию, было установлено, что интервенционные процедуры замедляют прогрессирование ФП в персистирующую форму эффективнее ААП [119].

Пациенты с ФП, как правило, имеют ряд сопутствующих заболеваний, в связи с чем для эффективного лечения аритмии необходимо компенсировать коморбидные состояния. Главным образом ФП сопутствуют такие заболевания как, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, стенозирующее поражение коронарных артерий, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, синдром ночного апноэ.

Многие факторы риска развития и прогрессирования ФП касаются образа жизни. Ожирение, алкоголизм, табакокурение и сниженная двигательная активность способствуют возникновению ФП и ее рецидивированию. Изменение образа жизни, касающееся перечисленных выше факторов риска, достоверно влияет на частоту госпитализаций по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертельных исходов [66].

Таким образом, лечение пациентов с ФП требует от врача применять комплексный подход. Необходимо иметь представление, какими методами лечения можно воспользоваться на определенной стадии данного заболевания. Важно обращать внимание не только на ритм сердца, но и помнить о важности антитромботической терапии, так инсульт является ведущим инвалидизирующим и смертельным осложнением. В соответствии с данными литературы о роли модулирующих факторов необходимо обращать внимание на коморбидные состояния. Также нужно помнить о роли ведения здорового образа жизни.

### **1.3 Катетерное лечение фибрилляции предсердий**

#### **1.3.1 Методы катетерной аблации фибрилляции предсердий**

История катетерного лечения наджелудочковых тахикардий (НЖТ) берет свое начало с процедуры фульгурации атриовентрикулярного (АВ) соединения.

Фульгурация – это повреждение тканей при помощи разряда постоянного электрического тока. К данному методу прибегали в том случае, если приступы тахикардии плохо переносились пациентом и не могли контролироваться антиаритмическими препаратами. Впервые о данном подходе лечения злокачественных НЖТ было доложено в 1982 году [65, 137]. Хотя фульгурация АВ соединения решала проблему тяжелых неконтролируемых тахиаритмий, она имела ряд недостатков. Данная процедура проводилась под общей анестезией ввиду ее болезненности. Само нанесение разряда постоянного тока на сердце приводило к повреждению не только проводящих путей АВ соединения, но и окружающих тканей, что могло привести к разрыву миокарда [105]. Также повреждение АВ соединения приводило к полной поперечной блокаде сердца и требовало имплантации системы постоянной кардиостимуляции, что увеличивало риск возможных осложнений [108, 166].

На смену фульгурации в 1987 году пришла радиочастотная абляция (РЧА), при которой не происходило массивного повреждения окружающих тканей [91]. Радиочастотная абляция основана на подаче переменного тока с частотой порядка 300-1000 кГц. Выбор такого диапазона частоты тока обусловлен следующими причинами. Во-первых, при таких параметрах абляции происходит нагревание ткани до температуры более 50°C, при которой происходит необратимое повреждение. Образование рубца в исходе позволяет сформировать электрически невозбудимый участок. Во-вторых, такая частота тока не приводит к возбуждению кардиомиоцитов. Как правило, ток подается в униполярном режиме от кончика абляционного электрода к индифферентному электроду, который располагается под спиной пациента. Реже подача тока происходит в биполярном режиме между двумя активными электродами. Повреждение ткани происходит вследствие нагрева тканей до критической температуры за счет резистивного нагрева при прохождении электрического тока через нее. При традиционной РЧА контролируется ряд параметров, среди которых мощность тока, температура на кончике электрода и импеданс. Последний параметр может быть полезен в оценке степени контакта катетера с

тканью: при хорошем контакте сопротивление составляет от 90 до 120 Ом. Так как кровь обладает слабым сопротивлением, то при плохом контакте катетера с тканью импеданс будет ниже 90 Ом. Однако стоит понимать, что при хорошем контакте с тканью происходит скачкообразное снижение импеданса на 5-10 Ом за счет повышенной подвижности заряженных ионов во время абляции [2].

При нагреве дистального конца абляционного электрода выше 100°C может произойти его обугливание или образование тромбов. Также при достижении высоких температур часть воды, содержащейся в крови и тканях, может начать испаряться, что приведет к образованию пузырьков газа («steam pops») с последующей эмболией. Образование газа во время абляции также опасно в связи с риском разрыва стенки сердца. С целью предотвращения вышеуказанных неблагоприятных эффектов РЧА было предложено несколько путей их решения. Во-первых, это увеличение площади поверхности дистального кончика абляционного электрода. Данный подход основан на снижении плотности прохождения электрического тока, если энергия сохраняется на одинаковом уровне. Аналогично, данный подход позволяет увеличить степень нагрева и, соответственно, глубину поражения ткани при уменьшении поверхности кончика катетера. Во-вторых, это методы охлаждения места контакта электрода с тканью с помощью гепаринизированного физиологического раствора. Однако, помимо снижения температуры, предотвращения обугливания и образования тромбов, ирригационные катетеры имеют большую глубину повреждения тканей по нескольким причинам. В первую очередь, увеличение объема повреждения тканей за счет увеличения сопротивления в них. Также охлаждение кончика катетера позволяет не нагреваться ему более 100°C и соответственно увеличение длительности подачи радиочастотного тока [4]. Было проведено исследование по сравнению эффективности орошаемого и неорошаемого катетеров для абляции ФП [210]. В результате пришли к выводу, что орошаемые абляционные катетеры имеют более высокую эффективность, так как чаще позволяют добиваться трансмуральности повреждения.

Пионерами катетерного лечения ФП были предприняты попытки разработки эндокардиального аналога процедуры «Лабиринт». В 1996 г. была опубликована работа, при которой формировали линейные повреждения в предсердиях с помощью катетерной методики. Однако этот подход имел малую эффективность при применении в правом предсердии (ПП) и высокую вероятность осложнений при воздействиях в ЛП [75].

Настоящим толчком к использованию катетерной аблации для лечения ФП стала работа по исследованию триггеров ее индукции, опубликованная в 1998 году. С помощью многополюсных катетеров было проведено картирование инициации аритмии, в результате выявляли наиболее раннюю электрическую активность, которая предшествовала началу пароксизма. Точность картирования была подтверждена исчезновением эктопической активности после аблации в соответствующих зонах. Было установлено, что в 94% случаев эктопическая активность в устьях ЛВ запускает пароксизмы ФП [77]. Таким образом, был введен новый подход к катетерному лечению ФП, который заключался в фокусной аблации триггеров в пределах ЛВ в области их наиболее ранней активации. Данный подход являлся более эффективным по сравнению с применяемыми раньше методиками, которые включали линейные аблации в ПП и ЛП. Более того, РЧА триггеров в ЛВ являлось более безопасной процедурой, так как при ней значительно реже отмечались повреждения коллатеральных органов [76]. Однако данная техника имела ряд недостатков. Во-первых, воздействия внутри ЛВ могут приводить к их стенозам. Во-вторых, после успешной аблации в одной ЛВ очаги триггерной активности могут возникать в другой, что обуславливает частые рецидивы после подобных операций.

В соответствии с последними рекомендациями европейского общества кардиологов [85] катетерная ИЛВ является методом выбора у пациентов с любой формой ФП. При этом, в рутинной практике существуют различные методы, которые различаются по способу нанесения циркулярного воздействия и видам используемой энергии для аблации. Первым общепризнанным и

исторически более ранним является РЧА, которая осуществляется с помощью катетеров, с дистальных концов которых происходит подача энергии на ткань. В связи с таким дизайном, подобная изоляция называется «точка за точкой», так как линия повреждения миокарда формируется из последовательно нанесенных локальных воздействий. Данная методика является технически сложной и требует от оператора наличия хороших навыков. Для создания надежного и необратимого повреждения миокарда достаточного размера и глубины требуется соблюдать ряд условий. Должен существовать баланс между силой контакта катетера с тканью, длительностью воздействия, потоком физиологического раствора для орошения и расстоянием между соседними точками аблации [161]. Существует 2 подхода по уровню нанесения этих точечных аппликаций радиочастотной энергии при ИЛВ: сегментарная остиальная аблация и антральная изоляция. При первом варианте воздействия наносятся несколько кнаружи устьев. Изоляция начинается в местах с наиболее ранним временем активации, определяемой с помощью циркулярного диагностического катетера. Далее, по мере изоляции сегментов ЛВ с наиболее ранним возбуждением и смены картины активации, воздействия проводятся до исчезновения спайковой активности. При проверке качества изоляции может быть оценен блок проведения. Блок входа верифицируется при отсутствии проведения электрического импульса в ЛВ. Его оценка проводится во время стимуляции предсердий, чаще всего с каналов электрода в коронарном синусе. Отсутствие последовательного возбуждения ЛВ определяется по установленному в ее устье циркулярному катетеру Lasso. Блок выхода верифицируется при отсутствии проведения на предсердия при стимуляции с каналов электрода, установленного в устье ЛВ.

Одним из подходов РЧА триггеров индукции ФП стала эмпирическая изоляция всех ЛВ, которая имеет лучшие результаты по сохранению синусового ритма по сравнению с фокальной аблацией триггеров [107]. В 1999 году С. Рарроне вместе с коллегами разработал методику антральной ИЛВ, которая проводится с помощью системы нефлюороскопического картирования.

При этом аппликации радиочастотной энергии наносятся так, что объединяют ипсилатеральные ЛВ вне зависимости от наличия электрической активности в них [134, 173].

В 2014 году был опубликован систематический обзор и мета-анализ для сравнения эффективности двух методик лечения ФП: сегментарной остиальной и антральной РЧА ЛВ [185]. Было проанализировано 12 проспективных рандомизированных исследований, в которых участвовали 1183 пациента, как с пароксизмальной, так и с персистирующей формой ФП. Период наблюдения за пациентами после операции составлял от 6 до 48 месяцев. Было выявлено, что рецидивы предсердной тахикардии возникают реже у пациентов, кому проводили антральную изоляцию ЛВ. При этом время процедуры и радиочастотных воздействий было статистически значимо больше в группе антральной изоляции ЛВ. Разницы по осложнениям при применении двух методик не наблюдалось. Несмотря на хорошие результаты антральной изоляции ЛВ, после нее были отмечены ятрогенные аритмии. В исследовании, посвященной этой теме было выявлено, что в 4% случаях после операций по данной методике развивались предсердные аритмии. При этом в 37% случаев отмечалась фокальная тахикардия, в 61% макрориентри тахикардия и в 2% случаев механизм аритмии не был определен [114].

Одной из методик ИЛВ является воздействие на ткани сердца при помощи низких температур – криоабляция. В клинической практике криоэнергию впервые использовали в нейрохирургии. В кардиохирургии криоаппликацию впервые использовали в 1977 для модификации АВ-соединения у пациента со злокачественной НЖТ [80]. В том же году данный вид энергии применили для абляции дополнительных предсердно-желудочковых соединений [179]. В нашей стране еще в 80-ых годах прошлого века были предприняты попытки не только лечить аритмии при помощи криоэнергии, но и рассчитывать объем тканей, которые будут подвергнуты абляции [1]. В работе авторов оценивались режимы криоабляции в зависимости

от времени экспозиции, температуры воздействия, глубины некроза при моделируемых аритмиях.

Способ охлаждения тканей при криоабляции основан на эффекте Джоуля-Томсона, который заключается в снижении температуры расширяющегося газа. В настоящее время понимание этого сложного процесса включает следующие фазы: цикл замораживания и оттаивания, воспаление, фиброз. В первой фазе (цикл замораживания-оттаивания) гипотермия приводит к снижению скорости обмена веществ в кардиомиоцитах, разрушению ионных каналов и снижению рН внутри клетки. Во время оттаивания лед снаружи клеток тает, создается осмотический градиент, оттаявшая вода движется внутрь клетки, что приводит к ее набуханию и разрыву [179]. Развитие данных процессов зависит от достигнутой температуры и длительности криоаппликации. Стоит отметить, что охлаждение тканей до  $-30^{\circ}\text{C}$  приводит к обратимому повреждению тканей, так как при согревании они смогут восстановить свои функции. На этом основано криокартирование, когда проводят тестовое криовоздействие и оценивают его эффект. Зачастую это может быть использовано при близком расположении с нормальной проводящей системой, например при парагиссиальных дополнительных предсердно-желудочковых соединениях. При более длительном воздействии происходит образование кристаллов льда, что приводит к необратимому повреждению клетки. Причем образование льда происходит сначала во внеклеточном матриксе при температуре 0 до  $-20^{\circ}\text{C}$ , а затем во внутриклеточном при температуре ниже  $-40^{\circ}\text{C}$ . Интенсивность и плотность образования кристаллов льда зависит от достигнутой температуры, скорости охлаждения и степени контакта катетера с тканью. Снижение температуры в тканях также ведет к спазму и микротромбозу, что обуславливает развитие ишемии. На фоне подобного повреждения восстановление микроциркуляции ведет к отеку и дальнейшему ишемическому некрозу. Далее запускаются процессы фиброза и апоптоза, формируется четко ограниченная изоляционная линия [40].

В 2001 году в арсенале интервенционных аритмологов появились управляемые эндокардиальные криокатетеры с восьмимиллиметровым кончиком. Такой дизайн катетера подходит для точечных аблаций в режиме «point-by-point», например, при воздействии в кавотрикуспидальном перешейке или при аблации дополнительных предсердно-желудочковых соединений. Особенно актуально применение криоэнергии в парагиссиальных областях, где есть высокий риск повреждения проводящей системы АВ соединения. Однако, для проведения ИЛВ точечная криоабляция была бы слишком кропотливым методом, занимающим очень длительное время. В связи с этим, был разработан криобаллонный катетер, позволяющий окклюзировать ЛВ и производить абляцию в режиме «single-shot» таким образом, что за один цикл охлаждения производится циркулярная изоляция тканей вокруг устьев ЛВ. В клиническую практику он был допущен в 2006 году. В России впервые криобаллонная изоляция ЛВ была выполнена в 2012 году [3].

Система для КБА состоит из консоли, с помощью которой контролируют ход аблации, доставочной системы в ЛП, собственно криобаллонного катетера (доступен в двух размерах 23 и 28 мм) и циркулярного диагностического катетера для оценки активности ЛВ. Первое поколение криокатетеров, имело 4 отверстия для подачи хладагента ( $N_2O$ ) на расстоянии 7 мм от конца катетера. Такая конструкция не обеспечивала равномерное воздействие. В связи с этим была разработана вторая генерация этих катетеров, в которых было уже 8 отверстий, через которые подавался газ, и они располагались ближе к дистальной гемисфере баллона. Это позволило производить более гомогенные линии повреждения, что нашло подтверждение в клинических исследованиях [206]. С целью улучшения записи активности легочных вен во время процедуры, в практику был введен криобаллон третьего поколения, у которого циркулярный катетер находится на 40% проксимальнее, что позволяет лучше регистрировать активность ЛВ. Важно отметить, что КБА позволяет сформировать антрально расположенную линию изоляции [111].

Необходимым условием, чтобы добиться эффективной криоабляции является полная окклюзия ЛВ баллоном катетера. В доказательство важности этого этапа операции было проведено исследование, в котором полная окклюзия приводила к успешной ИЛВ в 93-98%, в то время как затекание контрастного вещества имело отрицательное прогностическое значение для успешной ИЛВ равным 92-100% [84]. Чаще всего оценка положения криобаллона осуществляется с помощью введения контрастного вещества с дистального конца катетера после его раздувания. При полной окклюзии визуализируется задержка контраста по контуру баллона, или его распространение на периферию по ветвям ЛВ. В некоторых клиниках применяют методы для оценки положения баллона во время абляции. Дело в том, что во время цикла замораживания ввести контрастное вещество по внутреннему просвету катетера невозможно. Поэтому используют внутрисердечную эхокардиографию или измерение давления в ЛВ [165, 197]. Тем не менее, небольшое просачивание по периметру криобаллона возможно в процессе абляции. Необходимо учитывать тот факт, что после начала криоапликации давление в баллоне растет с 2-4 до 18 psi, а диаметр баллона также увеличивается примерно на 1,5 мм [16]. Подобная ситуация может как улучшить окклюзию за счет увеличения его размера, так и ухудшить ее вследствие смещения.

При использовании первой генерации криобаллонных катетеров рекомендуемая длительность воздействия составляла 240 секунд. В последующих поколениях криобаллонных катетеров была улучшена подача хладагента, что позволило добиваться более равномерных повреждений миокарда. В связи с этим возник вопрос о возможности проведения более короткого цикла абляции. В ходе нескольких исследований было выяснено, что криоапликации по 180 и 240 секунд приводят к сопоставимому объему повреждения тканей и имеют одинаковую способность к образованию устойчивой изоляционной линии [25, 205]. Более того, в некоторых рандомизированных исследованиях проводили оценку еще более коротких

циклов криоаблации. Так, в рандомизированном исследовании с участием 222 пациентов было сформировано 3 группы по времени воздействия [149]. В первой – криоаблация длилась в среднем 105 секунд, во второй 164 секунды и в третьей 224 секунды. На каждую ЛВ производилось минимум по 2 воздействия. Было установлено, что короткий цикл аблации сопряжен с меньшей частотой развития осложнений. Однако добиваться изоляции в левых ЛВ при длительности воздействия 105 секунд удавалось не всегда. Спустя год между группами не было выявлено статистически значимой разницы по частоте рецидива аритмии [148]. Таким образом, пришли к выводу, что для правых ЛВ допустимо проведение короткого цикла криоаблации, чтобы снизить риск развития пареза диафрагмального нерва. В другом рандомизированном исследовании с участием 346 пациентов, разделенных на 3 группы, проводилось сравнение эффективности ИЛВ при использовании РЧА с датчиком катетер-ткань, криобаллонной аблации с циклом воздействия 4 и 2 минуты. Через 12 месяцев не было выявлено статистически значимой разницы по свободе от любой предсердной тахикардии. Оценка ритма в течение времени наблюдения проводилась при помощи имплантируемых петлевых регистраторов. Что касается протокола криобаллонной аблации, предполагающим нанесение нескольких воздействий, то был проведен ряд исследований, которые установили, что достаточно однократной аппликации [19, 45, 48, 178, 189, 209, 225]. Стоит отметить, что это было подтверждено как при проведении аблации, полагающейся на время изоляции, так и в протоколах с фиксированным временем каждой криоаппликации. Также при сопоставимых результатах лечения отказ от проведения дополнительного воздействия позволил сократить время флюороскопии и операции в целом.

### **1.3.2 Осложнения катетерной аблации**

В целом, все осложнения КА ФП по тяжести можно разделить на следующие категории. Во-первых, это жизнеугрожающие, к которым относятся

тампонада сердца, предсердно-пищеводная фистула и тромбоэмболические события. Во-вторых, тяжелые осложнения, среди которых персистирующий парез диафрагмального нерва, стеноз устья ЛВ, пневмоторакс и осложнения в области сосудистого доступа. В-третьих, осложнения неизвестного значения, например асимптомная церебральная эмболия. Что касается смертельных исходов, то они очень редки ( $<0,2\%$ ) и в основном являются следствием тампонады сердца [136, 212, 219].

Парез правого диафрагмального нерва является наиболее часто встречаемым осложнением КБА [116, 135, 138, 171, 207]. По разным источникам частота встречаемости пареза диафрагмального нерва при криоаблации варьируется от 3 до 11% [46, 164, 192, 216]. Близкое расположение правого диафрагмального нерва рядом с правыми ЛВ может приводить к его коллатеральному повреждению. Чаще всего парез диафрагмального нерва наступает при криоаблации в верхней правой легочной вене [144]. Результатом такого повреждения становится парез купола диафрагмы, что проявляется в снижении амплитуды дыхательных движений. В итоге у пациента может развиваться дыхательная недостаточность различной степени. Как правило, парез диафрагмального нерва регрессирует в течение 1 года после операции. В крупном мета-анализе было установлено, что частота сохранения пареза диафрагмального нерва более 12 месяцев имела место всего лишь у 0,2% пациентов, кому выполнялась КБА [35]. С целью профилактики данного осложнения при криоаппликациях на правых ЛВ проводится стимуляция диафрагмального нерва из верхней полой вены при помощи диагностического электрода. Таким образом, оценивается возможность проведения возбуждения до диафрагмы по нерву, а также начальные этапы его повреждения при снижении амплитуды ее сокращения. Также для защиты от повреждения диафрагмального нерва было предложено несколько систем. К примеру, была разработана система SMARPs (Medtronic), которая отслеживает амплитуду сокращения диафрагмы в ходе электромиографии. При ее снижении более чем на 20% рекомендуется остановить криовоздействие. Также был

предложен датчик DMS (Boston Scientific), отслеживающий амплитуду движения диафрагмы во время ее стимуляции [20]. Стоит отметить, что при проведении КБА парез диафрагмального нерва встречается чаще, чем при точечной РЧА ЛВ [35]. Данный факт можно объяснить большим коллатеральным повреждением тканей при криовоздействии, которое более выражено за счет длительности аппликаций. Также для воздействий низкими температурами характерно выраженное аксональное повреждение [12].

Стеноз ЛВ является давно известным осложнением при их аблации. Чаще всего оно возникает при использовании РЧА [88]. Стоит отметить, что необходимо сделать поправку на методику радиочастотной ИЛВ, так как антральная изоляция лишена данного недостатка. Объяснение, почему при криоаблации реже развивается стеноз ЛВ, кроется в механизме повреждения при воздействии низких температур, при котором внеклеточный матрикс такни не разрушается [146]. При криоаблации, чтобы избежать данного осложнения, принято дозировать время и температуру воздействия, а также позиционировать криобаллонный катетер максимально антрально.

Тампонада сердца является главной причиной смертельных исходов при проведении катетерных аблаций. В анализе 5222 интервенционных процедур не было выявлено явных предикторов развития данного осложнения, однако отмечалось, что при КБА частота тампонады сердца ниже [79]. Подобная ситуация может быть следствием давления на ткань при использовании катетеров для РЧА, что может обуславливать перфорацию стенки. Безусловно, введение в практику катетеров с датчиком контроля давления «катетер-ткань», улучшает профиль безопасности процедуры [180]. Также стоит отметить об опасности развития тампонады во время транссептальной пункции, которая обычно проводится под рентгенологическим контролем. Внедрение в практику датчиков внутрисердечного и чреспищеводного ЭХО-КГ позволяет снизить частоту данного осложнения [191]. Стоит отметить, что в сравнении с РЧА криобаллонная изоляция ЛВ сопряжена со значительно меньшей частотой возникновения выпота в перикардальную полость и тампонады сердца [35,

99]. Считается, что это связано с тем, что при РЧА, как правило, выполняется двукратная пункция межпредсердной перегородки, а при КБА она выполняется один раз [101, 152, 204].

Предсердно-эзофагеальная фистула является редким осложнением как для РЧА, так и КБА [85]. Также как и повреждение диафрагмального нерва при воздействии в правых ЛВ, коллатеральное поражение пищевода возможно при аблации в левых ЛВ, а также на задней стенке ЛП. При анализе 120000 процедур КБА ЛВ было отмечено 11 случаев развития атрио-эзофагеальной фистулы [99]. Если при применении РЧА возможно дозировать мощность энергии, то при КБА это делать сложнее. Тем не менее, с целью профилактики данного осложнения рекомендуется минимизировать время криоаппликации на левых ЛВ. Профилактически всем пациентам после катетерных аблаций в ЛП рекомендовано назначение ингибиторов протонной помпы, чтобы ускорить восстановление ткани пищевода, если оно возникло. Применение температурных датчиков в пищеводе во время криоаблации продемонстрировано более частое возникновение повреждения эпителия пищевода, чем при КБА без вышеупомянутых инструментов [145]. Также выяснили, что повреждение пищевода сопряжено с применением общей анестезии при проведении РЧА ЛВ, в связи с чем рекомендовано проводить данные процедуры под седацией [58].

### **1.3.3 Эффективность катетерной аблации фибрилляции предсердий**

Успех КА у пациентов с ФП при длительном сроке наблюдения колеблется от 50 до 80%, включая повторные операции [153]. Эффективность КБА у пациентов с пароксизмальной ФП составляет около 75% [221]. Хотя истинное сохранение синусового ритма выявить затруднительно ввиду возможного бессимптомного течения ФП. Рецидивом ФП считается любое повторное возникновение предсердной тахикардии (ПТ) длительностью более 30 секунд [85].

Крупными исследованиями было установлено преимущество КА перед ААП в плане способности удержания синусового ритма. Так, в исследовании SABANA одной из вторичных конечных точек было сохранение синусового ритма. Выяснили, что КА имеет преимущество по этому параметру: рецидив аритмии у пациентов из группы КА был зафиксирован в 49,9%, тогда как в группе медикаментозной терапии в 69,5% при медиане наблюдения 48,5 месяцев [172]. Более того, в данном исследовании установили, что КА имеет преимущество по таким показателям, как качество жизни и тяжесть симптомов ФП. Другим рандомизированным исследованием CAPTAF оценивалось влияние на такой показатель как качество жизни при сравнении ААП и КА в лечении ФП. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 12 месяцев. Первичной конечной точкой являлось количество баллов по шкале General Health subscale, которое отражало влияние аритмии на повседневную жизнь исследуемых. В результате было выявлено статистически значимая разница по влиянию симптомов ФП на жизнедеятельность участников исследования: в группе КА их было достоверно меньше [28]. Также проводилась работа, где сравнивали эффективность ААП и криобаллонной изоляции ЛВ в качестве метода контроля ритма [15]. В рандомизированном исследовании приняли участие 303 пациента с пароксизмальной ФП. Для наблюдения за ритмом сердца всем пациентам был имплантирован петлевой регистратор на 1 год. Стоит отметить, что помимо более высокой частоты встречаемости рецидива аритмии в группе, где применяли ААП, в этой когорте пациентов также чаще отмечались симптомы аритмии, что, безусловно, влияло на качество жизни. Интересным оказался тот факт, что серьезные осложнения были чаще зарегистрированы в группе пациентов, получающих медикаментозную терапию, несмотря на инвазивность процедуры аблации. Более того, появились работы, в которых отмечается преимущество криобаллонной изоляции ЛВ в качестве метода первой линии лечения по сравнению с назначением ААП. В недавнем исследовании среди пациентов, не получавших ранее никакого лечения ФП, с целью контроля ритма, было выявлено преимущество КБА пред

медикаментозной терапией по удержанию синусового ритма [221]. К такому же заключению пришли в ходе исследования EARLY-AF, у которого был схожий дизайн [13]. Важно что, пациентам в данной работе был имплантирован петлевой регистратор ритма на 1 год.

Заслуживает внимания тот факт, что эффективность ААП значительно увеличивается после КА [199]. Отмечается, что в ряде случаев эффективность ААП может повышаться после проведения КА. К примеру, в исследовании, где проводилась оценка эффективности антральной ИЛВ при длительном сроке наблюдения, было выявлено лучшая способность сохранять синусовый ритм при назначении ААП в послеоперационном периоде. Стоит отметить, что спустя год наблюдения в группе, где антиаритмики не назначались, частота рецидива ФП составляла 51%, а после повторных операций 43%. В то же время, у пациентов, получавших ранее неэффективные ААП, частота рецидивов составила всего 18%, а после нескольких интервенционных вмешательствах эта цифра снизилась до 13%. В работе, где проводилась повторная оценка электрической реконнекции ЛВ и ЛП, было выявлено, что время проведения из ЛВ в ЛП значительно больше у пациентов, принимавших ААП, по сравнению с теми, кто не принимал антиаритмическую терапию [218]. Таким образом, это может нивелировать роль триггерной активности ЛВ в запуске ФП.

Многими крупными исследованиями доказана зависимость между реконнекцией проведения из ЛВ и рецидивом аритмии. Давно установлен факт, что в 80-94% случаев триггеры ФП находятся в ЛВ [76, 126]. Так, в исследовании Gap-AF пациентам в группе А линия изоляции ЛВ формировалась незавершенной, а в группе В формировалась замкнутая аблационная линия. Повторная операция для оценки изоляции ЛВ проводилась через 3 месяца. В итоге данной работы было отмечено, что в группе А рецидив ФП возникал чаще, чем в группе В [118]. По результатам исследований, где оценивалась изоляция ЛВ на повторных операциях реконнекция ЛВ была отмечена у 80% пациентов с рецидивом ФП и ни у одного участника исследования с устойчивым синусовым ритмом [97, 162, 163, 168, 218]. Однако,

стоит упомянуть, что в последней группе было всего 7 участников. В некоторых исследованиях вне зависимости от наличия рецидива пациентов повторно приглашали на операцию, в ходе которой устанавливали наличие реконнекции проведения [168]. В систематическом обзоре, включавшем 11 исследований, анализировали рецидивы после катетерных процедур в ходе лечения ФП [96]. Выяснили, что при повторных вмешательствах реконнекция хотя бы одной ЛВ отмечалась в 85,5%. Данный факт лишний раз подтверждает влияние ИЛВ на возможность поддержания синусового ритма.

Рецидив ФП классифицируется по времени возникновения [31]. Ранним считается рецидив, возникший в первые 3 месяца после аблации. В это время происходит заживление тканей и формирование линии фиброза, ответственного за изоляцию [54]. Возникновение аритмии в ранний период не принимается во внимание и не учитывается в показаниях для повторной операции, поэтому он называется «слепой» период. Это связано с возможным влиянием воспалительного процесса в области муфт ЛВ, который может обладать проаритмогенным эффектом. Этот факт был доказан в исследованиях, установивших уменьшения количества пароксизмов ФП по мере снижения активности воспалительного процесса с течением времени [113, 190]. Однако, существуют работы, которые подтверждают строгую корреляцию между ранним и поздним рецидивом ФП [32, 154, 224]. В проспективном исследовании через 2 месяца после ИЛВ пароксизмальной ФП всем пациентам проводили повторное электрофизиологическое исследование с оценкой реконнекции ЛВ [51]. Была выявлена строгая корреляция между наличием возобновления проведения из ЛВ и ранними возвратами аритмии. Поздний рецидив возникает через 3 месяца после операции. Также было продемонстрировано, что большинство рецидивов возникает в первый и второй год после процедуры аблации, в то время как более поздние срывы ритма встречаются реже [90]. В то же время при повторной операции ИЛВ позволяет добиться сохранения синусового ритма на длительный период, подтверждая тем самым важность данного метода [155]. Проведение ряда повторных

процедур катетерной аблации вокруг ЛВ, позволяет повысить эффективность лечения до 70-80% при длительном сроке наблюдения [67, 130, 169].

В некоторых исследованиях были проведены попытки разработки шкал, предсказывающих риск возникновения рецидива ФП после процедуры аблации. К таким шкалам относятся BASE-AF<sub>2</sub> [32], MB-LATER [154], APPLE [112], ALARMEс [226]. Помимо возможности предсказывать эффективность операции, подобная верификация рисков может быть учтена в определении периода наблюдения за ритмом пациентов после КА и сроках антикоагулянтной терапии. Тем не менее, стоит отметить, что в широкую практику данные шкалы не введены, а также отбор пациентов для КА до сих пор не стандартизирован. Во многих случаях решение о показаниях для направления пациента на аблацию полагается на личный опыт врача.

В некоторых случаях рецидив ФП связан с наличием внелегочных триггеров [82, 155, 208]. В обзорной статье по данной теме локализация эктопии, способной запускать ФП, представлена следующим образом: ЛП (25,3%), верхняя полая вена (22,2%), коронарный синус (18,0%), пограничный гребень (17,4%), межпредсердная перегородка (7,9%), связка Маршала (3,9%). Также опубликованы данные о том, что чаще всего внелегочные триггеры имеются у женщин и у пациентов с дилатацией ЛП [125].

#### **1.3.4 Сравнение радиочастотной и криобаллонной изоляции легочных вен**

Самым крупным проспективным рандомизированным исследованием по сравнению РЧА и КБА у пациентов с пароксизмальной формой ФП является работа FIRE AND ICE. В результате анализа была выявлена сопоставимая эффективность обеих методик. При среднем сроке наблюдения равном 1,5 года синусовый ритм сохранялся у 65,4% из группы криоизоляции ЛВ и у 64,1% из группы радиочастотной изоляции ЛВ [116]. В дальнейшем при оценке

различных показателей на когорте пациентов из исследования FIRE AND ICE при длительном сроке наблюдения было выявлено, что в группе РЧА ЛВ была отмечена большая частота электрокардиоверсий (ЭКВ), повторных процедур аблации, госпитализаций по общим причинам и вследствие поражения органов сердечно-сосудистой системы [117]. Все это снижает качество жизни пациентов, а также возлагает большую нагрузку на здравоохранение. Качество аблации при использовании КБА и РЧА можно оценивать по наличию прорывов проведения электрического импульса между ЛВ в ЛП. Однако проведение оценки изоляции у пациентов после операции возможно только на повторной операции. Тем не менее, даже такая информация может быть весьма полезна. В ходе проведения повторных операций на когорте пациентов из исследования FIRE AND ICE отмечалось, что чаще она возникала в группе пациентов, кому выполняли РЧА [115]. Авторы предполагают, что это можно объяснить более стабильным положением криобаллонного катетера, так как при достижении температуры  $-30^{\circ}\text{C}$  происходит адгезия эндокарда к внешней оболочке баллона. Это особенно важно в некоторых участках ЛП, таких как в области «ridge» между устьем левой верхней легочной вены и ушком ЛП, в зонах между впадением ипсилатеральных легочных вен. Стоит отметить, что частота обращений для повторной аблации среди выборки исследования FIRE AND ICE отмечалась значительно реже в группе КБА. Вероятнее всего, это связано с клиническим эффектом лечения, что может быть следствием меньшего количества реконнекций ЛВ.

Результаты крупных систематических обзоров и мета-анализов также отражают аналогичную мировую тенденцию сопоставимой эффективности обеих методик [62, 158]. Был проведен мета-анализ, где сравнивались эффективность, безопасность и детали процедур повторной процедуры при применении методов криобаллонной и радиочастотной аблации. Всего было включено 1284 пациента из четырех рандомизированных исследований [158]. Для оценки эффективности сравнивалось удержание синусового ритма в течение 12 месяцев после процедуры аблации. Оценка безопасности

основывалась на возникновении осложнений. Стоит отметить, что в группе КБА применялся криобаллон первого и второго поколения, а в группе РЧА традиционный орошаемый катетер без датчика давления на ткань. Среди отличий данных методик было отмечено, что КБА обладает незначительно большей эффективностью. Также выяснили, что длительность операции статистически значимо отличалась при применении двух методик и была меньше в группе КБА. В другом крупном мета-анализе сравнивались различные исходы катетерного лечения при использовании КБА и РЧА [74]. В данную работу были включены 8 работ, в каждой из которых проводилась рандомизация. Между двумя методиками не было выявлено значительной статистической разницы в плане возможности сохранения синусового ритма, частоты осложнений и времени процедуры и флюороскопии. Стоит отметить, что в группе КБА значительно чаще встречался парез диафрагмального нерва. В другом мета-анализе, посвященном сравнению эффективности лечения ФП при применении РЧА и КБА, были выявлены сопоставимые результаты лечения [35]. Важной особенностью данной работы являлось то, что учитывались данные наблюдения за пациентами более 12 месяцев. В результате данного исследования пришли к выводу, что нет статистически значимого различия по удержанию синусового ритма. Важным замечанием стало то, что модификации каждой из методик позволяют улучшать результаты. Так, при ИЛВ с использованием криобаллонного катетера первого поколения и РЧ-катетера без датчика давления на ткань свобода от аритмии составила 57,9% в группе КБА и 58,1% в группе РЧА. Но уже при использовании криобаллонных катетеров следующих поколений и РЧ-электродов с датчиком давления на ткань свобода от аритмии уже составляла 78,1% в первой группе и 78,2% во второй. Таким образом, это лишний раз подтвердило, что улучшение технического оснащения напрямую влияет на исход лечения.

Стоит отметить некоторые преимущества криоабляции перед РЧА. Первое, это формирование четкого гомогенного повреждения с компактной областью фиброзной ткани, что предотвращает возможность появления

остаточных «островков» и «мостиков» проводящей ткани. Нарушенная непрерывность при точечной аблации может стать субстратом для развития предсердных тахикардий по типу макрориентри. Так, в мета-анализе было отмечено статистически более частое развитие предсердных тахикардий (атипичное трепетание предсердий, левопредсердная тахикардия) в послеоперационном периоде у пациентов, кому проводили РЧА [35]. Второе, стабильность криокатетера за счет холодной адгезии к миокарду. Третье, возможность обратимого нарушения жизнедеятельности тканей при их недолгом охлаждении до температуры не ниже -20 градусов. Четвертое, меньшая степень повреждения эндотелия при КБА и, соответственно, меньший риск образования тромбов [110]. Пятое – это более короткая кривая обучения по сравнению с точечной РЧА [39]. Шестое – меньшая зависимость от навыков оператора [211]. Данное преимущество особенно актуально для центров, которые не имеют большого потока опыта ИЛВ.

Безусловно, РЧА также имеет ряд преимуществ перед КБА. Во-первых, применение точечной РЧА позволяет лечить пациентов с несколькими видами аритмий, не меняя катетер. Во-вторых, вариантная анатомия ЛВ (коллектор/общий вестибюль) не так сильно осложняют позиционирование катетера, как при КБА. В-третьих, возможность при РЧА дозировать мощность подаваемой энергии в зависимости от анатомических областей, где производится воздействие.

