

Катетерная изоляция легочных вен с медикаментозным тестированием «скрытого» атриовенозного проведения с выявлением внелегочных триггеров и высокочастотной стимуляцией ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой

© Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, А.А. Симонян, Н.А. Тихонова, К.В. Модников, Т.А. Мызникова, З.А. Мисходжева, В.Н. Колесников

ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», Ставрополь, Российская Федерация
Поступила в редакцию 31 июля 2018 г. Исправлена 8 августа 2018 г. Принята к печати 14 августа 2018 г.
Для корреспонденции: Юрий Сергеевич Кривошеев, littleredok@rambler.ru

Актуальность Катетерная изоляция легочных вен является основным методом интервенционного лечения фибрилляции предсердий. Возобновление пароксизмов аритмии в послеоперационном периоде в большинстве случаев обусловлено восстановлением проведения из легочных вен. В то же время выявление внелегочных триггеров, а также сохранение позитивного вагусного ответа ганглионарных сплетений на высокочастотную стимуляцию после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, может иметь значение в отношении отдаленной эффективности катетерной абляции фибрилляции предсердий.

Цель Оценить эффективность изоляции легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после медикаментозного тестирования и отрицательного ответа на высокочастотную стимуляцию; положительно-го ответа на высокочастотную стимуляцию, но без воздействия на ганглионарные сплетения; и у пациентов с изоляцией легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, с наличием внелегочных триггеров.

Методы Работа является частью рандомизированного исследования по сравнению изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, с отсутствием внелегочных триггеров и позитивным ответом на высокочастотную стимуляцию с абляцией ганглионарных сплетений и без нее. Исходно 311 пациентам с пароксизмальной фибрилляцией предсердий проведена изоляция легочных вен. 97 пациентам дополнительно выполнена абляция ганглионарных сплетений, в связи с чем они были исключены из анализа. 214 пациентов распределены по группам: группа I (n = 97, изоляция легочных вен с позитивным ответом ганглионарных сплетений на высокочастотную стимуляцию, без абляции ганглионарных сплетений); группа II (n = 79, изоляция легочных вен с отрицательным ответом ганглионарных сплетений на высокочастотную стимуляцию), группа III (n = 38, изоляция легочных вен с внелегочными триггерами). Первичная конечная точка: отсутствие предсердных тахикардий через 12 мес. после оперативного вмешательства по данным 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Вторичные конечные точки: частота выявления отрицательных ответов ганглионарных сплетений на высокочастотную стимуляцию, внелегочных триггеров, «скрытого» атриовенозного проведения после катетерной изоляции легочных вен. Контрольные точки послеоперационного наблюдения: 3, 6, 9, 12 мес.

Результаты По окончании 12-месячного периода послеоперационного наблюдения у 57 (72,2%) пациентов после изоляции легочных вен с отрицательным ответом ганглионарных сплетений на высокочастотную стимуляцию (группа II), 58 (59,8%) пациентов после изоляции легочных вен с позитивным ответом ганглионарных сплетений на высокочастотную стимуляцию, но без абляции ганглионарных сплетений (группа I) и у 20 (52,6%) пациентов после изоляции легочных вен с наличием внелегочных триггеров (группа III) сохранялся синусовый ритм без приема антиаритмических препаратов (p = 0,07; лог-ранк тест). Статистически значимая разница в эффективности наблюдалась при сравнении II и III группы (72,2 и 52,6% соответственно; p = 0,028; лог-ранк тест). Во время первичной процедуры абляции после изоляции легочных вен при медикаментозном тестировании у 105 (33,8%) пациентов выявлены зоны «скрытого» атриовенозного проведения, у 38 (12,2%) пациентов обнаружены очаги внелегочных триггеров (n = 79). Частота регистрации отрицательных ответов ганглионарных сплетений на высокочастотную стимуляцию после изоляции легочных вен составила 28,3%.

Выводы Изоляция легочных вен, подтвержденная медикаментозным тестированием, при отсутствии ответа ганглионарных сплетений на высокочастотную стимуляцию имеет тенденцию к более высокой эффективности по сравнению с изоляцией легочных вен и положительным ответом на высокочастотную стимуляцию без воздействия на ганглионарные сплетения, однако без статистической значимости, в то время как наличие внелегочных триггеров после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, связано с низкой эффективностью в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова внелегочные триггеры; высокочастотная стимуляция; радиочастотная абляция; «скрытое» атриовенозное проведение; фибрилляция предсердий

Цитировать: Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Симонян А.А., Тихонова Н.А., Модников К.В., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А., Колесников В.Н. Катетерная изоляция легочных вен с медикаментозным тестированием «скрытого» атриовенозного проведения с выявлением внелегочных триггеров и высокочастотной стимуляцией ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(3):25-38. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-3-39-48>



Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из ключевых проблем современной аритмологии. «Золотым стандартом» интервенционного лечения ФП является изоляция устьев легочных вен (ИЛВ) [1]. Эффективность данной методики в течение первых 12 мес. после операции колеблется в пределах 50–75% в зависимости от формы аритмии, клиники, в которой выполняются операции, и целого ряда факторов [2]. Увеличение срока наблюдения пациентов до 5 лет обнаруживает прогрессивное снижение эффекта операции [3, 4]. Одной из основных причин рецидива ФП является восстановление проведения из легочных вен (ЛВ) [5]. Также фактором возобновления приступов аритмии является наличие очагов внелегочной триггерной активности [6, 7].

В качестве методики обнаружения зон «скрытого» атриовенозного проведения возбуждения из ЛВ к левому предсердию (ЛП) и выявления внелегочных триггеров (ВТ) предложена интраоперационная медикаментозная проба с внутривенным введением аденозинтрифосфата (АТФ) с изопреналином [8, 9]. Однако ряд клинических исследований продемонстрировал противоречия в оценке эффективности введения АТФ для повышения отдаленных результатов катетерной абляции ФП [10, 11]. Кроме того, устранение ВТ, обнаруженных с помощью данной медикаментозной пробы, характеризовалось дополнительным позитивным эффектом в послеоперационном периоде [5–7].

По результатам большого количества экспериментальных и клинических исследований доказана важная роль ганглиев вегетативной нервной системы сердца в инициировании и поддержании ФП [12]. Модуляция гиперактивности автономной нервной системы с помощью абляции ганглионарных сплетений (ГС) ЛП в дополнение к ИЛВ приводит к заметному повышению эффекта оперативного вмешательства [13, 14].

Для более точной локализации ГС в ЛП предложен метод эндокардиальной высокочастотной стимуляции (ВЧС) [15, 16]. Однако при исследовании эффективности данной технологии обнаружен ряд недостатков вследствие низкой чувствительности [17, 18].

В то же время сохраненная активность вегетативных структур ЛП после изоляции ЛВ, проявляющаяся в виде вагусных реакций в ответ на ВЧС, предопределяет рецидив ФП в послеоперационном периоде [19].

Целью данной работы оценка эффективность изоляции легочных вен у пациентов с пароксизмальной фор-

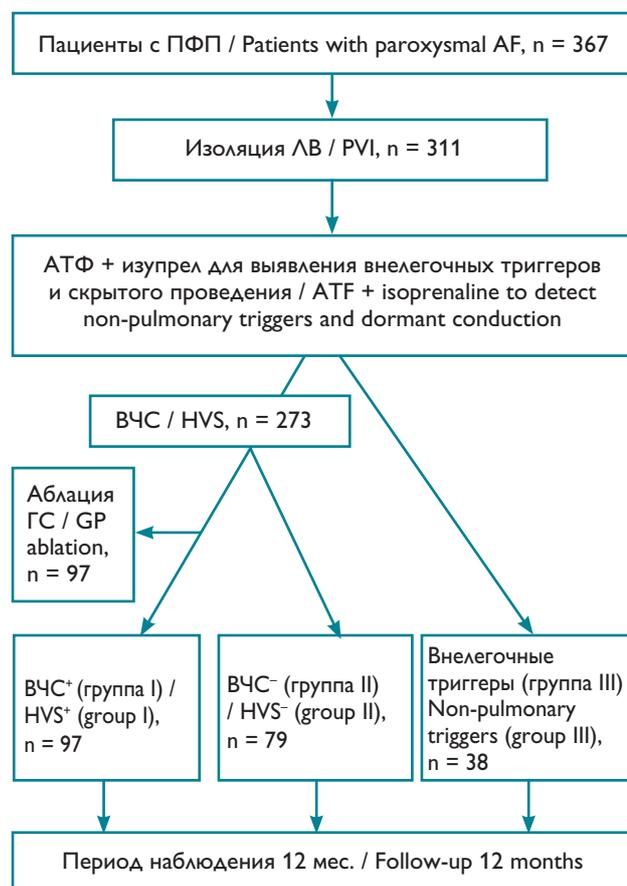


Рис. 1. Схема исследования

Примечание. ПФП — пароксизмальная фибрилляция предсердий; АТФ — аденозинтрифосфат; ВЧС⁺ — позитивный ответ на высокочастотную стимуляцию в местах скопления ганглионарных сплетений; ВЧС⁻ — отрицательный ответ на высокочастотную стимуляцию в местах скопления ганглионарных сплетений; ГС — ганглионарные сплетения

Fig. 1. Study design. AF, atrial fibrillation; PVI, pulmonary vein isolation; ATF, adenosine triphosphate; HVS, high-frequency stimulation; GP, ganglionated plexi

мой ФП после медикаментозного тестирования и отрицательного ответа на высокочастотную стимуляцию; положительного ответа на высокочастотную стимуляцию, но без воздействия на ганглионарные сплетения; и у пациентов с изоляцией легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, с наличием внелегочных триггеров.

