

Абляция ганглионарных сплетений в сочетании с изоляцией легочных вен после медикаментозного тестирования «скрытого» атриовенозного проведения с исключением внелегочных триггеров у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

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

ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», Ставрополь, Российская Федерация
Поступила в редакцию 17 июля 2018 г. Исправлена 7 августа 2018 г. Принята к печати 10 августа 2018 г.

Для корреспонденции: Юрий Сергеевич Кривошеев, littleredok@rambler.ru

Актуальность

Изоляция легочных вен является «золотым стандартом» интервенционного лечения фибрилляции предсердий, однако не обеспечивает стойкого клинического эффекта в отдаленном периоде в связи с возникновением восстановления проведения в местах изоляции. Модуляция автономной нервной системы в сочетании с изоляцией легочных вен может увеличить эффективность оперативного вмешательства.

Цель

Оценить эффективность абляции ганглионарных сплетений левого предсердия в сочетании с изоляцией легочных вен, а также интраоперационным медикаментозным тестированием атриовенозного проведения и исключением внелегочных триггеров у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Методы

В исследование скринировано 367 пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, направленных на катетерную абляцию фибрилляции предсердий. Всем пациентам выполнена изоляция легочных вен. После медикаментозного тестирования с помощью аденозинтрифосфата и изопrenalина на наличие скрытого проведения после изоляции легочных вен и исключения внелегочных триггеров рандомизировано 194 пациента с позитивным ответом на высокочастотную стимуляцию в области скопления основных ганглионарных сплетений левого предсердия на две группы: изоляция легочных вен (группа I; n = 97) и изоляция легочных вен и анатомическая абляция ганглионарных сплетений (группа II; n = 97). Выполнена имплантация кардиомонитора 53 пациентам для непрерывного мониторинга электрокардиограммы. Первичная конечная точка: отсутствие предсердных тахикардий через 12 мес. после оперативного вмешательства по данным 24-часового холтеровского мониторинга электрокардиограммы. Вторичные конечные точки: процент фибрилляции предсердий (AF burden) по данным непрерывного мониторинга электрокардиограммы, предикторы неэффективности оперативного вмешательства. Контрольное наблюдение осуществлялось через 3, 6, 9, 12 мес. после оперативного вмешательства.

Результаты

Средний период наблюдения составил $12,5 \pm 2,2$ мес. К концу периода наблюдения синусовый ритм сохранялся у 79 (81,4%) пациентов в группе изоляции легочных вен и абляции ганглионарных сплетений и у 58 (59,8%) в группе изоляции легочных вен ($p = 0,0012$; лог-ранк тест; вероятность риска 0,41, 95% доверительный интервал [0,23–0,72], $p = 0,002$; регрессионный анализ Кокса). Процент фибрилляции предсердий по данным имплантированного кардиомонитора был значимо ниже в группе изоляции легочных вен и абляции ганглионарных сплетений по сравнению с изоляцией легочных вен ($14,8 \pm 1,7$ и $5,4 \pm 0,7\%$ соответственно, $p < 0,001$). Независимыми предикторами рецидива фибрилляции предсердий по данным многофакторного регрессионного анализа являлись длительный анамнез фибрилляции предсердий и сахарный диабет, а абляция ганглионарных сплетений снижала вероятность риска предсердных тахикардий на 61%.

Заключение

Абляция ганглионарных сплетений в дополнение к изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием атриовенозного проведения с исключением внелегочных триггеров, обеспечивает большую эффективность в отношении сохранения синусового ритма, по сравнению с изоляцией легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Ключевые слова

высокочастотная стимуляция; ганглионарное сплетение; радиочастотная абляция; «скрытое» атриовенозное проведение; фибрилляция предсердий

Цитировать: Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Симонян А.А., Красильникова С.Ю., Виленский Л.И., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А., Колесников В.Н. Абляция ганглионарных сплетений в сочетании с изоляцией легочных вен после медикаментозного тестирования «скрытого» атриовенозного проведения с исключением внелегочных триггеров у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(3):25-38. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-3-25-38>

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых часто встречаемых нарушений ритма сердца. Согласно статистическим данным, наличие ФП сопряжено с пятикратным увеличением риска инсульта и в 30% случаев приводит к развитию сердечной недостаточности. Медикаментозная терапия, направленная на поддержание синусового ритма, эффективна в 43–50% случаев и сопровождается постепенным снижением эффективности антиаритмических препаратов, развитием побочных эффектов принимаемых лекарственных средств [1].

Общепринятым методом интервенционного лечения ФП является радиочастотная изоляция легочных вен (ИЛВ) с подтверждением интраоперационного блока входа и выхода [2]. Однако при оценке отдаленных результатов отмечается постепенное снижение эффективности оперативного лечения до 40% вследствие восстановления проведения из ЛВ к левому предсердию (ЛП) через линии аблационных воздействий [3].

В связи с этим были предприняты попытки разработки методики медикаментозного интраоперационного подтверждения ИЛВ. Одной из таких методик является фармакологическая проба, основанная на внутривенной инъекции аденозинтрифосфата (АТФ), дополненной введением изопrenalина (ИЗО). Введение этой комбинации медикаментов способствует обнаружению зон «скрытого» проведения возбуждения из ЛВ к ЛП. Однако однозначная эффективность медикаментозного теста с АТФ в отношении повышения эффективности интервенционного лечения ФП противоречива [4]. При этом важно отметить, что медикаментозная проба с АТФ + ИЗО позволяет не только верифицировать зоны «скрытого» атриовенозного проведения в линиях радиочастотных воздействий, но также обнаруживает очаги внелегочных триггеров. Их устранение может иметь дополнительный позитивный эффект в послеоперационном периоде [5].

По данным ряда экспериментальных и клинических исследований доказана важная роль автономной нервной системы сердца в индукции и поддержании ФП [6]. На основании этих данных разработана технология аблации ганглионарных сплетений (ГС) ЛП, которая продемонстрировала высокую клиническую эффективность как в качестве изолированной процедуры, так и в сочетании с изоляцией легочных вен [7].

Единственная методика селективного выявления ГС — проведение высокочастотной стимуляции (ВЧС) [8]. Однако данная методика имеет ряд недостатков вследствие низкой чувствительности [9, 10].

В то же время сохранение активности ГС ЛП, выявляемой посредством ВЧС, после достижения изоляции легочных вен является независимым предиктором рецидива ФП в послеоперационном периоде у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [11].

Таким образом, в основе данной работы была выдвинута следующая гипотеза: дополнительная аблация ГС ЛП после ИЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием с отсутствием внелегочных триггеров при позитивной ВЧС, повышает эффективность интервенционного лечения ФП по сравнению со стандартной изоляцией легочных вен.

Методы

Работа выполнена в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с 2014 по 2017 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, и все пациенты подписали информированное согласие на участие. Исследование проводилось согласно принципам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларации. Дизайн исследования: проспективное рандомизированное с двумя параллельными группами сравнения.

Критерии включения: пароксизмальная симптоматичная форма ФП, рефрактерная минимум к двум антиаритмическим препаратам, с показаниями для катетерной аблации, согласно рекомендациям [12].

Критерии исключения: персистирующая и длительно персистирующая ФП, фракция выброса левого желудочка менее 35%; тромб в полости ЛП; клинически значимое поражение коронарного русла; некоррегированные пороки сердца; соматические заболевания в острой фазе; острый эндокардит; острый миокардит; предполагаемая продолжительность жизни менее 3 лет; сопутствующие нарушения ритма сердца.

Первичная конечная точка: отсутствие предсердных тахиаритмий, включая ФП, трепетание предсердий, предсердную тахикардию через 3, 6, 9, 12 мес. после оперативного вмешательства по данным 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ).