Несмотря на наличие ряда преимуществ у каждой из двух методик, выбор РЧА или КБА остается за оперирующим хирургом [153]. Как правило, это зависит от опыта проведения той или иной процедуры, наличия предшествующих вмешательств по поводу ФП в анамнезе.

### **1.3.5 Комбинированная методика изоляции легочных вен с одновременным использованием криобаллонной и радиочастотной аблации**

С целью повысить эффективность изоляции ЛВ, было проведено ретроспективное исследование по оценке эффективности комбинированной методики изоляции ЛВ. Всего было проанализировано результаты КА 75 пациентов с пароксизмальной формой ФП. Методика комбинированного подхода заключалась в последовательном проведении РЧА, а затем КБА ЛВ. Стоит отметить, что для радиочастотной изоляции ЛВ применялась методика антральной изоляции обеих ипсилатеральных ЛВ под контролем системы нефлюороскопического навигационного картирования. В качестве инструмента для криоизоляции применялся баллонный катетер первого поколения. В связи с этим проводилось 2 цикла охлаждения по 300 секунд. При отсутствии достижения температуры  $-40^{\circ}\text{C}$  воздействие считалось недостаточным. Двумя группами сравнения были пациенты, которым выполняли один из вышеупомянутых методов: РЧА или КБА ЛВ. Время наблюдения составило не менее 1 года. Антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде не назначалась. Свобода от аритмии в группе комбинированной изоляции составила 80%, в группе КБА 52%, а в группе РЧА 48%. Таким образом, была продемонстрирована лучшая эффективность комбинированного подхода по сравнению с радиочастотной и криобаллонной изоляцией [159].

Позже теми же авторами были опубликованы результаты проспективного исследования по оценке эффективности комбинированного метода изоляции ЛВ. Дизайн данной работы был похож на предыдущую: также три группы и методики ИЛВ. На этот раз было включено 237 пациентов с пароксизмальной ФП. За период наблюдения не менее 1 года эффективность радиочастотного метода изоляции ЛВ составляла 47%, криобаллонной изоляции 67% и комбинированной стратегии 76% [188]. По итогу статистического анализа комбинированный подход ИЛВ при сроке наблюдения 12 месяцев не

продемонстрировал преимущества перед КБА, однако были выявлены статистически значимые различия по эффективности перед РЧА.

Позже была опубликована работа, в которой анализировалась эффективность лечения при длительном сроке наблюдения более 5 лет у пациентов, у которых была использована комбинированная методика ИЛВ [18, 182]. Участниками данного исследования являлись пациенты из вышеописанного исследования [188]. В результате были получены данные, что наибольшую эффективность продемонстрировал комбинированный подход ИЛВ. Больных с рецидивом аритмии приглашали на повторную процедуру, на которой проводилась оценка мест реконнекции ЛВ. Выяснилось, что количество мест возобновления проведения меньше всего регистрировалось в группе комбинированного подхода ИЛВ. Этим и объясняются лучшие результаты лечения у данной группы пациентов, так как, по мнению авторов, использование двух источников энергии обладало синергичным эффектом. Стоит отметить, что в данной работе для проведения КБА использовался катетер первого поколения. В настоящий момент в практику введены катетеры последующих поколений, принципиально отличающихся по способности производить циркулярную гомогенную линию изоляции.

Исходя из вышеизложенного, не возникает сомнений в актуальности лечения фибрилляции предсердий. Учитывая, что в будущем заболеваемость данной аритмией будет расти, поиск оптимальной методики лечения является актуальной задачей современных аритмологов. Несмотря на то, что интервенционные методики используются несколько десятков лет, результаты лечения ФП остаются субоптимальными. В первую очередь, это связано с проблемами нанесения трансмуральных повреждений при аблации, которые бы могли устойчиво изолировать аритмогенные зоны. Таким образом, существует перспектива развития комбинированной методики ИЛВ с одновременным применением КБА и РЧА, которая может повысить способность аблации всех слоев миокарда. В систематических обзорах и мета-анализах ни раз сравнивалась эффективность каждого метода в отдельности, а также

применение техник для катетерного лечения ФП помимо ИЛВ [230]. Однако в литературе имеется небольшое количество информации о такой перспективной технике КА, как комбинированная методика ИЛВ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование является рандомизированным, проспективным, одноцентровым. Разделение участников на 2 группы выполнялось последовательно путем распределения соотношении 1:1. За период с 2021 по 2022 год в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ было включено 60 человек. Все участники подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом центра (протокол № 009-2021). Пациенты были набраны в соответствии с критериями включения и исключения.

#### Критерии включения:

- Возраст от 18 до 75 лет;
- Задokumentированная пароксизмальная форма ФП;
- Симптомное течение ФП;
- Отсутствие эффекта хотя бы от одного ААП;
- Отсутствие противопоказаний к хирургическому лечению (декомпенсация хронических заболеваний, острая фаза воспалительных заболеваний);
- Согласие пациента на участие в исследовании.

#### Критерии исключения:

- Повторная операция по поводу ФП;
- Сопутствующие тахикардии помимо ФП;
- Поражение клапанов сердца тяжелой степени;
- Наличие протезов клапанов сердца;
- Гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, требующие реваскуляризации;
- Врожденные пороки сердца, требующие хирургической коррекции;
- Тромбоз ушка левого предсердия.

В качестве интервенционного вмешательства пациентам выполнялась ИЛВ по двум методикам. В первой группе (КБА) выполнялась криобаллонная абляция ЛВ с последующей оценкой остаточной активности с помощью двадцатиполусного циркулярного катетера Lasso. Области с наличием остаточных потенциалов фиксировались в протоколе операции и на этом процедура завершалась. Во второй группе (КБА+РЧА) также выполнялась криобаллонная изоляция ЛВ с последующей проверкой потенциалов ЛВ с помощью электрода Lasso. При сохранении спайковой активности выполнялась РЧА ЛВ в соответствующих областях. Если после завершения процедуры регистрировалась ФП, проводилась ЭКВ мощностью 150-200 Дж. Оценка ритма сердца после операции производилась с помощью прикроватных мониторов в течение суток. В дальнейшем ежедневно регистрировалась двенадцатиканальная ЭКГ на протяжении всего госпитального периода.

В последующем проводилась оценка сохранения синусового ритма через 3, 6 и 12 месяцев после операции. Для этого проводился дистанционный опрос, анализ ЭКГ, ХМ-ЭКГ. При возникновении аритмии пациенты приглашались на прием в поликлинику НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского. Рецидивом считался задокументированный эпизод ФП или ПТ, длящийся более 30 секунд. Возникновение аритмии в период до 3 месяцев («слепой период») не учитывалось при оценке результатов лечения. При рецидиве аритмии пациенты приглашались для повторного вмешательства. Во время повторных операций в протоколе указывалась локализация остаточной активности и выполнялась РЧА устьев ЛВ. Схематически дизайн исследования изображен на рисунке 2.1 .



Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

Первичной конечной точкой в исследовании считалась свобода от устойчивой (длительностью более 30 секунд) ФП/ПТ в срок от 3 до 12 месяцев после операции. При рецидиве аритмии также оценивалась эффективность повторной процедуры.

Вторичной конечной точкой являлась безопасность процедуры ИЛВ, в которую были включены осложнения на интраоперационном, раннем и позднем послеоперационном периоде. К осложнениям катетерного лечения ФП относились: перипроцедурная смерть, перфорация/фистула пищевода, перипроцедурное тромботическое событие, тампонада сердца, тяжелые осложнения, стеноз легочной вены, персистирующий парез диафрагмального нерва, осложнения в области сосудистого доступа, переход в стернотомию.

## 2.2 Клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 60 пациентов с диагнозом пароксизмальная форма ФП. В каждую группу вошло по 30 пациентов. В группе КБА насчитывалось 14 мужчин (47%), а в группе КБА+РЧА 19 мужчин (63%). Средний возраст в группе КБА составил  $62,5 \pm 9,2$  года, в группе КБА+РЧА  $57,6 \pm 11,1$  лет. Средний ИМТ в группе КБА составил  $30,1 \pm 9,0$  кг/м<sup>2</sup>, в группе КБА+РЧА  $29,6 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>. Медиана длительности анамнеза ФП у пациентов из группы КБА составила 54 [96] месяцев, из группы КБА+РЧА 43 [84] месяцев. Статистически значимых различий среди данных показателей не выявлено (таблица 2.1).

Таблица 2.1. Клинические параметры участников исследования.

Характеристики	Группа КБА	Группа КБА+РЧА	p
Количество пациентов (количество)	30	30	1,0
Мужской пол	47% (14)	63% (19)	0,194
Возраст (лет)	$62,5 \pm 9,2$	$57,6 \pm 11,1$	0,067
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	$30,1 \pm 9,0$	$29,6 \pm 3,6$	0,371
Длительность ФП в анамнезе (месяцы)	54 [96]	43 [84]	0,176

Данные представлены в виде n (%),  $M \pm SD$  или Me [IQR].

В число основных сопутствующих заболеваний у пациентов из группы КБА вошли артериальная гипертензия (АГ) у 50% (15 пациентов), хроническая болезнь почек у 27% (8 пациентов), атеросклероз коронарных артерий у 23% (7 пациентов), хроническая сердечная недостаточность у 13% (4 пациента), сахарный диабет 2 типа у 7% (2 пациента). В группе КБА+РЧА среди сопутствующих заболеваний были отмечены АГ у 53% (16 пациентов),

хроническая болезнь почек у 27% (8 пациентов), атеросклероз коронарных артерий у 13% (4 пациента), сахарный диабет 2 типа у 10% (3 пациента) хроническая сердечная недостаточность у 3% (1 пациент). Статистически значимых различий среди сопутствующих заболеваний не выявлено (таблица 2.2).

Таблица 2.2 . Сопутствующие заболевания пациентов.

Характеристики	Группа КБА	Группа КБА+РЧА	p
Артериальная гипертензия	50% (18)	53% (16)	0,205
Атеросклероз коронарных артерий	23% (7)	13% (4)	0,347
Хроническая болезнь почек	27% (8)	27% (8)	1,0
Сахарный диабет	7% (2)	10% (3)	0,665
Хроническая сердечная недостаточность	13% (4)	3% (1)	0,161

Данные представлены в виде n (%).

Все пациенты имели в анамнезе симптомное течение ФП. ААП получали все пациенты, однако все отмечали снижение эффекта медикаментозной терапии, по сравнению с начальным периодом заболевания. Каждый пациент из обеих групп принимал антикоагулянтную терапию минимум за 3 недели до процедуры ИЛВ ПОАК (ривароксабан 20 мг/сут, аписабан 10 мг/сут, дабигатран 300 мг/сут).

## 2.3 Методы исследования

В амбулаторных условиях в качестве предоперационной подготовки пациентам выполнялся ряд обследований. Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, анализ гормонов щитовидной железы, общий анализ мочи. Инструментальные методы исследования включали двенадцатиканальную ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ТТ ЭХО-КГ), дуплексное сканирование артерий и вен нижних конечностей, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, эндоскопическую гастродуоденоскопию. Пациентам с анамнезом стенокардии или при возрасте старше 65 лет проводилась коронароангиография для исключения гемодинамически значимого поражения коронарных артерий.

### Диагностические исследования в условиях стационара

Перед операцией пациентам выполнялась ЭКГ, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием для построения трехмерной модели ЛП и чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭХО-КГ) для исключения тромбоза ушка ЛП. В первые несколько часов после операции всем пациентам выполнялась контрольная ТТ ЭХО-КГ с целью исключения гемоперикарда. Во время госпитализации всем пациентам ежедневно выполнялась двенадцатиканальная ЭКГ, при необходимости проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ).

Всем участникам исследования выполнялась 12-канальная ЭКГ при скорости записи 25 мм/с. Проводилось описание ритма сердца, средней частоты сердечных сокращений (ЧСС), положения электрической оси сердца, интервалов PQ, QRS, QT и коррелированного QT. Для этого использовался портативный электрокардиограф Schiller CARDIOVIT MS-2007 (Shiller, Швейцария).

ТТ ЭХО-КГ производилась с использованием аппарата Vivid 7 (General Electric, США) и секторального датчика 3,5 мГц. Производилась оценка наличия гемоперикарда в послеоперационном периоде.

ЧП ЭХО-КГ проводилось с помощью аппаратного комплекса Phillips iE33 (Phillips, Великобритания) с использованием эндоскопического ультразвукового датчика X7-2t под местной анестезией. При исследовании регистрировались размер и форма ушка ЛП, наличие дополнительных образований в ушке ЛП. Также проводился скрининг на наличие дефекта межпредсердной перегородки.

МСКТ с контрастированием проводилось на аппарате Philips Brilliance 64 и Philips Ingenuity 64 (Phillips, Великобритания). Для контрастирования сердца вводилось неионное контрастное вещество «Омнипак 350», которое вводилось с помощью инъекторного аппарата в периферическую вену. При проведении данного исследования проводилась оценка размеров ЛП по трем осям: краниокаудальной, переднезадней, медиолатеральной, высчитывался объем ЛП с учетом его ушка и устьев ЛВ при измерении на 40% R-R. Также выполнялся расчет индекса ЛП, который определялся как отношение объема ЛП (мл) к значению длины тела в квадрате ( $m^2$ ). Был описан вид впадения ЛВ в ЛП (типичное, единый вестибюль, отдельное впадение среднедолевой ЛВ). Для каждой ЛВ проводилось измерение наибольшего и наименьшего диаметров. Определялось расстояние до первого деления каждой вены. Проводилось описание скелетотопического расположения устьев ЛВ относительно позвоночника. Описывалось расположение пищевода относительно задней стенки ЛП.

#### Техническое оснащение для катетерной аблации

Ангиографический комплекс Allura Centron (Phillips, Нидерланды), представляющий собой моноплановый двуосный аппарат.

Нефлюороскопический комплекс для проведения внутрисердечных электрофизиологических исследований сердца Астрокард - КардиоЭфи II (Медитек, Россия). Данный комплекс способен к записи двенадцатиканальной ЭКГ и эндокардиальных электрограмм до 128 каналов. Важным преимуществом этой системы является возможность стимулировать с двух каналов. Данная особенность, к примеру, позволяет одновременно навязывать

ритм при брадикардии во время криоабляции в правых ЛВ, когда также требуется стимуляция диафрагмального нерва для оценки сократимости диафрагмы.

Система нефлюороскопического картирования Astrocard (Медитек, Россия). Данная система позволяет производить анатомическую реконструкцию эндокардиальной поверхности сердца, опираясь исключительно на импедансные свойства тканей. Картирование возможно выполнять с использованием любого электрода.

Консоль эндокардиальной криоабляции CryoConsole Cardiac CryoAblation System (Medtronic, США). Она соединяется с криобаллонным катетером с помощью электрического кабеля и специального коаксиального кабеля, по которому осуществляется подача хладагента (N<sub>2</sub>O).

Криобаллонный катетер Arctic Front Advance Pro (Medtronic, США). Данный катетер использовался в единственном размере: диаметром 28 мм. Этот катетер имеет дистальный конец длиной 8 мм. Данная особенность отличает его от предшествующего поколения, у которого расстояние от криобаллона до дистального конца составляет 13 мм. Такая конструкция позволяет позиционировать циркулярный диагностический катетер ближе к устью ЛВ, что улучшает запись потенциалов ЛВ при абляции. Внешний размер криобаллонного катетера составляет 10,5 Fr. Он имеет возможность сгибания по двум направлениям по 45 градусов. Криокатетер имеет внутренний просвет для проведения циркулярного диагностического катетера Achieve, а также введения контрастного вещества.

Циркулярный восьмиполюсный диагностический катетер Achieve Mapping Catheter (Medtronic, США). Он имеет диаметр кольца 20 мм. Межэлектродное расстояние составляет 4 мм при длине каждого электрода 1 мм. С его помощью оценивается электрическая активность ЛВ во время КБА.

Доставочная система FlexCath Advance Steerable Sheath (Medtronic, США). Она представляет собой управляемый интродьюсер, способный к изгибу

на 135 градусов. Изображение оборудования для криобаллонной абляции представлено на рисунке 2.2.

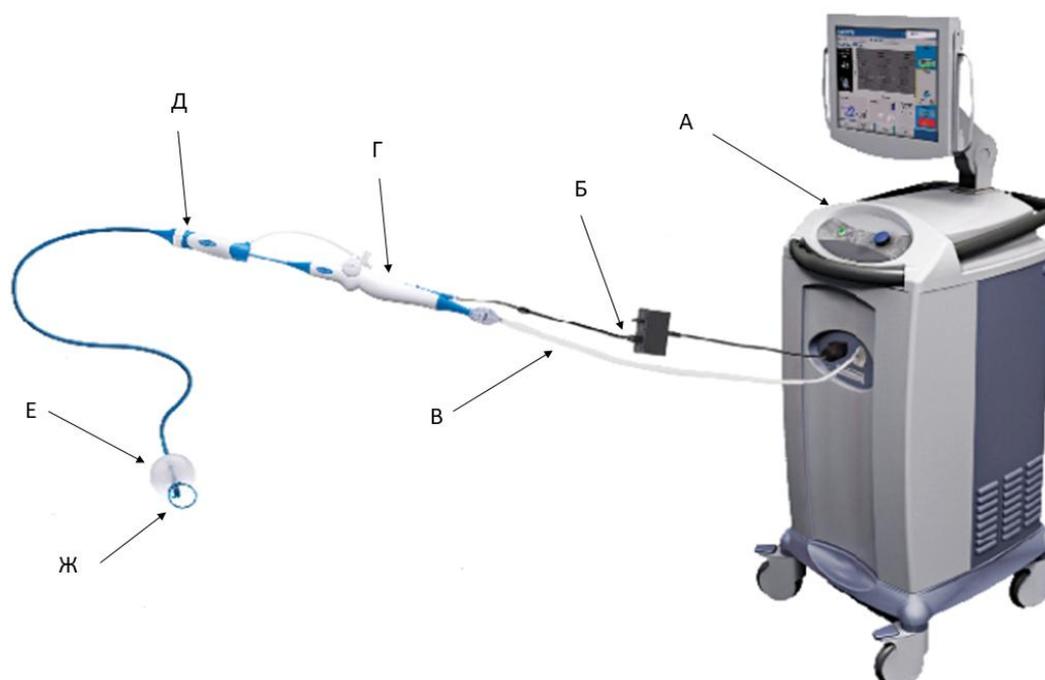


Рисунок 2.2. Оборудование для проведения криобаллонной абляции. А: Консоль для управления криоабляцией. Б: Электрический кабель, соединяющий криобаллонный катетер и консоль управления. В: Коаксиальный кабель для подачи хладагента в криокатетер. Г: Рукоять криобаллонного катетера. Д: Управляемый интродьюсер. Е: Баллон криокатетера в раздутом состоянии. Ж: Циркулярный диагностический катетер Achieve.

Циркулярный двадцатиполюсный электрофизиологический катетер Lasso 25/15 (Biosense Webster, США). Данный электрод является управляемым по кривизне катетера и диаметру кольца. Межэлектродное расстояние между десятью парами электродов 2-8-2 мм при длине каждого электрода 1 мм.

Генератор радиочастотной энергии Stokert EP Shuttle (Stockert GmbH, Германия).

Помпа для орошения абляционного электрода CoolFlow (Biosense Webster, США).

Орошаемый абляционный электрод Celsius ThermoCool (Biosense Webster, США) с дистальным концом 3,5 мм и диаметром 7 Fr. Катетер имеет однонаправленный изгиб. Для выполнения абляции предусмотрено наложение индифферентного электрода, контактирующего с телом пациента.

## **2.4 Техника операции изоляции легочных вен**

Всем пациентам был назначен обязательный прием антикоагулянтной терапии в течение как минимум трех недель до госпитализации. Антикоагулянты отменялись в день операции и возобновлялись на следующие сутки. В качестве препаратов, применяемых для профилактики тромбоэмболических осложнений ривароксабан, апиксабан, дабигатран. В день операции прием антикоагулянтных препаратов отменялся и возобновлялся на следующие сутки.

Процедура проводилась на фоне тотальной внутривенной анестезии: раствор пропофола 1%, раствор фентанила 0,005%. В качестве респираторной поддержки проводилась искусственная вентиляция легких через ларингеальную маску во вспомогательном режиме. Дополнительно проводилась местная анестезия. В качестве местного обезболивающего средства использовался раствор новокаина 0,5% или лидокаина 1%.

К каждому пациенту в операционной до начала операции была подключена система нефлюороскопического электроанатомического картирования. Для этого накладывалось 6 электродов на поверхности тела (рисунок 2.3). В качестве референта выбирался канал электрода в коронарном синусе.

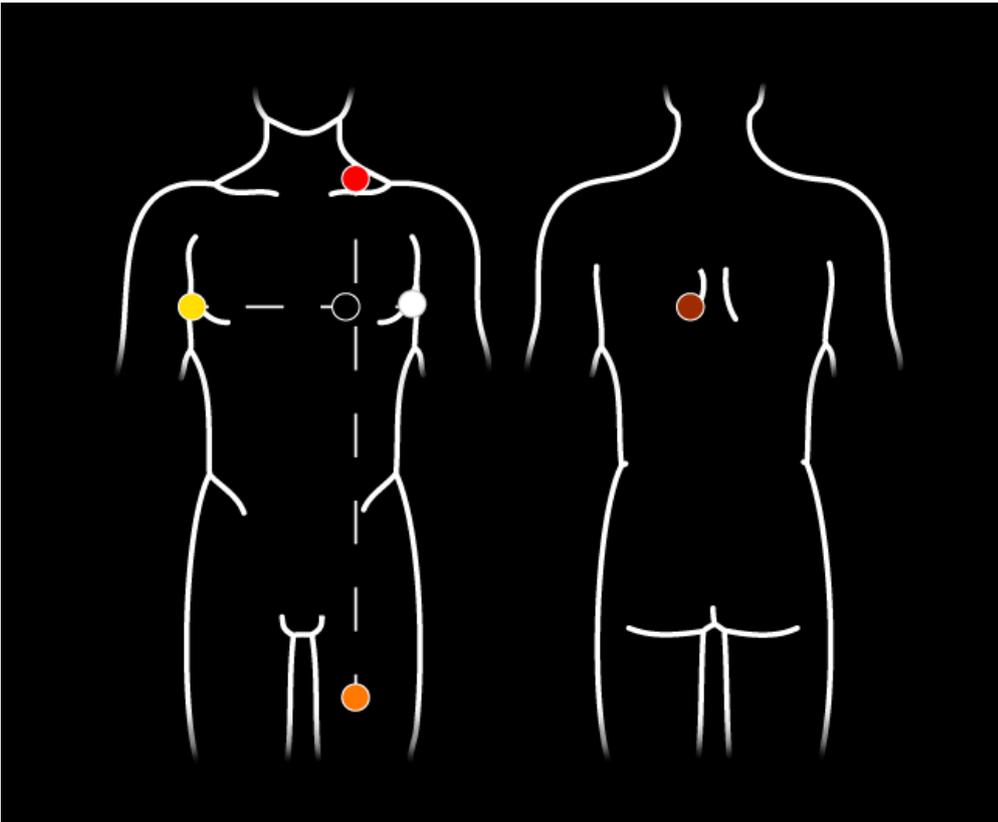


Рисунок 2.3. Схема расположения 6 навигационных электродов в системе Астрокард: красный – в левой подключичной области, оранжевый – на левом бедре, белый – по средней подмышечной линии слева, желтый – по средней подмышечной линии справа, черный – на передней поверхности грудной клетка, коричневый – на задней поверхности грудной клетки.

По методике Сельдингера под местной анестезией выполнялась пункция левой подключичной, правой и левой бедренных вен. Через левую подключичную вену с помощью интродьюсера размером 7 Fr устанавливался десятиполюсный диагностический электрод в коронарный синус. Через левую бедренную вену с помощью интродьюсера размером 8 Fr устанавливался десятиполюсный управляемый диагностический электрод в правый желудочек. Через правую бедренную вену с помощью интродьюсера FastCath SL-0 (SJM, США) размером 8,5 Fr устанавливалась игла для транссептальной пункции Brockenbrough (Medtronic, США). Под рентгенологическим производилась пункция межпредсердной перегородки по технике, в соответствии с которой

кончик иглы должен быть направлен на разветвление левого главного бронха и следовать параллельно электроду в коронарном синусе.

пункции в левом предсердии.

После установки проводника в ЛП вводился раствор гепарина в дозировке 100 Ед/кг. В последующем осуществлялся контроль АВС в рамках целевого значения 250-300 секунд. После введения интродьюсера FastCath SL-0 (SJM, США) 8,5 Fr в ЛП, выполнялось его контрастирование. Далее проводилась смена интродьюсера FastCath SL-0 (SJM, США) на управляемую доставочную систему Arctic Front FlexCath (Medtronic, США). По ней проводился криобаллонный катетер Arctic Front Advance Pro (Medtronic, США) вместе с циркулярным восьмиполюсным диагностическим катетером Achieve (Medtronic, США). При помощи катетера Achieve выполнялась объемная реконструкция ЛП и ЛВ, используя системы нефлюороскопического картирования (Рисунок 2.4).

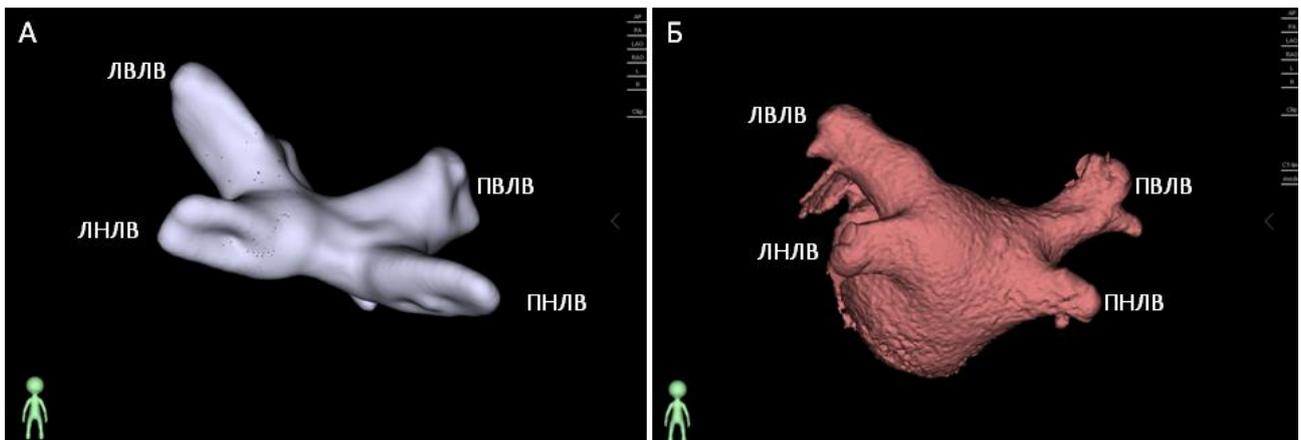


Рисунок 2.4. А – электроанатомическая реконструкция левого предсердия на навигационной системе Астрокард. Б – объемная реконструкция левого предсердия на основании мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием. Задне-передняя проекция. ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена.

Далее криобаллонный катетер позиционировался в ЛВ с достижением полной окклюзии, которая верифицировалась с помощью введения контрастного вещества. Адекватной окклюзией считалось отсутствие затекания контрастного вещества из ЛВ в ЛП (рисунок 2.5). Время криоаппликации равнялось 180 секундам. ИЛВ верифицировалась при отсутствии спайковой активности в области устья ЛВ по данным катетера Achieve. Дополнительные криовоздействия проводились в случаях, когда по данным восьмиполусного диагностического электрода Achieve регистрировалась остаточная активность ЛВ или не удавалось достигнуть температурой криобаллона  $-36\text{ }^{\circ}\text{C}$  за 90 секунд. Длительность добавочного криовоздействия составляла 120-180 секунд в зависимости от сохранения остаточной активности ЛВ. Воздействие останавливалось при достижении температуры  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Необходимость дополнительного воздействия после охлаждения до  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  диктовалась сохранением спайковой активности ЛВ по данным катетера Achieve. При криовоздействиях в правых ЛВ электрод из правого желудочка перепозиционировался в верхнюю полую вену, где отмечалась стабильная стимуляция правого диафрагмального нерва.

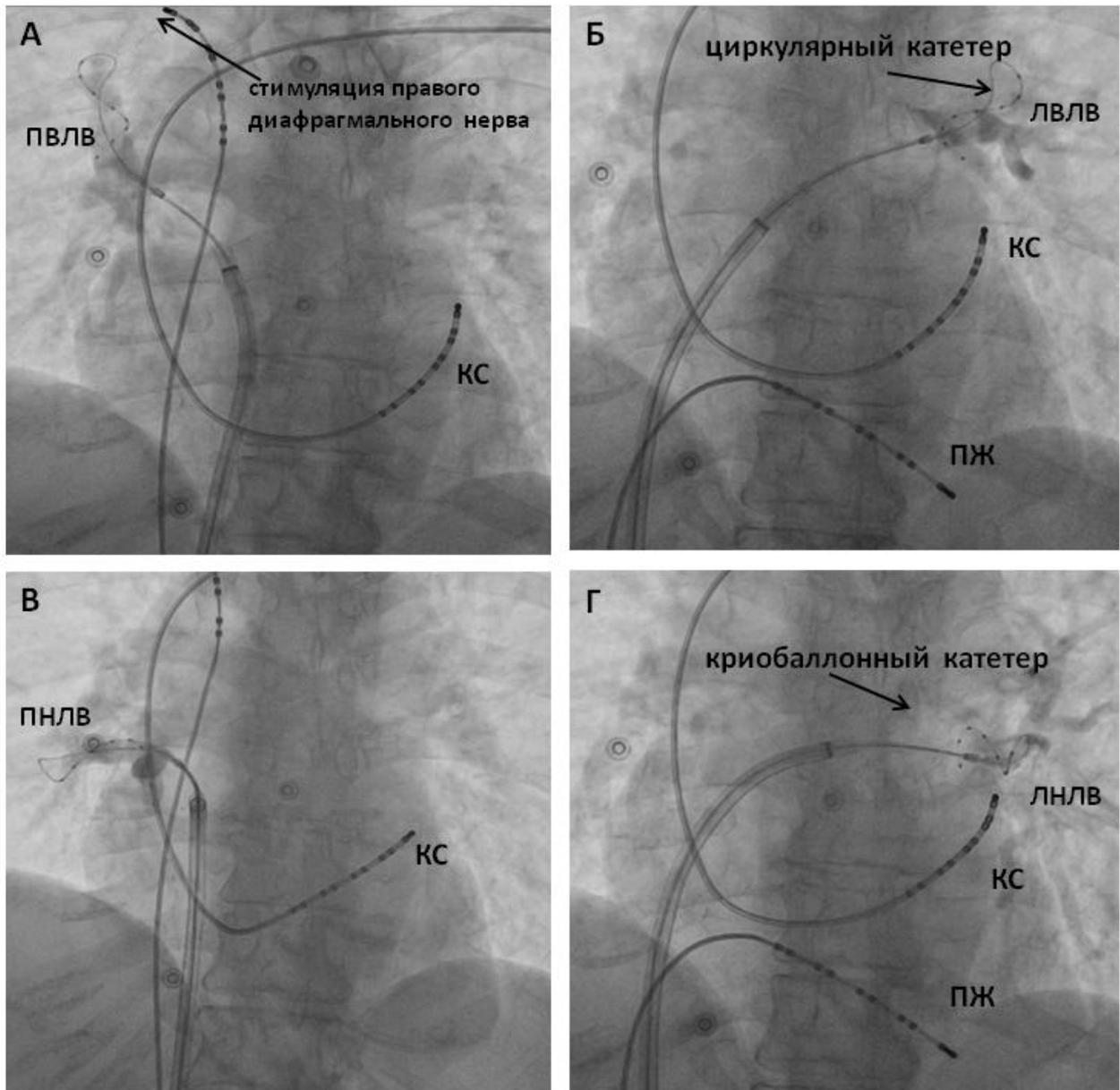


Рисунок 2.5. Окклюзия легочных вен криобаллонным катетером с последующим контрастированием. Задне-передняя проекция. А – правая верхняя легочная вена. Б – левая верхняя легочная вена. В – правая нижняя легочная вена. Г – левая нижняя легочная вена. КС – электрод в коронарном синусе, ПЖ – электрод в правом желудочке.

После проведения ИЛВ при помощи КБА баллонный катетер удалялся, и вместо него по системе доставки в ЛП проводился двадцатиполлюсный циркулярный катетер Lasso. Оценка остаточной активности ЛВ после КБА проводилась также при поддержке навигационной системы для

электроанатомического картирования. Остаточная активность регистрировалась в протоколе операции и в дальнейшем распределялась по 8 сегментам устья ЛВ.

Следующим этапом в группе КБА+РЧА при сохранении электрической активности ЛВ производилась точечная абляция в соответствующих областях. Для этого десятиполюсный электрод из верхней правой вены удалялся и вместо него устанавливался орошаемый абляционный катетер. Параметры абляции: мощность 32 Вт, целевая температура 44 °С, скорость орошения 30 мл/мин. ИЛВ в ходе РЧА была верифицирована по исчезновению электрической активности в ЛВ по данным двадцатиполюсного циркулярного катетера Lasso.

## **2.5 Статистическая обработка данных**

Полученная в ходе исследования база данных хранилась и систематизировалась в программе Microsoft Office Excel 2007. Статистическая обработка проводилась с помощью программ SPSS Statistica 17, STATISTICA 10.

Все количественные данные были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении показатели описывались в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Если распределение отличалось от нормального, то для описания данных приводились медиана и интерквартильный размах. Качественные показатели были описаны путем указания относительных и абсолютных величин.

Для сравнения количественных данных с нормальным распределением рассчитывался t-критерий Стьюдента. При распределении количественных показателей отличного от нормального сравнение проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Для определения значимых различий между номинальными данными применялся критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Для выявления различий трех номинальных

показателей применялся критерий хи-квадрат Пирсона для трех групп. При сравнении количественных показателей из трех групп для параметрических данных использовался тест ANOVA, а для непараметрических – критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении показателей различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для проведения оценки «выживаемости» пациентов в отдаленном периоде использовался метод Каплан-Майера, а для сравнения кривых «выживаемости» использовались Лог-ранк тест, методы Кокса и Кокса-Мантеля.

С целью выявления предикторов рецидива ФП после процедур ИЛВ применялся многофакторный регрессионный анализ с построением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Для оценки влияния факторов риска на удержание синусового ритма использовались такие показатели как отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) с расчетом границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Также применялся ROC-анализ с построением ROC-кривых, на основании которых вычислялись значения количественных показателей, обладающие наиболее оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности при прогнозировании исходов лечения. Для оценки качества прогностической модели была рассчитана площадь под кривой, ее стандартная ошибка и 95% ДИ, а также уровень статистической значимости.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 Оценка анатомии левого предсердия и легочных вен на основании мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием

Важными характеристиками проведения процедуры КБА являются наличие вариантной анатомии ЛВ, форма устья ЛВ, а также объем всего ЛП. В ходе проведения МСКТ с контрастированием было выявлено, что в группе КБА средний объем ЛП с учетом ушка составила  $116,8 \pm 28,0$  мл, а в группе КБА+РЧА  $125,0 \pm 30,6$  мл. Для персонализации показателя объема ЛП был подсчитан индексированный объем ЛП, который учитывает площадь поверхности тела пациента. Он вычислялся по формуле: индекс ЛП =  $V_{\text{ЛП}} / (S_{\text{тела}})^2$ , где  $V_{\text{ЛП}}$  – объем ЛП,  $S_{\text{тела}}$  – площадь поверхности тела. Среднее значение индекса ЛП в группе КБА составила  $61,5 \pm 12,2$  мл/м<sup>2</sup>, а в группе КБА+РЧА  $59,7 \pm 14,5$  мл/м<sup>2</sup>. Также учитывались особенности впадения ЛВ. К числу вариантной анатомии ЛВ относились общий вестибюль ЛВ (Рисунок 3.1), отдельное отхождение правой среднедолевой ЛВ (Рисунок 3.2). Общий вестибюль ЛВ характеризуется как единое впадение вен с ипсилатеральной стороны, при котором бифуркация располагается на расстоянии более 5 мм от границы ЛП. В группе КБА вариантная анатомия ЛВ была зарегистрирована у 27% (8 пациентов), среди которых общий вестибюль ЛВ встречается у 17% (5 пациентов), а отдельное впадение среднедолевой ЛВ справа у 10% (3 пациента). В группе КБА+РЧА вариантная анатомия ЛВ была выявлена у 33% (10 пациентов), среди которых общий вестибюль ЛВ встречается у 30% (9 пациентов), а отдельное впадение среднедолевой ЛВ справа у 3% (1 пациент). При оценке формы устья ЛВ применялся индекс овальности (ИО) ЛВ. Для этого измерялись максимальный ( $D_{\text{max}}$ ) и минимальный ( $D_{\text{min}}$ ) диаметры устья ЛВ. Для расчета ИО ЛВ использовалась формула:  $\text{ИО} = D_{\text{max}} / D_{\text{min}}$ .