Методы

Данная работа является частью рандомизированного исследования по сравнению изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, с отсутствием ВТ и позитивным ответом на ВЧС, с аблацией ГС и без нее. Представленная работа является проспективным нерандомизированным анализом подгрупп пациентов, протокол исследования приведен на рис. 1. Работа выполнена в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в период с 2014 по 2017 гг. Исследование проводилось согласно принципам Good Clinical Practice и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие на участие.

Критерии включения: пациенты с пароксизмальной формой ФП, рефрактерной как минимум к двум антиаритмическим препаратам, с показаниями для катетерной изоляции ЛВ, согласно рекомендациям [20].

Критерии исключения: персистирующая и длительная персистирующая формы ФП; тромбоз ушка левого предсердия; выраженная степень хронической сердечной недостаточности со снижением фракции выброса левого желудочка менее 35%; наличие гемодинамически значимого поражения коронарных артерий; некорригированные 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 тахикардий через 12 мес. после оперативного вмешательства по данным 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ).

Вторичные конечные точки: частота выявления отрицательных ответов ГС на ВЧС, внелегочных триггеров, «скрытого» атриовенозного проведения после катетерной изоляции легочных вен.

На предоперационном этапе всем больным выполнялся классический протокол предоперационного обследования: электрокардиография, трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография, рентгенография органов грудной полости, суточное мониторирование ЭКГ, анализ уровня гормонов щитовидной железы. Пациентам с жалобами на стенокардитические боли, а также пациентам, возраст которых превышал 45 лет, в обязательном порядке выполнялась коронароангиогра-

фия. Антикоагулянтная терапия проводилась 100% пациентов не менее чем за 4 нед. до операции.

Оперативное вмешательство

Изоляция ЛВ выполнялась с построением 3D-модели ЛП с использованием навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster, США) орошаемым катетером (NaviStar ThermoCool, Biosense Webster, США) по стандартной методике [21]. Медикаментозный провокационный тест проводился после ИЛВ посредством внутривенного введения изопrenalина (20 мкг/мин в течение 3 мин) и АТФ (10 мг) [22]. Положительным результатом пробы считалось исчезновение блока входа и выхода при стимуляции вдоль линии аблационных воздействий, возобновление регистрации электрической активности на катетере Lasso, расположенном в тестируемой ЛВ внутри от линии изоляции. В зонах выявленных прорывов возбуждения наносились дополнительные воздействия с последующим подтверждением достижения полной изоляции повторным введением 10 мг АТФ. Пациенты, у которых регистрировались ВТ с залповой электрической активностью с интервалом сцепления менее 350 мс, способные индуцировать ФП, классифицировались в III группу (пациенты с ВТ). Высокочастотная стимуляция области расположения ГС выполнялась диагностическим стимулятором (В-53, «Биоток», Россия) по стандартной методике [16, 18]. Ответ на ВЧС считался позитивным, если регистрировались асистолия желудочков, атриовентрикулярный блок или увеличение R–R интервала более 50% от исходных показателей, снижение артериального давления на 20 мм рт. ст. и более. Пациенты с позитивным ответом на ВЧС определялись в I группу, с негативным — во II группу. После выполнения ВЧС оперативное вмешательство прекращалось.

Послеоперационный период

Послеоперационный период наблюдения составил 12 мес. с контрольными точками визитов пациентов через 3, 6, 9 и 12 мес. Кардиологом оценивался клинический статус пациента, анализировались записи ЭКГ, 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ. В течение «слепого» периода (первые 3 мес. после операции) все больные получали медикаментозную терапию (антикоагулянты и антиаритмические препараты). Необходимость продолжения как антикоагулянтной, так и антиаритмической терапии определялись на контрольных визитах к кардиологу в зависимости от клинической картины заболевания,

риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc score. Пароксизмы суправентрикулярных тахикардий, зарегистрированные в первые 3 мес. после операции, не считались рецидивом. В то время как пароксизм ФП, трепетания предсердий, предсердной эктопии продолжительностью более 30 с, зарегистрированный по окончании «слепого» периода, рассматривался как рецидив аритмии.