Основные вторичные конечные точки: процент ФП (AF burden) по данным имплантированных кардиомониторов (ИКМ) для непрерывного мониторирования ЭКГ, предикторы рецидива предсердных тахиаритмий после оперативного вмешательства.

В предоперационном периоде всем пациентам выполнялся стандартный набор обследований: электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки,

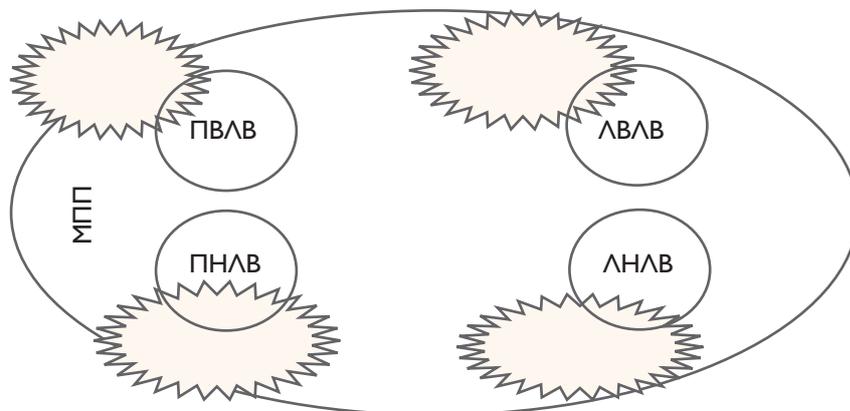


Рис. 1. Области левого предсердия, в которых выполнялась высокочастотная стимуляция (обозначены бежевым цветом)

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

Fig. 1. Left atrium sites where high-frequency stimulation was applied (depicted in beige). ПВЛВ, right superior pulmonary vein; ЛВЛВ, left superior pulmonary vein; ПНЛВ, right inferior pulmonary vein; ЛНЛВ, left inferior pulmonary vein; МПП, interatrial septum

трансторакальная эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, гормональный анализ тиреоидной функции (с ультразвуковым исследованием щитовидной железы и консультацией эндокринолога). Для получения более точных объемных показателей правого и левого предсердий, а также для исключения наличия тромба в полости левого предсердия всем пациентам выполнялась чреспищеводная эхокардиография. Пациентам с подозрением на ишемическую болезнь сердца осуществлялась коронароангиография. Всем больным не менее 4 нед. до операции проводилась антикоагулянтная терапия.

Оперативное вмешательство

На интраоперационном этапе до начала абляционных воздействий выполнялся медикаментозный провокационный тест, разработанный R.H. Jiang, в модификации: изначально инфузия ИЗО в дозе 20 мкг/мин в течение 3 мин с оценкой степени прибавки частоты сердечных сокращений (целевое значение прибавки частоты сердечных сокращений более 50% от исходной) [13]. На фоне капельной инфузии ИЗО болюсом вводилось 20 мг АТФ. Пациенты, у которых выявлены очаги внелегочных триггеров в виде залповой эктопической активности в правом и левом предсердиях с интервалом сцепления менее 350 мс, способные инициировать ФП, исключены из исследования.

С использованием системы 3D-навигационного картирования CARTO 3 (Biosense Webster, США) выполнялось построение модели ЛП. ИЛВ проводилась оро-

шаемым абляционным катетером NaviStar ThermoCool (Biosense Webster, США) по стандартной методике [14]. Критерием достоверной изоляции устья ЛВ считалось исчезновение венозного спайка на диагностическом катетере в ЛВ с диссоциацией предсердного и венозного спайков, а также подтверждение блока входа и выхода.

После достижения изоляции легочных вен выполняли медикаментозный тест на выявление зон скрытого атриовенозного проведения: осуществляли инфузию ИЗО в дозе 20 мкг/мин в течение 3 мин с одновременным болюсным внутривенным введением 40 мг АТФ (дискретно по 10 мг на каждую ЛВ). Наличие зон скрытого атриовенозного проведения оценивали поэтапно через 1, 3, 5, 7 мин. Положительным результатом пробы являлось исчезновение блока входа и выхода при стимуляции вдоль линии абляционных воздействий, возобновление регистрации электрической активности на катетере Lasso, расположенном в тестируемой ЛВ внутри от линии изоляции. В зонах выявленных прорывов возбуждения наносились дополнительные воздействия. Для подтверждения устранения скрытого атриовенозного проведения повторно вводили АТФ (10 мг на каждую вену). Для окончательного подтверждения электрической изоляции ЛВ проводилась инфузия ИЗО 20 мкг/мин в течение 2 мин с болюсным введением 10 мг АТФ в конце инфузии. Регистрация внелегочных триггеров на данном этапе являлась критерием исключения из исследования.

По окончании медикаментозного тестирования для подтверждения активности вегетативной нервной

системы проводилась ВЧС областей основных ГС диагностическим стимулятором (В-53, «Биоток», Россия) со стандартными параметрами: частота стимуляции — 20 Гц, амплитуда тока — 30 мА, длительность — 10 мс, продолжительность стимуляции — 5 с [8, 10]. ВЧС проводилась в четырех основных областях ГС (рис. 1) на спонтанном дыхании на фоне внутривенной седации (бензодиазепины, пропофол): область верхней левой ЛВ (область устья левой верхней легочной вены и крыши ЛП), нижней левой ЛВ (область перехода ЛП в левой нижней легочной вене, нижнезадняя область ЛП), правой нижней ЛВ (область перехода ЛП в правой нижней легочной вене, устье коронарного синуса), а также правой верхней ЛВ (область перехода ЛП в правой верхней легочной вене, верхней полой вене, перегородке правого предсердия). В качестве позитивного ответа на стимуляцию принимался вагусный ответ в виде асистолии желудочков, атриовентрикулярного блока проведения или увеличения интервала R–R более чем на 50% от исходного, гипотензивной реакции со снижением артериального давления на 20 мм рт. ст. и более.

После медикаментозного тестирования с помощью АТФ и ИЗО на наличие скрытого проведения после ИЛВ и исключения внелегочных триггеров, пациенты с позитивным ответом на ВЧС в области анатомических областей скопления ГС были рандомизированы на две группы: изоляция ЛВ (группа I; n = 97) и изоляция ЛВ и анатомическая абляция ГС (группа II; n = 97). Абляция ГС производилась по анатомическому подходу в следующих областях: 1) область № 1 (left superior) примыкает к устью левой верхней легочной вены на 8 ч – 1 ч по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия; 2) область № 2 (left inferior) примыкает к устью левой нижней легочной вены на 5 ч – 10 ч по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия; 3) область № 3 (right superior) примыкает к устью правой верхней легочной вены на 7 ч – 1 ч по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия; 4) область № 4 (right inferior) примыкает к устью правой нижней легочной вены на 2 ч – 8 ч по окружности устья вены в проекции изнутри левого предсердия. Схема дизайна исследования представлена на рис. 2. Абляция ГС проводилась согласно анатомическому подходу, описанному ранее [10]. 53 пациентам выполнена имплантация кардиомонитора для непрерывного мониторингирования ЭКГ по общепринятой методике для оценки процента ФП (AF burden) в послеоперационном периоде [14, 15].