Далее в зависимости от полученных значений ИО ЛВ классифицировались как: круглые (ИО<1,2), овальные (ИО=1,2-1,4), плоские (ИО>1,4) [201]. Все вышеперечисленные показатели были сопоставимы в обеих группах (Таблица 3.1).

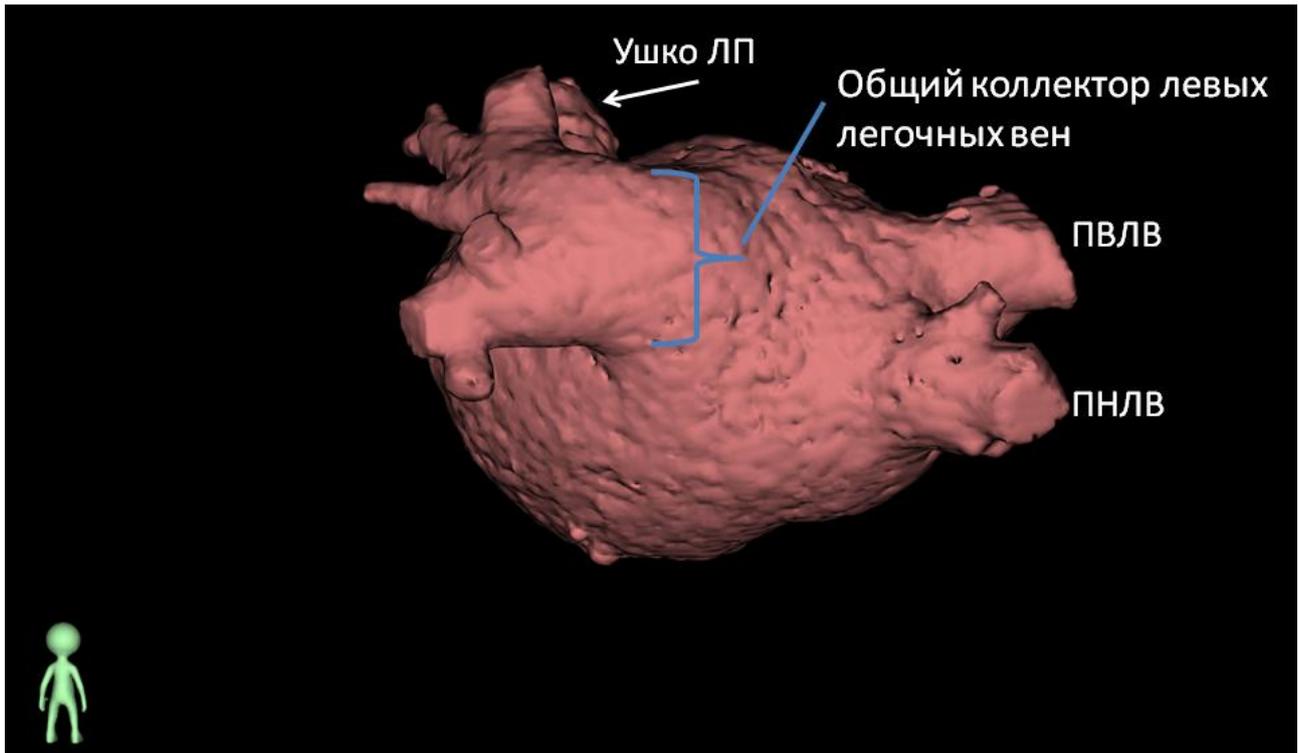


Рисунок 3.1. Объемная реконструкция левого предсердия на основе МСКТ с контрастированием у пациента с общим вестибюлем ЛВ слева. Задне-передняя проекция. ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена.

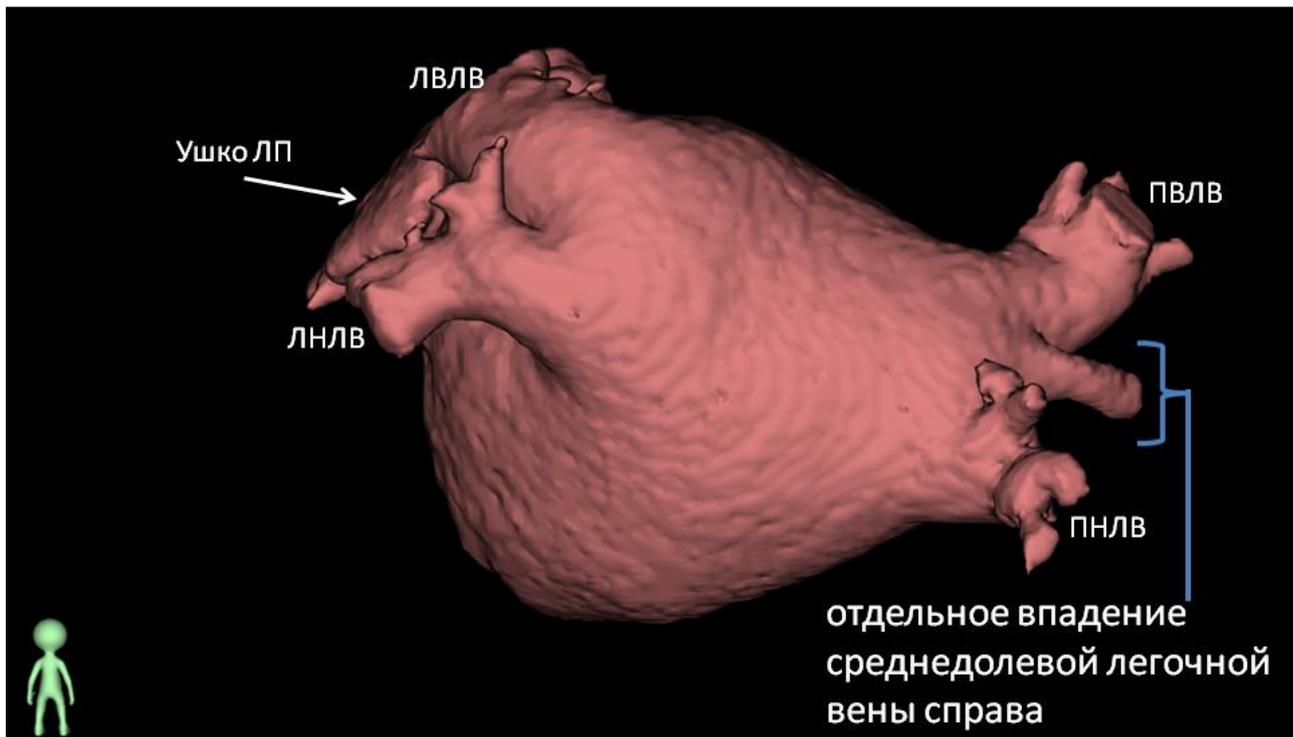


Рисунок 3.2. Объемная реконструкция левого предсердия на основе мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием у пациента с отдельным впадением среднедолевой ЛВ справа (отмечено фигурной скобкой). Задне-передняя проекция. ЛевЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛевНЛВ – левая нижняя легочная вена, ПравЛВ – правая верхняя легочная вена, ПравНЛВ – правая нижняя легочная вена.

Таблица 3.1. Характеристика левого предсердия и легочных вен по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием

Характеристики	Группа КБА	Группа КБА+РЧА	p
Объем ЛП с учетом ушка (мл)	116,8±28,0	125,0±30,6	0,271
Индекс ЛП (мл/м <sup>2</sup> )	61,5±12,2	59,7±14,5	0,627
Пациенты с вариантной анатомией ЛВ			
Всего	27% (8)	30% (10)	0,371
Общий вестибюль ЛВ	17% (5)	30% (9)	0,136
Отдельное впадение среднедолевой ЛВ	10% (3)	3% (1)	0,076
Форма устья ЛВЛВ			
круглая % (n)	37% (11)	40% (12)	0,806
овальная % (n)	33% (10)	33% (10)	1,00
плоская % (n)	30% (9)	28% (8)	0,776
Форма устья ЛНЛВ			
круглая % (n)	30% (9)	30% (9)	1,00
овальная % (n)	30% (9)	37% (11)	0,587
плоская % (n)	40% (12)	33% (10)	0,595
Форма устья ПЛЛВ			
круглая % (n)	60% (18)	47% (14)	0,305
овальная % (n)	23% (7)	30% (9)	0,563
плоская % (n)	17% (5)	23% (7)	0,522
Форма устья ПНЛВ			
круглая % (n)	28% (8)	17% (5)	0,351
овальная % (n)	30% (9)	23% (7)	0,563
плоская % (n)	43% (13)	60% (18)	0,200

Данные представлены в виде % (n), M±SD.

## 3.2 Интраоперационные результаты

Для оценки интраоперационных результатов были проанализированы параметры процедуры КБА, верификация изоляции ЛВ при помощи двадцатиполусного циркулярного катетера Lasso, РЧА остаточной активности ЛВ во второй группе, способ восстановления синусового ритма во время ИЛВ, характер ритма сердца во время операции.

### 3.2.1 Процедура криобаллонной изоляции легочных вен

Острой изоляции ЛВ во время процедуры КБА удалось добиться у всех пациентов в 100% случаев. Критерием изоляции считалось исчезновение спайковой активности в ЛВ по данным восьмиполусного циркулярного катетера (рисунок 3.3) и достаточное охлаждение криокатетера. Адекватной температурой криовоздействия являлось достижение  $-36^{\circ}\text{C}$  за 90 секунд.

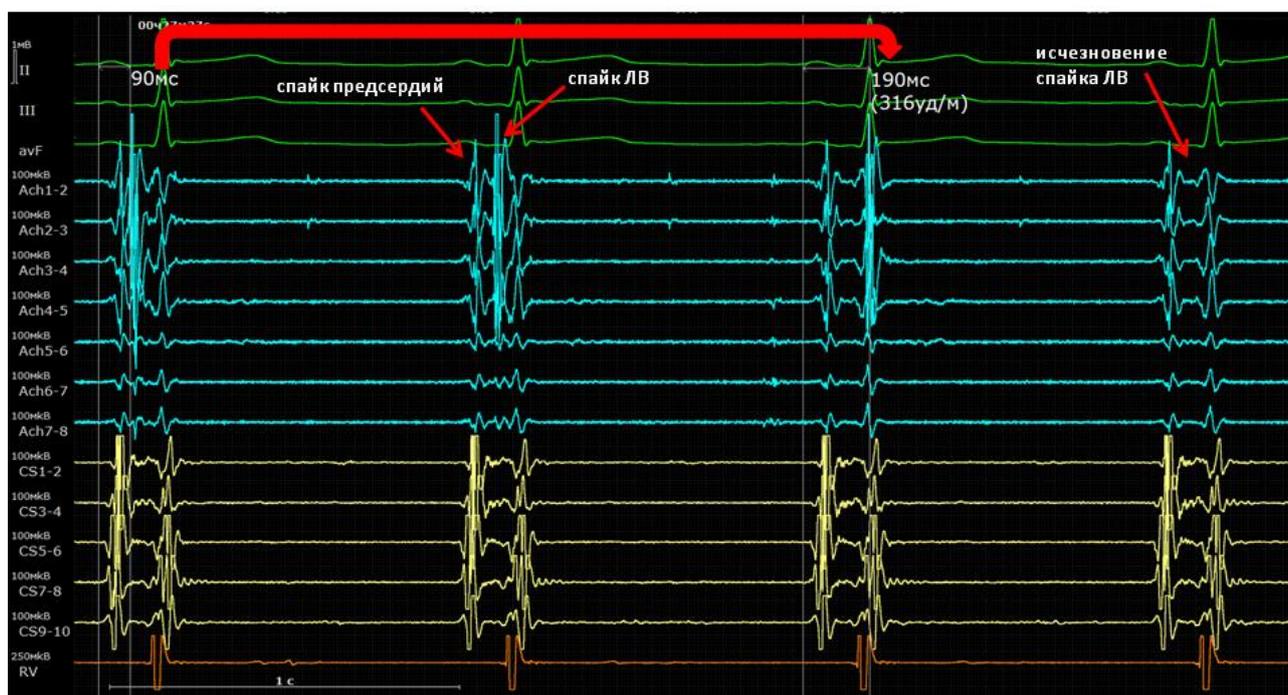


Рисунок 3.3. Криобаллонная изоляция легочных вен: увеличение времени проведения электрического импульса в ЛВ с 90 мс до 190 мс (отмечено стрелкой) и исчезновение спайковой активности ЛВ по данным восьмиполусного катетера во время КБА.

В группе КБА у 30 пациентов было изолировано 120 ЛВ. Бонусные воздействия потребовались в 6% (7 ЛВ). Во всех случаях причиной дополнительных воздействий являлось недостижение  $-36\text{ }^{\circ}\text{C}$  за 90 секунд. В группе КБА+РЧА у 30 пациентов также было изолировано 120 ЛВ. Бонусные воздействия потребовались в 10% (13 ЛВ), из которых в 54% (7 ЛВ) причиной было недостаточное охлаждение криобаллонного катетера, а в 46% (6 ЛВ) – остаточная активность ЛВ, несмотря на адекватную температуру абляции. Время изоляции (ТТИ – time to isolation) ЛВ удалось зарегистрировать в 20% (25 ЛВ) в первой группе и в 13% (17 ЛВ) во второй. При этом, в первой группе частота ТТИ среди всех ЛВ была сопоставимой, тогда как во второй группе ТТИ несколько чаще была зарегистрирована в ЛВЛВ. Среднее время, когда было отмечено ТТИ, достоверно не отличалось ни в одной ЛВ. Таким образом, основные показатели криоабляции во всех ЛВ были сопоставимы в обеих группах (таблица 3.2).

Таблица 3.2. Характеристика процедур криобаллонной абляции.

Параметр процедуры	Группа КБА	Группа КБА+РЧА	p
Всего ЛВ	120	120	1,0
Всего криоаппликаций	127	133	0,953
Среднее количество КБА на ЛВ	1,06±0,23	1,08±0,28	0,756
Количество ЛВ, где выполнялась добавочная КБА			
Всего	6% (7)	10% (13)	0,194
ЛВЛВ	27% (2)	39% (5)	0,655
ЛНЛВ	14% (1)	30% (4)	0,383
ПВЛВ	0	0	1,0
ПНЛВ	57% (4)	31% (4)	0,259

Продолжение таблицы 3.2

Параметр процедуры	Группа КБА	Группа КБА+РЧА	p
Причина добавочной КБА			
медленное охлаждение баллона	100% (7)	54% (7)	0,351
остаточные потенциалы	0	46% (6)	-
Средняя температура КБА (°C)			
ЛВЛВ	-50±8	-50±7	0,904
ЛНЛВ	-45±8	-48±9	0,183
ПВЛВ	-49 ±8	-50±7	0,431
ПНЛВ	-44± 8	-41±7	0,106
Регистрация ТТІ			
Всего	20% (25)	13% (17)	0,131
ЛВЛВ	28% (7)	41% (7)	0,383
ЛНЛВ	25% (5)	18% (3)	0,848
ПВЛВ	28% (7)	29% (5)	0,921
ПНЛВ	24% (6)	12% (2)	0,296
Среднее ТТІ (сек)			
ЛВЛВ	30 [10]	30 [20]	0,712
ЛНЛВ	30 [15]	40 [33]	0,792
ПВЛВ	23 [10]	20 [3]	0,892
ПНЛВ	36 [35]	38 [25]	0,891

Данные представлены в форме  $M \pm SD$ , % (n) и  $Me [IQR]$ .

Нами проанализирована связь формы ЛВ и необходимости проведения дополнительной КБА в ней среди всех участников исследования. Было выявлено статистически значимое различие между круглыми и плоскими ЛВ ( $p=0,043$ ) (рисунок 3.4).

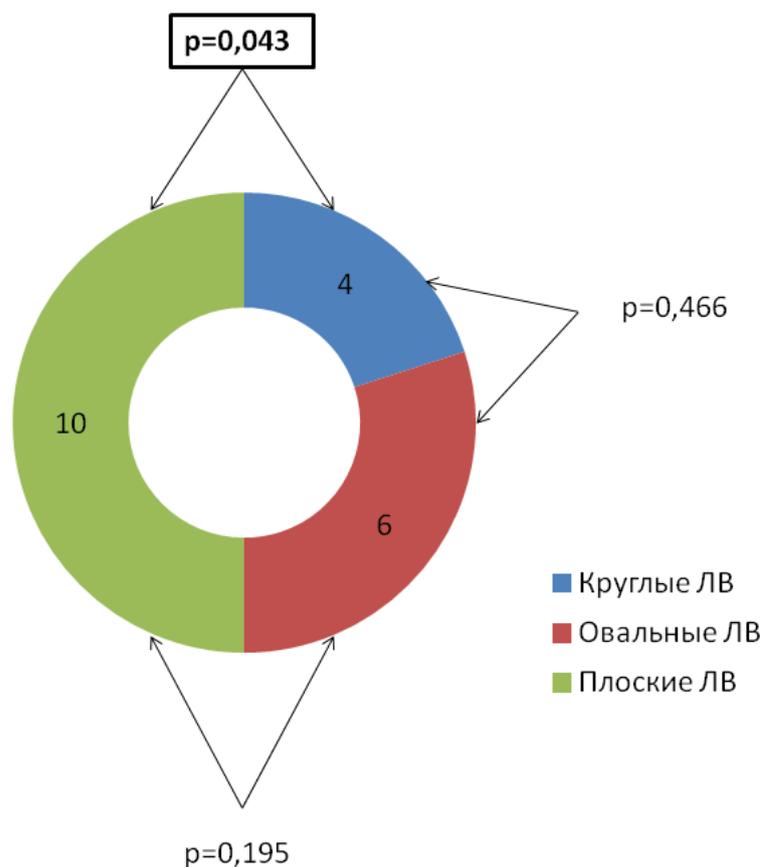


Рисунок 3.4. Дополнительные криоапликации в различных по форме ЛВ во время процедуры криобаллонной абляции среди всех пациентов обеих групп.

При анализе влияния вариантной анатомии ЛВ на необходимость проведения бонусных криовоздействий нами не было выявлено статистически значимого различия среди пациентов с нормальной анатомией и с наличием особенностей ( $p=0,478$ ). Среди пациентов с нормальной анатомией ЛВ в 80% (37 человек) не проводилась бонусная КБА, в то время как в 20% (9 человек)

она потребовалась. С другой стороны, в выборке пациентов с вариантной анатомией ЛВ у 71% (10 пациентов) КБА ограничивалось одной криоапликацией, в то время как лишь у 29% (4 пациента) выполняли бонусное криовоздействие. Структура распределения пациентов по данным признакам представлена на рисунке 3.5.

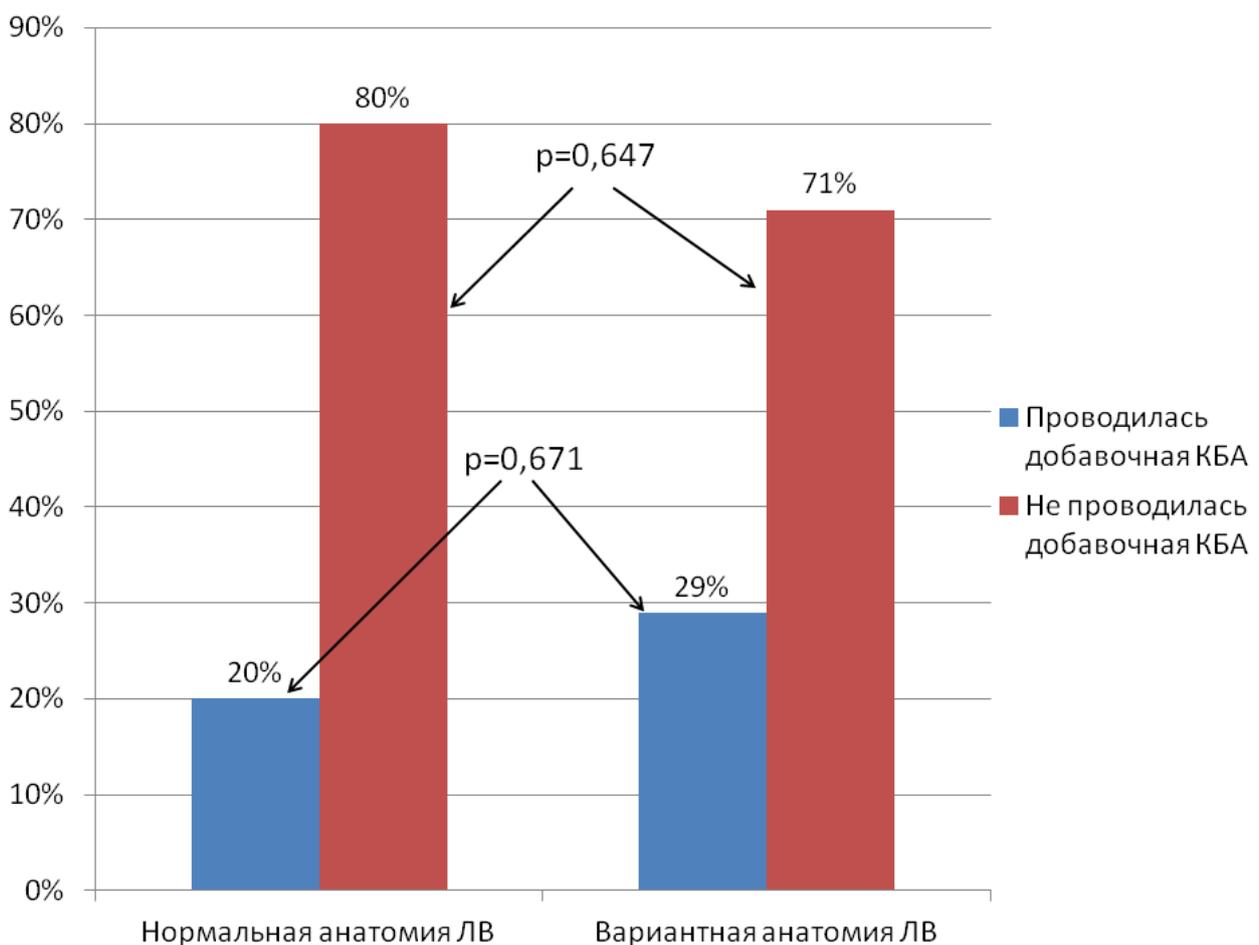


Рисунок 3.5. Дополнительные криоапликации при различной анатомии легочных вен во время процедуры криобаллонной аблации среди всех пациентов обеих групп.

Также была проанализирована минимальная температура КБА в различных по форме ЛВ среди пациентов обеих групп. Ни в одной легочной вене форма устья не влияла на степень охлаждения криокатетера (таблицы 3.3 и 3.4).

Таблица 3.3. Зависимость минимальной температуры криобаллонной аблации от формы легочных вен среди всех пациентов в группе КБА.

Форма ЛВ	Минимальная температура КБА	p
<b>ЛВЛВ</b>		
круглая	-49±11	0,363
овальная	-52±6	
плоская	-49±7	
<b>ЛНЛВ</b>		
круглая	-42±8	0,092
овальная	-42±5	
плоская	-48±4	
<b>ПВЛВ</b>		
круглая	-48±7	0,556
овальная	-47±8	
плоская	-50±8	
<b>ПНЛВ</b>		
круглая	-45±2	0,534
овальная	-44±9	
плоская	-42±6	

Данные представлены в форме  $M \pm SD$ .

Таблица 3.4. Зависимость минимальной температуры криобаллонной абляции от формы легочных вен среди всех пациентов в группе КБА+РЧА.

Форма ЛВ	Минимальная температура КБА	p
ЛВЛВ		
круглая	-55±3	0,339
овальная	-51±4	
плоская	-48±7	
ЛНЛВ		
круглая	-47±11	0,451
овальная	-43±6	
плоская	-49±8	
ПВЛВ		
круглая	-53±6	0,270
овальная	-51±9	
плоская	-49±6	
ПНЛВ		
круглая	-44±4	0,172
овальная	-48±4	
плоская	-40±3	

Данные представлены в форме  $M \pm SD$ .

### 3.2.2 Оценка остаточной активности после криобаллонной изоляции легочных вен с применением катетера Lasso

Следующим этапом была проведена оценка остаточной активности ЛВ после КБА с использованием двадцатиполюсного циркулярного катетера Lasso. Всего в первой группе резидуальные спайки после криоабляции были зарегистрированы у 13 участников исследования. В 1 ЛВ они отмечались у 62% (8 пациентов), в 2 ЛВ у 31% (4 пациента) и во всех 4 ЛВ у 8% (1 пациент). Во второй группе одновременно с верификацией остаточной активности ЛВ, была проведена РЧА ЛВ в соответствующих областях. Она потребовалась в 53% (16

пациентам) из группы КБА+РЧА. При этом, в 1 ЛВ остаточная активность была у 63% (10 пациентов), в 2 и 3 ЛВ у 19% (по 3 пациента). РЧА проводилась с мощностью 32 Вт и целевой температурой 44 °С при скорости орошения 30 мл/мин (рисунок 3.6). При статистическом анализе нами не было выявлено статистически значимых различий по количеству ЛВ с остаточной активностью после КБА в обеих группах (таблица 3.5).

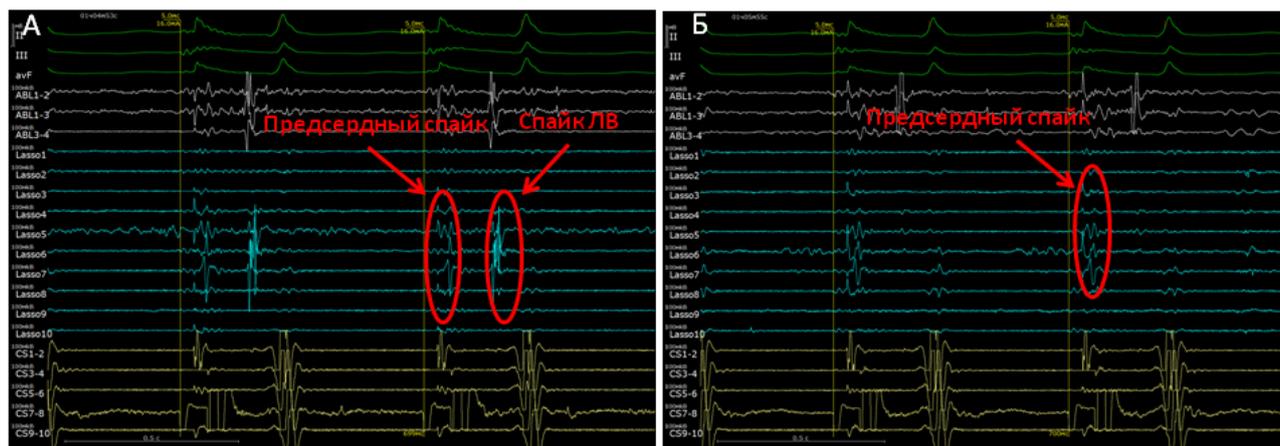


Рисунок 3.6. Этап оценки остаточной активности с последующей радиочастотной аблацией. А – Наличие резидуальных спайков легочной вены на каналах катетера Lasso 5, 6, 7 – выделено красным овалом. Б – Отсутствие электрической активности легочной вены после радиочастотной аблации.

Таблица 3.5. Распределение остаточной активности легочных вен после криобаллонной аблации.

Остаточная активность	Группа КБА	Группа КБА+РЧА	p
Всего пациентов	43% (13)	53% (16)	0,439
В 1ой ЛВ	62% (8)	63% (10)	0,958
В 2х ЛВ	31% (4)	19% (3)	0,462
В 3х ЛВ	0	19% (3)	0,516
В 4х ЛВ	8% (1)	0	0,744

Данные представлены в форме % (n).

Области с остаточной активностью каждой отдельной ЛВ были распределены по восьми сегментам устья: верхний, передне-верхний, передний, передне-нижний, нижний, задне-нижний, задний, задне-верхний. На рисунках 3.7 и 3.8 по группам схематически изображена каждая ЛВ в виде круга, в центре которого указана доля остаточной активности относительно всех четырех ЛВ. Таким образом, чаще всего остаточные потенциалы встречались в ПНЛВ: в 21,6% в группе КБА и в 23,3 % в группе КБА+РЧА.

По полученным данным чаще всего остаточная активность была зарегистрирована в нижних сегментах ЛВ: если в сумме взять вместе 3 нижних сегмента (передне-нижний, нижний и заднее-нижний), то доля всей остаточной активности составит не менее половины от всех сегментов практически в каждой ЛВ. В группе КБА в нижних сегментах остаточная активность встречалась в ЛВЛВ – в 41,6%, в ЛНЛВ – в 50%, в ПВЛВ – в 50%, в ПНЛВ – в 56,4%. В группе КБА+РЧА в нижних сегментах остаточная активность встречалась в ЛВЛВ – в 10%, в ЛНЛВ – в 66,6%, в ПВЛВ – в 50%, в ПНЛВ – в 53,3%. Таким образом, в обеих группах только в ЛВЛВ остаточная активность чаще была зарегистрирована в верхних сегментах.

**Сегменты ЛВ:**

- ВЕРХНИЙ
- ПЕРЕДНЕ-ВЕРХНИЙ
- ПЕРЕДНИЙ
- ПЕРЕДНЕ-НИЖНИЙ
- НИЖНИЙ
- ЗАДНЕ-НИЖНИЙ
- ЗАДНИЙ
- ЗАДНЕ-ВЕРХНИЙ

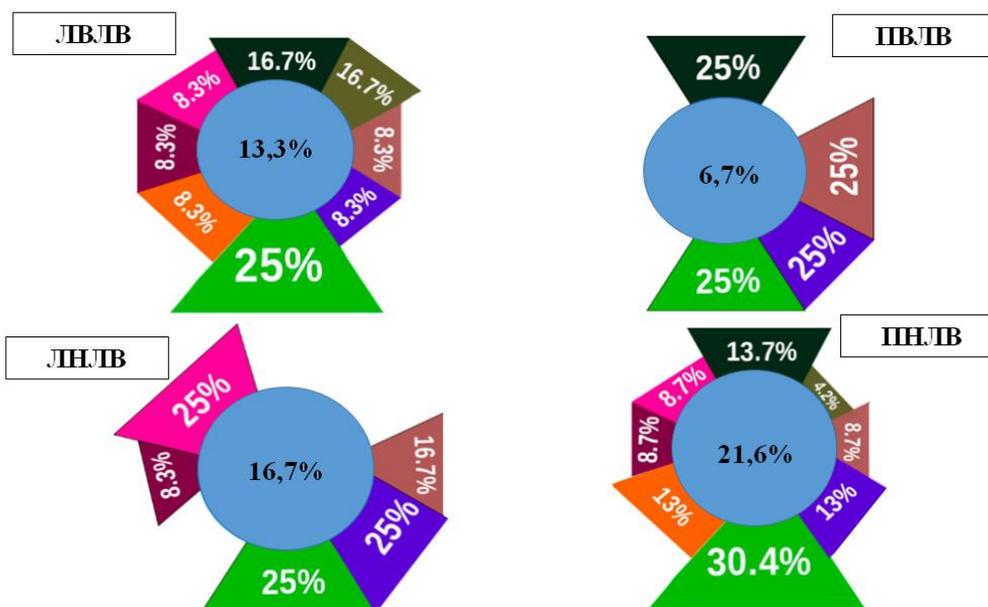


Рисунок 3.7. Распределение остаточной активности по легочным венам и их сегментам в группе КБА.

**Сегменты ЛВ:**

- ВЕРХНИЙ
- ПЕРЕДНЕ-ВЕРХНИЙ
- ПЕРЕДНИЙ
- ПЕРЕДНЕ-НИЖНИЙ
- НИЖНИЙ
- ЗАДНЕ-НИЖНИЙ
- ЗАДНИЙ
- ЗАДНЕ-ВЕРХНИЙ

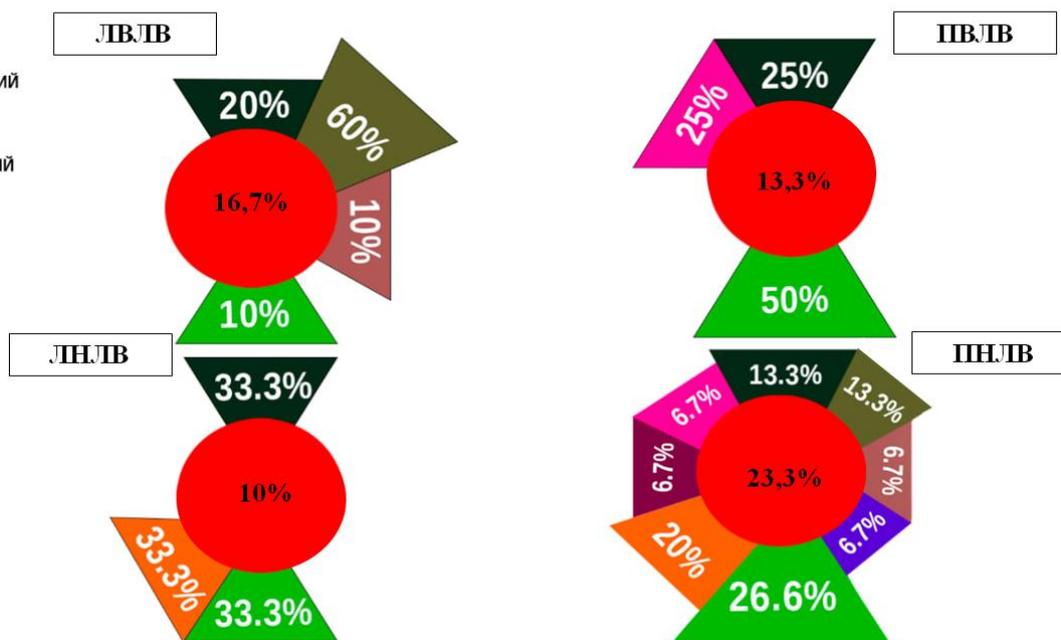


Рисунок 3.8. Распределение остаточной активности по легочным венам и их сегментам в группе КБА+РЧА.

Далее было проведено сравнение частоты встречаемости остаточной активности по данным 20-ти полюсного катетера в зависимости от ИО среди всех пациентов (рисунок 3.9). Мы получили данные, согласно которым форма ЛВ влияла на наличие резидуальных спайков после КБА с достаточной степенью правдоподобности в ЛНЛВ ( $p=0,013$ ) и ПВЛВ ( $p=0,025$ ). В остальных ЛВ не было выявлено статистически значимых различий.

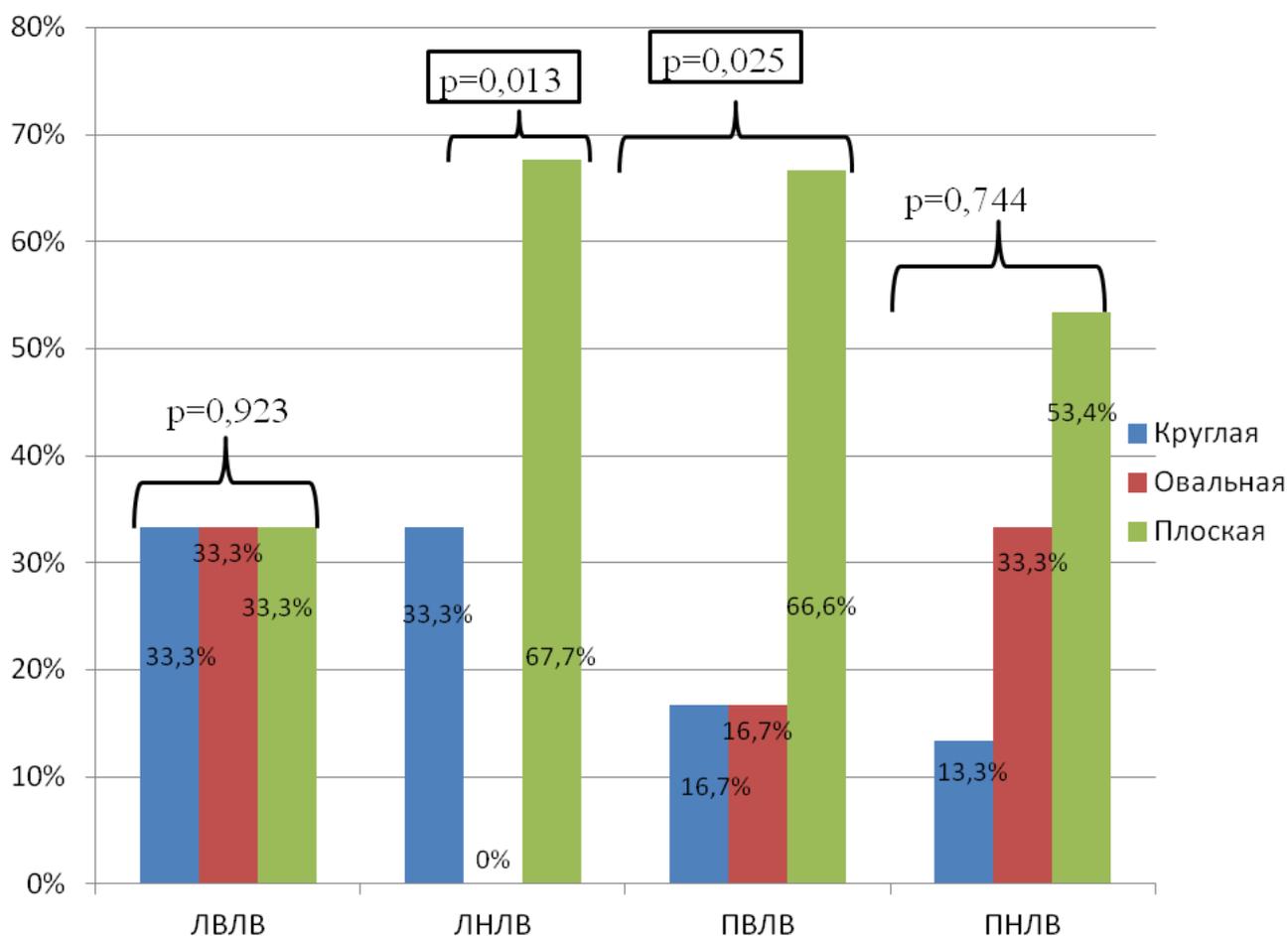


Рисунок 3.9. Встречаемость остаточной активности после криобаллонной абляции среди различных по форме легочных вен среди всех пациентов.