Статистический анализ

Результаты работы представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или абсолютные значения и проценты. Количественные переменные сравнивались с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни, критерия Краскела – Уоллиса. Межгрупповые различия по качественным переменным оценивались с помощью критерия χ². Первичная конечная точка (различия в рецидивах предсердных

тахикардий) оценивалась с помощью лог-ранк теста и графически выражалась с помощью метода Каплана – Майера. Все представленные значения p были основаны на двустороннем тесте, и p<0,05 считалось статистически значимым. Все статистические расчеты проводились с помощью программы STATA (версия 13.0, Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

Исходно 311 пациентам выполнена изоляция легочных вен. Абляция ГС дополнительно проведена 97 пациентам, и они были исключены из данного анализа. Распределены по группам 214 пациентов: группа I (n = 97, ИЛВ с позитивным ответом на ВЧС в местах скопления ГС, но без абляции ГС); группа II (n = 79, ИЛВ с отрицательным ответом на ВЧС в местах скопления ГС), группа III (n = 38, ИЛВ с внелегочными триггерами).

Таблица 1 Общая характеристика пациентов и анализ сопутствующей патологии

Показатель	Группа I, n = 97	Группа II, n = 79	Группа III, n = 38	P
Возраст, лет	58,8±6,3	58,6±6	56,7±5,6	0,84
Мужчины, n (%)	56 (57,7)	45 (57)	22 (57,9)	0,76
Класс СН по NYHA				
I	17 (18,9)	14 (17,7)	7 (18,4)	
II	64 (71,1)	55 (69,6)	27 (71,1)	0,94
III	9 (10)	10 (12,7)	4 (10,5)	
Длительность аритмологического анамнеза, лет	5,6±1,9	5,9±2	5,5±2,1	0,68
Длительность медикаментозной терапии, лет	3,6±1,3	4±1,5	3,9±1,2	0,5
Баллы по CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,9±1,2	1,7±1	2,0±1,1	0,41
ИБС	80	65	31	0,56
ТИА/инсульт в анамнезе	4	2	0	0,41
Артериальная гипертензия, n (%)	66 (68)	56 (70,9)	28 (73,7)	0,56
Сопутствующая патология				
патология почек, n (%)	2 (2,1)	3 (3,8)	1 (2,6)	0,7
эндокринная патология, n (%)				
сахарный диабет	21 (21,7)	18 (18,6)	9 (23,7)	0,53
патология щитовидной железы	16 (16,5)	19 (24,1)	7 (18,4)	0,22
КДР ЛЖ, см	4,9±0,4	5,2±0,5	4,8±0,6	0,05
КДО ЛЖ, мл	126,3±10,3	125,7±11,4	128,2±10,7	0,64
ФВ ЛЖ, % (Тейхольц)	60,4±4	61,8±3,5	58,7±3,8	0,44
МЖП, см	1,0±0,13	1,0±0,16	0,9±0,17	0,36
ЛП, см	5,1±0,4	5,2±0,36	4,9±0,5	0,66
ПП, см	4±0,3	3,8±0,5	4,2±0,6	0,22

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

Таблица 2 Характеристики оперативных вмешательств в группах

Показатель	Группа I, n = 97	Группа II, n = 79	Группа III, n = 38	p
Продолжительность операции, мин	121,7±5	123,5±6,3	117,6±4,8	0,73
Время рентгеноскопии, мин	15,7±2,2	17,9±3,7	13,9±2,6	0,05
Количество радиочастотных аппликаций, n	95,9±5,8	94,5±7,7	93,5±6,3	0,16

Статистически значимых различий в дооперационных характеристиках пациентов всех групп не выявлено (табл.1).

Критерии ИЛВ достигнуты у 100% пациентов. После достижения изоляции АВ для восстановления синусового ритма проведена электроимпульсная терапия 26 (8,4%) пациентам. Выполнена аблация кавотрикуспидального истмуса в связи с провокацией «классического» трепетания предсердий 29 (9,3%) пациентам. Время операции, длительность рентгеноскопии, количество абляционных воздействий имели статистически незначимые отличия во всех группах (табл. 2).

Из всех прооперированных у 8 (3,7%) пациентов в послеоперационном периоде зарегистрированы осложнения: постпункционная гематома паховой области (n = 5), гемоперикард (n = 3). Все осложнения устранены без дополнительного хирургического вмешательства.

Первичная конечная точка

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

При сравнении эффективности у пациентов I и II групп, а также I и III групп отмечалось отсутствие статистически значимой разницы (59,8 и 72,2% соответственно, p = 0,1; 59,8 и 52,6%; p = 0,29; лог-ранк тест, рис. 2). Статистически значимая разница в эффективности наблюдалась при сравнении II и III группы (72,2 и 52,6% соответственно; p = 0,028; лог-ранк тест, рис. 3).