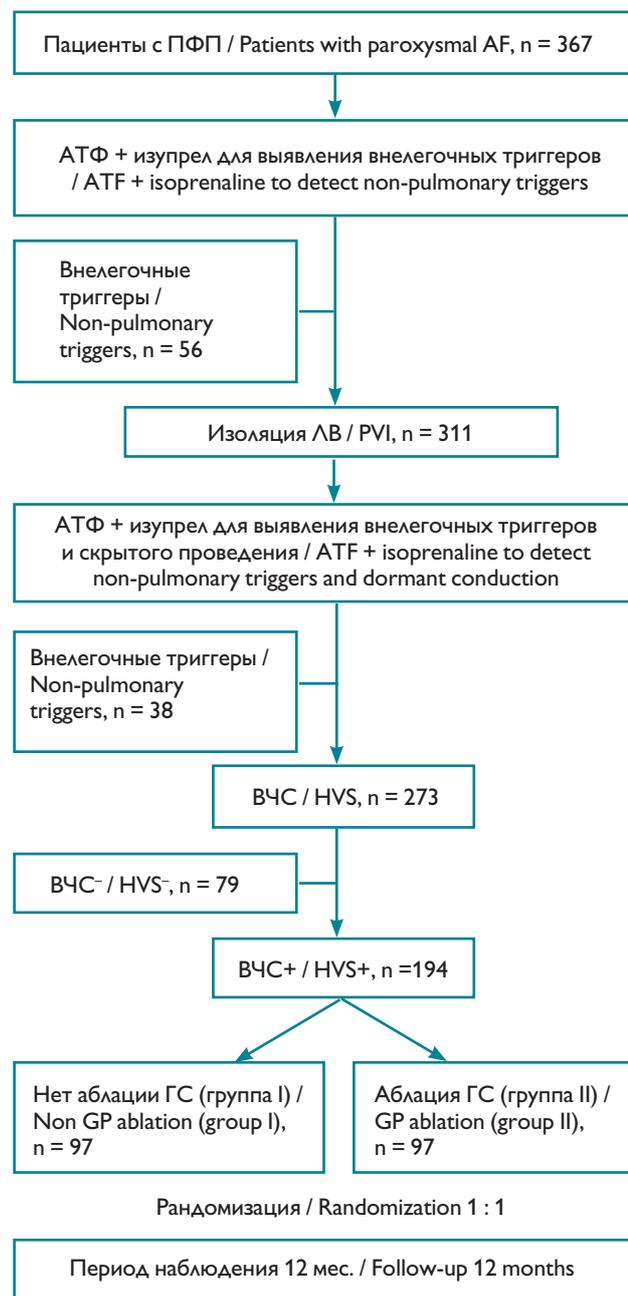


Рис. 2. Схема исследования

Примечание. ПФП — пароксизмальная фибрилляция предсердий; АТФ — аденозинтрифосфат; ЛВ — легочные вены; ВЧС — высокочастотная стимуляция; ГС — ганглионарные сплетения

Fig. 2. Study design. AF, atrial fibrillation; ATF, adenosine triphosphate; PVI, pulmonary vein isolation; HVS, high-frequency stimulation; GP, ganglionated plexi

Послеоперационный период

Эффективность проведенного оперативного лечения оценивалась с помощью традиционных методов обследования [2]: клиническое наблюдение, записи ЭКГ и 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ, а также данные, полученные при опросе ИКМ. Период послеоперационного наблюдения за пациентами составил 12 мес. с контрольным осмотром кардиологом в 3, 6, 9, 12 мес. после операции.

Первые 3 мес. после операции пациенты получали антиаритмическую терапию для подавления аритмогенности миокарда предсердий, профилактики постинцизионных аритмий и антикоагулянтную терапию для профилактики тромбоэмболических осложнений. По окончании «слепого» периода тактика назначения антиаритмической терапии или направления на повторную процедуру аблации, а также необходимость продолжения антикоагулянтной терапии определялись при контрольных осмотрах кардиолога в зависимости от клинической картины пациента, риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc score.

Рецидив аритмии оценивался через 3 мес. после операции как пароксизм любой предсердной тахикардии (ФП, трепетание предсердий, предсердная тахикардия), продолжающийся более 30 с, согласно международным рекомендациям [2]. При анализе данных аппаратов длительного подкожного мониторирования ЭКГ применялись стандартные критерии: ответившими на терапию (респондерами) считались пациенты с процентом ФП менее 0,5, что соответствовало сохранению синусового ритма в течение 99,5% времени. Больные, у которых процент ФП превышал 0,5, считались не ответившими на терапию [14]. Данные программирования ИКМ анализировались дискретно двумя врачами посредством просмотра сохраненных записей электрокардиограмм.

Статистический анализ

На основании результатов проведенных исследований [11], объем выборки составил 194 пациента (97 пациентов для каждой группы) с альфа 0,05, мощностью 80%, потерей пациентов 5%, разницей исходов по первичной конечной точке в 18% (группа ИЛВ — 65%, группа изоляции ЛВ и аблации ГС — 83%) и вероятностью риска (ВР) 0,49 (лог-ранк тест, метод Фридмана).

Результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Для определения статистически значимых межгрупповых различий применялся: в группах номинальных данных критерий хи-квадрат (χ^2); в группах по-

рядковых, непрерывных данных — непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Первичная конечная точка (различия в рецидивах предсердных тахикардий) оценивалась с помощью лог-ранк теста и графически выражалась с помощью метода Каплана – Майера. Для выявления предикторов рецидива предсердных тахикардий использовалась одно- и многофакторная логистическая регрессия (бинарные переменные) [17]. Регрессионный анализ Кокса применялся для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и временем возникновения предсердных тахикардий (риска возникновения предсердных тахикардий) [17]. $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Все статистические расчеты проводились с помощью программы STATA (версия 13.0, Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

Первоначально в исследование скринировано 367 пациентов. Согласно протоколу и дизайну исследования, 173 пациента исключены из работы по следующим критериям: у 94 больных по результатам медикаментозного тестирования зарегистрированы очаги внелегочной триггерной активности, у 79 пациентов после выполнения изоляции ЛВ получен отрицательный ответ на ВЧС. Таким образом, рандомизация выполнена у 194 пациентов.

Больные обеих групп были сопоставимы по демографическим показателям, наличию сопутствующей патологии, стадии и классу хронической сердечной недостаточности, объемным показателям сердца по результатам эхокардиографии. Не выявлено достоверных отличий в дооперационных характеристиках пациентов обеих групп (табл. 1).

Интраоперационные данные

Критерии ИЛВ достигнуты у 100% пациентов. 14 больных (7,2%) после изоляции ЛВ для восстановления синусового ритма выполнена электроимпульсная терапия, 12 пациентам (6,2%) одномоментно проведена аблация кавотрикуспидальной перешейки в связи с трансформацией ФП в правопредсердное истмусзависимое трепетание предсердий.

При выполнении ВЧС ГС среднее количество стимуляционных воздействий составило 28 ± 4 . Всего зарегистрировано 402 вагусных реакции у пациентов обеих групп. В среднем у каждого пациента из 4 областей ГС, в которых выполнялась ВЧС, минимум в 2 регистрировался позитивный вагусный ответ.

Результаты топического распределения вагусных ответов на ВЧС в группе изоляции ЛВ распределились следу-

Таблица 1 Общая характеристика пациентов и анализ сопутствующей патологии

Показатель	Группа I, n = 97	Группа II, n = 97	p
Возраст, лет	58,8±6,3	58,6±6	0,74
Возраст более 50 лет, n (%)	89 (92)	93 (96)	0,76
Пол, мужской, n (%)	56 (57,7)	55 (56,7)	0,92
Класс СН по NYHA			
I	17 (18,9)	15 (16,3)	
II	64 (71,1)	70 (76,1)	0,74
III	9 (10)	7 (7,6)	
Длительность аритмологического анамнеза, лет	5,6±1,9	5,9±2	0,66
Длительность аритмологического анамнеза более 5 лет, n (%)	71 (73,2)	69 (71,1)	0,84
Длительность медикаментозной терапии, лет	3,6±1,3	4±1,5	0,2
Баллы по CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,9±1,2	1,7±1	0,44
ИБС	80	65	0,21
ТИА/инсульт в анамнезе	4	2	0,41
Артериальная гипертензия, n (%)	66 (68)	69 (71,1)	0,8
Сопутствующая патология			
Патология почек, n (%)	2 (2,1)	4 (4,1)	0,41
Эндокринная патология, n (%)			
сахарный диабет	21 (21,7)	18 (18,6)	0,63
патология щитовидной железы	16 (16,5)	14 (14,4)	0,72
КДР ЛЖ, см	4,9±0,4	5,1±0,4	0,56
КДО ЛЖ, мл	126,3±10,3	124,4±12,2	0,32
ФВ ЛЖ, % (Тейхольц)	60,4±4	60,2±3,9	0,74
МЖП, см	1,0±0,13	1,0±0,14	0,66
ЛП, см	5,1±0,4	5,0±0,3	0,56
ПП, см	4±0,3	3,9±0,4	0,2