Более того, была проанализирована зависимость выявления остаточной активности с помощью катетера Lasso от выполнения бонусных воздействий в разных по форме ЛВ среди всех пациентов. Другими словами, нами была посчитана встречаемость остаточных потенциалов, несмотря на проведение

дополнительной КБА. Итак, всего было выполнено бонусных воздействий в 9 круглых ЛВ, из них лишь в 11% (1 ЛВ) была зарегистрирована остаточная активность по Lasso. Аналогично, в овальных ЛВ было 3 бонусных КБА, из которых в 33% (в 1 ЛВ) отмечалась остаточная активность. В плоских ЛВ бонусные криовоздействия выполнялись в 8 ЛВ, и в 63% (5 ЛВ) отмечалась остаточная активность (рисунок 3.10). Таким образом, было выявлено статистически значимое различие по встречаемости остаточной активности, несмотря на выполнение бонусных КБА, между плоскими и круглыми ЛВ ( $p=0,044$ ).

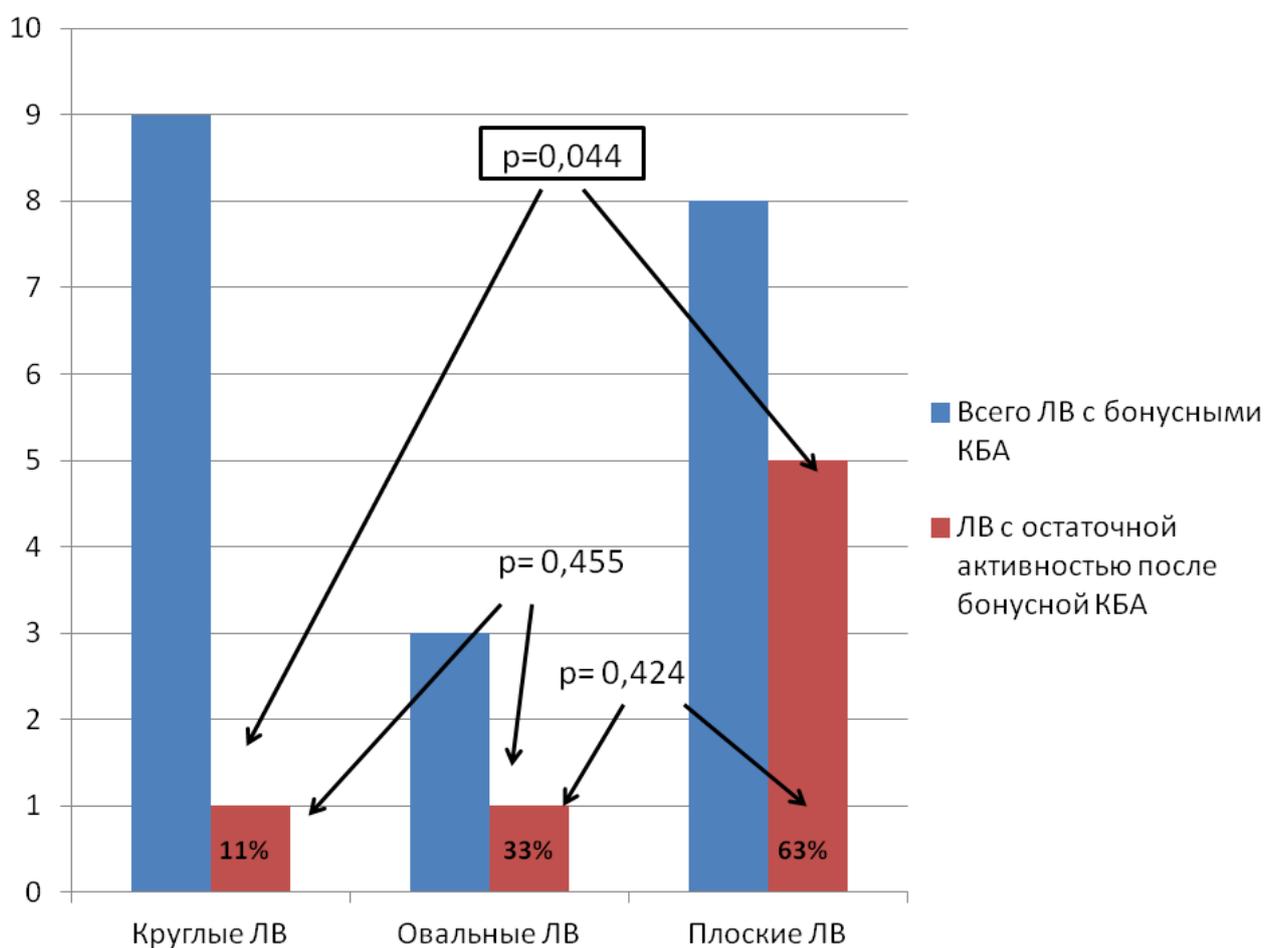


Рисунок 3.10. Частота встречаемости остаточной активности после бонусной криобаллонной абляции в разных по форме легочных венах.

Также была проанализирована связь минимальной температурой КБА у пациентов с наличием и отсутствием остаточной активности. Важно отметить, что, если выполнялась дополнительная КБА, в расчет бралась температура последней криоапликации, удовлетворяющая условиям эффективного воздействия. Нами были выявлены статистически значимые различия по степени охлаждения в ПВЛВ ( $p=0,008$ ) и ПНЛВ ( $p=0,036$ ) (рисунок 3.11).

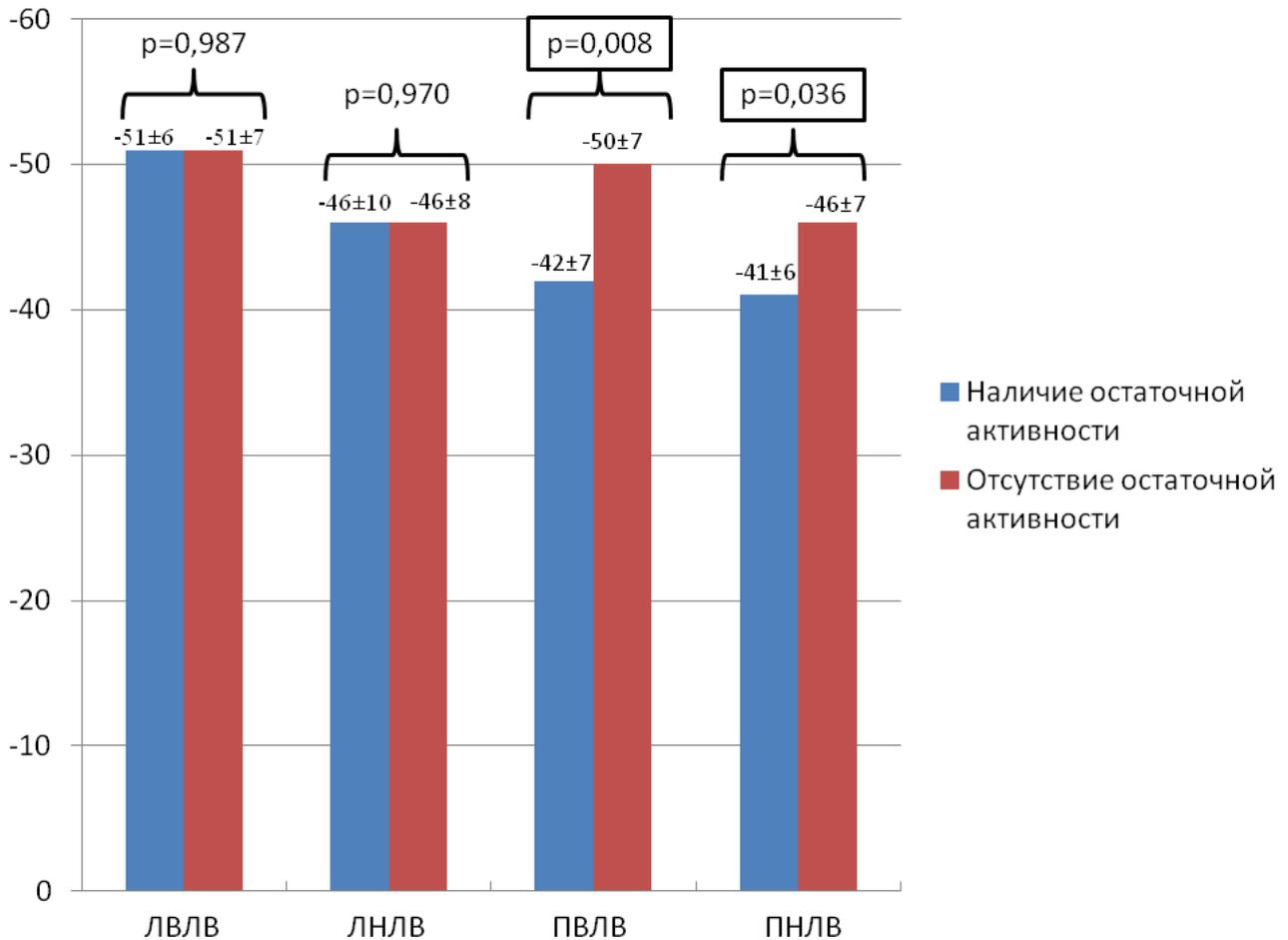


Рисунок 3.11. Минимальная температура при криобаллонной аблации у пациентов с наличием и отсутствием остаточной активности по данным двадцатиполюсного циркулярного катетера.

### 3.2.3 Общие характеристики операции

Нами была проанализирована динамика изменения ритма сердца на протяжении операции: исходный ритм к началу процедуры, возникновение ФП во время манипуляций катетером в ЛП, восстановление синусового ритма во время КБА и РЧА. Также сравнивалось количество пациентов, которым синусовый ритм был восстановлен после ЭКВ (Таблица 3.6). Стоит отметить, что между группами не было выявлено статистически значимого различия, однако в группе КБА+РЧА имелась тенденция к более частому возникновению ФП при манипуляциях в ЛП ( $p=0,063$ ).

Таблица 3.6. Характер ритма сердца во время процедуры изоляции легочных вен в двух группах.

Характер ритма сердца	Группа КБА	Группа КБА+РЧА	p
ФП на начало операции	17% (5)	10% (3)	0,347
Возникновение ФП при манипуляциях в ЛП и ЛВ	27% (8)	50% (15)	0,063
Восстановление синусового ритма во время КБА	27% (8)	27% (8)	1,0
Восстановление синусового ритма во время РЧА	-	7% (2)	-
ЭКВ	17% (5)	30% (9)	0,222

Данные представлены в форме %(n).

При анализе среднего времени флюороскопии в группе КБА оно составило  $15,2 \pm 7,4$  минуты, а в группе КБА+РЧА  $18,6 \pm 9,2$  минут, и данный показатель имел статистически значимое различие ( $p=0,043$ ). В то же время средняя длительность операции в первой группе составила  $75,0 \pm 23,2$  минут, а во второй  $87,8 \pm 27,2$  минут, что не имело статистически значимого различия ( $p=0,065$ ), однако отмечалась тенденция к более длительному времени процедуры во второй группе.

Летальных случаев и больших осложнений процедуры ИЛВ не возникло ни в одном случае. К малым осложнениям относились: ПДН и гематома в области сосудистого доступа. При воздействиях на правых ЛВ проводилась непрерывная стимуляция диафрагмального нерва. В 8% (5 случаях) нами было зарегистрирован парез диафрагмального нерва и криовоздействие немедленно прекращалось. У всех пациентов данное осложнение возникало во время КБА ПЛВ при времени воздействия более 120 секунд. У 3 пациентов к этому времени уже было зарегистрировано ТП, у 2 пациентов активность в ЛВ не регистрировалась до начала воздействия. После прекращения криоабляции оценивался блок выхода путем стимуляции с циркулярного восьмиполюсного катетера. На госпитальном этапе данным пациентам была назначена гормональная терапия и дыхательная гимнастика. По данным контрольных рентгенограмм органов грудной клетки парез диафрагмального нерва разрешился у всех пациентов в течение года. На контрольном УЗИ вен нижних конечностей спустя сутки после операции у 2% (1 пациент) была выявлена неппульсирующая гематома. Этому пациенту была назначена мануальная компрессия гематомы и постельный режим еще на 1 сутки. На контрольных УЗИ данного пациента отмечалась положительная динамика. При криовоздействиях на левых ЛВ нами устанавливался диагностический электрод в правый желудочек для временной стимуляции при возникновении асистолии желудочков (рефлекс Бецольда-Яриша). Всего данное осложнение возникло в 8% (5 случаях), что является важным поводом для подстраховки и установки

электрода для временной стимуляции желудочков. По структуре осложнений между группами различий выявлено не было (Таблица 3.7).

Таблица 3.7. Длительность процедуры и флюороскопии, послеоперационные осложнения.

Характеристика	Группа КБА	Группа КБА+РЧА	p
Длительность операции (мин)	75,0±23,2	87,8±27,2	0,065
Длительность флюороскопии (мин)	15,2±7,4	18,6±9,2	0,043
Осложнения операции:			
парез диафрагмального нерва	3% (1)	13% (4)	0,353
гематома в области сосудистого доступа	3% (1)	0	0,793

Данные представлены в форме  $M \pm SD$  и  $\%(n)$ .

### 3.3 Госпитальные результаты

У 3% (2 пациента), которым не удалось восстановить синусовый ритм в операционной, кардиоверсия произошла на фоне внутривенной инфузии кордарона в первые сутки после операции.

Длительность пребывания в стационаре статистически не различалась в обеих группах, и средний койко-день составил  $3,90 \pm 0,99$  в 1 группе и  $4,13 \pm 1,04$  во 2 группе ( $p=0,378$ ).

Всем пациентам в послеоперационном периоде назначалась ранее неэффективная ААТ, длительность которой зависела от сохранения синусового ритма после выписки. Различий по структуре ААТ выявлено не было (таблица

3.8). При отсутствии рецидивов ФП в течение 1 года было рекомендовано отменить антиаритмические препараты. Период назначений препаратов зависел от количества баллов по шкале CHA2DS2VASc. Различий по структуре антикоагулянтных препаратов выявлено не было (таблица 3.9). В течение месяца после процедуры аблации был рекомендован прием ингибиторов протонной помпы в качестве профилактики повреждения слизистой оболочки пищевода.

Таблица 3.8. Антиаритмические препараты, назначенные после процедуры изоляции легочных вен.

Антиаритмические препараты	Группа КБА	Группа КБА+РЧА	p
Аллапинин	10% (3)	17% (5)	0,488
Пропафенон	3% (1)	10% (3)	0,129
Сотагексал	17% (5)	20% (6)	0,739
Кордарон	23% (7)	17% (5)	0,519
Аллапинин+сотагексал	43% (13)	37% (11)	0,176
Метапролол	3% (1)	0	0,313

Данные представлены в форме % (n).

Таблица 3.9. Антикоагулянтные препараты, назначенные после процедуры изоляции легочных вен.

Антикоагулянтный препарат	Группа КБА	Группа КБА+РЧА	p
Ривароксабан	63% (19)	57% (17)	0,598
Апиксабан	37% (11)	33% (9)	0,520
Дабигатран	0	10% (3)	0,076

Данные представлены в форме %(n).

### 3.4 Отдаленные результаты

Все пациенты, участвующие в исследовании, преодолели период наблюдения в 12 месяцев после операции. Первичной конечной точкой являлась эффективность операции, которая предполагала отсутствие рецидива ФП/ПТ. Критерием рецидива являлся зарегистрированный пароксизм ФП/ПТ в течение как минимум 30 секунд. В качестве подтверждения вновь возникшей аритмии предоставлялись пленки ЭКГ, данные ХМ-ЭКГ и записи с кардиофлешки ECG Dongle (рисунок 3.12).

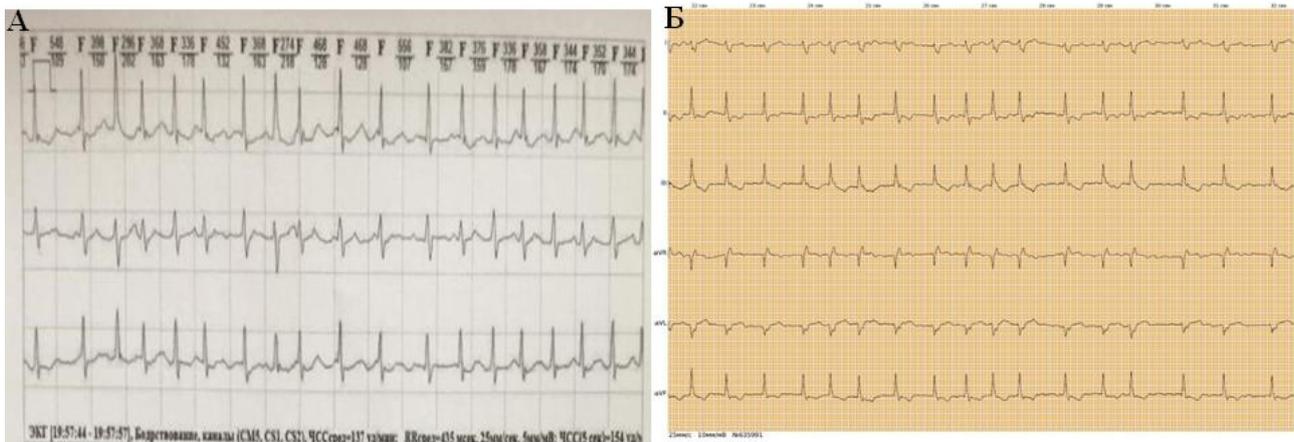


Рисунок 3.12. Регистрация рецидивов у пациентов после операции. А – холтеровское мониторирование ЭКГ. Отведения: CM-5, CS1, CS2 соответствуют ЭКГ в отведениях V5, V1, V2. Б – данные, полученные при активации пациентом кардиофлешки ECG Dongle. Представлены стандартные и усиленные отведения.

В течение года после операции ФП вновь была зарегистрирована в группе КБА у 27% (8 пациентов), а в группе КБА+РЧА в 20% (6 пациентов). После года наблюдения не было выявлено статистически значимого различия в эффективности между пациентами обеих групп: при проведении Лог-ранк теста  $p=0,509$ , при сравнении графиков выживаемости методом Вилкоксона  $p=0,541$

и методом Кокса-Мантеля  $p=0,510$ . В период с 3 по 6 месяц рецидив ФП возник у 4 пациентов в группе КБА и у 3 пациентов в группе КБА+РЧА. В последние полгода наблюдения рецидив возник у 4 пациентов в первой группе и у 3 пациентов во второй группе. Для наглядности динамики удержания синусового ритма в двух группах представлена кривая Каплана-Майера (рисунок 3.13).

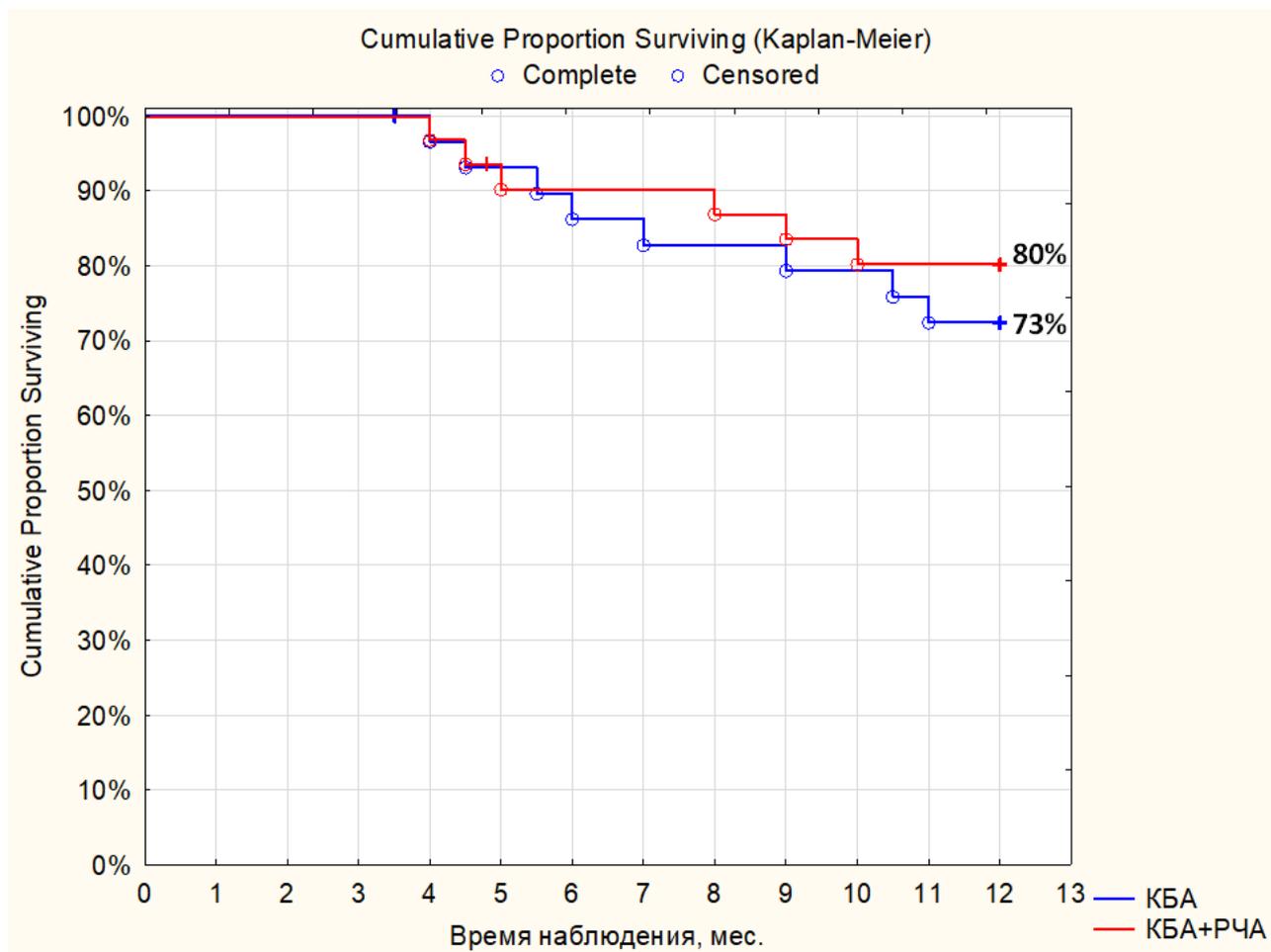


Рисунок 3.13. Кривая Каплан-Майер выживаемости синусового ритма в течение 12 месяцев наблюдения в двух группах.

Важным результатом проведения КА у пациентов с ФП является улучшение качества жизни. Данный показатель был проанализирован на основе шкалы выраженности симптомов EHRA. Спустя 12 месяцев после операции

умеренные симптомы пароксизмов ФП отмечал только один пациент, хотя до операции он относился к III классу по шкале EHRA, а остальные пациенты отмечали легкие по выраженности симптомы. Стоит сказать, что значительно сократились длительность и частота возникновения приступов ФП среди всех участников исследования с рецидивом (таблицы 3.10 и 3.11).

Таблица 3.10. Изменение класса EHRA спустя 12 месяцев после операции в группе КБА.

Класс EHRA	До операции	После операции	p
I	0	73% (22)	<0,001
IIa	20% (6)	23% (7)	
IIb	70% (21)	3% (1)	
III	10% (3)	0	

Таблица 3.11. Изменение класса EHRA спустя 12 месяцев после операции в группе КБА+РЧА.

Класс EHRA	До операции	После операции	p
I	0	83% (24)	<0,001
IIa	10% (3)	17% (6)	
IIb	80% (24)	0	
III	10% (3)	0	

### 3.5 Факторы риска рецидива ФП

Нами выделены некоторые показатели пациентов с рецидивом ФП, отличающиеся от пациентов с синусовым ритмом и имеющие значимые различия, которые были подтверждены статистическими методами. В процессе анализа полученных данных было отмечено, что большую вероятность рецидива ФП имели пациенты с наличием АГ в анамнезе из первой группы, а также с повышенным ИМТ и увеличенным индексом ЛП в обеих группах (таблицы 3.12 и 3.13).

Таблица 3.12. Сравнение основных клинических параметров в группе КБА среди пациентов с рецидивом ФП и синусовым ритмом.

Клиническая характеристика	Рецидив ФП (n=8)	Синусовый ритм (n=22)	p
Возраст (годы)	65±8	62±10	0,379
Мужчины	38% (3)	50% (11)	0,544
Женщины	63% (5)	50% (11)	
ИМТ (кг/см <sup>2</sup> )	37,3±14,6	27,6±3,8	<b>0,007</b>
Длительность аритмического анамнеза (месяцы)	110±39	106±32	0,795
АГ в анамнезе	88% (7)	36% (8)	<b>0,035</b>
Объем ЛП (мл)	120,6±29,5	106,2±21,4	0,216
Индекс ЛП (мл/м <sup>2</sup> )	73,2±13,4	54,6±6,8	<b>0,044</b>
ФВ ЛЖ (%)	63±7	65±6	0,534

Данные представлены в форме M±SD и %(n).

Таблица 3.13. Сравнение основных клинических параметров в группе КБА+РЧА среди пациентов с рецидивом ФП и синусовым ритмом.

Клиническая характеристика	Рецидив ФП (n=6)	Синусовый ритм (n=24)	p
Возраст (годы)	61±8	56±11	0,407
Мужчины	80% (4)	60% (15)	0,397
Женщины	20% (1)	40% (10)	
ИМТ (кг/см <sup>2</sup> )	32,2±2,6	28,8±3,6	<b>0,052</b>
Длительность аритмического анамнеза (месяцы)	111±41	55±26	0,119
АГ в анамнезе	67% (4)	50% (12)	0,657
Объем ЛП (мл)	142,4±32,2	121,5±29,7	0,216
Индекс ЛП (мл/м <sup>2</sup> )	68,2±9,3	51,4±5,2	<b>0,037</b>
ФВ ЛЖ (%)	59,0±12,6	65,0±3,9	0,051

Данные представлены в форме M±SD и %(n).

При сравнении эффективности операции между пациентами с наличием АГ в анамнезе и без было получено статистически значимое различие по данному показателю в 1 группе (p=0,035). Наглядно оценка влияния АГ на исход лечения изображена на рисунке 3.14 для группы КБА и на рисунке 3.15 в группе КБА+РЧА.

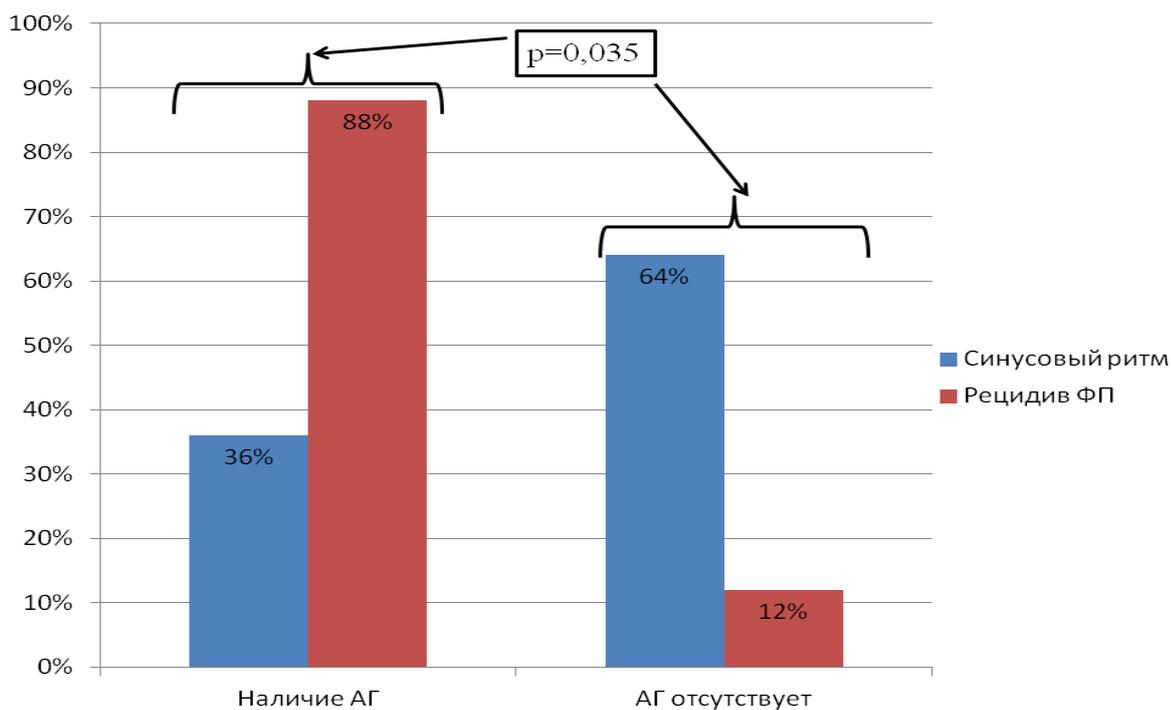


Рисунок 3.14. Сравнение исходов лечения в зависимости от наличия артериальной гипертензии в анамнезе в группе КБА.

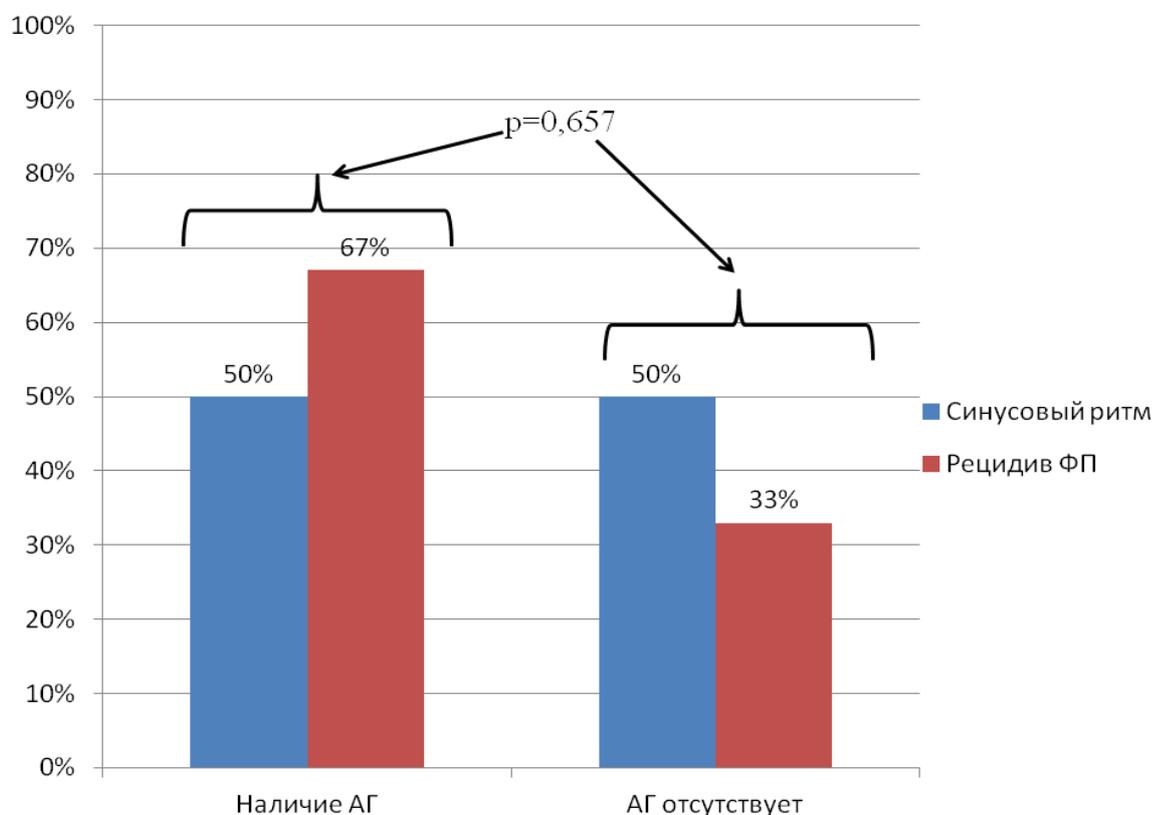


Рисунок 3.15. Сравнение исходов лечения в зависимости от наличия артериальной гипертензии в анамнезе в группе КБА+РЧА.

Также для определения влияния АГ среди обеих групп нами проведен расчет индекса корреляции по методу Спирмена. Значение коэффициента корреляции составило  $R=0,331$ , что подтверждает умеренную степень положительной связи между АГ в анамнезе и рецидивом ФП после катетерного лечения.

Нами был проанализирован ИМТ среди обеих групп. У пациентов с рецидивом ФП данный показатель в среднем составил  $35,3 \pm 11,6$  кг/м<sup>2</sup>, а у пациентов без рецидивов  $28,4 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup>. Данное различие явилось статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Для визуальной демонстрации средних значений ИМТ у пациентов с рецидивом ФП и без нами построена диаграмма размаха (рисунок 3.16).

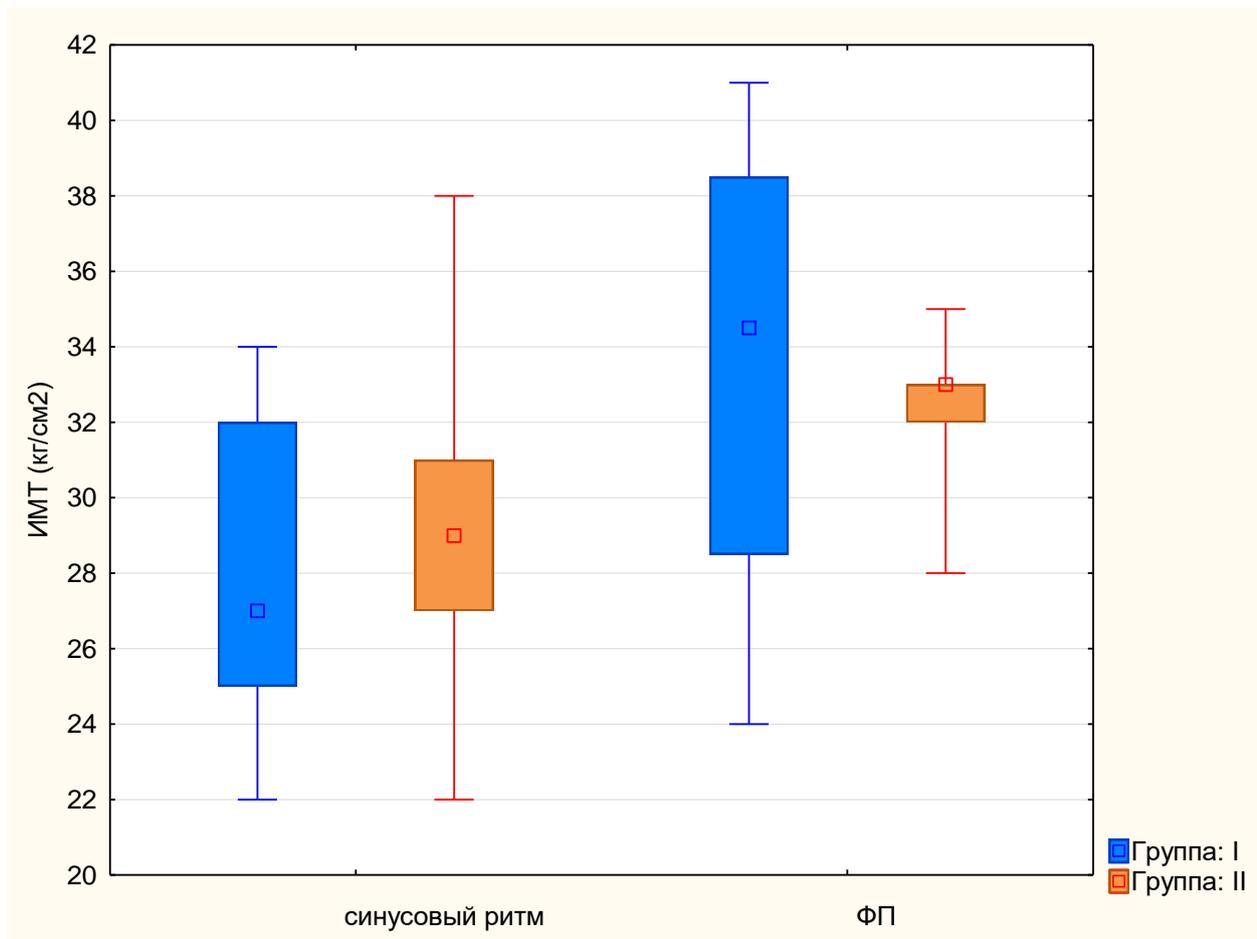


Рисунок 3.16. Распределение показателей индекса массы тела в обеих группах среди пациентов с рецидивом фибрилляции предсердий и с синусовым ритмом.