Вторичные конечные точки

После достижения ИЛВ по результатам медикаментозного тестирования зоны «скрытого» атриовенозного проведения выявлены у 105 (33,8%) пациентов. Среди них у 73 (69,5%) пациентов регистрировались

«прорывы» возбуждения только из одной АВ, в то время как у 32 (30,5%) пациентов наблюдалось восстановление проведения к ЛП в двух различных АВ. Топическое распределение локализации прорывов возбуждения представлено ниже.

Локализация «скрытого» атриовенозного проведения	Количество пациентов
Левая верхняя легочная вена, n (%)	71 (51,8)
Левая нижняя легочная вена, n (%)	11 (8,1)
Правая верхняя легочная вена, n (%)	34 (24,8)
Правая нижняя легочная вена, n (%)	21 (15,3)
Общее количество «прорывов», n	137

Во всех случаях обнаружения «скрытого» атриовенозного проведения в точках локализации выполнены дополнительные радиочастотные воздействия с целью достижения стойкой изоляции легочных вен. В среднем 3,6±2,5 радиочастотной аппликации понадобилось для устранения прорывов возбуждения. Повторное медикаментозное тестирование подтвердило целостность линий радиочастотных воздействий.

Внелегочные очаги триггерной активности после достигнутой изоляции АВ выявлены у 38 (12,2%) пациентов (группа III). Наиболее часто (n = 16, 42,1%) фокус эктопической активности располагался в области коронарного синуса. Второй по частоте встречаемости (n = 12, 31,6%) была область верхней полой вены. У 9 (23,7%) пациентов эктопический фокус располагался в ушке левого предсердия. У 1 (2,6%) пациента точно локализовать зону эктопического очага не удалось.

При выполнении ВЧС ГС среднее количество стимуляционных воздействий составило 32±3,6. Частота регистрации отрицательных ответов ГС на ВЧС после изоляции АВ составила 28,3% (n = 79). Все пациенты данной категории отнесены во II группу.

У пациентов с позитивным ответом на ВЧС (группа I) распределение вагусных реакций в зависимости от стимулируемой зоны ГС было следующим: при стимуляции левого верхнего ГС вагусный ответ регистрировался в 34,2%

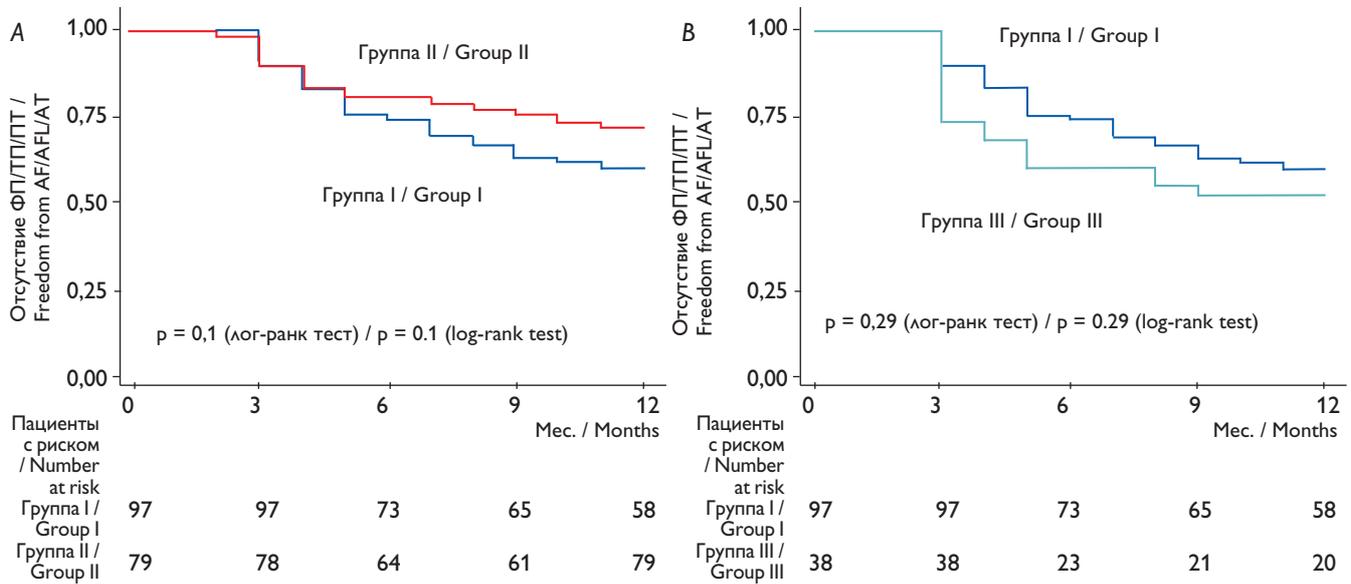


Рис. 2. Отсутствие предсердных тахиаритмий у пациентов I и II групп (А), а также I и III групп (В) в течение периода наблюдения
Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; ПТ — предсердная тахикардия