Примечание. СН — сердечная недостаточность; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца (англ. New York Heart Association); ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТИА — транзиторная ишемическая атака; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ (Тейхольц) — фракция выброса левого желудочка, определенная по методу Тейхольца; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие

ующим образом: при стимуляции области левого верхнего ганглионарного сплетения зарегистрировано 65 эпизодов (30,7%) вагусных реакций, левого нижнего — 33 (15,6%), правого верхнего — 51 (24,1%) и правого нижнего — 41 (19,3%) (табл. 2). В группе пациентов с изоляцией АВ и аблацией ГС данные показатели были следующими: при стимуляции левого верхнего ганглионарного сплетения позитивный ответ регистрировался в 70 (33%) случаях, левого нижнего — в 39 (18,4%), правого верхнего — в 57 (26,9%), правого нижнего — в 46 (21,7%). Все клинические реакции носили транзиторный характер и купировались в течение 3–5 мин наблюдения.

По завершении стимуляционного протокола пациентам II группы выполнена абляция ГС по анатомическому подходу. Для этого понадобилось в среднем 24,6±9,6 радиочастотной аппликации.

Таблица 2 Результаты высокочастотной стимуляции ганглионарных сплетений левого предсердия

Анатомическая область позитивного вагусного ответа	Группа I, n = 97	Группа II, n = 97	p
Левое верхнее ганглионарное сплетение, n (%)	65 (30,7)	70 (33,0)	0,76
Левое нижнее ганглионарное сплетение, n (%)	33 (15,6)	39 (18,4)	0,56
Правое верхнее ганглионарное сплетение, n (%)	51 (24,1)	57 (26,9)	0,7
Правое нижнее ганглионарное сплетение, n (%)	41 (19,3)	46 (21,7)	0,88
Общее количество позитивных ответов, n	190	212	0,3

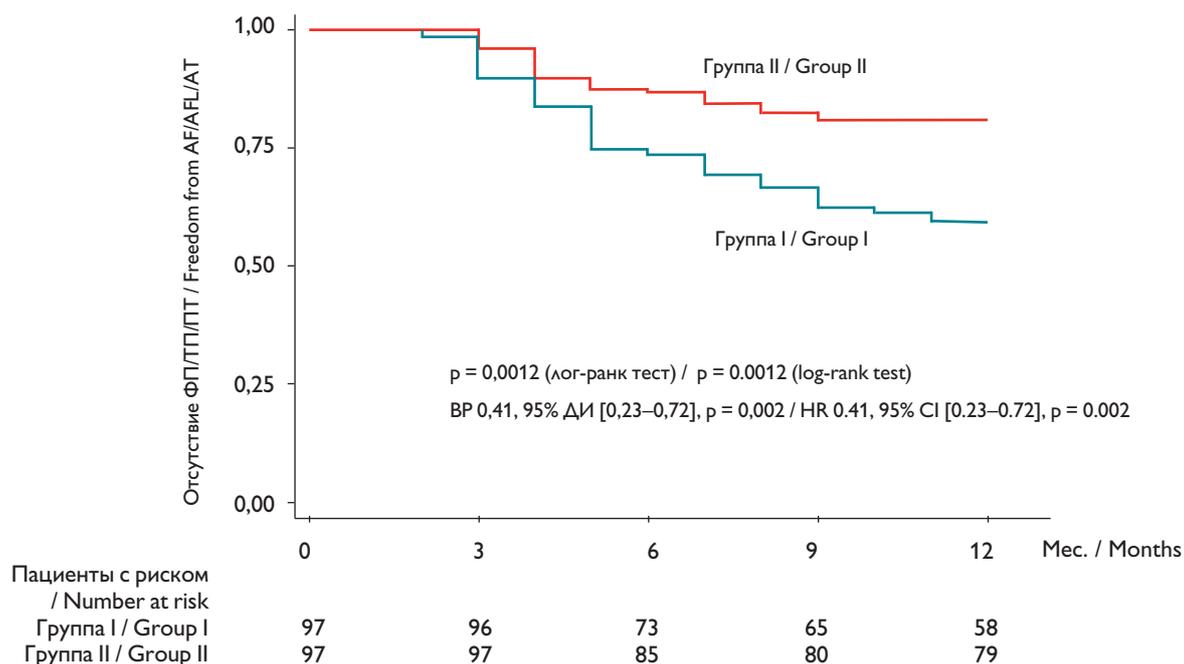


Рис. 3. Отсутствие предсердных тахиаритмий у пациентов двух групп

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; ПТ — предсердная тахикардия; BP — вероятность риска; ДИ — доверительный интервал

Fig. 3. Freedom from atrial tachyarrhythmias in patients of both groups. AF, atrial fibrillation; AFL, atrial flutter; AT, atrial tachycardia; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

Время операции, длительность рентгеноскопии, количество выполненных аблационных воздействий были статистически значимо больше в группе пациентов с изоляцией ЛВ и аблацией ганглионарных сплетений (табл. 3).

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 4 (4,1%) пациентов группы I и у 6 (6,2%) пациентов группы II ($p = 0,53$). Распределение осложнений по типу было следующим: гемоперикард у 3 (1,6%) пациентов, при этом пункция перикарда по Марфану потребовалась 2 пациентам; постпункционная гематома в

паховой области наблюдалась у 7 (3,6%) пациентов, ни одному из них не потребовалось дополнительного хирургического вмешательства. Данные осложнения успешно устранены без последствий.

Первичная конечная точка

По окончании 12-месячного периода послеоперационного наблюдения у 79 (81,4%) пациентов в группе ИЛВ и аблации ГС и у 58 (59,8%) в группе ИЛВ сохранялся синусовый ритм без приема антиаритмических препаратов ($p = 0,0012$; лог-ранк тест; вероятность риска 0,41, 95% доверительный интервал [0,23–0,72], $p = 0,002$; регрессионный анализ Кокса; рис. 3).

Из 57 пациентов с рецидивом ФП повторная процедура аблации ФП выполнена 21 пациенту I группы и 11 пациентам II группы ($p = 0,74$). В процессе повторного оперативного вмешательства у 16 (76,2%) пациентов I группы и 8 (72,8%) пациентов II группы выявлены «прорывы» возбуждения во всех легочных венах ($p = 0,66$). У 5 (23,8%) пациентов I группы и у 3 (27,2%) пациентов II группы при повторной процедуре восстановление атриовенозного проведения регистрировалось либо в правых, либо в левых ЛВ. Всем пациентам выполнена реизоляция легочных вен.