Был проведен ROC-анализ влияния ИМТ на рецидив аритмии (таблица 3.14). Нами получены данные с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ), что при повышении ИМТ  $> 30,5$  кг/м<sup>2</sup> риск возникновения ФП в послеоперационном периоде увеличивалась в 2,58 раз (95% ДИ 1,52 - 4,39), чувствительность метода составила 80,76%, специфичность 81,23% (рисунок 3.17).

Таблица 3.14. Результаты ROC- анализа влияния значения индекса массы тела на рецидив фибрилляции предсердий.

Показатель	95% ДИ		
	значение	от	до
Чувствительность	80,76%	49,74%	91,82%
Специфичность	81,23%	56,02%	81,35%
Положительное прогностическое значение	41,67%	24,47%	61,17%
Отрицательное прогностическое значение	91,67%	78,17%	97,13%
Точность	71,67%	56,86%	82,92%
ОШ	7,86	1,87	32,95
ОР	2,58	1,52	4,39

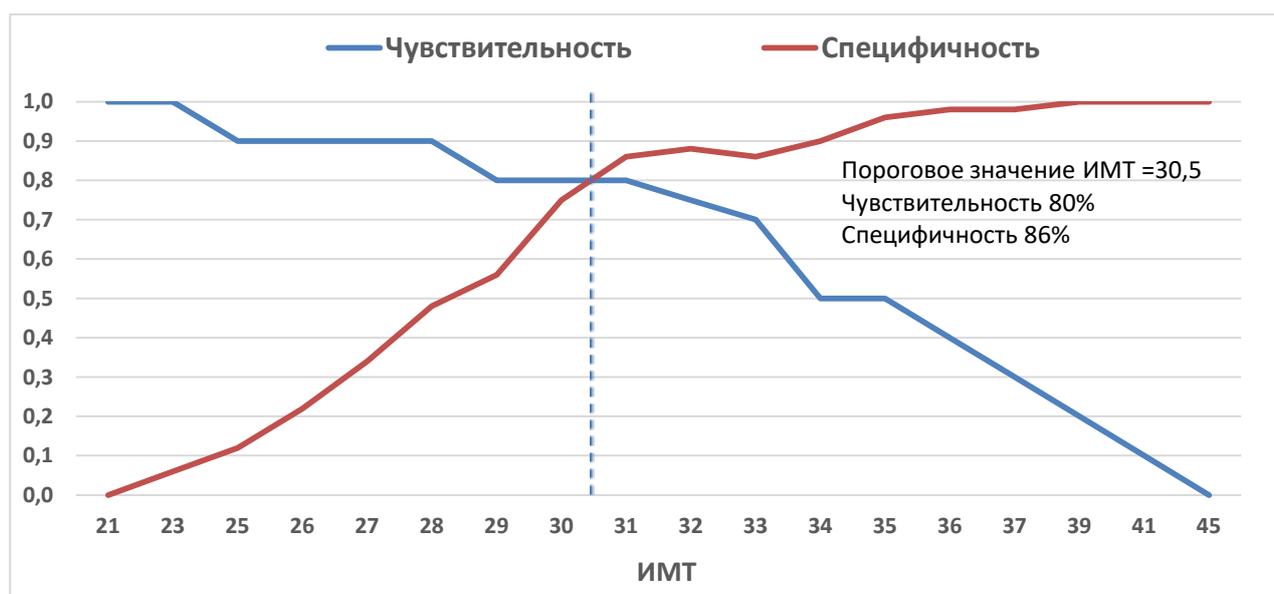


Рисунок 3.17. Графическое изображение наиболее оптимальной чувствительности и специфичности для точки «cut-off» индекса массы тела.

Для оценки прогностической модели была построена ROC-кривая (рисунок 3.18). Значение площади под кривой составило 0,768 (95% ДИ 0,604-0,931%) при  $p=0,03$ .

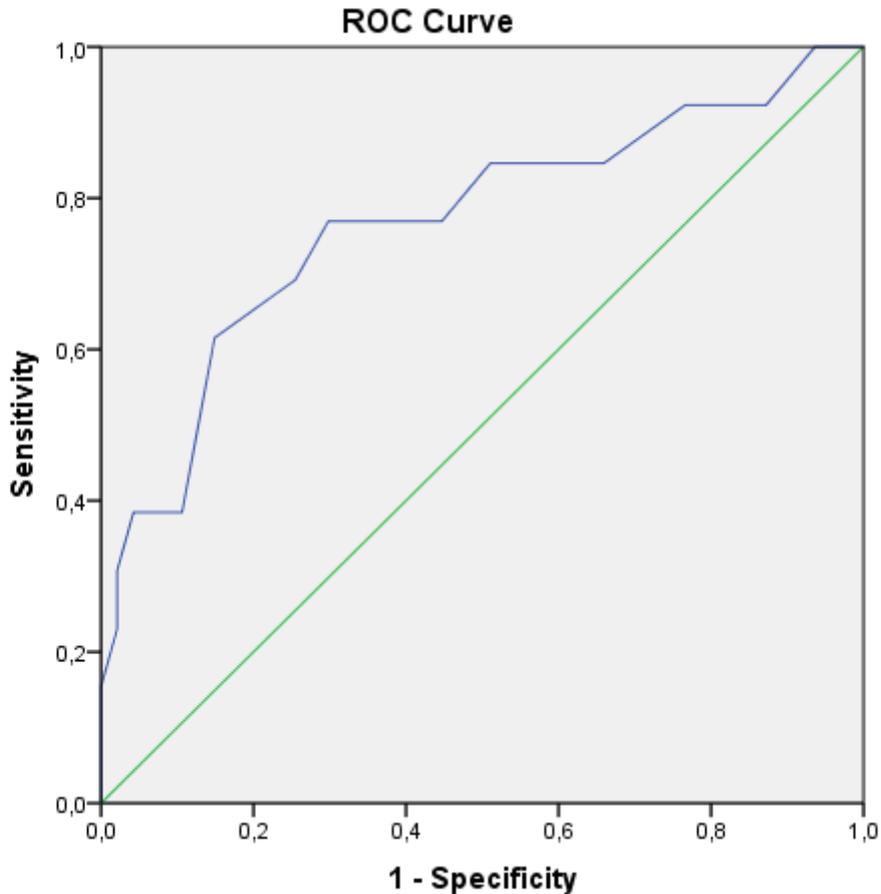


Рисунок 3.18. Чувствительность и специфичность результата ROC-анализа. Синим цветом изображена ROC-кривая.

При дальнейшем анализе влияния ИМТ на эффективность лечения нами был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена, значение которого составило  $R=0,436$ , что говорит об умеренной положительной степени связи степени ИМТ и рецидива ФП.

В ходе анализа влияния индекса ЛП нами было выявлено, что его средний показатель у пациентов с рецидивом ФП составляет  $70,9 \pm 11,4$  мл/м<sup>2</sup>, а у пациентов с синусовым ритмом  $50,1 \pm 6,1$  мл/м<sup>2</sup>. Между этими группами выявлено статистически значимое различие ( $p=0,031$ ) (рисунок 3.19).

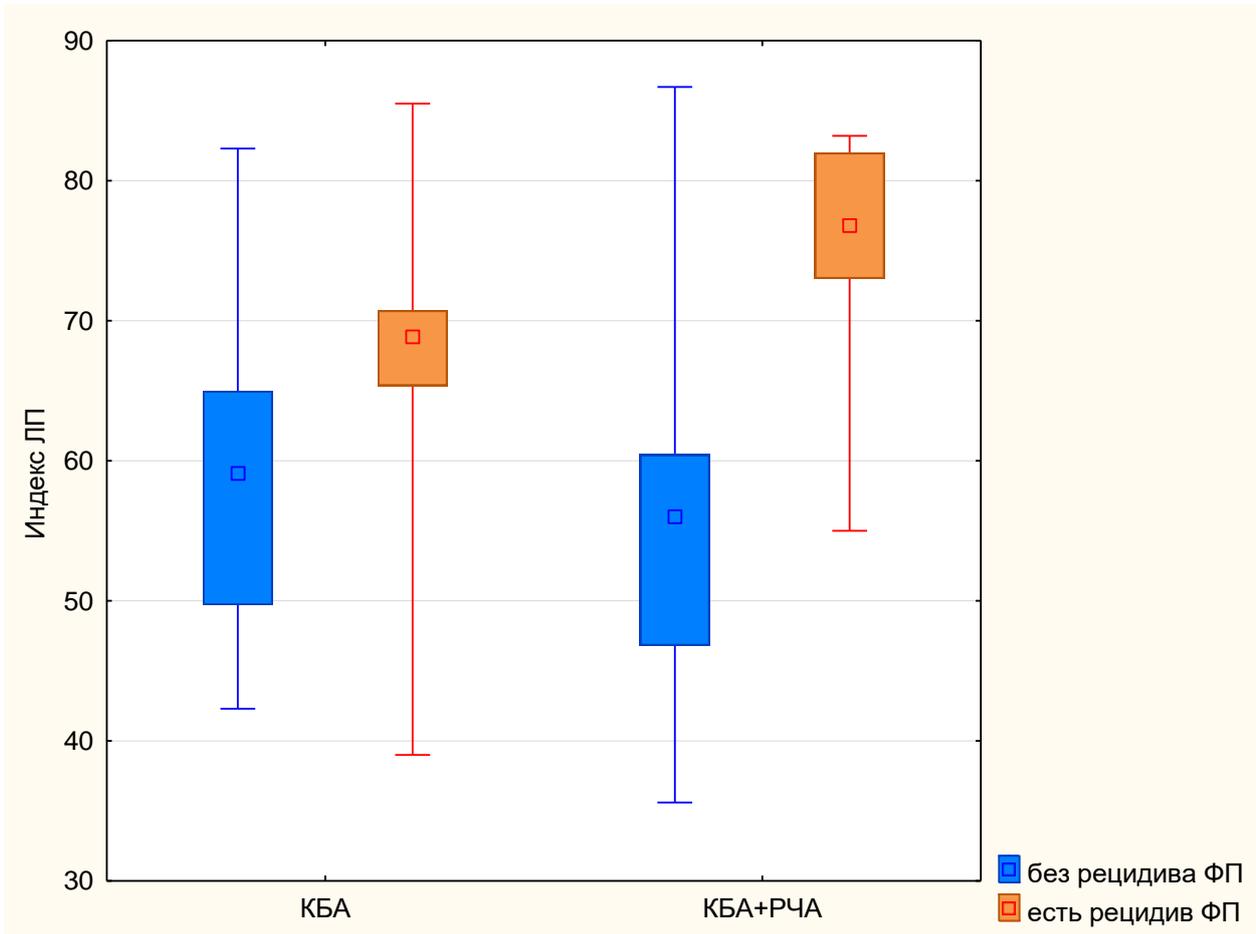


Рисунок 3.19. Распределение показателей индекса левого предсердия в обеих группах среди пациентов с рецидивом фибрилляции предсердий и с синусовым ритмом.

На основании полученной базы данных нами проведен ROC-анализ (таблица 3.15). Нами была выявлена точка «cut-off», значение которой составило  $58,6$  мл/м<sup>2</sup>. При превышении данного значения риск рецидива аритмии возрастал в 1,6 раз (95% ДИ 1,06 - 2,42). Чувствительность данного теста составила 72,00%, а специфичность 70,50% (рисунок 3.20).

Таблица 3.15. Результаты ROC-анализа влияния значения индекса левого предсердия на рецидив фибрилляции предсердий.

	95% д. и.		
	значение	от	до
<i>Метод Вилсона для 95% д.и.</i>			
Чувствительность	72,00%	49,02%	94,33%
Специфичность	70,50%	36,64%	63,36%
Положительное прогностическое значение	24,24%	12,83%	41,02%
Отрицательное прогностическое значение	92,59%	76,63%	97,94%
Точность	55,00%	38,41%	70,55%
ОШ	4,1	1,77	20,74
ОР	1,6	1,06	2,42

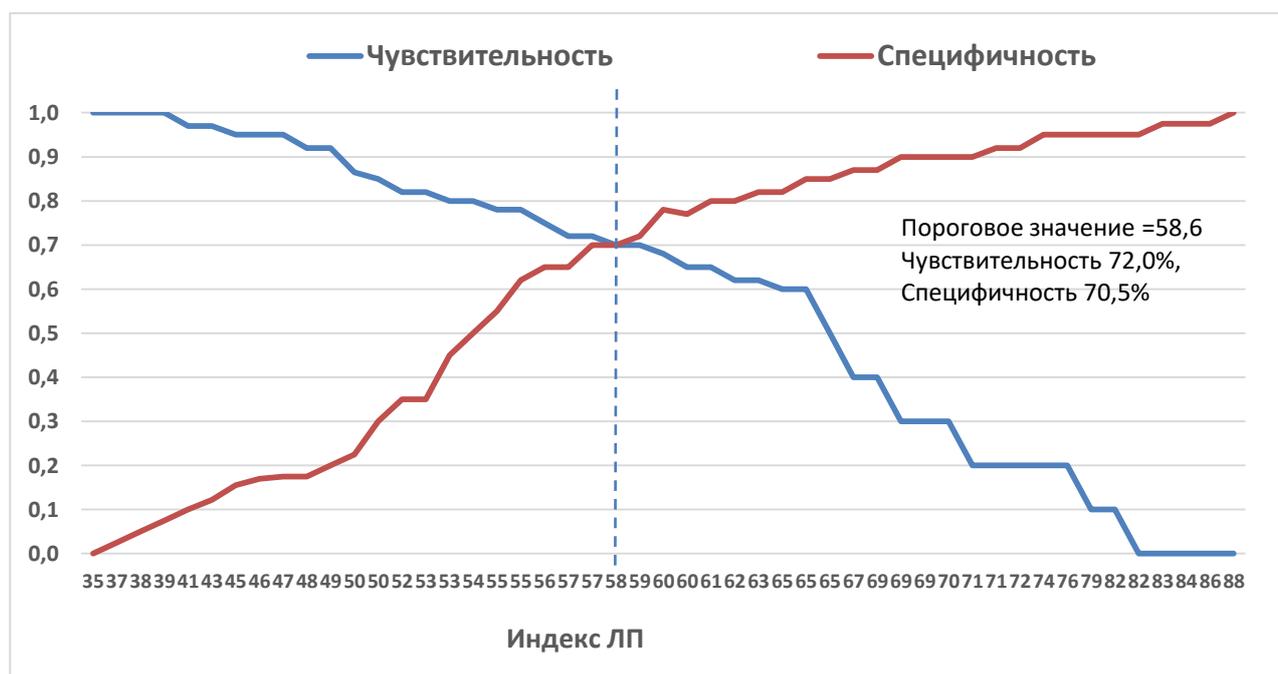


Рисунок 3.20. Графическое изображение наиболее оптимальной чувствительности и специфичности для точки «cut-off» индекса левого предсердия.

При построении ROC-кривой значение площади под кривой равнялось 0,790 (95% ДИ 0,532-0,868) при  $p=0,025$  (рисунок 3.21).

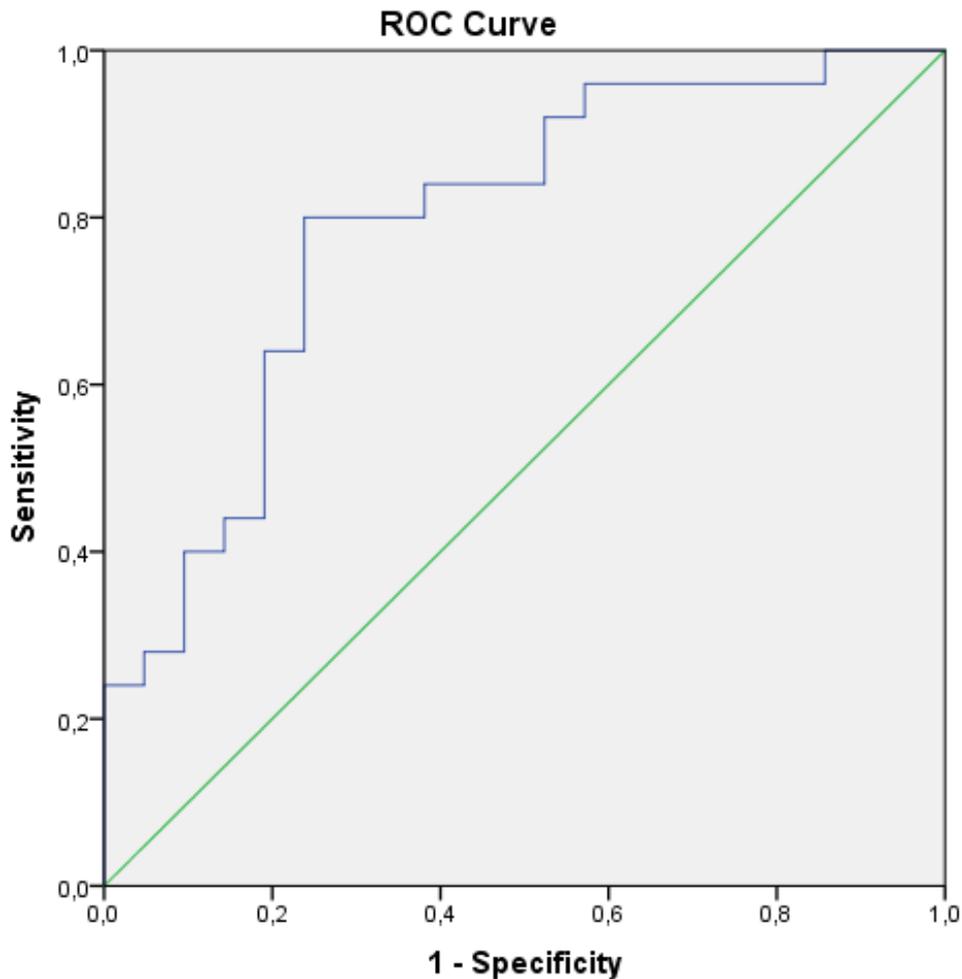


Рисунок 3.21. Чувствительность и специфичность результата ROC-анализа. Синим цветом изображена ROC-кривая.

Для анализа предикторов риска рецидива ФП среди пациентов обеих групп был выполнен многофакторный анализ и сформирована регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса (таблица 3.16). Были проанализированы следующие клинические параметры пациентов: возраст, мужской пол, длительность аритмического анамнеза, АГ в анамнезе, ИМТ, индекс ЛП, ФВ ЛЖ. В результате было выявлено, что факторами риска рецидива ФП после операции являются: наличие АГ в анамнезе (ОР 1,915 (95% ДИ 1,1300-3,2307),  $p=0,014$ ), повышение ИМТ (ОР 1,270 (95% ДИ 1,106-

1,4366),  $p=0,025$ ), увеличение индекса ЛП (ОР 1,996 (95% ДИ 0,1327-2,0198),  $p=0,043$ ).

Таблица 3.16. Регрессионный анализ Кокса.

	t- критерий	Вальд- тест	p	ОР	ОР 95% нижняя граница	ОР 95% верхняя граница
Мужской пол	0,6022	0,3629	0,547	1,452	0,4307	4,900
Возраст (годы)	-1,8409	1,0016	0,067	1,998	0,9264	1,075
Длительность аритмического анамнеза (месяцы)	1,1400	1,6196	0,088	1,004	0,9944	1,006
АГ	2,4387	5,9474	<b>0,014</b>	1,915	1,1300	3,2307
ИМТ (кг/см <sup>2</sup> )	2,2412	5,0231	<b>0,025</b>	1,270	1,106	1,4366
Индекс ЛП (мл/м <sup>2</sup> )	-2,3278	3,1074	<b>0,043</b>	1,996	0,1327	2,0198
ФВ ЛЖ (%)	-1,0296	1,0601	0,303	0,952	0,8671	1,045

Оценивая значения минимальной температуры добавочной КБА среди всех ЛВ, средние значения у пациентов с рецидивом аритмии составило  $-38 \pm 5$  °С, а у пациентов с синусовым ритмом  $-45 \pm 5$  °С при  $p=0,034$ . Важно сказать, что в анализ входила минимальная температура той добавочной криоаблации, при которой добивались критериев изоляции ЛВ. Интересным оказался тот факт, что в 1 группе различие по данному показателю также было статистически значимо, в то время как во второй группе значимого различия выявлено не было (таблица 3.17). Мы предполагаем, что это связано с этапом

РЧА остаточной активности, которая нивелировала данные различия в так называемых «проблемных» ЛВ.

Таблица 3.17. Сравнение минимальной температуры добавочной криобаллонной аблации.

Группа пациентов	Рецидив ФП	Отсутствие рецидива	p
Все пациенты	-38±5	-45±5	<b>0,034</b>
Группа КБА	-37±3	-45±5	<b>0,048</b>
Группа КБА+РЧА	-41±2	-44±5	0,187

Данные представлены в форме  $M \pm SD$ .

### 3.6 Влияние остаточной активности на эффективность лечения

Для оценки влияния остаточной активности после КБА по данным циркулярного двадцатиполюсного катетера нами проанализирована эффективность операции между пациентами с наличием и отсутствием резидуальных потенциалов. Таким образом, были сформированы 2 группы. В первую были включены участники исследования из группы КБА, у которых остаточная активность не регистрировалась, а также все пациенты из группы КБА+РЧА, так как даже при наличии электрических сигналов на катетере Lasso им дополнительно проводилась РЧА в соответствующих областях ЛВ. Противопоставлялись вышеуказанной выборке пациенты с остаточной активностью из группы КБА. В итоге была выявлена сильная тенденция влияния остаточной активности на эффективность катетерного лечения ( $p=0,056$ ) (рисунок 3.22).

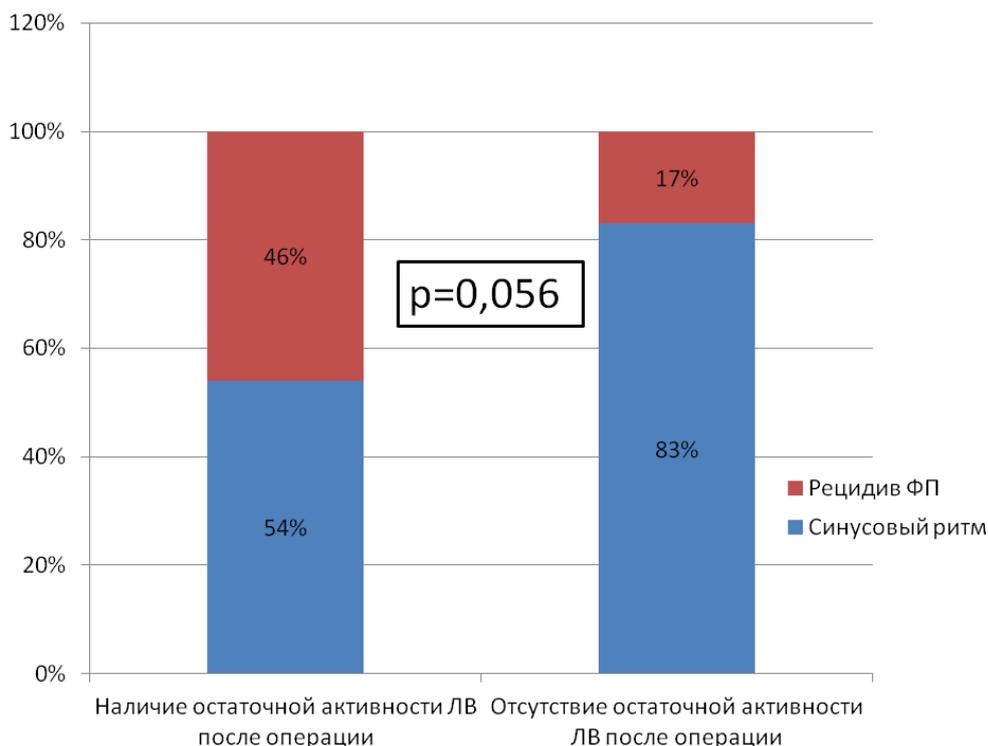


Рисунок 3.22. Сравнение эффективности операции среди пациентов с наличием и отсутствием остаточной активности при оценке с помощью двадцатиполюсного катетера после процедуры криобаллонной аблации.

Следующим шагом нами была оценена связь формы ЛВ и рецидивом ФП среди пациентов с наличием остаточной активности после КБА. Прежде всего, было выявлено, что у 69% (9 пациентов) остаточная активность отмечалась в ПНЛВ, а по ИО превалировала плоская форма ПНЛВ – 46%, что имело статистически значимые различия ( $p=0,028$ ) (рисунок 3.23). Таким образом, можно сделать вывод, что остаточная активность в плоских ПНЛВ оказывала сильное влияние на эффективность процедуры ИЛВ.

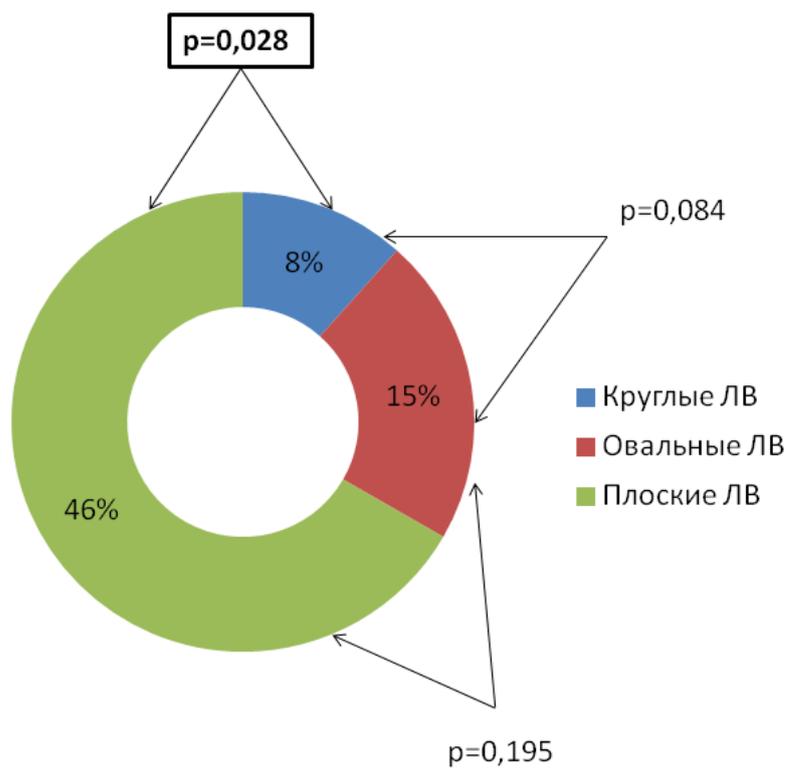


Рисунок 3.23. Встречаемость разных по форме ПНЛВ у пациентов с наличием остаточной активности после криобаллонной аблации и рецидивом фибрилляции предсердий.

### 3.7 Результаты повторных операций.

Всем пациентам с рецидивом предсердной тахикардии была предложена повторная операция. Тем не менее, для данной процедуры было госпитализировано только 38% (5 человек): 60% (3 человека) из группы КБА и 40% (2 человека) из группы КБА+РЧА. Период рецидива у большинства пациентов – 80% (4 человека) находился в промежутке между 3 и 6 месяцами после первичной операции. После повторной процедуры ИЛВ у 80% (4 человека) сохранялся синусовый ритм при среднем сроке наблюдения  $8 \pm 4$  месяца. Стоит отметить, что качество жизни у пациентов с вновь возникшими нарушениями ритма сердца значительно улучшилось, поэтому основная часть отказалась от последующих катетерных аблаций. Все пациенты с рецидивами предсердной аритмии имели ФП. Среди тех, кто поступил для повторной процедуры катетерного лечения рецидива у 80% (4 человека) класс симптомности по шкале EHRA снизился, и лишь у одного пациента бремя аритмии не изменилось после первой операции. Нужно сказать, что после повторной операции у всех пациентов улучшилось качество жизни, и снизился класс симптомности по EHRA (таблица 3.18).

Таблица 3.18. Данные о сроках возникновения фибрилляции предсердий после операции и симптомности пациентов рецидива.

Пациент	Период рецидива (месяцы)	Форма рецидива	EHRA			Синусовый ритм после повторной операции
			До первой операции	После рецидива	После второй операции	
Пациент Г.	3-6	ФП	III	IIb	I	+
Пациент Д.	3-6	ФП	III	IIa	I	+
Пациент Т.	6-12	ФП	IIb	IIa	I	+
Пациент В.	3-6	ФП	III	IIa	I	+
Пациент А.	3-6	ФП	IIb	IIa	IIa	-

Пациентам, поступившим на повторную процедуру катетерного лечения ФП, была вновь выполнена МСКТ с контрастированием, на основании которой была построена объемная модель ЛП и ЛВ. Всем пациентам проводилась РЧА ЛВ с построением эндокардиальной электроанатомической карты при помощи циркулярного двадцатиполюсного катетера Lasso или многополюсного электрода для высокоплотного картирования INTELLAMAP ORION. В областях устьев ЛВ, где была выявлена электрическая активность, выполнялась РЧА при помощи орошаемого абляционного катетера Celsius ThermoCool при мощности воздействия 32 Вт, целевой температурой 44 °С и скоростью орошения 30 мл/мин. У всех пациентов в качестве рецидива отмечалась только ФП.

Нами были проанализированы сегменты ЛВ с остаточной активностью после КБА на первой операции и на повторной операции после рецидива. В первой группе у 2 пациентов после КБА остаточной активности по данным циркулярного двадцатиполюсного катетера не было зарегистрировано на первой операции. Также на повторной операции у одного пациента подтвердилась устойчивая изоляция ЛВ (рисунок 3.24). У второго пациента во время повторной операции остаточная активность была отмечена в 1 ЛВ – в ПНЛВ. У третьего пациента на первой операции после КБА резидуальная активность регистрировалась во всех ЛВ, что также наблюдалось на повторной операции с совпадением по сегментам во всех ЛВ (таблица 3.19).

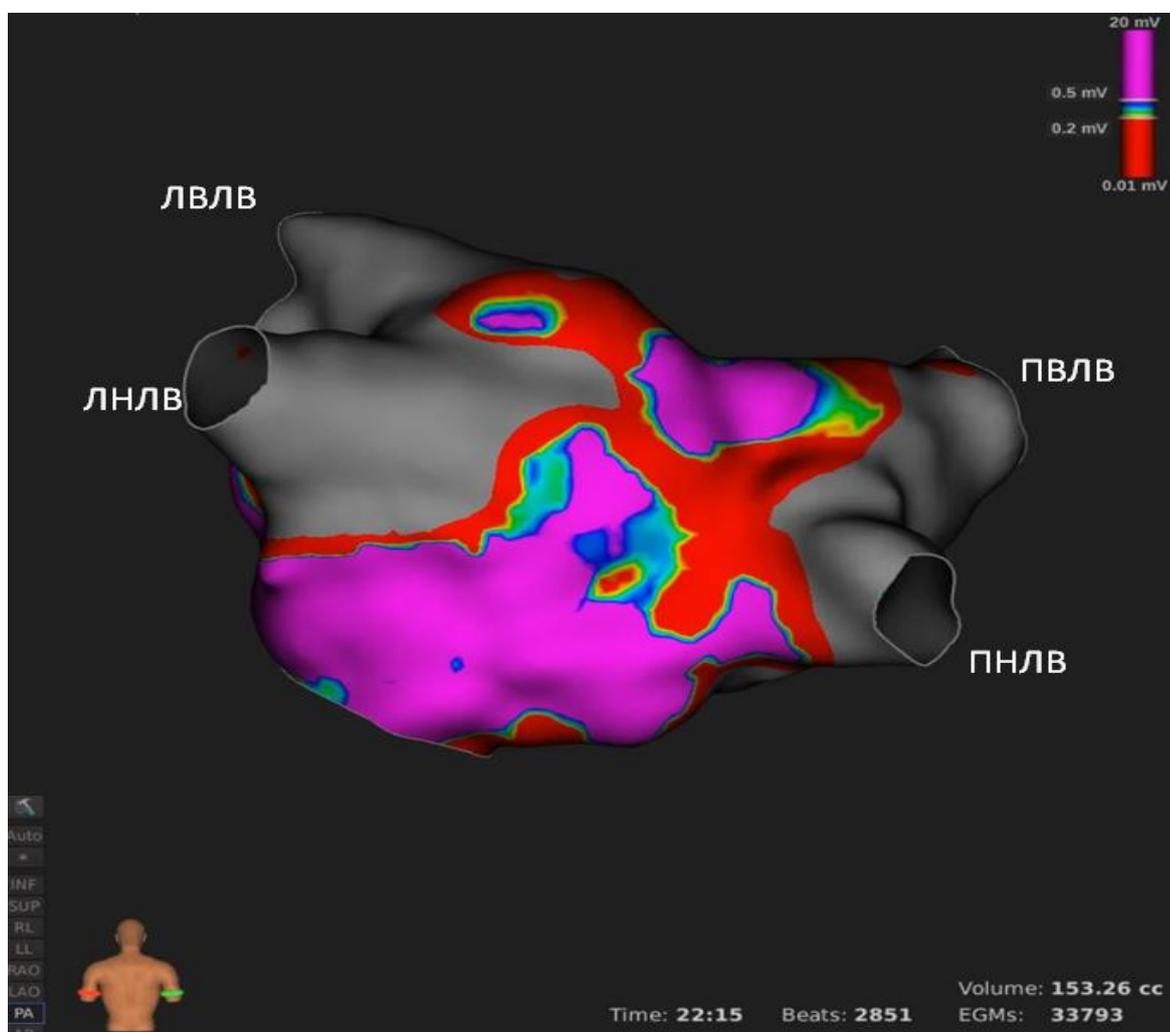


Рисунок 3.24. Подтверждение изоляции легочных вен при проведении высокоплотного вольтажного картирования на повторной операции.

Таблица 3.19. Остаточная активность легочных вен в группе КБА.

Пациент	Сегменты с остаточной активностью при первой операции				Сегменты с остаточной активностью при второй операции			
	ЛВЛВ	ЛНЛВ	ПВЛВ	ПНЛВ	ЛВЛВ	ЛНЛВ	ПВЛВ	ПНЛВ
Пациент Т.	-	-	-	-	-	-	-	-
Пациент Д.	-	-	-	-	-	-	-	3,4
Пациент Г.	4,5	4,5	3,4	1,2,3,5	4,5	4,5	3,4	1,2,3,5

Сегменты ЛВ: 1 – верхний, 2 – передне-верхний, 3 – передний, 4 – передне-нижний, 5 – нижний, 6 – задне-нижний, 7 – задний, 8 – задне-верхний.

У всех пациентов второй группы, поступивших на повторную операцию, после КБА на первой операции не было выявлено остаточной активности по данным циркулярного двадцатиполюсного катетера. Однако на повторной процедуре у одного пациента она была выявлена во всех ЛВ, а у второго – в двух ЛВ (таблица 3.20).

Таблица 3.20. Остаточная активность легочных вен в группе КБА+РЧА.

Пациент	Сегменты с остаточной активностью при первой операции				Сегменты с остаточной активностью при второй операции			
	ЛВЛВ	ЛНЛВ	ПВЛВ	ПНЛВ	ЛВЛВ	ЛНЛВ	ПВЛВ	ПНЛВ
Пациент В.	-	-	-	-	4	8	1,3,4	6
Пациент А.	-	-	-	-	5,6,7	-	-	5,6

Сегменты ЛВ: 1 – верхний, 2 – передне-верхний, 3 – передний, 4 – передне-нижний, 5 – нижний, 6 – задне-нижний, 7 – задний, 8 – задне-верхний.

При анализе данных об ИЛВ, полученных на повторных операциях, было выявлено, что в подтверждение устойчивой изоляции или наличия остаточной активности наблюдалось в 40% (2 пациента). При этом, в 60% (3 пациента) имели вновь возникшие области проведения возбуждения в ЛВ (рисунок 3.25).