Fig. 2. Freedom from atrial tachyarrhythmias in patients of groups I and II (A) and groups I and III (B) during follow-up. AF, atrial fibrillation; AFL, atrial flutter; AT, atrial tachycardia

случаях, при стимуляции левого нижнего ГС — в 17,4%, при стимуляции правого верхнего ГС — в 26,8% случаев и при стимуляции правого нижнего ГС — в 21,6%.

В течение всего периода наблюдения 32 (32,9%) пациента I группы, 18 (22,8%) пациентов II группы и 15 (39,5%) пациентов III группы принимали антиаритмические препараты в связи с зарегистрированными симптомными пароксизмами фибрилляции предсердий ($p = 0,22$). Антикоагулянтная терапия по окончании «слепого» периода продолжена у 40 пациентов I группы, 25 пациентов II группы и 19 пациентов III группы ($p = 0,36$).

В течение всего обсервационного периода не зарегистрировано ни одного эпизода инсульта / транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда, летального исхода.

Обсуждение

Основными результатами проведенного исследования являются следующие:

1) Изоляция легочных вен, подтвержденная медикаментозным тестированием, при отсутствии ответа на ВЧС в области ГС ЛП имеет тенденцию к более высокой эффективности по сравнению с ИЛВ и положительному ответу на ВЧС без воздействия на ГС, однако без статистической достоверности (72,2 и 59,8% соответственно);

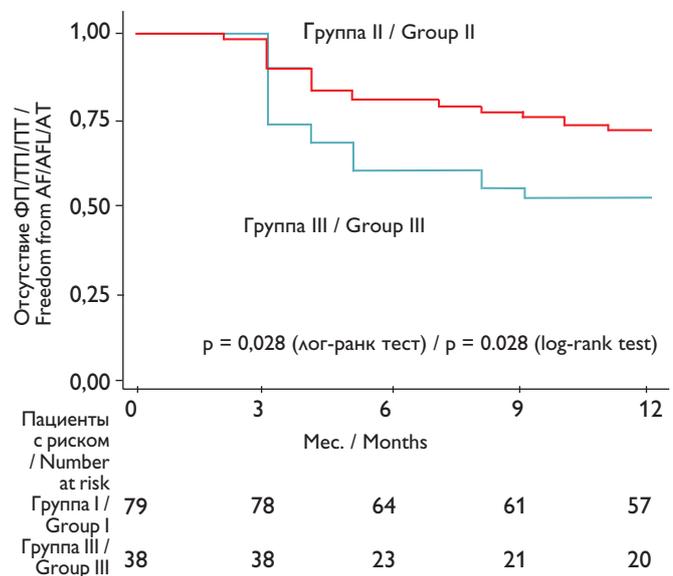


Рис. 3. Эффективность оперативного лечения у пациентов II и III групп в течение периода наблюдения

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; ПТ — предсердная тахикардия

Fig. 3. Efficacy of surgical treatment in patients of groups I and III during follow-up. AF, atrial fibrillation; AFL, atrial flutter; AT, atrial tachycardia

2) Наличие внелегочных триггеров после изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, связано с низкой эффективностью в отдаленном периоде наблюдения;

3) Эффективность изоляции легочных вен, подтвержденной медикаментозным тестированием, при отрицательном ответе на высокочастотную стимуляцию в области ганглионарных сплетений левого предсердия, превышает эффективность изоляции легочных вен с наличием внелегочной триггерной активности (72,2 и 52,6% соответственно, $p = 0,028$).

В нашем исследовании мы не получили статистически значимой разницы при сравнении эффективности трех групп пациентов. Однако наблюдалась тенденция к более высокой эффективности между I и II группами, а также достоверное преимущество в эффективности между II и III группами. Наиболее высокую эффективность после ИЛВ с отсутствием положительного ответа на ВЧС в области ГС можно объяснить тем, что, создавая антральную линию при изоляции, часть ганглионарных сплетений попадает в зону аблации. Данная эффективность соответствует средней эффективности при изоляции легочных вен [20]. Дальнейшее рандомизированное сравнение данных групп пациентов, а также персонализированный подход к аблации ГС может прояснить роль модуляции автономной нервной системы в дополнение к изоляции легочных вен [23].