Таблица 3 Характеристика оперативных вмешательств в обеих группах

Показатель	Группа I, n = 97	Группа II, n = 97	p
Продолжительность операции, мин	121,7±5	140,8±6,2	<0,01
Время рентгеноскопии, мин	15,7±2,2	23,1±4,2	<0,01
Радиочастотные аппликации, n	95,9±5,8	119,6±6,9	<0,01

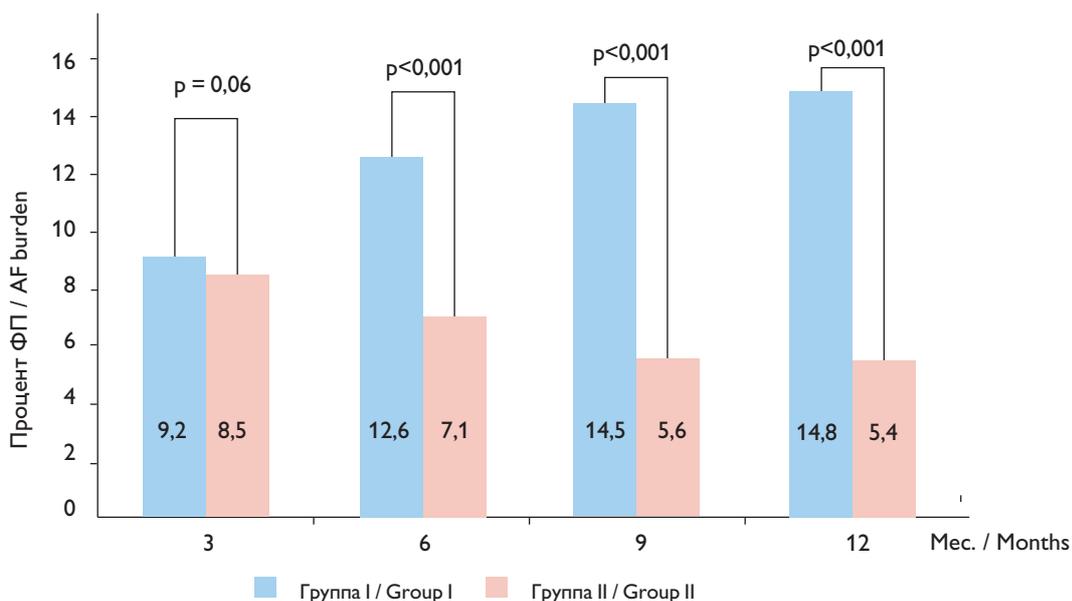


Рис. 4. График процента фибрилляции предсердий (AF burden) по данным имплантируемого кардиомонитора в течение периода наблюдения у пациентов двух групп

Fig. 4. Implantable cardiac monitors data-based atrial fibrillation (AF) burden during follow-up in patients of both groups

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

Вторичные конечные точки

В течение всего периода наблюдения в обеих группах не зарегистрировано ни одного случая летального исхода, развития инсульта / транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда. При этом 19 пациентов I группы и 5 пациентов II группы в течение периода наблюдения были госпитализированы в стационар в связи с наличием симптомных пароксизмов ФП/ТП ($p = 0,009$).

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

Кроме того, процент респондеров по данным ИКМ был также значимо выше в группе пациентов с ИЛВ и аблацией ГС (84,6 и 55,6% соответственно, $p = 0,024$; лог-ранк тест; рис. 5).

Для оценки предикторов рецидива предсердных тахикардий после оперативных вмешательств определе-

ны и протестированы методами регрессионного анализа следующие параметры: пол, возраст более 50 лет, анамнез ФП более 5 лет, аблации ГС, «скрытое» атриовенозное проведение, сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет).

По данным многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, предикторами рецидива фибрилляции предсердий / трепетания предсердий / предсердной тахикардии являлись анамнез ФП более 5 лет и сахарный диабет. Абляция ГС увеличивала вероятность сохранения синусового ритма на 60% (табл. 4).

По данным многофакторной логистической регрессии (бинарные признаки) предикторами прогрессирования ФП также являлись анамнез ФП более 5 лет и сахарный диабет. Абляция ГС увеличивала шансы сохранения синусового ритма на 69% (табл. 5).

Обсуждение

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка эффективности двух методик радиочастотной аблации у пациентов с пароксизмальной формой ФП: изоляция легочных вен с медикаментозным тестированием атриовенозного проведения и отсутствием внелегочных триггеров, дополненная анатомической аблацией ГС, и изоляция легочных вен. По результатам исследования установлено:

1. ИЛВ с исключением внелегочных триггеров и «скрытого» атриовенозного проведения посредством

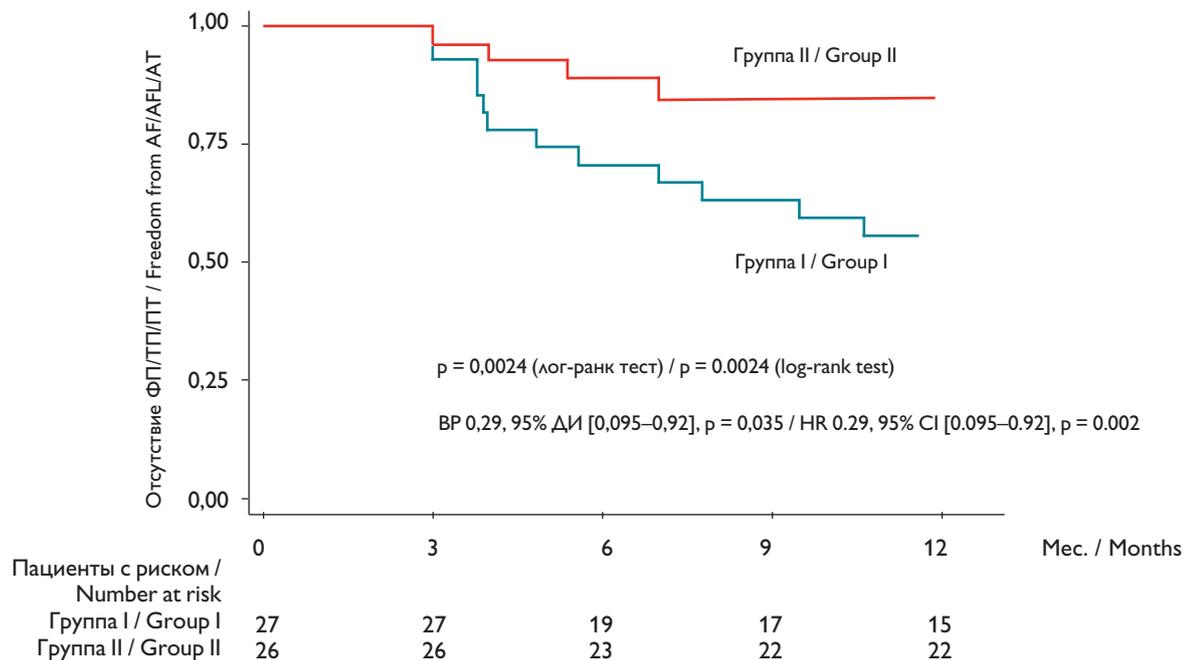


Рис. 5. График процента респондеров по данным имплантируемого кардиомонитора в течение периода наблюдения у пациентов двух групп

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; ПТ — предсердная тахикардия; BP — вероятность риска; ДИ — доверительный интервал

Fig. 5. Implantable cardiac monitors data-based percentage of responders during follow-up in patients of both groups. AF, atrial fibrillation; AFL, atrial flutter; AT, atrial tachycardia; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

медикаментозного тестирования в сочетании с аблацией ГС ЛП увеличивает вероятность сохранения синусового ритма на 59% по сравнению с изоляцией легочных вен;

2. По данным непрерывного мониторинга ЭКГ, процент ФП после ИЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием, в сочетании с аблацией ГС статистически значимо ниже по сравнению с ИЛВ и составляет 5,4 и 14,8% соответственно;

3. По данным непрерывного мониторинга ЭКГ, процент респондеров после ИЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием, в сочетании с аблацией ГС был статистически значимо выше по сравнению с ИЛВ и составил 84,6 и 55,6% соответственно;

4. По данным многофакторного регрессионного анализа, предикторами рецидива предсердных тахиаритмий являлись анамнез ФП более 5 лет и сахарный диабет. Аблация ГС увеличивала вероятность сохранения синусового ритма на 69%.