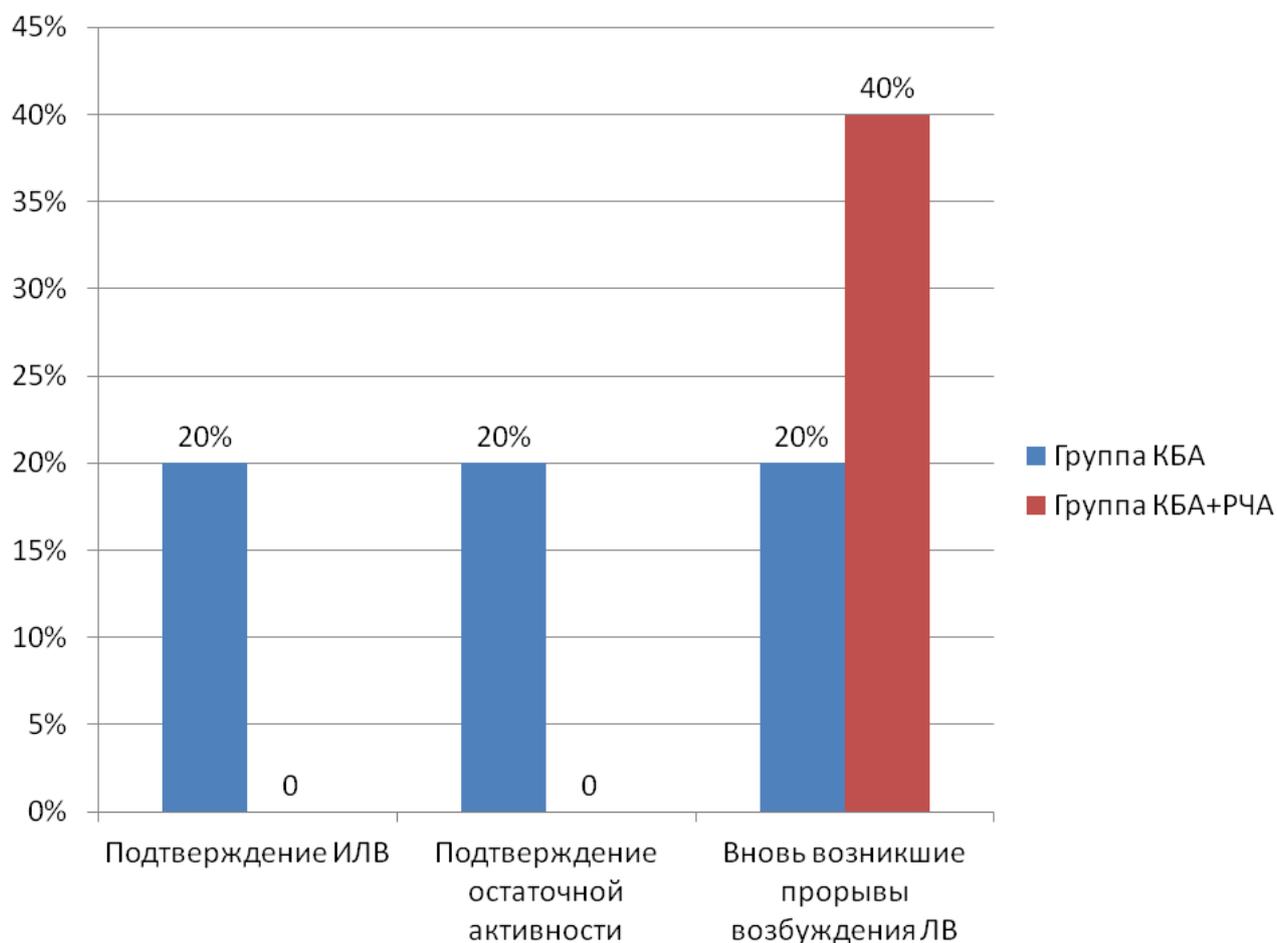


Рисунок 3.25. Данные о состоянии изоляционных линий по результатам оценки остаточной активности с помощью двадцатиполусного катетера на повторной операции.

Таким образом, нами проведена КБА ЛВ с дополнительным методом верификации изоляции в виде интраоперационного применения двадцатиполусного циркулярного катетера после основной процедуры. Пациентам из второй группы дополнительно проводилась РЧА остаточной активности, выявленной при помощи катетера Lasso.

Процедуры КБА проводились с поддержкой в виде визуализации объемной модели ЛП на основе МСКТ с контрастированием. Также процесс ИЛВ ускоряло применение системы электроанатомического картирования. Данные методики значительно упрощали ориентацию в сердце и ускоряли позиционирование криобаллонного катетера в ЛВ. В ходе процедур КБА острой ИЛВ удалось добиться в 100% случаев. Вариантная анатомия ЛВ не влияла на необходимость проведения дополнительных криоаппликаций, в то время как форма ЛВ являлась предиктором бонусных криовоздействий. Было установлено, что форма устья ЛВ влияла на распределение остаточной активности (в ЛНЛВ и ПВЛВ) и степень охлаждения криокатетера (в ПВЛВ и ПНЛВ).

При сроке наблюдения за пациентами длительностью 12 месяцев доля пациентов с синусовым ритмом в группе КБА составила 73%, а в группе КБА+РЧА 80%. Тем не менее, статистических различий по эффективности выявлено не было при анализе кривых выживаемости ( $p=0,509$ ). Важным моментом было то, что после проведения катетерного лечения ФП у пациентов с рецидивом ФП снижался класс симптомности по EHRA.

В ходе исследования были определены факторы риска рецидива ФП, к которым относились: наличие АГ в анамнезе, повышенный ИМТ, увеличенный индекс ЛП. Была выявлена сильная тенденция снижения эффективности процедуры ИЛВ у пациентов с наличием остаточной активности по данным двадцатиполусного катетера ( $p=0,056$ ). Учитывая, что даже после проведения бонусной КБА в плоских по форме ПНЛВ все равно регистрировалась остаточная активность, в данной ситуации целесообразно применение комбинированной методики ИЛВ.

Во время проведения повторных катетерных процедур выполнялось электроанатомическая реконструкция ЛП с построением вольтажной карты. В результате было выявлено, что только у 40% пациентов была подтверждена информация об активности ЛВ после процедуры КБА на первой операции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Катетерная абляция при ФП является методом выбора у симптомных пациентов при неэффективности ААТ в соответствии с последними клиническими рекомендациями [85]. Данный метод лечения имеет I класс показаний с учетом оценки рисков оперативного вмешательства и факторов рецидива аритмии [109, 177]. Так, в исследовании SABANA главной целью являлось оценить частоту рецидивов при сравнении интервенционных методов и антиаритмических препаратов. За период наблюдения более 60 месяцев риск возникновения рецидива ФП был достоверно ниже в группе КА по сравнению с группой ААТ (ОР 0,52 (95% ДИ 0,45-0,60),  $p < 0,001$ ). В крупном систематическом обзоре было проведено сравнение эффективности КА и ААТ по удержанию синусового ритма. Всего в анализ было включено 4822 пациента: 2417 в группе КА и 2405 в группе ААТ. В итоге после интервенционного вмешательства значительно снижался риск рецидива ФП (ОР 0,25 (95% ДИ 0,18-0,36),  $p < 0,001$ ) [56].

Интересной темой для изучения стало применение КА в качестве метода первой линии лечения ФП. В крупном систематическом обзоре, где сравнивали интервенционные вмешательства и ААТ, было подтверждено преимущество инвазивного метода относительно рецидивов ФП (ОШ 0,36 (95% ДИ 0,25-0,52),  $p < 0,001$ ) при сроке наблюдения от 1 до 5 лет. Также в данной работе была выявлена меньшая частота госпитализаций по поводу симптомных пароксизмов тахикардии в группе КА (ОШ 0,25 (95% ДИ 0,15-0,42),  $p < 0,001$ ) [34].

Помимо всего, опубликованы работы, в которых сравнивали эффективность медикаментозной терапии и конкретно КБА в качестве первичного подхода контроля ритма у пациентов с ФП. Недавно были опубликованы результаты трех рандомизированных исследований на эту тему: EARLY-AF [17], STOP-AF [222] и Cryo-FIRST [120]. В данные работы были включены 724 пациента с симптомными пароксизмами ФП и началом возникновения первого эпизода аритмии не более года. В другом исследовании была подтверждена эффективность КБА по удержанию синусового ритма, а

также продемонстрирована сопоставимая частота осложнений по сравнению с ААТ [106]. Мы полагаем, что такие результаты были получены благодаря малоинвазивности КБА. В нашем исследовании лишь 1 пациент не принимал ААТ до интервенционного вмешательства из-за непереносимости всех тестируемых препаратов.

Успех КА по поводу ФП в настоящее время оценивается около 50-80% [153]. В связи с субоптимальными результатами в настоящее время активно идет поиск методов, позволяющих снизить частоту рецидивов после интервенционных процедур. Помимо традиционной ИЛВ был предложен ряд дополнительных воздействий. Тем не менее, они не подтвердили свое преимущество. В крупном систематическом обзоре, включающем 26 исследований был проведен анализ рецидивов после традиционной ИЛВ и ИЛВ с дополнительными воздействиями. Так, только ИЛВ имела сопоставимую эффективность в сравнении комбинацией ИЛВ и модификацией субстрата аритмии (относительный риск 1,06 (95% ДИ 0,98-1,14),  $p=0,143$ ), ИЛВ и дополнительными линейными абляциями в ЛП (относительный риск 1,07 (95% ДИ 0,97-1,18),  $p=0,194$ ) и с дополнительными абляциями в области регистрации фракционированных сигналов (относительный риск 1,04 (95% ДИ 0,93-1,16),  $p=0,534$ ) [42].

Также существует работа по длительному наблюдению за пациентами, которым проводили комбинированную ИЛВ с применением одновременно РЧА и КБА. Сначала всем пациентам проводили антральную ИЛВ с помощью РЧА с использованием навигационных систем, а после этого проводили криоапликации баллонным катетером. В группы сравнения были включены пациенты, которым выполнялась ИЛВ с одной из двух методик. При сроке наблюдения около 8 лет в выборке, где использовали комбинированный метод ИЛВ, синусовый ритм сохранялся у 57%, что демонстрирует преимущество в сравнении с группой КБА, где эффективность составила 47% ( $p=0,043$ ), и с группой РЧА (эффективность 19% при  $p<0,01$ ) [18].

Интересной темой также остается выбор метода оценки состоятельности линии изоляции. В систематическом разборе и мета-анализе была проведена оценка эффективности дополнительных методов верификации ИЛВ, к которым относились: введение аденозина, применение катетеров с датчиком давления на ткань, стимуляция вдоль линии изоляции и дополнительная абляция на основе данных МСКТ ЛП о толщине миокарда в области гребня между ушком ЛП и ЛВЛВ [160]. Нужно подчеркнуть, что в данный анализ были включены пациенты, которым проводилась только ИЛВ без дополнительных воздействий (изоляция верхней полой вены, абляция каво-трикуспидального истмуса, абляция фракционированных сигналов, роторов и ганглиев). Итак, дополнительные методики для верификации устойчивой линии абляции показали свое преимущество (относительный риск 0,56 (95% ДИ 0,43–0,73),  $p < 0,001$ ), что подтвердило сокращение рецидивов ФП в данных группах на 44% по сравнению с традиционной ИЛВ.

В мировой литературе описаны работы, где для верификации ИЛВ использовали двадцатиполосный циркулярный катетер. Так, в одном исследовании [102] катетер Lasso применяли для оценки электрической активности ЛВ до и после КБА. При этом во время криотерапии использовался внутрисосудистый циркулярный катетер Achieve для картирования потенциалов ЛВ, что являлось методом оценки необходимости проведения добавочной КБА. Однако в данной работе акцент был сделан на связь анатомии ЛВ и динамикой температуры криоабляции, и не упоминается роль использования Lasso для верификации остаточных потенциалов ЛВ. В другой работе [183] не использовался внутрисосудистый катетер при КБА, вместо него для определения ИЛВ отдельно в ЛП вводился катетер Lasso. В связи с такой методикой невозможно сравнить верификацию остаточной активности двумя циркулярными катетерами. С похожей методикой КБА было проведено исследование, где основной целью было сравнить эффективность абляции каво-трикуспидального истмуса после КБА с применением РЧА в одной группе и криоэнергии в другой [57]. Стоит отметить, что в данной работе в качестве

катетера, для оценки блока входа в ЛВ использовался либо восьмиполюсный катетер Achieve либо один из из двадцатиполюсных: Inquiry Optima (St. Jude Medical) или Lasso (Biosense Webster). В этом исследовании также сравнить способность верификации остаточной активности при применении восьми- и двадцатиполюсного катетеров не представлялось возможности. В работе, где сравнивалась эффективность лечения ФП при проведении КБА с использованием восьми- и двадцатиполюсного катетеров не было выявлено разницы по удержанию синусового ритма при сроке наблюдения 12 месяцев [68]. Отмечается, что в группе, где применялся катетер Achieve, длительность флюороскопии и процедуры была достоверно меньше. Однако при таком дизайне исследования непосредственного сравнения способности оценивать остаточную активность после КБА не представляется возможности.

Итак, нами был предложен метод верификации ИЛВ после КБА с помощью двадцатиполюсного циркулярного катетера Lasso. В группе КБА после криовоздействий баллонный катетер заменялся на двадцатиполюсный циркулярный, и проводилась регистрация остаточной активности ЛВ. В группе КБА+РЧА этапы операции были аналогичны, но дополнительно проводилась РЧА в области резидуальных спайков по данным Lasso. Таким образом, мы хотели оценить необходимость аблации остаточной активности, которая выявляется диагностическим циркулярным катетером с двадцатью электродами. При наборе пациентов в группы были соблюдены строгие критерии включения, среди которых возраст от 18 до 75 лет, задокументированная пароксизмальная форма ФП, симптомное течение ФП (класс 2А по EHRA), отсутствие эффекта хотя бы от одного ААП, отсутствие противопоказаний к хирургическому лечению (декомпенсация хронических заболеваний, острая фаза воспалительных заболеваний), согласие пациента на участие в исследовании. К критериям исключения относились: повторная операция по поводу ФП, сопутствующие тахиаритмии помимо ФП, поражение клапанов сердца тяжелой степени, гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, врожденные пороки сердца, требующие хирургической

коррекции, наличие протезов клапанов сердца, тромбоз ушка левого предсердия.

Нами была проведена оценка основных клинических параметров между двумя группами. Отмечается отсутствие статистически значимой разницы между обеими выборками. Обращает на себя внимание определенная тенденция к разнице по возрасту между двумя группами, однако статистическими методами различий выявлено не было ( $p=0,065$ ).

Были проанализированы данные МСКТ ЛП. Анатомия и морфологические варианты отхождения ЛВ были сопоставимы в обеих группах. Медиана индекса ЛП в первой группе составила 64 [42,3] мл/м<sup>2</sup>, а во второй 58,2 [18,4] мл/м<sup>2</sup> при  $p=0,627$ . Отмечалась тенденция более частой встречаемости отдельно впадающей среднедолевой правой ЛВ: 10% (3) в первой группе и 3% (1) во второй, однако достоверной разницы выявлено не было ( $p=0,076$ ). Нами была проведена оценка формы устья ЛВ по ИО, который рассчитывался как отношение максимального диаметра к минимальному [201]. Существуют другие способы для определения формы ЛВ. Например, предложена следующая формула:  $\text{ИО} = 2 \times (\text{максимальный диаметр ЛВ} - \text{минимальный диаметр ЛВ}) / (\text{максимальный диаметр ЛВ} + \text{минимальный диаметр ЛВ})$  [102]. Однако, такая формула показалась нам неоправданно усложненной. Стоит сказать, что в левых ЛВ было примерно одинаковое распределение по форме устья. В то же время ПЛВ были чаще всего круглые, а ПНЛВ чаще всего плоские. Распределение разных по форме ЛВ было сопоставимо среди обеих групп. В другой работе [201], где также проводился анализ ИО, правые ЛВ были более круглые по сравнению с левыми. Однако в этом исследовании применялся другой подход оценки формы ИО: проводилось сравнение среднего значения ИО всех ЛВ, тогда как мы рассчитывали ИО и относили каждую ЛВ отдельно к одной из трех категорий (круглые, овальные, плоские). В другом исследовании, оценивающим влияние анатомии ЛВ на рецидив ФП, было также выявлено, что левые ЛВ являются более плоскими по форме устья, однако здесь также суммировался ИО и сравнивались средние

значения. Также в этой работе было выявлено, что чаще ПНЛВ является наиболее плоской [196], что коррелирует с нашими данными.

Во время процедуры КБА на экран выводилась объемная модель ЛП и ЛВ, которая была построена на основе МСКТ с контрастированием. Также к пациенту подключалась система электроанатомического картирования и выполнялась реконструкция ЛП и ЛВ. Данные методы визуализации анатомии сердца упрощали ориентацию и позиционирование криобаллонного катетера.

Для проведения КБА вне зависимости от размера ЛВ нами был использован только один размер диаметра устройства – 28 мм по так называемой технике «single big cryoballoon» [46]. Мы считаем, что даже ЛВ малого размера можно изолировать с помощью данного катетера, так как это обеспечивает более антральную аблацию. Тем не менее, в некоторых работах описано применение криобаллона диаметром 23 мм [81].

В нашем исследовании мы придерживались протокола КБА, в котором каждое криовоздействие длилось 180 секунд. В крупном исследовании, сравнивавшем стратегии трех- и четырехминутного цикла криоаблации не было выявлено разницы по результатам острой ИЛВ и удержанию синусового ритма ( $p=0,67$ ) при среднем сроке наблюдения  $13\pm 8$  месяцев. В то же время, значительно различались время флюороскопии ( $p<0,05$ ) и длительность всей процедуры ( $p<0,05$ ) [54]. Также мы придерживались стратегии с однократным криовоздействием в каждой ЛВ. В соответствии с данными мировой литературы, двукратная КБА ЛВ не является предиктором, повышающим эффективность лечения ФП ( $p=0,78$ ), однако повышает длительность процедуры ( $p<0,0001$ ) [140]. Мы придерживались тактики, в соответствии с которой за 90 секунд температура криобаллона должна была достичь  $-36$  °C. В случае, если не происходило достаточного охлаждения, воздействие останавливалось, и выполнялось перепозиционирование криокатетера. По данным других авторов достаточной температурой охлаждения составляло  $-35$  °C за 90 секунд [215]. Также описана методика, в соответствии с которой длительность КБА составляла 180 секунд, если за 60 секунд температура

баллонного катетера опускалась минимум до  $-40$  °С. В противном случае криоапликация проводилась в течение 240 секунд [201]. В другой работе длительность и количество криоапликаций выбирались в зависимости от времени достижения ИЛВ [19]. Так, при регистрации ТТІ менее чем за 60 секунд криовоздействие продолжалось 120 секунд после ИЛВ. Если ТТІ отмечалось в пределах от 60 до 90 секунд, то длительность воздействия была аналогичной, но проводилась вторая КБА длительностью 120 секунд. При невозможности достижения ИЛВ в течение 90 секунд предлагалось остановить аблацию и перепозиционировать баллонный катетер. В том случае, когда невозможно было визуализировать электрическую активность ЛВ, проводилось 2 криоапликации: по 180 и 120 секунд соответственно.

В нашем исследовании добавочная КБА потребовалась в 8,3% (20 ЛВ) среди обеих групп. В первой группе в 100% (7 ЛВ) причиной являлось недостаточное охлаждение баллона. Во второй группе в 54% (7 ЛВ) был аналогичный повод дополнительного криовоздействия, и в 46% (6 ЛВ) причиной являлась остаточная активность. При анализе связи формы ЛВ с необходимостью проведения добавочной КБА была выявлена достоверная разница между круглыми и плоскими ЛВ ( $p=0,043$ ). Таким образом, форма ЛВ влияла на необходимость повторной аблации.

Хотелось бы сказать, что во всех случаях была достигнута полная окклюзия (задержка контрастного вещества без видимого оттока), как указано в методических рекомендациях по криобаллонной аблации [6]. Возможной причиной нарушения окклюзии ЛВ, может быть смещение баллона во время старта аблации, несмотря на хорошую изначальную позицию. Дело в том, что давление в криобаллоне не поддерживается на постоянном уровне, а при инфуляции хладагента увеличивается, что приводит к некоторому увеличению объема баллонного катетера [207].

Также нами отмечено, что чаще всего добавочная КБА проводилась в ПНЛВ в 40% и ни одного случая в ПВЛВ. В то же время, ПНЛВ чаще всего относились к плоским в 52% (31 ЛВ), в то время как овальных насчитывалось

27% (16 ЛВ), а круглых 21% (13 ЛВ). Таким образом, получается, что добавочная КБА проводилась в той ЛВ, которая чаще всего была определена по форме как плоская. В противовес этому наблюдению, ПВЛВ чаще всего относились к круглым ЛВ (53% 32 ЛВ), 27% из них (16 ЛВ) были овальными, и лишь 20% (12 ЛВ) плоские. Исходя из этого, можно прийти к выводу, что в тех ЛВ, в которых в большинстве своем форма устья относилась к круглой, не потребовалось добавочной КБА. В работе, посвященной анализу связи морфологических характеристик ЛВ и параметрам процедуры КБА, также отмечалось, что в ПНЛВ чаще всего возникала необходимость в проведении добавочного криовоздействия, и также в ПВЛВ оно требовалось реже всего [102]. В этом исследовании отдельно подчеркивалось, что раннее деление ПНЛВ являлось предиктором дополнительной КБА. Тем не менее, острой изоляции ЛВ нам удалось добиться в 100% во время этапа КБА. В работе, где проводился анализ влияния формы ЛВ на параметры криоизоляции ЛВ, также было отмечено, что ИО не влиял на успех достижения острой ИЛВ [201].

В нашей работе время ИЛВ удавалось зарегистрировать в 18% (44 ЛВ). При этом, чаще всего ТТІ было зарегистрировано в ЛВЛВ в 33% (14 ЛВ), а реже всего в ЛНЛВ и ПНЛВ: по 19% (8 ЛВ). Медиана ТТІ достоверно не отличалась ни в одной ЛВ и находилась в пределах от 20 до 38 секунд. Стоит отметить, что ТТІ менее 60 секунд является хорошим прогностическим фактором успешной ИЛВ [19]. Отсутствие верификации ТТІ в ряде случаев было обусловлено несколькими причинами. Прежде всего, в некоторых ЛВ отсутствовала электрическая активность изначально, что отмечалось на этапе позиционирования восьмиполусного электрода в устье ЛВ. Также, зачастую циркулярный катетер приходилось глубоко позиционировать для достижения устойчивой позиции баллона и полной окклюзии. Более того, иногда некоторые каналы циркулярного диагностического электрода выходили из строя на период аблации вследствие воздействия низких температур от близко расположенного криобаллона. Нами отмечено, что в верхних ЛВ ТТІ удавалось регистрировать

несколько чаще – 59% (26 ЛВ), чем в нижних – 41% (18 ЛВ). Данный факт можно объяснить более короткими мышечными муфтами нижних ЛВ [30].

При анализе температуры во время КБА в зависимости от ИО нами не было выявлено достоверной разницы среди каждой из видов ЛВ. В исследовании, в котором в том числе проводилась оценка связи между минимальным значением КБА и ИО, также не было выявлено корреляции между этими параметрами [201]. В другой работе было подтверждено, что КБА возможно провести даже в очень плоских ЛВ при использовании криобаллоного катетра третьего поколения [200].

После этапа КБА криобаллонный катетер заменялся на двадцатиполосный электрод Lasso. По количеству ЛВ с остаточными потенциалами не было выявлено достоверных различий среди двух групп. По нашим данным чаще всего остаточная активность была зарегистрирована в нижних сегментах ЛВ. В исследовании, где после КБА пациентам через 8-12 недель проводили повторную процедуру с целью верификации устойчивой ИЛВ с помощью двадцатиполосного циркулярного катетера, было выявлено, что преимущественная локализация реконнекции находилась в нижних сегментах ЛВ [10]. Также стоит отметить, что во 2 группе остаточная активность ЛВЛВ преимущественно (60%) была обнаружена в передне-верхнем сегменте, то есть в так называемой зоне «ridge». В другой крупной работе, где оценивали влияние овальности ЛВ на рецидив ФП после КБА, было также выявлено, что возобновление проведения ЛВЛВ преимущественно возникает в области между ушком ЛП и ЛВЛВ [196]. Нами было установлено, что форма ЛВ влияла на наличие резидуальных спайков после КБА с достаточной степенью правдоподобности в ЛНЛВ ( $p=0,013$ ) и ПЛВЛВ ( $p=0,025$ ). То есть в плоских ЛВ, чаще выявлялась остаточная активность, чем в более округлых.

Также была проанализирована связь минимальной температуры КБА у пациентов с наличием и отсутствием остаточной активности. Важно отметить, что, если выполнялась дополнительная КБА, в расчет бралась температура последней криоаппликации, выполняющая условия эффективного воздействия.

Нами были выявлены статистически достоверные различия по степени охлаждения в ПВЛВ ( $p=0,008$ ) и ПНЛВ ( $p=0,036$ ).

При проведении КБА наиболее частым осложнением является ПДН. По данным мировой литературы данное нежелательное явление встречается в среднем в 8% [207]. В нашем исследовании ПДН отмечался в 8,3%. Стоит отметить, что данное состояние регрессировало к концу периода наблюдения, и у пациентов не отмечалось признаков дыхательной недостаточности. Для предотвращения развития ПДН, длящегося более периода госпитализации, помимо оценки движения брюшной стенки при стимуляции диафрагмального нерва, была предложена система СМАР (diaphragmatic compound motor action potential). Данный девайс позволяет измерять амплитуду сокращения мышц живота и при ее снижении сигнализировать об этом. В соответствии с исследованием, посвященном данному осложнению, при комбинации пальпации и СМАР частоту устойчивого ПДН можно снизить до 1,5% [150].

В нашем исследовании в послеоперационном периоде всем назначалась ААТ как минимум на 12. Многими исследованиями подтверждена эффективность назначения ААТ по удержанию синусового ритма в ближайшем послеоперационном периоде [37, 41, 195]. В свою очередь, поддержание синусового ритма в слепом периоде после КА несет в себе потенциальную пользу с точки зрения обратного ремоделирования ЛП, что также играет важную роль на отдаленные результаты.

Эффективность КА среди пациентов обеих групп составила 77%. При анализе общемировых данных по удержанию синусового ритма после интервенционного лечения ФП средняя эффективность составляет около 70%, что коррелирует с нашими данными [156]. При сравнении исходов лечения между группами отмечалась разница в эффективности в 7%, однако она не являлось статистически достоверной при такой выборке пациентов.

Среди клинических параметров пациентов, которые являлись предикторами рецидива ФП, нами были определены наличие АГ в анамнезе, значение ИМТ, а также индекс ЛП. В ходе нашего исследования было

выявлено, что АГ служила предиктором рецидива только в 1 группе. Можно предположить, что применение РЧА для устранения остаточной активности позволило нивелировать риски пациентов с гипертонией. В крупном мета-анализе по влиянию факторов риска на возникновение ФП в 16 исследованиях (5864 пациента) упоминался ИМТ. В итоге пришли к выводу, что рецидив ФП повышается на 13% при увеличении значения ИМТ на каждые 5 единиц [229]. В другом мета-анализе, включавшем 6 исследований (2358 пациентов), был также подтвержден повышенный риск возвращения ФП (относительный риск 1,378 (95% (ДИ 1,006-1,887),  $p=0,045$ ) [73]. Что касается индекса ЛП, то, к примеру, в недавнем систематическом обзоре была подтверждена важность данного параметра в рецидиве аритмии [21].

В ходе изучения влияния остаточной активности на рецидив ФП была выявлена сильная положительная тенденция ( $p=0,056$ ). Таким образом, сохранение остаточной активности приводило к более частым рецидивам. В то же время, нами было отмечено, что остаточная активность у пациентов с вновь возникшей ФП в послеоперационном периоде чаще всего регистрировалась в плоских ПНЛВ. Другим интересным выводом в ходе исследования стало заключение, что в плоских ЛВ даже после проведения бонусных КБА, все равно отмечалась остаточная активность при оценке с помощью катетера Lasso. Из всего вышеизложенного, мы пришли к выводу, что комбинированная методика ИЛВ может быть рекомендована пациентам, которым проводили бонусные КБА в плоских ПНЛВ.

При анализе данных об ИЛВ, полученных на повторных операциях, было выявлено, что в подтверждение устойчивой изоляции или наличия остаточной активности наблюдалось в 40% (2 пациента). При этом, в 60% (3 пациента) имели вновь возникшие области проведения возбуждения в ЛВ. Учитывая, что выборка пациентов, которым возможно было оценить состоятельность аблационных линий, была слишком мала, мы не можем сказать с достаточной степенью достоверности, насколько эффективным являлось применение двадцатиполусного катетера, основываясь на данные повторных операций.

Возможно, при более длительном сроке наблюдения, после возникновения рецидивов ФП и проведения повторной КА, данная выборка будет увеличена.

В результате проведенного проспективного исследования комбинированная методика ИЛВ не продемонстрировала преимущества по эффективности перед традиционной КБА у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Возможно, для большей достоверности статистических методов выявления различий между группами, необходим набор большего количества участников исследования. Стоит отметить, что число пациентов, у которых оставались резидуальные спайки после операции, реально отличается от количества людей в группе КБА, так как далеко не у всех по данным циркулярного двадцатиполюсного катетера регистрировалась остаточная активность после криоабляции.

## ВЫВОДЫ

1. Комбинированная методика изоляции легочных вен сопоставима по эффективности ( $p=0,509$ ) и безопасности ( $p=0,353$ ) с традиционной криобаллонной аблацией легочных вен. В структуре рецидивов обеих групп пациентов отмечалось только возникновение фибрилляции.

2. К предикторам эффективности катетерной аблации при применении криобаллонной и комбинированной методик изоляции легочных вен относятся повышенный индекс массы тела (ОР 1,270 (95% ДИ 1,106-1,4366),  $p=0,025$ ) и увеличенный индекс левого предсердия (ОР 1,996 (95% ДИ 0,1327-2,0198),  $p=0,043$ ). При повышении показателя индекса массы тела более  $30,5 \text{ кг/м}^2$  риск рецидива ФП возрастал в 2,58 раз (95% ДИ 1,52 - 4,39), чувствительность метода составила 80,76%, специфичность 81,23%, а при увеличении индекса левого предсердия более  $58,6 \text{ мл/м}^2$  возобновление ФП встречалось чаще в 1,6 раз (95% ДИ 1,06 - 2,42), чувствительность данного теста составила 72,00%, а специфичность 70,50%. В группе КБА наличие артериальной гипертензии в анамнезе (ОР 1,915 (95% ДИ 1,1300-3,2307),  $p=0,014$ ) также увеличивало риск рецидива ФП.

3. При сравнении результатов лечения у пациентов с наличием остаточной активности после криобаллонной изоляции легочных вен и с ее отсутствием была выявлена сильная тенденция влияния остаточной активности на рецидив ФП ( $p=0,056$ ).

4. Комбинированная методика изоляции легочных вен показана пациентам с плоскими правыми нижними легочными венами, в которых проводили бонусную криобаллонную аблацию.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, которым выполнялась бонусная криобаллонная абляция в плоских по форме правых нижних легочных венах, целесообразно применение комбинированной методики изоляции легочных вен.

2. При наличии артериальной гипертензии в анамнезе у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий следует рассмотреть применение комбинированной методики изоляции легочных вен.

3. При наличии у пациента ожирения в анамнезе необходимо снизить массу тела для увеличения эффективности процедуры абляции легочных вен с применением как криобаллонной, так и комбинированной методик.

4. При выявлении у пациентов увеличения индекса левого предсердия более  $58,6 \text{ мл/м}^2$  рекомендуется рассмотреть альтернативные подходы: торакоскопическая абляция или хирургическая методика.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма)

ТТИ – time to isolation (время изоляции)

ААП – антиаритмический препарат

ААТ – антиаритмическая терапия

АВ соединение – атриовентрикулярное соединение

АГ – артериальная гипертензия

АКП - антикоагулянтные препараты

ДИ – доверительный интервал

ИЛВ – изоляции легочных вен

ИМТ – индекс массы тела

ИО – индекс овальности

КА– катетерной аблации

КБА – криобаллонная аблация

КС – коронарный синус

ЛВ – легочная вена

ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена

ЛЖ – левый желудочек

ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена

ЛП – левое предсердие

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НЖТ – наджелудочковая тахикардия

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПВЛВ – правая верхняя легочная вена

ПДН – парез диафрагмального нерва

ПНЛВ – правая нижняя легочная вена

ПОАК – пероральные антикоагулянты

ПП – правое предсердие

ПТ – предсердная тахикардия

РЧА – радиочастотная абляция

ТТ ЭХО-КГ – трансторакальная эхокардиография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса.

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ЧП ЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКВ – электрокардиоверсия

ЭКГ – электрокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А. Использование криогенного метода в диагностике и лечении нарушений ритма сердца / Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Рыбалов А.Г., Карабачинский А.Л. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1981. – № 8. С. 109-112.
2. Кузнецов Н.М. Современные катетерные технологии для изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий (Обзор литературы) / Кузнецов Н.М., Артюхина Е.А., Ревешвили А.Ш. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2023. – №2. – С. 30-42. doi:10.25512/DIR.2023.17.2.04
3. Лебедев Д.С. Криобаллонная абляция для изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий: первый опыт в России / Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Оршанская В.С., Колунин Г.В., Харац В.Е., Павлов А.В., Кузнецов В.А., Шляхто Е.В. // Кардиология. – 2012. – № 4. С. 38-48.
4. Марцевич, С.Ю. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ / С.Ю. Марцевич, А.Р. Навасардян, Н.П. Кутишенко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №2. – С. 35-39. doi:10.15829/1728-8800-2014-2-35-39
5. Патент № 2613445 С Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ хирургического лечения фибрилляции предсердий : № 2015150183 : заявл. 24.11.2015 : опубл. 16.03.2017 / А. Ш. Ревешвили, С. Ю. Сергуладзе, Б. И. Кваша, Васковский В.А., Такаландзе Р.Г. – 14 с.
6. Практические рекомендации по выполнению процедуры криобаллонной изоляции легочных вен / Айвазьян С.А., Артюхина Е.А., Горев М.В., Давтян К.В., Иваницкий Э.А., Королев С.В., Крыжановский Д.В., Майков Е.Б., Михайлов Е.Н., Рзаев Ф.Г., Рыбаченко М.С., Сагитов И.Ш., Сапельников О.В., Термосесов С.А., Харлап М.С.; — Москва, 2020. — 112 с.