Известно, что основной причиной рецидива ФП после ИЛВ является восстановление атриовенозного проведения [2, 3]. В качестве одного из методов интраоперационного контроля целостности линий аблационных воздействий предложено введение АТФ. В первых работах с применением медикаментозного теста атриовенозного проведения продемонстрировано повышение эффективности оперативного лечения при устранении «скрытого» проведения из АВ, выявленного с помощью введения АТФ. Однако более поздние рандомизированные исследования с большей выборкой пациентов не подтвердили эффективности данной методики в отношении отдаленных рецидивов фибрилляции предсердий [10, 11].

В настоящей работе мы применяли интраоперационный медикаментозный тест с аденозинтрифосфатом и изопrenalином для обеспечения более точной оценки ответов на ВЧС. В первую очередь он использовался для исключения внелегочных триггеров, которые могут имитировать позитивные ответы на ВЧС ЛП, а также в ряде случаев могут являться причиной рецидива ФП в послеоперационном периоде, что в итоге может привес-

ти к искажению выводов при анализе конечных результатов исследования [5–7]. Второй целью проведения медикаментозного провокационного теста явилось дополнительное подтверждение целостности линий аблационных воздействий для исключения провокации позитивных ответов вегетативных структур из области устьев легочных вен.

Согласно нашим данным частота выявления внелегочных триггеров до начала аблации составила 15,3%. А после изоляции АВ еще у 12,2% больных обнаружены очаги эктопической активности вне легочных вен. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований [7, 19]. Суммарно приблизительно у 25% пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, включенных в исследование, обнаруживались внелегочные очаги триггерной активности, способные инициировать и поддерживать ФП. Их наличие может обуславливать рецидивы аритмии после изоляции легочных вен. Внелегочные триггеры после медикаментозного тестирования носили нестабильный характер, поэтому дополнительная аблация в данной группе не проводилась.

Частота выявления «скрытого» атриовенозного проведения после изоляции АВ в нашем исследовании составила 28,9%, что также согласуется с данными других работ [11, 24]. В преобладающем большинстве случаев обнаруживался «прорыв» из какой-либо одной легочной вены. Топически наиболее часто зоны «скрытого» атриовенозного проведения регистрировались в области левой и правой верхних АВ, что, вероятнее всего, обусловлено анатомическими особенностями данных областей, затрудняющих устойчивое позиционирование аблационного катетера для создания трансмурального повреждения. Все обнаруженные «прорывы» возбуждения устранены дополнительными воздействиями.

В данной работе мы предполагали, что ИЛВ, подтвержденная медикаментозным тестированием, с отсутствием ВТ и отрицательным ответом на ВЧС превышает по эффективности изоляцию легочных вен, подтвержденную медикаментозным тестированием, без воздействия на ВТ и отсутствием дополнительной аблации на ганглионарные сплетения при позитивном ответе на ВЧС. Тем не менее мы не получили статистически значимой разницы при сравнении трех групп. Имелась тенденция в более высокой эффективности у пациентов после ИЛВ и отрицательным ответом на ВЧС. Статистически значимая разница в эффективности получена при сравнении данной группы (группа II) с группой пациентов с наличием ВТ (группа III). Выполнение медикаментозного провокационного теста целесообразно для выявления

внегочной триггерной активности, что может выделить группу пациентов с повышенном риском рецидива фибрилляции предсердий.

Ограничения

1. Сравнение представленных групп пациентов не носило рандомизированный характер, а являлось частью рандомизированного исследования по сравнению ИЛВ, подтвержденной медикаментозным тестированием, с отсутствием внегочных триггеров и влиянию дополнительной аблации ГС ЛП при позитивном ответе на ВЧС. Эффективность лечения данных подгрупп противоречива в мировой литературе и требует дополнительных рандомизированных многоцентровых исследований.

2. Наблюдение составило 12 мес., поэтому нельзя экстраполировать результаты на более длительный период.

3. В данной работе не использовался анализ процента ФП по данным имплантируемых кардиомониторов. Тем не менее применялся классический анализ эффективности по холтеровскому мониторингованию электрокардиограммы.

4. Аблация у пациентов с внегочными триггерами не проводилась при первичной процедуре, так как они не носили стабильный характер. Тем не менее через 3 мес. после первичной аблации пациентам с симптоматическими рецидивами ФП и триггерным запуском аритмии выполнено повторное вмешательство. При увеличении количества пациентов данная группа будет проанализирована в следующих работах.