Настоящее исследование подтвердило важность модуляции автономной нервной системы сердца при интервенционном лечении ФП. Еще в 2004 г. группа исследователей во главе с С. Рарроне отметила, что среди

пациентов, у которых в процессе аблации исчезали вегетативные реакции на воздействие, наблюдались более высокая эффективность оперативного вмешательства [18]. Научный поиск в данном направлении привел к разработке методики аблации ГС, эффективность которой оказалась не хуже антральной изоляции ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП, а сочетание методик ИЛВ и аблации ГС превосходит по эффективности изоляцию легочных вен [7, 20].

В попытке улучшить интраоперационное выявление зон расположения ГС предложено выполнять ВЧС в ЛП. Научные работы подтвердили успешность аблации вегетативных структур ЛП, обнаруженных посредством ВЧС, хотя полученные данные были неоднозначны [19].

Исследование Е.А. Покушалова с соавт. по сравнительной оценке эффективности аблации ГС, выполненной по анатомическим критериям, и аблации ГС, обнаруженных посредством ВЧС, не продемонстрировало дополнительных преимуществ ВЧС в качестве «навигации» для точной аблации ГС вследствие того, что анатомическая аблация ГС характеризуется большой площадью аблационных воздействий и сопровождается

Таблица 4 Однофакторная и многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на рецидивы фибрилляции предсердий / трепетания предсердий / предсердной тахикардии после двух методов лечения

Показатель	Вероятность риска	Доверительный интервал 95%	P
Однофакторный анализ			
Пол	1,18	0,7–2,0	0,52
Возраст	1,01	0,96–1,05	0,51
Анамнез ФП более 5 лет	1,12	0,98–1,28	0,08
Абляция ГС	0,41	0,23–0,73	0,002
«Скрытое» атриовенозное проведение	1,2	0,76–2,2	0,34
Артериальная гипертензия	1,2	0,68–2,23	0,47
Сахарный диабет	2,5	1,49–4,44	0,001
Многофакторный анализ			
Пол	1,17	0,67–2,02	0,59
Возраст	1,02	0,98–1,06	0,39
Анамнез ФП более 5 лет	1,15	1,01–1,32	0,038
Абляция ГС	0,4	0,23–0,7	0,001
«Скрытое» атриовенозное проведение	1,28	0,75–2,2	0,36
Артериальная гипертензия	0,85	0,44–1,66	0,64
Сахарный диабет	2,62	1,42–4,84	0,002

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ГС — ганглионарные сплетения

повреждением не только парасимпатических, но и симпатических структур вегетативной нервной системы. Вагусный ответ при ВЧС может наблюдаться не только при непосредственной стимуляции структур ганглионарного сплетения, но и при стимуляции нервных отростков ГС, что маскирует истинную локализацию ГС [10]. Последнее утверждение объясняется «октопусной гипотезой» строения вегетативной нервной системы сердца. В проведенном исследовании мы также использовали ВЧС только в качестве маркера сохраненной жизнеспособности вегетативных ганглиев.

Электрофизиологическая целесообразность сочетания ИЛВ и абляции ГС продемонстрирована в работе R.H. Jiang и соавт. [13]. В основу исследования положена следующая гипотеза: в случае истинной локализации

Таблица 5 Данные одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа

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

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ГС — ганглионарные сплетения

эктопических очагов в ЛВ триггерная активность, провоцируемая медикаментозно, должна сохраняться и после изоляции. Однако при выполнении повторных медикаментозных провокаций наблюдалась выраженная депрессия эктопической активности в ЛВ. На основании анализа динамики залповой триггерной активности из ЛВ до и после широкой антральной изоляции авторы сделали вывод, что вероятным источником эктопических залповых импульсов являются не ЛВ, а миокард в области устьев ЛВ. Именно в данных областях располагаются ГС ЛП, абляция которых и определила депрессию триггерной активности ЛВ. В 2012 г. группа исследователей во главе с Y. Zhang опубликовала метаанализ, по результатам которого доказано, что вегетативная денервация сердца, выполненная в дополнение к антральной

ИЛВ, позволяет значительно повысить успех интервенционного лечения фибрилляции предсердий [21].

Кроме того, Т. Kuratobi и соавт. определили локализацию ГС в левом и правом предсердиях посредством ВЧС, а также анализировали вагусные ответы до и после расширенной антральной ИЛВ. На основании полученных результатов исследователи сделали следующие выводы:

1) сохраняющийся после радиочастотной абляции положительный ответ ГС на ВЧС является независимым фактором риска рецидива ФП в послеоперационном периоде;

2) выполнение широкой антральной ИЛВ не обеспечивает одновременного устойчивого повреждения ганглионарных сплетений [11].

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают тот факт, что абляция ГС ЛП в дополнение к изоляции ЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием с исключением внелегочных триггеров, превосходит по эффективности изоляцию ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Интраоперационное применение высокочастотной стимуляции ГС ЛП, на наш взгляд, более целесообразно для подтверждения сохраненной активности структур вегетативной нервной системы сердца, чем для «навигации» при абляции ганглионарных сплетений.

Одним из аспектов нашей работы являлось интраоперационное применение медикаментозного тестирования. В первую очередь введение АТФ и ИЗО позволяет выявить зоны «скрытого» атриовенозного проведения. Ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что восстановление проведения из ЛВ — одна из основных причин рецидива ФП в отдаленном периоде [3]. В ряде работ продемонстрировано повышение успешности процедуры абляции ФП при устранении «прорывов» возбуждения из ЛВ, обнаруженных посредством введения АТФ [22]. Однако дальнейшие исследования в данном направлении не подтвердили эффективности устранения «скрытого» атриовенозного проведения в отношении частоты послеоперационных рецидивов фибрилляции предсердий [4].

Мы оценили процент ФП и респондеров по данным ИКМ у части пациентов, продемонстрировав, что для более точного анализа процента предсердных тахикардий в послеоперационном периоде может быть рекомендована имплантация аппарата непрерывного подкожного мониторинга ЭКГ. Независимыми предикторами рецидива предсердных тахикардий после оперативных вмешательств явились длительный анам-

нез ФП (ВР $-2,2$, $p = 0,042$), сахарный диабет (ВР $3,8$, $p = 0,002$), в то время как дополнительная абляция ганглионарных сплетений увеличивает вероятность сохранения синусового ритма на 69%.

Ограничения

Безусловно, в технологии абляции ФП остается ряд неразрешенных вопросов.

Во-первых, как в нашей работе, так и в других исследованиях продемонстрированы пациенты, у которых при первичной операции после достижения ИЛВ применение наблюдательного периода либо медикаментозное тестирование с АТФ не выявило зон прорывов атриовенозного проведения. Однако в дальнейшем у таких больных наблюдаются рецидивы ФП. Это позволяет сделать вывод, что нет высокоэффективного метода интраоперационной верификации возможных зон восстановления проведения из легочных вен.

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

Кроме того, мы не производили рандомизацию для группы пациентов, у которых после медикаментозного тестирования ВЧС была негативной. Это не входило в задачи, и количество пациентов, согласно дизайну исследования, в этой группе не было сопоставимо с изучаемыми группами. Результаты данной группы достаточно хорошо изучены. ВЧС имеет ряд ограничений, в частности низкую специфичность. Таким образом мы не можем исключить наличие «потенциально активных» ГС в группе пациентов, у которых ВЧС была негативной. Исследования для индивидуальной визуализации ГС с помощью радионуклидных методов в настоящее время проводятся [23].