7. Ревিশвили А. Ш. Клинические рекомендации по лечению и диагностике фибрилляции предсердий / Ревিশвили А. Ш., Шляхто Е. В., Рзаев Ф. Г. // – 2017. – С.101-110.
8. Ревিশвили А.Ш. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения «изолированных» форм фибрилляции предсердий с помощью радиочастотной модификации операции «Лабиринт-V» / Ревিশвили А.Ш., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Такаландзе Р.Г., Гоголадзе Д.К., Маслова И.И., Сопов О.В., Васковский В.А. // Вестник аритмологии. – 2016. № 83. – С. 23– 31.
9. Сердечная Е.В. Фибрилляция предсердий: профилактика инсульта в клинической практике врача/ Сердечная Е.В., Юрьева С.В. // Кардиология. – 2005. – №12. – С. 23-28.
- 10.Ahmed H. The permanency of pulmonary vein isolation using a balloon cryoablation catheter. / Ahmed, H., Neuzil, P., Skoda, J., D'Avila, A., Donaldson, D. M., Laragy, M. C., & Reddy, V. Y. // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2010. – Vol. 21 – №7. – P. 731-737. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01703.x
- 11.Alonso A. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / Alonso, A., Agarwal, S. K., Soliman, E. Z., Ambrose, M., Chamberlain, A. M., Prineas, R. J., & Folsom, A. R. // Am Heart J. – 2009. – Vol. 158. – № 1. – P. 111-117. doi:10.1016/j.ahj.2009.05.010.
- 12.Andrade J.G. Histopathology of cryoballoon ablation-induced phrenic nerve injury. / Andrade, J. G., Dubuc, M., Ferreira, J., Guerra, P. G., Landry, E., Coulombe, N., Rivard, L., Macle, L., Thibault, B., Talajic, M., Roy, D., Khairy P. // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2014. Vol.25. – P. 187–194. doi:10.1111/jce.1229
- 13.Andrade J.G. A randomized clinical trial of early invasive intervention for atrial fibrillation (EARLY-AF) - methods and rationale / Andrade, J. G., Champagne, J., Deyell, M. W., Essebag, V., Lauck, S., Morillo, C., Sapp, J.,

- Skanes, A., Theoret-Patrick, P., Wells, G. A., Verma, A. // *Am Heart J.* – 2018. Vol. 206. P. 94-104. doi:10.1016/j.ahj.2018.05.020
14. Andrade J.G. Cryoballoon Ablation as Initial Treatment for Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review / Andrade, J. G., Wazni, O. M., Kuniss, M., Hawkins, N. M., Deyell, M. W., Chierchia, G. B., Nissen, S., Verma, A., Wells, G. A., Turgeon, R. D. // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 78. – №9. P. 914-930. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.038
15. Andrade J.G. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation / Andrade, J. G., Wells, G. A., Deyell, M. W., Bennett, M., Essebag, V., Champagne, J., Roux, J. F., Yung, D., Skanes, A., Khaykin, Y., Morillo, C., Jolly, U., Novak, P., Lockwood, E., Amit, G., Angaran, P., Sapp, J., Wardell, S., Lauck, S., Macle, L., Verma, A. // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. № 4. P. 305-315. doi:10.1056/NEJMoa2029980
16. Andrade J.G. Cryoablation for atrial fibrillation. / *Heart Rhythm O2.* // Andrade J.G. – 2020. Vol. 1. – № 1. – P. 44-58. doi:10.1016/j.hroo.2020.02.004
17. Andrade, J.G. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation / Andrade, J. G., Wells, G. A., Deyell, M. W., Bennett, M., Essebag, V., Champagne, J., Roux, J. F., Yung, D., Skanes, A., Khaykin, Y., Morillo, C., Jolly, U., Novak, P., Lockwood, E., Amit, G., Angaran, P., Sapp, J., Wardell, S., Lauck, S., Macle, L., Verma, A. // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 384. P. 305–315. doi: 10.1056/NEJMoa2029980
18. Ang R. Long Term Outcome and Pulmonary Vein Reconnection of Patients Undergoing Cryoablation and/or Radiofrequency Ablation: Results from The Cryo Versus RF Trial / Ang, R., Hunter, R.J., Lim, W.Y., Opel, A., Ullah, W., Providencia, R., Baker, V., Finlay, M.C., Dhinoja, M.B., Earley, M.J., Schilling, R.J. // *Journal of Atrial Fibrillation* – 2018 – Vol. 11. – № 3. doi:10.4022/jafib.2072
19. Aryana A. Verification of a novel atrial fibrillation cryoablation dosing algorithm guided by time-to-pulmonary vein isolation: Results from the Cryo-

- DOSING Study (Cryoballoon-ablation DOSING Based on the Assessment of Time-to-Effect and Pulmonary Vein Isolation Guidance) / Aryana, A., Kenigsberg, D. N., Kowalski, M., Koo, C. H., Lim, H. W., O'Neill, P. G., Bowers, M. R., Hokanson, R. B., Ellenbogen, K. A., Cryo-DOSING Investigators // *Heart Rhythm*. – 2017. Vol.14. – № 9. – P. 1319-1325. doi:10.1016/j.hrthm.2017.06.020
20. Assaf A. Comparison of procedural efficacy, balloon nadir temperature, and incidence of phrenic nerve palsy between two cryoballoon technologies for pulmonary vein isolation: A systematic review and meta-analysis / Assaf, A., Bhagwandien, R., Szili-Torok, T., Yap, S. C. // *J Cardiovasc Electrophysiol* . – 2021. – Vol. 32. – № 9. – P. 2424-2431. doi:10.1111/jce.15182
21. Bajraktari G. Left atrial structure and function predictors of recurrent fibrillation after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis / Bajraktari, G., Bytyçi, I., & Henein, M. Y. // *Clin Physiol Funct Imaging*. – 2020. – Vol. 40. – № 1. – P. 1-13. doi:10.1111/cpf.12595
22. Bansal N. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease / Bansal, N., Fan, D., Hsu, C. Y., Ordonez, J. D., Marcus, G. M., Go, A. S. // *Circulation*. – 2013 – Vol. 127. – P. 569–574 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992.
23. Benjamin E.J. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association / Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W. // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
24. Benjamin, E. J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B.,

- Silbershatz, H., Kannel, W. B., Levy, D. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 946–952. doi:10.1161/01.cir.98.10.946
25. Bessiere F. Focal transcatheter cryoablation: is a four-minute application still required? / Bessière, F., Dubuc, M., Andrade, J., Shohoudi, A., Sirois, M. G., Mondésert, B., Dyrda, K., Rivard, L., Macle, L., Guerra, P. G., Thibault, B., Talajic, M., Roy, D., Khairy, P.J // *Cardiovasc Electrophysiol*. – 2017. Vol. 28. – P. 559–563. doi:10.1111/jce.13193
26. Bjorck, S Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a populationbased study / Björck, S., Palaszewski, B., Friberg, L., & Bergfeldt, L. // *Stroke*. – 2013 – Vol. 44. №11. – P. 3103–3108. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329
27. Blom, N. A. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity / Blom, N. A., Gittenberger-de Groot, A. C., DeRuiter, M. C., Poelmann, R. E., Mentink, M. M., Ottenkamp, J. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – №6. – P. 800–806. doi:10.1161/01.cir.99.6.800
28. Blomström-Lundqvist C. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial / Blomström-Lundqvist, C., Gizurarson, S., Schwieler, J., Jensen, S. M., Bergfeldt, L., Kennebäck, G., Rubulis, A., Malmberg, H., Raatikainen, P., Lönnerholm, S., Höglund, N., & Mörtzell, D. // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321. – № 11. P. 1059-1068. doi:10.1001/jama.2019.0335
29. Bollmann A. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER) / Bollmann, A., Ueberham, L., Schuler, E., Wiedemann, M., Reithmann, C., Sause, A., Tebbenjohanns, J., Schade, A., Shin, D. I., Staudt, A., Zacharzowsky, U., Ulbrich, M., Wetzel, U., Neuser, H.,

- Bode, K., Kuhlen, R., & Hindricks, G. // *Europace*. – 2018. – Vol. 20. – № 12. – P. 1944-1951. doi:10.1093/europace/euy131
30. Cabrera J.A. Ultrasonic characterization of the pulmonary venous wall: echographic and histological correlation / *Circulation*. /– 2002. – Vol. 106. – №8. – P. 968-973. doi:10.1161/01.cir.0000026397.78200.c4
31. Calkins H. HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y. H., Saad, E. B., Aguinaga, L., Akar, J. G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P. S., Chen, S. A., Chung, M. K., Nielsen, J. C., Curtis, A. B., Davies, D. W., Day, J. D., d'Avila, A., de Groot, N. M. S. N., Di Biase, L., Yamane, T. // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14. – № 10. P. 275-444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012
32. Canpolat U. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry / *Int J Cardiol*. – 2013. Vol. 169. – № 3. P. 201–206. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.097
33. Capucci A. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation / *Europace*. – 2016. – Vol. 18. – № 11. – P. 1698-1704. doi: 10.1093/europace/euv462. Epub 2016 Feb 17.
34. Cardoso R. Catheter Ablation is Superior to Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment for Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Analysis / Cardoso, R., Justino, G. B., Graffunder, F. P., Benevides, L., Knijnik, L., Sanchez, L. M. F., d'Avila, A. // *Arq Bras Cardiol*. – 2022. – Vol. 119. – № 1. – P.87-94. doi:10.36660/abc.20210477
35. Cardoso R. Cryoballoon versus Radiofrequency Catheter Ablation in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis / Cardoso, R., Mendirichaga, R., Fernandes, G., Healy, C., Lambrakos, L. K., Viles-Gonzalez, J. F., Goldberger, J. J., Mitrani, R. D. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2016. – Vol. 27. – №10. – P. 1151-1159. doi:10.1111/jce.13047

36. Carlisle M.A. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury / Carlisle, M. A., Fudim, M., DeVore, A. D., Piccini, J. P. // *JACC Heart Fail.* – 2019. – Vol. 7. – № 6. – P. 447-456. doi:10.1016/j.jchf.2019.03.005
37. Chen G. Blanking period antiarrhythmic drugs after catheter ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials / Chen, G., Li, G., Zhang, D., Wang, X., Guo, X // *Front Cardiovasc Med.* – 2023. – Vol. 10. doi:10.3389/fcvm.2023.1071950
38. Chen J. Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart / Chen, J., Mandapati, R., Berenfeld, O., Skanes, A. C., Gray, R. A., & Jalife, J. // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 48. – № 2. – P. 220–232. doi:10.1016/S0008-6363(00)00177-2
39. Chen S. Practical Techniques in Cryoballoon Ablation: How to Isolate Inferior Pulmonary Veins / Chen, S., Schmidt, B., Bordignon, S., Bologna, F., Nagase, T., Perrotta, L., & Julian Chun, K. R. // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* – 2018. – Vol. 7. – № 1. – P. 11-17. doi: 10.15420/aer.2018;1;2
40. Chen S. Atrial fibrillation ablation using cryoballoon technology: Recent advances and practical techniques / Chen, S., Schmidt, B., Bordignon, S., Bologna, F., Perrotta, L., Nagase, T., & Chun, K. R. J. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2018. – Vol. 29. – № 6. – P. 932-943. doi:10.1111/jce.13607
41. Chen W. Efficacy of Short-Term Antiarrhythmic Drugs Use after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation-A Systematic Review with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses of Randomized Controlled Trials // Chen, W., Liu, H., Ling, Z., Xu, Y., Fan, J., Du, H., Xiao, P., Su, L., Liu, Z., Lan, X., Zrenner, B., Yin, Y. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 5. doi:10.1371/journal.pone.0156121
42. Chen Y.H. Efficacy and Safety of Adjunctive Substrate Modification During Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis / Chen, Y. H., Lin, H., Wang, Q., Hou, J. W., Li, Y. G. // *Heart Lung Circ.* – 2020. – Vol. 29. – № 3. – P. 422-436. doi:10.1016/j.hlc.2019.01.018

43. Cheniti G. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation / Cheniti, G., Vlachos, K., Pambrun, T., Hooks, D., Frontera, A., Takigawa, M., Bourier, F., Kitamura, T., Lam, A., Martin, C., Dumas-Pommier, C., Puyo, S., Pillois, X., Duchateau, J., Klotz, N., Denis, A., Derval, N., Jais, P., Cochet, H., Hocini, M., Sacher // *F.Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. doi:10.3389/fphys.2018.01458
44. Chugh S.S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., Gillum, R. F., Kim, Y. H., McAnulty, J. H., Jr, Zheng, Z. J., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Mensah, G. A., Ezzati, M., Murray, C. J. // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – № 8. – P. 837-847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
45. Chun K.R. Two versus one repeat freeze-thaw cycle(s) after cryoballoon pulmonary vein isolation: the alster extra pilot study / Chun, K. R., Fürnkranz, A., Köster, I., Metzner, A., Tönnis, T., Wohlmuth, P., Wissner, E., Schmidt, B., Ouyang, F., Kuck, K. H. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 23. – № 8. – P. 814-819. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02315.x.
46. 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 / Chun, K. R., Schmidt, B., Metzner, A., Tilz, R., Zerm, T., Köster, I., Fürnkranz, A., Koektuerk, B., Konstantinidou, M., Antz, M., Ouyang, F., Kuck, K. H. // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 699 – 709. doi:10.1093/eurheartj/ehn570
47. Chung M.K. Atrial Fibrillation: JACC Council Perspectives / Chung, M. K., Refaat, M., Shen, W. K., Kutuyifa, V., Cha, Y. M., Di Biase, L., Baranchuk, A., Lampert, R., Natale, A., Fisher, J., Lakkireddy, D. R. // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. – № 14. – P. 1689-1713. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.025
48. Ciconte G. Single 3-minute versus double 4-minute freeze strategy for second-generation cryoballoon ablation: a single-center experience / Ciconte, G., Sieira-Moret, J., Hacıoglu, E., Mugnai, G., DI Giovanni, G., Velagic, V.,

- Saitoh, Y., Conte, G., Irfan, G., Baltogiannis, G., Hunuk, B., Stroker, E., Brugada, P., DE Asmundis, C., Chierchia, G. B. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 27. – № 7. – P. 796–803. doi:10.1111/jce.12986
49. Colilla S. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population / Colilla, S., Crow, A., Petkun, W., Singer, D. E., Simon, T., Liu, X. // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 112. – № 8. – P. 1142-1147. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.063
50. Cox, J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure / Cox, J. L., Schuessler, R. B., D'Agostino, H. J., Jr, Stone, C. M., Chang, B. C., Cain, M. E., Corr, P. B., Boineau, J. P. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1991. – Vol. 101. – № 4. – P. 569-583.
51. Das M. Recurrence of atrial tachyarrhythmia during the second month of the blanking period is associated with more extensive pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study / Das, M., Wynn, G. J., Morgan, M., Lodge, B., Waktare, J. E., Todd, D. M., Hall, M. C., Snowdon, R. L., Modi, S., Gupta, D. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 8. – № 4. – P. 846–852. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003095.
52. De Groot N. Direct proof of endo-epicardial asynchrony of the atrial wall during atrial fibrillation in humans / De Groot, N., van der Does, L., Yaksh, A., Lanter, E., Teuwen, C., Knops, P., van de Woestijne, P., Bekkers, J., Kik, C., Bogers, A., Allessie, M. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 9. – № 5. doi:10.1161/CIRCEP.115.003648
53. De Regibus V. Single freeze per vein strategy with the second-generation cryoballoon for atrial fibrillation: a propensity score-matched study between 180- and 240-s application time in a large cohort of patients / e Regibus, V., Abugattas, J. P., Iacopino, S., Mugnai, G., Storti, C., Conte, G., Auricchio, A., Ströker, E., Coutiño, H. E., Takarada, K., Salghetti, F., Lusoc, I., Capulzini, L., Brugada, P., de Asmundis, C., Chierchia, G. B. // *Europace.* – 2018. – Vol. 20. – P. 377-383. doi:10.1093/europace/eux279

54. Deftereos S. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study / Deftereos, S., Giannopoulos, G., Kossyvakis, C., Efremidis, M., Panagopoulou, V., Kaoukis, A., Raisakis, K., Bouras, G., Angelidis, C., Theodorakis, A., Driva, M., Doudoumis, K., Pyrgakis, V., Stefanadis, // *C. J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – № 18. – P. 1790–1796. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.031.
55. Deng H. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. / Deng, H., Bai, Y., Shantsila, A., Fauchier, L., Potpara, T. S., & Lip, G. Y. H. // *Clin Res Cardiol.* – 2017. – Vol. 106. – № 10. – P. 813-823. doi:10.1007/s00392-017-1123-0
56. Deshpande R. Outcomes of catheter ablation versus antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / Deshpande, R., AlKhadra, Y., Singanallur, P., Botchway, A., Labedi, M. // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2022. – Vol. 65. – № 3. – P. 773-802. doi:10.1007/s10840-022-01365-z
57. Dhillon P.S. Feasibility and efficacy of simultaneous pulmonary vein isolation and cavotricuspid isthmus ablation using cryotherapy / Dhillon, P. S., Domenichini, G., Gonna, H., Bastiaenen, R., Norman, M., Gallagher, M. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 25. – № 7. – P. 714-718. doi:10.1111/jce.12410
58. Di Biase L. Esophageal capsule endoscopy after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: documented higher risk of luminal esophageal damage with general anesthesia as compared with conscious sedation / Di Biase, L., Saenz, L. C., Burkhardt, D. J., Vacca, M., Elayi, C. S., Barrett, C. D., Horton, R., Bai, R., Siu, A., Fahmy, T. S., Patel, D., Armaganijan, L., Wu, C. T., Kai, S., Ching, C. K., Phillips, K., Schweikert, R. A., Cummings, J. E., Arruda, M., Saliba, W. I., Natale, A. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 2. – № 2. – P. 108–112. doi: 10.1161/CIRCEP.108.815266.

59. Ehrlich, J. R. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties / Ehrlich, J. R., Cha, T. J., Zhang, L., Chartier, D., Melnyk, P., Hohnloser, S. H., Nattel, S.J. // *Physiol.* – 2003. – Vol. 551. – №3. – P. 801–813. doi:10.1113/jphysiol.2003.046417
60. Elayi C.S. Sex differences in complications of catheter ablation for atrial fibrillation: Results on 85,977 patients / Elayi, C. S., Darrat, Y., Suffredini, J. M., Misumida, N., Shah, J., Morales, G., Wilson, W., Bidwell, K., Czarapata, M., Parrott, K., Di Biase, L., Natale, A., Ogunbayo, G. O. // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2018. – Vol. 53. – № 3. – P. 333-339. doi: 10.1007/s10840-018-0416-1
61. Foody J.M. Reducing the risk of stroke in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: a practical guide for clinicians/ J.M. Foody // *Clin Interv Aging.* – 2017. – Vol. 12. – P. 175-187. doi:10.2147/CIA.S111216
62. Fortuni F. Meta-Analysis Comparing Cryoballoon Versus Radiofrequency as First Ablation Procedure for Atrial Fibrillation / Fortuni, F., Casula, M., Sanzo, A., Angelini, F., Cornara, S., Somaschini, A., Mugnai, G., Rordorf, R., & De Ferrari, G. M. // *Am J Cardiol.* – 2020. – Vol. 125. – № 8. – P. 1170-1179. doi:10.1016/j.amjcard.2020.01.016
63. Fox C. S. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring / Fox, C. S., Parise, H., D'Agostino, R. B., Sr, Lloyd-Jones, D. M., Vasan, R. S., Wang, T. J., Levy, D., Wolf, P. A., Benjamin, E. J. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – № 23. – P. 2851–2855. doi:10.1001/jama.291.23.2851
64. Gage, B. F. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke / Gage, B. F., Waterman, A. D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M. W., Radford, M. J. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – № 22. – P. 2864–2870. doi:10.1001/jama.285.22.2864
65. Gallagher J. J. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system / Gallagher, J. J., Svenson, R. H., Kasell, J. H., German, L. D., Bardy, G. H., Broughton, A., Critelli, G. // *N. Engl. J. Med.*

- 1982. – Vol. 306. – № 4. – P. 194–200.  
[doi.org/10.1056/NEJM198201283060402](https://doi.org/10.1056/NEJM198201283060402)
66. Gallagher C. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / Gallagher, C., Elliott, A. D., Wong, C. X., Rangnekar, G., Middeldorp, M. E., Mahajan, R., Lau, D. H., Sanders, P., Hendriks, J. M. L. // *Heart*. – 2017. – Vol. 103. – № 24. – P. 1947-1953. doi:10.1136/heartjnl 2016 310952
67. Ganesan A. N. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. J. // *Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2. – № 2. – e004549. doi:10.1161/JAHA.112.004549
68. Ganesan A. N. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis / Ganesan, A. N., Chew, D. P., Hartshorne, T., Selvanayagam, J. B., Aylward, P. E., Sanders, P., McGavigan, A. D. // *European heart journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 20. – P. 1591–1602. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw007>
69. Gang Y. Evaluation of the Achieve Mapping Catheter in cryoablation for atrial fibrillation: a prospective randomized trial / Gang Y, Gonna H, Domenichini G, Sampson M, Aryan N, Norman M, Behr ER, Zuberi Z, Dhillon P, Gallagher MM. // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2016. – Vol. 45. – № 2. – P. 179-187. doi:10.1007/s10840-015-0092-3/
70. Gilbert K.A. Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF / Gilbert, K. A., Hogarth, A. J., MacDonald, W., Lewis, N. T., Tan, L. B., Tayebjee, M. H. // *Int J Cardiol*. – 2015. – Vol. 199. – P. 121-125. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.020..
71. Go A. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the

- AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A. Go, M. Hylek, K. Phillips // *JAMA*. – 2001. – Vol.285. – P. 2370–2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370
72. Groenveld H.F. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study / Groenveld, H. F., Crijns, H. J., Van den Berg, M. P., Van Sonderen, E., Alings, A. M., Tijssen, J. G., Hillege, H. L., Tuininga, Y. S., Van Veldhuisen, D. J., Ranchor, A. V., Van Gelder, I. C., RACE II Investigators // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 58. – № 17. – P. 1795-1803. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.055.
73. Guijian L. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies / Guijian L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, Jun W, Wenqing Z. // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2013 – Vol. 36. – № 6. – P. 748-756. doi:10.1111/pace.12106
74. Hachem A.H. Radiofrequency Ablation versus Cryoablation in the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. / Hachem, A. H., Marine, J. E., Tahboub, H. A., Kamdar, S., Kanjwal, S., Soni, R., & Kanjwal, K. // *Cardiol Res Pract*. – 2018. – Vol. 2018. doi:10.1155/2018/6276241
75. Haïssaguerre M. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation / Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Gencel, L., Pradeau, V., Garrigues, S., Chouairi, S., Hocini, M., Le Métayer, P., Roudaut, R., Clémenty, J. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 1996. – Vol. 7. – № 12. – P.1132–1144. doi:10.1111/j.1540-8167.1996.tb00492.x
76. Haïssaguerre M. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins / Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clémenty J. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. № 20. – P. 2463—2465. doi:10.1161/01.cir.102.20.2463
77. Haïssaguerre M. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D. C. Shah //

- New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 339. – № 10. – P. 659-666.  
doi:10.1056/NEJM199809033391003
78. Haïssaguerre M. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome / Haïssaguerre, M., Sanders, P., Hocini, M., Hsu, L. F., Shah, D. C., Scavée, C., Takahashi, Y., Rotter, M., Pasquié, J. L., Garrigue, S., Clémenty, J., Jaïs, P. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – № 24. – P. 3007–3013.  
doi:10.1161/01.CIR.0000130645.95357.97
79. Hamaya R. Management of cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: single-centre 15 year experience on 5222 procedures / Hamaya, R., Miyazaki, S., Taniguchi, H., Kusa, S., Nakamura, H., Hachiya, H., Kajiyama, T., Watanabe, T., Igarashi, M., Hirao, K., Iesaka, Y. // *Europace*. – 2018. – Vol. 20. – № 11. – P. 1776–1182. doi: 10.1093/europace/eux307.
80. Hamson L. Cryosurgical ablation of the AV node. *Circulation* / Harrison, L., Gallagher, J. J., Kasell, J., Anderson, R. H., Mikat, E., Hackel, D. B., Wallace, A. G. – 1977. – Vol. 55. – № 3. – P. 463-470. doi:10.1161/01.cir.55.3.463
81. Hartl S. Lessons from individualized cryoballoon sizing. Is there a role for the small balloon? / Hartl, S., Dorwarth, U., Bunz, B., Wankerl, M., Ebersberger, U., Hoffmann, E., Straube, F. // *J Cardiol*. – 2017. – Vol. 70. – № 4. – P. 374-381. doi:10.1016/j.jjcc.2016.12.016
82. Hayashi K. Importance of nonpulmonary vein foci in catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation / Hayashi, K., An, Y., Nagashima, M., Hiroshima, K., Ohe, M., Makihara, Y., Yamashita, K., Yamazato, S., Fukunaga, M., Sonoda, K., Ando, K., Goya, M. // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12. – № 9. – P. 1918–1924. doi:10.1016/j.hrthm.2015.05.003.
83. Heijman J. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression / Heijman J., Voigt N., Nattel S., Dobrev D. // *Circ. Res*. – 2015. – Vol. 114. – № 9. – P. 1483–1499. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226

- 84.Herrera S.C. Cryoballoon pulmonary vein isolation guided by transesophageal echocardiography: Novel aspects on an emerging ablation technique / Herrera, S.C., Minners, J., Allgeier, M., Allgeier, H. J., Jander, N., Weber, R., Schiebeling-Römer, J., Neumann, F. J., Kalusche, D., Arentz, T.J // *Cardiovasc Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 20. – № 11. – P. 1197-1202. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01524.x
- 85.Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N. // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 373-498. doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612
- 86.Hirose, M. Calcium-mediated triggered activity is an underlying cellular mechanism of ectopy originating from the pulmonary vein in dogs / Hirose, M., Laurita, K. R. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – № 4. – P. 1861–1867. doi: 10.1152/ajpheart.00826.2006
- 87.Hocini M. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation / Hocini, M., Ho, S. Y., Kawara, T., Linnenbank, A. C., Potse, M., Shah, D., Jaïs, P., Janse, M. J., Haïssaguerre, M., De Bakker, J. M. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – № 20. – P. 2442 – 2448. doi:10.1161/01.CIR.0000016062.80020.11
- 88.Holmes D.R. Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations / Holmes, D. R., Jr, Monahan, K. H., Packer, D. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2009. – Vol. 2. – № 4. – P. 267–276. doi:10.1016/j.jcin.2008.12.014

- 89.Hoyt H. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: Temporal trends and predictors / Hoyt, H., Bhonsale, A., Chilukuri, K., Alhumaid, F., Needleman, M., Edwards, D., Govil, A., Nazarian, S., Cheng, A., Henrikson, C. A., Sinha, S., Marine, J. E., Berger, R., Calkins, H., Spragg, D. D. // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8. – № 12. – P. 1869-1874. doi:10.1016/j.hrthm.2011.07.025
- 90.Hsieh, M. H. The different mechanisms between late and very late recurrences of atrial fibrillation in patients undergoing a repeated catheter ablation / Hsieh, M. H., Tai, C. T., Lee, S. H., Lin, Y. K., Tsao, H. M., Chang, S. L., Lin, Y. J., Wongchaoen, W., Lee, K. T., Chen, S. A. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2006. – Vol. 17. – № 3. – P. 231–235. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.00323.x.
- 91.Huang S.K. Closed chest catheter desiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy-a new method of catheter ablation / Huang, S. K., Bharati, S., Graham, A. R., Lev, M., Marcus, F. I., Odell, R. C. // *J Am Coll Cardiol*. – 1987. – Vol. 9. – № 2. – P. 349-358. doi:10.1016/s0735-1097(87)80388-1
- 92.Humphries K.H. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome / Humphries, K. H., Kerr, C. R., Connolly, S. J., Klein, G., Boone, J. A., Green, M., Sheldon, R., Talajic, M., Dorian, P., Newman, D. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – № 19. – P. 2365-2370. doi:10.1161/01.cir.103.19.2365
- 93.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 (The Cryo Versus RF Trial) / Hunter, R. J., Baker, V., Finlay, M. C., Duncan, E. R., Lovell, M. J., Tayebjee, M. H., Ullah, W., Siddiqui, M. S., McLEAN, A., Richmond, L., Kirkby, C., Ginks, M. R., Dhinoja, M., Sporton, S., Earley, M. J., Schilling, R. J. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2015. – Vol. 26. – № 12. – P. 1307-1314. doi:10.1111/jce.12846

94. Jaïs P. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation / Jaïs, P., Haïssaguerre, M., Shah, D. C., Chouairi, S., Gencel, L., Hocini, M., Clémenty, J. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – № 3. – P. 572–576. doi:10.1161/01.cir.95.3.572
95. Jan H. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / Jan, H., van der Kuip, D. A., Hofman, A., Kors, J. A., van Herpen, G., Stricker, B. H., Stijnen, T., Lip, G. Y., Witteman, J. C. // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – № 8. – P. 949–953. doi:10.1093/eurheartj/ehi825
96. Jiang R. Pulmonary vein reconnection in patients with and without atrial fibrillation recurrence after ablation / Jiang, R. H., & Jiang, C. Y. // *JACC Clin Electrophysiol*. – 2016. – Vol. 2. – № 4. – P. 484–486. doi:10.1016/j.jacep.2016.05.004
97. Jiang R.H. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic implications / Jiang, R. H., Po, S. S., Tung, R., Liu, Q., Sheng, X., Zhang, Z. W., Sun, Y. X., Yu, L., Zhang, P., Fu, G. S., Jiang, C. Y. // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – № 6. – P. 969–976. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.015
98. Jin E.S. Cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide / Jin, E. S., Wang, P. J. // *Korean Circ J*. – 2018. – P. 48. – Vol. 2. – P. 114–123. doi:10.4070/kcj.2017.0318.
99. John R.M. Atrioesophageal fistula formation with cryoballoon ablation is most commonly related to the left inferior pulmonary vein / John, R. M., Kapur, S., Ellenbogen, K. A., Koneru, J. N. // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14. – № 2. – P. 184–189. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.10.018.
100. Joyner R.W. A spontaneously active focus drives a model atrial sheet more easily than a model ventricular sheet / Joyner, R. W., Wang, Y. G., Wilders, R., Golod, D. A., Wagner, M. B., Kumar, R., Goolsby, W. N. // *Am J*

- Physiol Heart Circ Physiol. – 2000. – Vol. 279. – № 2. – P. 752–763.  
doi:10.1152/ajpheart.2000.279.2.H752
101. Juliá J. Regular atrial tachycardias following pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a retrospective comparison between the cryoballoon and conventional focal tip radiofrequency techniques / Juliá, J., Chierchia, G. B., de Asmundis, C., Mugnai, G., Sieira, J., Ciconte, G., Di Giovanni, G., Conte, G., Baltogiannis, G., Saitoh, Y., Wauters, K., Irfan, G., Brugada, P. // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 42. – № 2. – P. 161-169. doi:10.1007/s10840-014-9961-4
102. Kajiyama T. Anatomic Parameters Predicting Procedural Difficulty and Balloon Temperature Predicting Successful Applications in Individual Pulmonary Veins During 28-mm Second-Generation Cryoballoon Ablation / Kajiyama, T., Miyazaki, S., Matsuda, J., Watanabe, T., Niida, T., Takagi, T., Nakamura, H., Taniguchi, H., Hachiya, H., Iesaka, Y. // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 3. – № 6. – P. 580-588. doi:10.1016/j.jacep.2017.01.004.
103. Kalantarian, S. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis / Kalantarian, S., Stern, T. A., Mansour, M., Ruskin, J. N. // *Annals of internal medicine.* – 2013. – Vol. 158. – № 5. – P. 338–346. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007>
104. Kalifa J. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation / Kalifa, J., Jalife, J., Zaitsev, A. V., Bagwe, S., Warren, M., Moreno, J., Berenfeld, O., Nattel, S. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – № 6. – P. 668–671. 10.1161/01.CIR.0000086979.39843.7B
105. Kalman J.M. Radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation / Kalman, J. M., Scheinman, M. M. // *Cardiol Clin.* – 1997. – Vol. 15. – № 4. – P. 721-737. doi:10.1016/s0733-8651(05)70371-4
106. Kanagaratnam P. Ablation versus anti-arrhythmic therapy for reducing all hospital episodes from recurrent atrial fibrillation: A prospective,

- randomized, multi-centre, open label trial / Kanagaratnam, P., McCready, J., Tayebjee, M., Shepherd, E., Sasikaran, T., Todd, D., Johnson, N., Kyriacou, A., Hayat, S., Hobson, N. A., Mann, I., Balasubramaniam, R., Whinnett, Z., Earley, M., Petkar, S., Veasey, R., Kirubakaran, S., Coyle, C., Kim, M. Y., Lim, P. B., Poulter, N. // *Europace*. – 2022. – Vol. 25. – № 3. – P. 863-872. doi:10.1093/europace/euac253
107. Kircher S. Electrophysiological Evaluation of Pulmonary Vein Isolation / Kircher, S., Sommer, P. // *J Atr Fibrillation*. – 2013. – Vol. 6. – № 3. – P. 934. doi:10.4022/jafib.934
108. Kirkfeldt R.E. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark / Kirkfeldt, R. E., Johansen, J. B., Nohr, E. A., Jørgensen, O. D., Nielsen, J. C. // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol. 35. – № 18. – P. 1186-1194. doi:10.1093/eurheartj/eh511
109. Kis Z. The Short and Long-Term Efficacy of Pulmonary Vein Isolation as a Sole Treatment Strategy for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis // Kis, Z., Muka, T., Franco, O. H., Bramer, W. M., De Vries, L. J., Kardos, A., Szili-Torok, T. // *Curr Cardiol Rev*. – 2017. – Vol. 13. – № 3. – P. 199-208. doi:10.2174/1573403X13666170117125124
110. Koch L. Mesh ablator vs. cryoballoon pulmonary vein ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: results of the MACPAF study / Koch, L., Haeusler, K. G., Herm, J., Safak, E., Fischer, R., Malzahn, U., Werncke, T., Heuschmann, P. U., Endres, M., Fiebach, J. B., Schultheiss, H. P., Schirdewan, A. // *Europace*. – 2012. – Vol. – 14. – № 10. – P. 1441–1449. doi:/10.1093/europace/eus084
111. Kojodjojo P. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation / Kojodjojo, P., O'Neill, M. D., Lim, P. B., Malcolm-Lawes, L., Whinnett, Z. I., Salukhe, T. V., Linton, N. W.,

- Lefroy, D., Mason, A., Wright, I., Peters, N. S., Kanagaratnam, P., Davies, D. W. // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – № 17. – P. 1379-1384. doi:10.1136/hrt.2009.192419
112. Kornej J. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation / Kornej, J., Hindricks, G., Shoemaker, M. B., Husser, D., Arya, A., Sommer, P., Rolf, S., Saavedra, P., Kanagasundram, A., Patrick Whalen, S., Montgomery, J., Ellis, C. R., Darbar, D., Bollmann, A. // *Clin Res Cardiol*. – 2015. – Vol. 104. – № 10. – P. 871–876. doi:10.1007/s00392-015-0856-x.
113. Koyama T. Prevention of atrial fibrillation recurrence with corticosteroids after radiofrequency catheter ablation: a randomized controlled trial / Koyama, T., Tada, H., Sekiguchi, Y., Arimoto, T., Yamasaki, H., Kuroki, K., Machino, T., Tajiri, K., Zhu, X. D., Kanemoto-Igarashi, M., Sugiyasu, A., Kuga, K., Nakata, Y., Aonuma, K. // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 56. – № 18. – P. 1463–1472. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.057.
114. Kristina W. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation / Wasmer, K., Mönnig, G., Bittner, A., Dechering, D., Zellerhoff, S., Milberg, P., Köbe, J., Eckardt, L. // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9. – № 10. – P. 1660-1666. doi:10.1016/j.hrthm.2012.06.007
115. Kuck K.H. Repeat Ablation for Atrial Fibrillation Recurrence Post Cryoballoon or Radiofrequency Ablation in the FIRE AND ICE Trial / Kuck, K. H., Albenque, J. P., Chun, K. J., Fürnkranz, A., Busch, M., Elvan, A., Schlüter, M., Braegelmann, K. M., Kueffer, F. J., Hemingway, L., Arentz, T., Tondo, C., Brugada, J., FIRE AND ICE Investigators // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2019. – Vol. 12. – № 6. – e007247. doi:10.1161/CIRCEP.119.007247
116. Kuck K.H. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation / Kuck, K. H., Brugada, J., Fürnkranz, A., Metzner, A., Ouyang, F., Chun, K. R., Elvan, A., Arentz, T., Bestehorn, K., Pocock, S. J., Albenque, J.

- P., Tondo, C., FIRE AND ICE Investigators // *N Engl J Med.* – 2016. –Vol. 374. – № 23. – P. 2235–2245. doi:10.1056/NEJMoa1602014.
117. 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 / Kuck, K. H., Fürtkranz, A., Chun, K. R., Metzner, A., Ouyang, F., Schlüter, M., Elvan, A., Lim, H. W., Kueffer, F. J., Arentz, T., Albenque, J. P., Tondo, C., Kühne, M., Sticherling, C., Brugada, J., FIRE AND ICE // Investigators *Eur Heart J.* – 2016. –Vol. 37. – № 38. – P. 2858-2865. doi:10.1093/eurheartj/ehw285
118. 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 / Kuck, K. H., Hoffmann, B. A., Ernst, S., Wegscheider, K., Treszl, A., Metzner, A., Eckardt, L., Lewalter, T., Breithardt, G., Willems, S., Gap-AF–AFNET 1 Investigators // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 9. – № 1. – e003337. doi:10.1161/CIRCEP.115.003337
119. Kuck K.H. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST) / Kuck, K. H., Lebedev, D. S., Mikhaylov, E. N., Romanov, A., Gellér, L., Kalējs, O., Neumann, T., Davtyan, K., On, Y. K., Popov, S., Bongiorno, M. G., Schlüter, M., Willems, S., Ouyang, F. // *Europace.* – 2021. – Vol. – 23. – № 3. – P. 362-369. doi:10.1093/europace/euaa298
120. Kuniss, M. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: First-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation / Kuniss, M., Pavlovic, N., Velagic, V., Hermida, J. S., Healey, S., Arena, G., Badenco, N., Meyer, C., Chen, J., Iacopino, S., Anselme, F., Packer, D. L., Pitschner, H. F., Asmundis, C., Willems, S., Di Piazza, F., Becker, D., Chierchia, G. B., Cryo-FIRST Investigators // *EP Eur.* – 2021. – Vol. 23. – № 7. – P. 1033–1041. doi:10.1093/europace/euab029

121. Kwok C. S. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and metaanalysis / Kwok, C. S., Loke, Y. K., Hale, R., Potter, J. F., Myint, P. K. // *Neurology* – 2011. – Vol. 76. – № 10. – P. 914–922. doi:10.1212/WNL.0b013e31820f2e38
122. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;32(2):392-398. doi:10.1161/01.str.32.2.392
123. Lane D.A. Quality of life in older people with atrial fibrillation / Lane, D. A., Lip, G. Y. // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2009. – Vol.25. – № 1. – P. 37-42. doi: 10.1007/s10840-008-9318-y
124. Lau D.H. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications / Lau, D. H., Schotten, U., Mahajan, R., Antic, N. A., Hatem, S. N., Pathak, R. K., Hendriks, J. M., Kalman, J. M., Sanders, P. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – № 20. – P. 1573-1581. doi:10.1093/eurheartj/ehv375.
125. Lee S.H. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation / Lee, S. H., Tai, C. T., Hsieh, M. H., Tsao, H. M., Lin, Y. J., Chang, S. L., Huang, J. L., Lee, K. T., Chen, Y. J., Cheng, J. J., Chen, S. A. // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – № 6. – P. 1054–1059. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.016.
126. Lin W.S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy / Lin, W. S., Tai, C. T., Hsieh, M. H., Tsai, C. F., Lin, Y. K., Tsao, H. M., Huang, J. L., Yu, W. C., Yang, S. P., Ding, Y. A., Chang, M. S., Chen, S. A. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – № 25. – P. 3176–3183. doi:10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D
127. Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management / Lip G. Y. H. // *Nat Rev Cardiol.* – 2017. – Vol. 14. – № 11. – P. 627-628. doi: 10.1038/nrcardio.2017.153.