В-третьих, период наблюдения в проведенном исследовании составил 12 мес., и мы не можем экстрапо-

лизовать результаты на более длительный срок. Кроме того, использование ИКМ было возможным только у 53 пациентов, что не позволяет делать выводы относительно процента ФП и респондеров на всей популяции в данном исследовании. Тем не менее использование ИКМ являлось вторичной точкой, а первичная точка с применением общепринятых методов мониторинга в послеоперационном периоде была достигнута. Поиск ответов на увеличение эффективности лечения пациентов с ФП — задача будущих многоцентровых рандомизированных исследований.

Выводы

Абляция ганглионарных сплетений в дополнение к изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием атриовенозного проведения с исключением внелегочных триггеров, обеспечивает большую эффективность в отношении сохранения синусового ритма по сравнению с изоляцией легочных вен у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: Ю.С. Кривошеев, Л.И. Виленский, В.Н. Колесников

Сбор и анализ данных: Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, А.А. Симонян

Написание статьи: Ю.С. Кривошеев, А.А. Симонян, Д.И. Башта, С.Ю. Красильникова

Редактирование статьи: В.Н. Колесников

Утверждение окончательного варианта статьи: Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, А.А. Симонян, С.Ю. Красильникова, Т.А. Мызникова, З.А. Мисходжева, В.Н. Колесников

ORCID ID

Ю.С. Кривошеев, <https://orcid.org/0000-0001-7869-6958>

Д.И. Башта, <https://orcid.org/0000-0002-0455-2422>

А.А. Симонян, <https://orcid.org/0000-0001-8371-7469>

С.Ю. Красильникова, <https://orcid.org/0000-0002-0014-9687>

Л.И. Виленский, <https://orcid.org/0000-0002-8443-015X>

Т.А. Мызникова, <https://orcid.org/0000-0002-1865-0365>

З.А. Мисходжева, <https://orcid.org/0000-0003-4630-5240>

Список литературы / References

1. Haissaguerre M., Hocini M., Sanders P., Sacher F., Rotter M., Takahashi Y., Rostok T., Hsu L.F., Bordachar P., Reuter S., Roudaut R., Clementy J., Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(11):1138-1147. PMID: 16302893. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.00308.x>
2. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y-H, Saad E., 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., Di Biase L., Duytschaever M., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Ellinor P.T., Ernst S., Fenelon G., Gerstenfeld E.P., Haines D.E., Haissaguerre M., Helm R.H., Hylek E., Jackman W.M., Jalife J., Kalman J.M., Kautzner J., Kottkamp H., Kuck K-H., Kumagai K., Lee R., Lewalter T., Lindsay B.D., Macle L., Mansour M., Marchlinski F.E., Michaud G.F., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Okumura K., Packer D., Pokushalov E., Reynolds M.R., Sanders P., Scanavacca M., Schilling R., Tondo C., Tsao H-M., Verma A., Wilber D.J., Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHSR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275-e444. PMID: 28506916, PMCID: PMC6019327. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>
3. Ouyang F., Tilz R., Chun J., Schmidt B., Wissner E., Zerm T., Neven K., Kokturk B., Konstantinidou M., Metzner A., Fuernkranz A., Kuck K.H. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Lessons from a 5-year follow-up. *Circulation.* 2010;122(23):2368-77. PMID: 21098450. <https://doi.org/10.1161/110.946806>
4. Miyazaki S., Kuwahara T., Kobori A., Takahashi Y., Takei A., Sato A., Isobe M., Takahashi A. Impact of adenosine-provoked acute dormant pulmonary vein conduction on recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(2):256-60. PMID: 22034876. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02195.x>
5. Cheng H., Dai Y.Y., Jiang R.H., Liu Q., Sun Y.X, Lin J.W., Zhang Z.W., Chen S.Q., Zhu J., Sheng X., Jiang C.Y. Non-pulmonary vein foci induced before and after pulmonary vein isolation in patients undergoing ablation therapy for paroxysmal atrial fibrillation: incidence and clinical outcome. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol).* 2014;15(10):915-922. PMCID: PMC4201320, PMID: 25294381. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1400146>
6. Po S.S., Scherlag B.J., Yamanashi W.S., Edwards J., Zhou J., Wu R., Geng N., Lazzara R., Jackman W.M. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm.* 2006;3(2):201-8. PMID: 16443537. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.11.008>
7. Шабанов В.В., Романов А.Б., Туров А.Н., Елесин Д.А., Стенин И.Г., Якубов А.А., Лосик Д.В., Покушалов Е.А., Артеменко С.Н., Баранова В.В. Пятилетний опыт использования радиочастотной абляции ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии.* 2010;(61):5-10. Режим доступа: <http://www.veststar.ru/article.jsp?id=10792> [Shabanov V.V., Romanov A.B., Turov A.N., Elesin D.A., Stenin I.G., Yakubov A.A., Losik D.V., Pokushalov E.A., Artemenko S.N., Baranova V.V. Five year experience of radiofrequency ablation of ganglionic plexuses in the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii = Journal of arrhythmology.* 2010;(61):5-10. (In Russ.) Available from <http://www.veststar.ru/article.jsp?id=10792>]

8. Pokushalov E., Romanov A., Artyomenko S., Shirokova N., Turov A., Karaskov A., Katritsis D.G., Po S.S. Ganglionated plexi ablation directed by high-frequency stimulation and complex fractionated atrial electrograms for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(7):776-84. PMID: 22486215. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03392.x>
9. Lemery R., Birnie D., Tang A.S.L., Green M., Gollob M. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006;3(4):387-96. PMID: 16567283. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.01.009>
10. Pokushalov E., Romanov A., Shugayev P., Artyomenko S., Shirokova N., Turov A., Katritsis D.G. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6(9):1257-64. PMID: 19656736. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.05.018>
11. Kurotobi T., Shimada Y., Kino N., Ito K., Tonomura D., Yano K., Tanaka C., Yoshida M., Tshida T., Fukumoto H. Features of intrinsic ganglionated plexi in both atria after extensive pulmonary isolation and their clinical significance after catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2015;12(3):470-476. PMID: 25433142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.11.033>
12. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Putte B.V., Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. PMID: 27567408. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
13. Jiang R.H., Jiang C.Y., Sheng X., Zhang Z.W., Sun Y.X., Liu Q., Fu G.S., Po S.S. Marked suppression of pulmonary vein firing after circumferential pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: is pulmonary vein firing an epiphenomenon? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(2):111-8. PMID: 24118531. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.015>
14. Елесин Д.А., Романов А.Б., Туров А.Н., Шабанов В.В., Стенин И.Г., Якубов А.А., Лосик Д.В., Артеменко С.Н., Панфилов С.В., Покушалов Е.А. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного под-кожного мониторингования. *Вестник аритмологии.* 2011;(63):5-11. Режим доступа: <http://www.vestiar.ru/article.jsp?id=11232> [Elesin D.A., Romanov A.B., Turov A.N., Shabanov V.V., Stenin I.G., Yakubov A.A., Losik D.V., Artemenko S.N., Panfilov S.V., Pokushalov E.A. Radiofrequency ablation of paroxysmal and prolonged persistent atrial fibrillation: one-tear follow-up with the use of continuous subcutaneous monitoring. *Vestnik aritmologii = Journal of arrhythmology.* 2011;(63):5-11. (In Russ.) Available from <http://www.vestiar.ru/article.jsp?id=11232>]
15. Байрамова С.А., Романов А.Б., Миттал С., Мусат Д., Стейнберг Д., Покушалов Е.А. Имплантируемый аппарат длительного мониторингования ЭКГ для выявления фибрилляции предсердий после абляции кавотрикуспидального перешейка у пациентов с трепетанием предсердий. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2015;19(3):100-109. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-3-100-109> [Bayramova S.A., Romanov A.B., Mittal S., Musat D., Steinberg J.S., Pokushalov Ye.A. Long-term ECG monitoring using an implantable loop recorder for the detection of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2015;19(3):100-109. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-3-100-109>]
16. Pokushalov E., Romanov A., De Melis M., Artyomenko S., Baranova V., Losik D., Bairamova S., Karaskov A., Mittal S., Steinberg J.S. Progression of atrial fibrillation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. A randomized comparison of drug therapy versus reablation. *J Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(4):754-760. PMID: 23748210. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000495>
17. Romanov A., Goscinska-Bis K., Bis J., Chernyavskiy A., Prokhorova D., Syrtseva Y., Shabanov V., Alsov S., Karaskov A., Deja M., Krejca M., Pokushalov E. Cardiac resynchronization therapy combined with coronary artery bypass grafting in ischaemic heart failure patients: long-term results of the RESCUE study. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2016;50(1):36-41. PMID: 26719401. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezv448>
18. Pappone C., Santinelli V., Manguso F., Vicedomini G., Gugliotta F., Augello G., Mazzone P., Tortorello V., Landoni G., Zangrillo A., Lang C., Tomita T., Mesas C., Mastella E., Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2004;109(3):327-334. PMID: 14707026. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000112641.16340.C7>
19. Покушалов Е.А., Туров А.Н., Романов А.Б., Широкова Н.В., Селина В.В., Панфилов С.В. Сравнительный анализ процедуры С. Рарпоне и анатомической абляции ганглионарных сплетений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии.* 2011;(64):16-22. Режим доступа: <http://www.vestiar.ru/article.jsp?id=11249> [Pokushalov E.A., Turov A.N., Romanov A.B., Shirokova N.V., Selina V.V., Panfilov S.V. Comparative analysis of procedure by Pappone and anatomic ablation of ganglionic plexuses in patients with atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii = Journal of arrhythmology.* 2011;(64):16-22. (In Russ.) Available from <http://www.vestiar.ru/article.jsp?id=11249>]
20. Katritsis D.G., Giazitzoglou E., Zografos T., Pokushalov E., Po S.S., Camm A.J. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study. *Heart Rhythm.* 2011;8(5):672-678. PMID: 21199686. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.12.047>
21. Zhang Y., Wang Z., Zhang Y., Wang W., Wang J., Gao M., Hou Y. Efficacy of cardiac autonomic denervation for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(6):592-600. PMID: 22429251. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02270.x>
22. Hachiya H., Hirao K., Takahashi A., Nagata Y., Suzuki K., Maeda S., Sasaki T., Kawabata M., Isobe M., Iesaka Y. Clinical implications of reconnection between the left atrium and isolated pulmonary veins provoked by adenosine triphosphate after extensive encircling pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(4):392-8. PMID: 17286569. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00753.x>
23. Romanov A., Minin S., Breault Ch., Pokushalov E. Visualisation and ablation of the autonomic nervous system corresponding to ganglionated plexi guided by D-SPECT 123I-mIBG imaging in patient with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(1):76-78. PMID: 27752762. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-016-1045-2>

Ganglionated plexi ablation with pulmonary vein isolation after testing dormant pulmonary vein conduction and excluding non-pulmonary triggers in patients with paroxysmal atrial fibrillation

Yuri S. Krivosheev, Denis I. Bashta, Alina A. Simonyan, Svetlana Yu. Krasilnikova, Leonid I. Vilenskiy, Tatiana A. Myznikova, Zemfira A. Mishodzheva, Vladimir N. Kolesnikov

Stavropol Regional Cardiology Hospital, Stavropol, Russian Federation

Corresponding author. Yuri S. Krivosheev, littleredok@rambler.ru

Background. Pulmonary vein isolation (PVI) is the gold standard of interventional atrial fibrillation (AF) treatment, however, it doesn't provide a stable clinical effect and durable PVI in the long-term follow-up due to reconnections within the ablation line. To increase the efficacy of surgery, modulation of the autonomic nervous system can be combined with pulmonary vein isolation.

Aim. The study was focused on the evaluation of efficacy of ganglionated plexi (GP) ablation combined with PVI, and intraoperative drug testing of dormant pulmonary vein conduction and exclusion of non-pulmonary vein triggers in patients with paroxysmal atrial fibrillation.

Methods. There hundred sixty-seven patients with paroxysmal AF scheduled for catheter ablation were initially screened. PVI was performed in all patients. After testing with adenosine triphosphate and isoprenaline for dormant conduction following PVI and exclusion of non-pulmonary vein triggers, 194 patients with a positive response to high-frequency stimulation in the main GP sites of the left atrium were randomized in two groups: PVI (group I, n = 97), PVI with anatomical GP ablation (group II, n = 97). To perform continuous ECG monitoring, 53 patients received implantable cardiac monitors. The primary endpoint of the study was the freedom from any atrial tachyarrhythmias after 12 months of follow-up as recorded by 24-hour Holter monitoring. The secondary endpoints included AF burden based on implantable cardiac monitors data and predictors of AF recurrences. The patients were followed 3, 6, 9, 12 months after the ablation procedure.

Results. The mean follow-up was 12.5±2.2 months. By the end of the follow-up, 79 (81.4%) patients in the PVI with GP ablation group and 58 (59.8%) patients in the PVI only group were free from any atrial tachyarrhythmia (p=0.0012; log-rank test, HR 0.41, 95% CI [0.23–0.72], p=0.002; Cox regression). Implantable cardiac monitors data revealed that AF burden was significantly lower in the PVI with GP group as compared with the PVI only group (14.8±1.7% and 5.4±0.7%, p<0.001). According to the multivariable regression analysis, the independent predictors of AF recurrences were AF duration and presence of diabetes mellitus, while GP ablation reduced the risk of AF recurrence by 61%.

Conclusion. Ganglionated plexi ablation combined with pulmonary vein isolation confirmed by testing dormant conduction and excluding non-pulmonary triggers provides higher efficacy in maintaining the sinus rhythm as compared with PVI only in patients with paroxysmal atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation; dormant conduction; ganglionated plexi; high frequency stimulation; radiofrequency ablation

Received 17 July 2018. Revised 7 August 2018. Accepted 10 August 2018.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Conception and study design: Yu.S. Krivosheev, L.I. Vilenskiy, V.N. Kolesnikov

Data collection and analysis: Yu.S. Krivosheev, D.I. Bashta, A.A. Simonyan.

Drafting the article: Yu.S. Krivosheev, A.A. Simonyan, D.I. Bashta, S.Yu. Krasilnikova

Critical revision of the article: V.N. Kolesnikov

Final approval of the version to be published: Yu.S. Krivosheev, D.I. Bashta, A.A. Simonyan, S.Yu. Krasilnikova, L.I. Vilenskiy, T.A. Myznikova, Z.A. Mishodzheva, V.N. Kolesnikov

ORCID ID

Yu.S. Krivosheev, <https://orcid.org/0000-0001-7869-6958>

D.I. Bashta, <https://orcid.org/0000-0002-0455-2422>

A.A. Simonyan, <https://orcid.org/0000-0001-8371-7469>

S.Yu. Krasilnikova, <https://orcid.org/0000-0002-0014-9687>

L.I. Vilenskiy, <https://orcid.org/0000-0002-8443-015X>

T.A. Myznikova, <https://orcid.org/0000-0002-1865-0365>

Z.A. Mishodzheva, <https://orcid.org/0000-0003-4630-5240>

Copyright: © 2018 Krivosheev et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

How to cite: Krivosheev Yu. S., Bashta D.I., Simonyan A.A., Krasilnikova S.Yu., Vilenskiy L.I., Myznikova T.A., Mishodzheva Z.A., Kolesnikov V.N. Ganglionated plexi ablation with pulmonary vein isolation after testing dormant pulmonary vein conduction and excluding non-pulmonary triggers in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2018;22(3):25-38. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-3-25-38>