128. Lip G. Y. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / Lip, G. Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., Crijns, H. J. // *Chest*. – Vol. 137. – №2. – P. 263–272. doi:10.1378/chest.09-1584
129. Lloyd-Jones D.M. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / Lloyd-Jones, D. M., Wang, T. J., Leip, E. P., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., D'Agostino, R. B., Massaro, J. M., Beiser, A., Wolf, P. A., Benjamin, E. J. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – № 9. – P. 1042-1046. doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
130. Lo L.W. Characteristics and outcome in patients receiving multiple (more than two) catheter ablation procedures for paroxysmal atrial fibrillation / Lo, L. W., Tai, C. T., Lin, Y. J., Chang, S. L., Wongcharoen, W., Hsieh, M. H., Tuan, T. C., Udyavar, A. R., Hu, Y. F., Chen, Y. J., Chiang, S. J., Tsao, H. M., Chen, S. A. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2008. – Vol. 19. – № 2. – P. 150-156. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.01012.x
131. Lowres N. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review / Lowres, N., Neubeck, L., Redfern, J., Freedman, S. B. // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 110. – № 2. – P. 213–222. doi:10.1160/TH13-02-0165
132. Lu Z. Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi / Lu, Z., Scherlag, B. J., Lin, J., Yu, L., Guo, J. H., Niu, G., Jackman, W. M., Lazzara, R., Jiang, H., Po, S. S. // *Cardiovasc. Res.* – 2009.84, 245–252. doi:10.1093/cvr/cvp194
133. Lubitz S. A. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation / Lubitz, S. A., Yin, X., Fontes, J. D., Magnani, J. W., Rienstra, M., Pai, M., Villalon, M. L., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Levy, D., Larson, M. G., Ellinor, P. T., Benjamin, E. // *J. JAMA*. – 2010. – Vol. 304. – № 20. – P. 2263–2269. doi:10.1001/jama.2010.1690

134. Marrouche N.F. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies / Marrouche, N. F., Dresing, T., Cole, C., Bash, D., Saad, E., Balaban, K., Pavia, S. V., Schweikert, R., Saliba, W., Abdul-Karim, A., Pisano, E., Fanelli, R., Tchou, P., Natale, A. // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – № 3. – P. 464–474. doi:10.1016/s0735-1097(02)01972-1
135. Martins R.P. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation / Martins, R. P., Hamon, D., Césari, O., Behaghel, A., Behar, N., Sellal, J. M., Daubert, J. C., Mabo, P., Pavin, D. // *Heart Rhythm.* – 2014. – Vol. 11. № :3. – P. 386–93. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.002.
136. Medi C. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up / Medi, C., Sparks, P. B., Morton, J. B., Kistler, P. M., Halloran, K., Rosso, R., Vohra, J. K., Kumar, S., Kalman, J. M. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22. – № 2. – P. 137-141. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01885.x.
137. Morady F. Catheter-Induced Ablation of the Atrioventricular Junction to Control Refractory Supraventricular Arrhythmias / Morady, F., Scheinman, M. M., Hess, D. S., Gonzalez, R. // *JAMA.* – 1982. – Vol. 248. – № 7. – P. 851-855.
138. Metzner A. The incidence of phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using the second-generation 28 mm cryoballoon / Metzner, A., Rausch, P., Lemes, C., Reissmann, B., Bardyszewski, A., Tilz, R., Rillig, A., Mathew, S., Deiss, S., Kamioka, M., Toennis, T., Lin, T., Ouyang, F., Kuck, K. H., Wissner, E. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 25. – № 5. – P. 466–470. doi:10.1111/jce.12358.
139. Miller J.M. Clinical Benefit of Ablating Localized Sources for Human Atrial Fibrillation: The Indiana University FIRM Registry / Miller, J. M., Kalra, V., Das, M. K., Jain, R., Garlie, J. B., Brewster, J. A., Dandamudi, G. //

- J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 69. – № 10. – P. 1247-1256.  
doi:10.1016/j.jacc.2016.11.079
140. Miyamoto K. Multicenter Study of the Validity of Additional Freeze Cycles for Cryoballoon Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The AD-Balloon Study / Miyamoto, K., Doi, A., Hasegawa, K., Morita, Y., Mishima, T., Suzuki, I., Kaseno, K., Nakajima, K., Kataoka, N., Kamakura, T., Wada, M., Yamagata, K., Ishibashi, K., Inoue, Y. Y., Nagase, S., Noda, T., Aiba, T., Asakura, M., Izumi, C., Noguchi, T., Kusano, K. F. // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2019. – Vol. 12. – № 1. – e006989. doi:10.1161/CIRCEP.118.006989
141. Miyasaka Y. Time trends of ischemic stroke incidence and mortality in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000: report of a community-based study / Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Cha, S. S., Seward, J. B., Bailey, K. R., Iwasaka, T., Tsang, T. S. // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – № 11. – P. 2362–2366. doi:10.1161/01.STR.0000185927.63746.23
142. Miyasaka Y. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades / Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Cha, S. S., Bailey, K. R., Abhayaratna, W., Seward, J. B., Iwasaka, T., Tsang, T. S. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – № 8. – P. 936–941. doi:10.1093/eurheartj/ehi694
143. Miyasaka, Y. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study / Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Bailey, K. R., Cha, S. S., Gersh, B. J., Seward, J. B., Tsang, T. S. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – № 9. – P. 986–992. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.062
144. Miyazaki S. Characteristics of phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using a 28-mm second-generation cryoballoon and short freeze strategy / Miyazaki, S., Kajiyama, T., Watanabe, T., Hada, M., Yamao, K., Kusa, S., Igarashi, M., Nakamura, H., Hachiya, H., Tada, H., Hirao, K., Iesaka,

- Y. // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7. – № 7. – e008249. doi: 10.1161/JAHA.117.008249.
145. Miyazaki S. Gastric hypomotility after second-generation cryoballoon ablation-unrecognized silent nerve injury after cryoballoon ablation / Miyazaki, S., Nakamura, H., Taniguchi, H., Hachiya, H., Takagi, T., Igarashi, M., Kajiyama, T., Watanabe, T., Niida, T., Hirao, K., Iesaka, Y. // *Heart Rhythm.* – 2017. – Vol. 14. – № 5. – P. 670–677. doi:10.1016/j.hrthm.2017.01.028.
146. Miyazaki S. Complications of Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation / Miyazaki, S., Tada, H. // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* – 2019. – Vol. 8. – № 1. – P. 60-64. doi:10.15420/aer.2018.72.2
147. MOE G. K. A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION / MOE, G. K., RHEINBOLDT, W. C., ABILDSKOV, J. A. // *Am Heart J.* – 1964. – Vol. 67. – P. 200-220. doi: 10.1016/0002-8703(64)90371-0
148. Molenaar M.M.D. Shorter RSPV cryoapplications result in less phrenic nerve injury and similar 1-year freedom from atrial fibrillation / Molenaar, M. M. D., Hesselink, T., Ter Bekke, R. M. A., Scholten, M. F., Manusama, R., Pison, L., Brusse-Keizer, M., Kraaier, K., Ten Haken, B., Grandjean, J. G., Timmermans, C. C., van Opstal, J. M. // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 43. – № 10. – P. 1173-1179. doi:10.1111/pace.14062
149. Molenaar M.M.D. Shorter cryoballoon applications times do effect efficacy but result in less phrenic nerve injury: Results of the randomized 123 study / Molenaar, M. M. D., Timmermans, C. C., Hesselink, T., Scholten, M. F., Ter Bekke, R. M. A., Luermans, J. G. L. M., Brusse-Keizer, M., Kraaier, K., Ten Haken, B., Grandjean, J. G., Vernooij, K., van Opstal, J. M. // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2019. Vol. 42. – № 5. – P. 508-514. doi:10.1111/pace.13626
150. Mondésert B. Clinical experience with a novel electromyographic approach to preventing phrenic nerve injury during cryoballoon ablation in atrial fibrillation / Mondésert, B., Andrade, J. G., Khairy, P., Guerra, P. G., Dyrda, K., Macle, L., Rivard, L., Thibault, B., Talajic, M., Roy, D., Dubuc, M.,

- Shohoudi, A. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7. – № 4. – P. 605-611. doi:10.1161/CIRCEP.113.001238
151. Morin D.P. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment / Morin, D. P., Bernard, M. L., Madias, C., Rogers, P. A., Thihalolipavan, S., Estes, N. A. // *Mayo Clin Proc.* – 2016. – Vol. 91. – № 12. – P. 1778-1810. doi:10.1016/j.mayocp.2016.08.022
152. Mugnai G. Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon versus conventional radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation / Mugnai, G., Chierchia, G. B., de Asmundis, C., Sieira-Moret, J., Conte, G., Capulzini, L., Wauters, K., Rodriguez-Mañero, M., Di Giovanni, G., Baltogiannis, G., Ciconte, G., Saitoh, Y., Juliá, J., Brugada, P. // *Am J Cardiol* – 2014. – Vol. 113. – № 9. – P. 1509-1513. doi:10.1016/j.amjcard.2014.01.425
153. Mujović N. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: An Overview for Clinicians / Mujović, N., Marinković, M., Lenarczyk, R., Tilz, R., Potpara, T. S. // *Adv Ther.* – 2017. – Vol. 34. – № 8. – P. 1897-1917. doi:10.1007/s12325-017-0590-z
154. Mujović N. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the MB-LATER clinical score / Mujović, N., Marinković, M., Marković, N., Shantsila, A., Lip, G. Y., Potpara, T. S. // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – 40828. doi: 10.1038/srep40828.
155. Mujović N. Catheter ablation of lone atrial fibrillation / Mujovic, N. M., Marinkovic, M. M., Potpara, T. S., Geller, L. // *Curr Pharm Des.* – 2015. – Vol. 21. – № 5. – P. 591–612. doi: 10.2174/1381612820666140825144226.
156. Mulder B.A. Pulmonary vein anatomy addressed by computed tomography and relation to success of second-generation cryoballoon ablation in paroxysmal atrial fibrillation / Mulder, B. A., Al-Jazairi, M. I. H., Arends, B. K. O., Bax, N., Dijkshoorn, L. A., Sheikh, U., Tan, E. S., Wiesfeld, A. C. P., Tieleman, R. G., Vliethehart, R., Rienstra, M., van Gelder, I. C., Blaauw, Y. // *Clin Cardiol.* – 2019. – Vol. 42. – № 4. – P. 438-443. doi:10.1002/clc.23163

157. Mun H.S. Does additional linear ablation after circumferential pulmonary vein isolation improve clinical outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation? Prospective randomised study / Mun, H. S., Joung, B., Shim, J., Hwang, H. J., Kim, J. Y., Lee, M. H., Pak, H. N. // *Heart*. – 2012. – Vol. 98. – № 6. – P. 480-484. doi:10.1136/heartjnl-2011-301107
158. Murray M.I. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials / Murray, M. I., Arnold, A., Younis, M., Varghese, S., Zeiher, A. M. // *Clin Res Cardiol*. – 2018. – Vol. 107. – № 8. – P. 658-669. doi:10.1007/s00392-018-1232-4
159. Muzahir H. Pulmonary vein isolation with radiofrequency ablation followed by cryotherapy: a novel strategy to improve clinical outcomes following catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation / Tayebjee, M. H., Hunter, R. J., Baker, V., Creta, A., Duncan, E., Sporton, S., Earley, M. J., Schilling, R. J. // *Europace* – 2011. – Vol. 13. – № 9. – P. 1250–1255. doi:10.1093/europace/eur140
160. Nair G.M. Efficacy of adjunctive measures used to assist pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a systematic review / Nair, G. M., Raut, R., Bami, K., Nery, P. B., Redpath, C. J., Sadek, M. M., Green, M. S., Birnie, D. H. // *Curr Opin Cardiol*. – 2017. Vol. 32. – № 1. – P. 58-68. doi:10.1097/HCO.0000000000000347
161. Nakagawa H. Catheter Ablation of Atrial Tachycardia Following Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation / Nakagawa, H., Jackman, W.M., // *Catheter Ablation, Switzerland AG: Springer Nature* – 2018. – P. 127–134.
162. Nakamura K. Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections / Nakamura, K., Naito, S., Kaseno, K., Tsukada, N., Sasaki, T., Hayano, M., Nishiuchi, S., Fuke, E., Miki, Y., Sakamoto, T., Nakamura, K., Kumagai, K., Kataoka, A., Takaoka, H.,

- Kobayashi, Y., Funabashi, N., Oshima, S. // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 168. – № 6. – P. 5300-5310. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.011
163. Nanthakumar K. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? / Nanthakumar, K., Plumb, V. J., Epstein, A. E., Veenhuyzen, G. D., Link, D., Kay, G. N. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – № 10. –P. 1226-1229. doi:10.1161/01.CIR.0000121423.78120.49
164. Neumann T. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study / Neumann, T., Vogt, J., Schumacher, B., Dorszewski, A., Kuniss, M., Neuser, H., Kurzidim, K., Berkowitsch, A., Koller, M., Heintze, J., Scholz, U., Wetzel, U., Schneider, M. A., Horstkotte, D., Hamm, C. W., Pitschner, H. F. *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – № 4. – P. 273–278. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.021
165. Nolker G. Cryoballoon pulmonary vein isolation supported by intracardiac echocardiography: integration of a nonfluoroscopic imaging technique in atrial fibrillation ablation / Nölker, G., Heintze, J., Gutleben, K. J., Muntean, B., Pütz, V., Yalda, A., Vogt, J., Horstkotte, D. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2010. –Vol. 21. – № 12. – P. 1325–1330. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01813.x
166. Olsen T. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort / Olsen, T., Jørgensen, O. D., Nielsen, J. C., Thøgersen, A. M., Philbert, B. T., Johansen, J. B. // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – № 23. – P. 1862-1869. doi:10.1093/eurheartj/ehz316
167. Oral H. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights / Oral, H., Knight, B. P., Ozaydin, M., Chugh, A., Lai, S. W., Scharf, C., Hassan, S., Greenstein, R., Han, J. D., Pelosi, F., Jr, Strickberger, S. A., Morady, F. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – № 10. – P. 1256–1262. doi:10.1161/01.cir.0000027821.55835.00
168. Ouyang F. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the

- pulmonary veins: lessons from double Lasso technique / Ouyang, F., Antz, M., Ernst, S., Hachiya, H., Mavrakis, H., Deger, F. T., Schaumann, A., Chun, J., Falk, P., Hennig, D., Liu, X., Bänsch, D., Kuck, K. H. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – № 2. – P. 127-135. doi:10.1161/01.CIR.0000151289.73085.36
169. Ouyang F. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up / Ouyang, F., Tilz, R., Chun, J., Schmidt, B., Wissner, E., Zerm, T., Neven, K., Köktürk, B., Konstantinidou, M., Metzner, A., Fuernkranz, A., Kuck, K. H. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – № 23. – P. 2368-2377. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946806
170. Oyen N. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons / Oyen, N., Ranthe, M. F., Carstensen, L., Boyd, H. A., Olesen, M. S., Olesen, S. P., Wohlfahrt, J., Melbye, M. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – № 10. – P. 917–921. 10.1016/j.jacc.2012.03.046
171. Packer D.L. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial / Packer, D. L., Kowal, R. C., Wheelan, K. R., Irwin, J. M., Champagne, J., Guerra, P. G., Dubuc, M., Reddy, V., Nelson, L., Holcomb, R. G., Lehmann, J. W., Ruskin, J. N., STOP AF Cryoablation Investigators // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – № 16. – P. 1713–1723. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.064.
172. Packer D.L. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial / Packer, D. L., Mark, D. B., Robb, R. A., Monahan, K. H., Bahnson, T. D., Poole, J. E., Noseworthy, P. A., Rosenberg, Y. D., Jeffries, N., Mitchell, L. B., Flaker, G. C., Pokushalov, E., Romanov, A., Bunch, T. J., Noelker, G., Ardashev, A., Revishvili, A., Wilber, D. J., Cappato, R., Kuck, K. H., CABANA Investigators // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321. – № 13. – P. 1261-1274. doi:10.1001/jama.2019.0693

173. Pappone C. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation / Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Salvati, A., Dicandia, C., Mazzone, P., Santinelli, V., Gulletta, S., & Chierchia, S. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – №. 21. – P. 2619–2628. doi:10.1161/01.cir.102.21.2619
174. Patel N.J. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. / Patel, N. J., Deshmukh, A., Pant, S., Singh, V., Patel, N., Arora, S., Shah, N., Chothani, A., Savani, G. T., Mehta, K., Parikh, V., Rathod, A., Badheka, A. O., Lafferty, J., Kowalski, M., Mehta, J. L., Mitrani, R. D., Viles-Gonzalez, J. F., Paydak, H. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 23. – P. 2371-2379. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201
175. Perez-Lugones A. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation / Perez-Lugones, A., McMahon, J. T., Ratliff, N. B., Saliba, W. I., Schweikert, R. A., Marrouche, N. F., Saad, E. B., Navia, J. L., McCarthy, P. M., Tchou, P., Gillinov, A. M., Natale, A. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2003. – Vol. 14. – № 8. – P. 803–809. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.03075.x
176. Piccini J.P. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007 // Piccini, J. P., Hammill, B. G., Sinner, M. F., Jensen, P. N., Hernandez, A. F., Heckbert, S. R., Benjamin, E. J., Curtis, L. H. // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2012. – Vol. 5. – № 1. – P. 85-93. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688.
177. Poole J.E. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial / Poole, J. E., Bahnson, T. D., Monahan, K. H., Johnson, G., Rostami, H., Silverstein, A. P., Al-Khalidi, H. R., Rosenberg, Y., Mark, D. B., Lee, K. L., Packer, D. L., CABANA Investigators and ECG Rhythm Core Lab // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 75. – № 25. – P. 3105-3118. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.065

178. Pott A. Time-to-isolation guided titration of freeze duration in 3rd generation short-tip cryoballoon pulmonary vein isolation—comparable clinical outcome and shorter procedure duration / Pott, A., Kraft, C., Stephan, T., Petscher, K., Rottbauer, W., Dahme, T. // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 255. – P 80–84. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.039
179. Prohaska J. Cryotherapy / Prohaska J., Jan A.H. // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls* – 2021.
180. Quallich S.G. Optimal contact forces to minimize cardiac perforations before, during, and/or after radiofrequency or cryothermal ablations / Quallich, S. G., Van Heel, M., Iaizzo, P. A. // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol. 12. – № 2. – P. 291–296. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.11.028
181. Quintanilla J.G. Mechanistic Approaches to Detect, Target, and Ablate the Drivers of Atrial Fibrillation / Quintanilla, J. G., Pérez-Villacastín, J., Pérez-Castellano, N., Pandit, S. V., Berenfeld, O., Jalife, J., Filgueiras-Rama, D. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 9. –№ 1. – e002481. doi:10.1161/CIRCEP.115.002481
182. R A. Long Term Outcome and Pulmonary Vein Reconnection of Patients Undergoing Cryoablation and/or Radiofrequency Ablation: Results from The Cryo Versus RF Trial / R, A., Rj, H., Wy, L., A, O., W, U., R, P., V, B., Mc, F., Mb, D., Mj, E., Rj, S. // *J Atr Fibrillation.* – 2018. – Vol. 11. – № 3. – P. 2072. doi:10.4022/jafib.2072
183. Reddy V.Y. Durability of Pulmonary Vein Isolation with Cryoballoon Ablation: Results from the Sustained PV Isolation with Arctic Front Advance (SUPIR) Study / Reddy, V. Y., Sediva, L., Petru, J., Skoda, J., Chovanec, M., Chitovova, Z., Di Stefano, P., Rubin, E., Dukkipati, S., Neuzil, P. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 26. – № 5. – P. 493-500. doi:10.1111/jce.12626
184. Reumann M. Multiple wavelets, rotors, and snakes in atrial fibrillation—a computer simulation study / Reumann, M., Bohnert, J., Osswald, B., Hagl, S.,

- Doessel, O. J. // *Electrocardiol.* – 2007. – Vol. 40. – №4. – P. 328–334.  
10.1016/j.jelectrocard.2006.12.016
185. Riccardo P. Comparative effectiveness of wide antral versus ostial pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis / Riccardo P., Santangeli, P., Di Biase, L., Joza, J., Bernier, M. L., Wang, Y., Sagone, A., Viecca, M., Essebag, V., Natale, A. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7. – № 1. P. 39-45. doi:10.1161/CIRCEP.113.000922
186. Rogers P.A. Current Evidence-Based Understanding of the Epidemiology, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation / Rogers, P. A., Bernard, M. L., Madias, C., Thihalolipavan, S., Mark Estes, N. A., 3rd, Morin, D. P. // *Curr Probl Cardiol.* – 2018. – Vol. 43. – № 6. – P. 241-283. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.06.001
187. Rolf S. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation / Rolf, S., Kircher, S., Arya, A., Eitel, C., Sommer, P., Richter, S., Gaspar, T., Bollmann, A., Altmann, D., Piedra, C., Hindricks, G., Piorkowski, C. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7. – № 5. – P. 825-833. doi:10.1161/CIRCEP.113.001251
188. Ross J.H. 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 (The Cryo Versus RF Trial) / Ross, J.H., Baker, V., Finlay, M. C., Duncan, E. R., Lovell, M. J., Tayebjee, M. H., Ullah, W., Siddiqui, M. S., McLEAN, A., Richmond, L., Kirkby, C., Ginks, M. R., Dhinoja, M., Sporton, S., Earley, M. J., Schilling, R. J.J // *Cardiovasc Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 26. – № 12. – P. 1307-1314. doi:10.1111/jce.12846
189. Rottner L. Is less more? Impact of different ablation protocols on periprocedural complications in second-generation cryoballoon based pulmonary vein isolation / Rottner, L., Fink, T., Heeger, C. H., Schlüter, M., Goldmann, B., Lemes, C., Maurer, T., Reißmann, B., Rexha, E., Riedl, J., Santoro, F., Wohlmuth, P., Mathew, S., Sohns, C., Ouyang, F., Kuck, K. H.,

- Metzner, A. // *Europace*. – 2018. – Vol. 20. – № 9. – P. 1459-1467.  
doi:10.1093/europace/eux219
190. Roux J.F. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study) / Roux, J. F., Zado, E., Callans, D. J., Garcia, F., Lin, D., Marchlinski, F. E., Bala, R., Dixit, S., Riley, M., Russo, A. M., Hutchinson, M. D., Cooper, J., Verdino, R., Patel, V., Joy, P. S., Gerstenfeld, E. P. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120 – № 12. – P. 1036–1040. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839639.
191. Salghetti F. Recognizing and reacting to complications of trans-septal puncture. / Salghetti, F., Sieira, J., Chierchia, G. B., Curnis, A., de Asmundis, C. // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2017. – Vol. 15. – № 12. – P. 905-912. doi:10.1080/14779072.2017.1408411
192. Sanchez-Quintana D. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists / Sánchez-Quintana, D., Cabrera, J. A., Climent, V., Farré, J., Weiglein, A., Ho, S. Y. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2005. – Vol. 16. – № 3. – P. 309 –313. doi:10.1046/j.1540-8167.2005.40759.x
193. Sánchez-Quintana D. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation // Sánchez-Quintana, D., López-Mínguez, J. R., Pizarro, G., Murillo, M., Cabrera, J. A. *Curr Cardiol Rev*. –2012. – Vol. 8. – № 4. – P. 310-326. doi:10.2174/157340312803760721
194. Savelieva I. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management / Savelieva, I., Camm, A.J. // *J. Interv. Card. Electrophysiol*. – 2000. – Vol. 4 – № 2. – P.369-382. doi:10.1023/a:1009823001707
195. Schleberger R. Antiarrhythmic drug therapy after catheter ablation for atrial fibrillation-Insights from the German Ablation Registry / Schleberger, R., Metzner, A., Kuck, K. H., Andresen, D., Willems, S., Hoffmann, E., Deneke, T., Eckardt, L., Brachmann, J., Hochadel, M., Senges, J., Rillig, A. //

- Pharmacol Res Perspect. – 2021. – Vol. 9 – № 6. – e00880.  
doi:10.1002/prp2.880
196. Schmidt M. Cryoballoon in AF ablation: impact of PV ovality on AF recurrence // Schmidt, M., Dorwarth, U., Straube, F., Daccarett, M., Rieber, J., Wankerl, M., Krieg, J., Leber, A. W., Ebersberger, U., Huber, A., Rummeny, E., Hoffmann, E. // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – № 1. – P. 114-120. doi:10.1016/j.ijcard.2011.12.017
197. Siklody C.H. Pressure-guided cryoballoon isolation of the pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation / Siklódy, C. H., Minners, J., Allgeier, M., Allgeier, H. J., Jander, N., Keyl, C., Weber, R., Schiebeling-Römer, J., Kalusche, D., Arentz, T. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 21. – № 2. – P. 120–125. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01600.x
198. Soliman E. Z. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction / Soliman, E. Z., Safford, M. M., Muntner, P., Khodneva, Y., Dawood, F. Z., Zakai, N. A., Thacker, E. L., Judd, S., Howard, V. J., Howard, G., Herrington, D. M., Cushman, M. // *JAMA Intern. Med.* – Vol. 174 – № 1. – P. 107–114. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11912
199. Stabile G. Antiarrhythmic therapy following ablation of atrial fibrillation / Stabile, G., Iuliano, A., Agresta, A., La Rocca, V., D'Ascia, S., De Simone, A. // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2013. – Vol. 11. – № 7. – P. 837-842. doi:10.1586/14779072.2013.811982
200. Stachyra M. Effective isolation of pulmonary veins with extremely high ovality index using a third-generation cryoballoon catheter / Stachyra, M., Szczasny, M., Tarkowski, A., Ukalska-Matsibora, K., Grzywna, R., & Głowniak, A. // *Kardiol. Pol.* – 2020. – Vol. 78. – № 3. – P. 255-256.
201. Stachyra M. Impact of pulmonary vein ovality index on cooling kinetics and acute success of atrial fibrillation ablation with the third-generation cryoballoon catheter / Stachyra, M., Szczasny, M., Tarkowski, A., Mianowana, M., Wojewoda, K., Wysokinska, K., Blaszcak, P., Głowniak, A. *Postepy*

- Kardiol Interwencyjnej. – 2021. – Vol. 17. – № 4. – P. 403-409.  
doi:10.5114/aic.2021.110927
202. Stefansdottir, H. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts / Stefansdottir, H., Arnar, D. O., Aspelund, T., Sigurdsson, S., Jonsdottir, M. K., Hjaltason, H., Launer, L. J., & Gudnason, V. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – № 4. – P. 1020–1025. doi:10.1161/STROKEAHA.12.679381
203. Stewart, S. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J. McMurray, J. J. // *Paisley study. Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 113. – № 5. – P. 359–364. doi:10.1016/s0002-9343(02)01236-6
204. Straube F. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation / Straube, F., Dorwarth, U., Ammar-Busch, S., Peter, T., Noelker, G., Massa, T., Kuniss, M., Ewertsen, N. C., Chun, K. R., Tebbenjohanns, J., Tilz, R., Kuck, K. H., Ouarrak, T., Senges, J., Hoffmann, E., FREEZE Cohort Investigators // *Europace*. – 2016. – Vol. 18. – № 3. – P. 368-375. doi.org/10.1093/europace/euv271
205. Straube F. Outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation with the cryoballoon using two different application times: the 4- versus 3-min protocol / Straube, F., Dorwarth, U., Hartl, S., Bunz, B., Wankerl, M., Ebersberger, U., Hoffmann, E. // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 45. – № 2. – P. 169–177. doi:10.1007/s10840-015-0084-3
206. Su W. Dosing of the second-generation cryoballoon using acute time-to-pulmonary vein isolation as an indicator of durable ablation in a canine model / Su, W., Coulombe, N., Kirchhof, N., Grassl, E., Wittenberger, D. // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2018. – Vol. 53. – № 3. – P. 293–300 doi:10.1007/s10840-018-0346-y.
207. Su W. Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: the compilation experience of more than 3,000 procedures / Su, W., Kowal, R.,

- Kowalski, M., Metzner, A., Svinarich, J. T., Wheelan, K., Wang, P. // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol. 12. – № 7. – P. 1658–1666. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.021.
208. Suzuki K. Impact of non-pulmonary vein focus on early recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation / Suzuki, K., Nagata, Y., Goya, M., Takahashi, Y., Takahashi, A., Fujiwara, H., Hiraoka, M., Iesaka, Y. // *Heart Rhythm.* – 2004. – Vol. 1. – № 1. – S. 203–204. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.03.051.
209. Tebbenjohanns J. Shortening of freezing cycles provides equal outcome to standard ablation procedure using second-generation 28 mm cryoballoon after 15-month follow-up / Tebbenjohanns, J., Höfer, C., Bergmann, L., Dedroogh, M., Gaudin, D., von Werder, A., Rühmkorf, K. // *Europace.* – 2016. – Vol. 18. – № 2. – P. 206–210. doi: 10.1093/europace/euv189
210. Thomas S.P. A comparison of open irrigated and non-irrigated tip catheter ablation for pulmonary vein isolation / Thomas, S. P., Aggarwal, G., Boyd, A. C., Jin, Y., Ross, D. L. // *Europace.* – 2004. – Vol. 6. – № 4. – P. 330–335. doi:10.1016/j.eupc.2004.03.001
211. Tomaiko E. Comparing radiofrequency and cryoballoon technology for the ablation of atrial fibrillation / Tomaiko, E., Su, W. W. // *Curr Opin Cardiol.* – 2019. – Vol. 34. – № 1. – P. 1-5. doi:10.1097/HCO.0000000000000578
212. Tripathi B. Temporal trends of in-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States: an update from Nationwide Inpatient Sample database (2011-2014) / Tripathi, B., Arora, S., Kumar, V., Abdelrahman, M., Lahewala, S., Dave, M., Shah, M., Tan, B., Savani, S., Badheka, A., Gopalan, R., Shantha, G. P. S., Viles-Gonzalez, J., Deshmukh, A. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2018. – Vol. 29. – № 5. – P. 715-724. doi:10.1111/jce.13471
213. Turakhia M.P. Economic Burden of Undiagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation in the United States / Turakhia, M.P., Shafrin, J., Bognar, K. // *Am*

- J Cardiol. – 2015. – Vol. 116. – № 5. – P. 733-739.  
doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.045
214. Udompanich S. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review / Udompanich, S., Lip, G. Y., Apostolakis, S. Lane, D. A. // QJM. – 2013. – Vol. 106. – № 9. – P. 795–802.  
doi:10.1093/qjmed/hct129
215. Vaishnav A.S. Anatomic predictors of recurrence after cryoablation for atrial fibrillation: a computed tomography based composite score / Vaishnav, A. S., Alderwish, E., Coleman, K. M., Saleh, M., Makker, P., Bhasin, K., Bernstein, N. E., Skipitaris, N. T., Mountantonakis, S. E. // J Interv Card Electrophysiol. – 2021. – Vol. 61. – № 2. – P. 293-302. doi:10.1007/s10840-020-00799-7
216. Van Belle Y. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome / Van Belle, Y., Janse, P., Rivero-Ayerza, M. J., Thornton, A. S., Jessurun, E. R., Theuns, D., Jordaens, L. // Eur Heart J – 2007. – Vol. 28. – № 18. – P. 2231–2237. doi: 10.1093/eurheartj/ehm227
217. Verma A. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation / Verma, A., Jiang, C. Y., Betts, T. R., Chen, J., Deisenhofer, I., Mantovan, R., Macle, L., Morillo, C. A., Haverkamp, W., Weerasooriya, R., Albenque, J. P., Nardi, S., Menardi, E., Novak, P., Sanders, P., STAR AF II Investigators // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372. – № 19. – P. 1812-1822.  
doi:10.1056/NEJMoa1408288
218. Verma A. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction / Verma, A., Kilicaslan, F., Pisano, E., Marrouche, N. F., Fanelli, R., Brachmann, J., Geunther, J., Potenza, D., Martin, D. O., Cummings, J., Burkhardt, J. D., Saliba, W., Schweikert, R. A., Natale, A. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – № 5. – P. 627-635.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.533190

219. Voskoboinik A. Low rates of major complications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation maintained over 14 years: a single centre experience of 2750 consecutive cases // Voskoboinik, A., Sparks, P. B., Morton, J. B., Lee, G., Joseph, S. A., Hawson, J. J., Kistler, P. M., Kalman, J. M. // *Heart Lung Circ.* – 2018. – Vol. 27. – № 8. – P. 976-983. doi:10.1016/j.hlc.2018.01.002
220. Watanabe H. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata Preventive Medicine Study / Watanabe, H., Watanabe, T., Sasaki, S., Nagai, K., Roden, D. M., Aizawa, Y. // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 158. – № 4. – P. 629–636. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031
221. Watanabe H. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study / Watanabe, H., Tanabe, N., Watanabe, T., Darbar, D., Roden, D. M., Sasaki, S., Aizawa, Y. / *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – № 10. – P. 1255–1260. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744466
222. Wazni O.M. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation / Wazni, O. M., Dandamudi, G., Sood, N., Hoyt, R., Tyler, J., Durrani, S., Niebauer, M., Makati, K., Halperin, B., Gauri, A., Morales, G., Shao, M., Cerkenvenik, J., Kaplon, R. E., Nissen, S. E., STOP AF First Trial Investigators // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. – № 4. – P. 316-324. doi:10.1056/NEJMoa2029554
223. Westerman S. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes / Westerman, S., Wenger N. // *Curr Cardiol Rev.* – 2019. – Vol. 15. – № 2. – P. 136-144. doi:10.2174/1573403X15666181205110624
224. Willems S. Redefining the blanking period after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: insights from the ADVICE (ADenosine following pulmonary Vein Isolation to target dormant Conduction Elimination) trial / Willems, S., Khairy, P., Andrade, J. G., Hoffmann, B. A., Levesque, S.,

- Verma, A., Weerasooriya, R., Novak, P., Arentz, T., Deisenhofer, I., Rostock, T., Steven, D., Rivard, L., Guerra, P. G., Dyrda, K., Mondesert, B., Dubuc, M., Thibault, B., Talajic, M., Roy, D., ADVICE Trial Investigators // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 9. – № 8. – e003909. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003909.
225. Wissner E. One-year clinical success of a 'no-bonus' freeze protocol using the second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation / Wissner, E., Heeger, C. H., Grahn, H., Reissmann, B., Wohlmuth, P., Lemes, C., Rausch, P., Mathew, S., Rillig, A., Deiss, S., Maurer, T., Lin, T., Tilz, R. R., Ouyang, F., Kuck, K. H., Metzner, A. // *Europace.* – 2015. – Vol. 17. – № 8. – P. 1236-1240. doi:10.1093/europace/euv024
226. Wójcik M. Repeated catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome? / Wójcik, M., Berkowitsch, A., Greiss, H., Zaltsberg, S., Pajitnev, D., Deubner, N., Hamm, C. W., Pitschner, H. F., Kuniss, M., Neumann, T. // *Circ J.* – 2013. – Vol. 77. – № 9. – P. 2271–2279. doi: 10.1253/circj.CJ-13-0308.
227. Wolf P. A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / Wolf, P. A., Abbott, R. D., Kannel, W. B. // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22 – № 8. – P. 983-988. doi:10.1161/01.str.22.8.983
228. Wolf R.K. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation / Wolf R. K. // *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* – 2021. – Vol. 17. – № 1. – P. 56-64. doi:10.14797/VNDG5944
229. Wong C.X. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies / Wong, C. X., Sullivan, T., Sun, M. T., Mahajan, R., Pathak, R. K., Middeldorp, M., Twomey, D., Ganesan, A. N., Rangnekar, G., Roberts-Thomson, K. C., Lau, D. H., Sanders, P. // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 1. – № 3. – P. 139-152. doi:10.1016/j.jacep.2015.04.004
230. Zhou X. Comparative efficacy and safety of catheter ablation interventions for atrial fibrillation: comprehensive network meta-analysis of

randomized controlled trials / Zhou, X., Dai, J., Xu, X., Lian, M., Lou, Y., Lv, Z., Wang, Z., Mao, W. // J Interv Card Electrophysiol. – 2021. – Vol. 62. – № 1. – P. 199-211. doi:10.1007/s10840-020-00878-9