Выводы

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

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, В.Н. Колесников

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

Написание статьи: Ю.С. Кривошеев, А.А. Симонян

Редактирование статьи: В.Н. Колесников, К.В. Модников, Т.А. Мызникова

Утверждение окончательного варианта статьи: Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, А.А. Симонян, Н.А. Тихонова, К.В. Модников, 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>

Н.А. Тихонова, <https://orcid.org/0000-0002-2535-1363>

К.В. Модников, <https://orcid.org/0000-0002-1988-9060>

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

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

Список литературы / References

1. 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., Tsoo H-M., Verma A., Wilber D.J., Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-e444. PMID: 28506916, PMCID: PMC6019327. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>
2. Ganesan A.N., Shipp N.J., Brooks A.G., Kuklik P., Lau D.H., Lim H.S., Sullivan T., Roberts-Thomson K.C., Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e004549. PMID: 23537812, PMCID: PMC3647286. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.004549>
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. Лосик Д.В., Романов А.Б., Шабанов В.В., Байрамова С.А., Якубов А.А., Стенин И.Г., Покушалов Е.А. Прогрессирование фибрилляции предсердий после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен: рандомизированное сравнение повторной катетерной аблации и медикаментозного метода лечения. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(2):84-92. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-2-84-92> [Losik D.V., Romanov A.B., Shabanov V.V., Bayramova S.A., Yakubov A.A., Stenin I.G., Pokushalov

- E.A. Progression of the atrial fibrillation after primary pulmonary vein isolation: the randomized trial comparing repeat ablation versus medical treatment. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015;19(2):84-92. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-2-84-92>
5. Elayi C.S., Di Biase L., Bai R., Burkhardt J.D., Mohanty P., Santangeli P., Sanchez J., Hongo R., Gallinghouse G.J., Horton R., Bailey S., Beheiry S., Natale A. Administration of isoproterenol and adenosine to guide supplemental ablation after pulmonary vein antrum isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(11):199-206. PMID: 24020649. <http://dx.doi.org/10.1111/jce.12252>
 6. 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. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003;107(23):3176-83. PMID: 12821558. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D>
 7. 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. PMID: PMC4201320, PMID: 25294381. <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B1400146>
 8. Matsuo S., Yamane T., Date T. Reduction of AF recurrence after pulmonary vein isolation by eliminating ATP-induced transient venous re-conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(7):704-8. PMID: 17506857. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00842.x>
 9. McLellan A.J.A., Kumar S., Smith C., Morton J., Kalmar J.M., Kistler P. The role of adenosine following pulmonary vein isolation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(7):742-51. PMID: 23489944. <http://doi.org/10.1111/jce.12121>
 10. 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(3):256-260. PMID: 22034876. <http://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02195.x>
 11. Anter E., Contreras-Valdes F., Shvilkin A., Tschabrunn C.A., Josephson M.E. Acute pulmonary vein reconnection is a predictor of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39(3):225-232. PMID: 24532109. <http://doi.org/10.1007/s10840-013-9864-9>
 12. 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):201-208. PMID: 16443537. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.11.008>
 13. Артеменко С.Н., Романов А.Б., Шабанов В.В., Елесин Д.А., Стрельников А.Г., Камиев Р.Т., Лосик Д.В., Покушалов Е.А. Результаты радиочастотной изоляции устьев легочных вен в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2011;8(4):36-42. Режим доступа: <http://www.arrythmology.pro/2011-4-036-042> [Artyomenko S.N., Romanov A.B., Shabanov V.V., Elesin D.A., Strelnikov A.G., Kamiev R.T., Losik D.V., Pokushalov E.A. Results of pulmonary vein isolation with ganglion plexi ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Annali aritmologii = Annals of arrhythmology*. 2011;8(4):36-42. (In Russ.) Available from: <http://www.arrythmology.pro/2011-4-036-042>]
 14. Katritsis D.G., Giatzoglou 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):672-8. PMID: 21199686. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.12.047>
 15. Nakagawa H., Scherlag B.J., Patterson E., Ikeda A., Lockwood D., Jackman W.M. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(12 Suppl):S26-34. PMID: 19959140. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.029>
 16. 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. <http://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03392.x>
 17. 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. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.01.009>
 18. 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. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.05.018>
 19. Kurotobi T., Shimada Y., Kino N., Ito K., Tonomura D., Yano K., Tanaka C., Yoshida M., Tsushida 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>
 20. 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. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
 21. 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 подкожного 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>]
 22. 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>
 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. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-016-1045-2>
 24. Kumagai K., Naiyo S., Nakamura M., Hayashi T., Fukazawa R., Sato C., Takemura N., Miki Y., Fuke E., Tanaka Y., Hori Y., Goto K., Iwamoto J., Aonuma K., Oshima S., Taniguchi K. ATP-induced dormant pulmonary veins originating from the carina region after circumferential pulmonary vein isolation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(5):494-500. PMID: 20021515. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01667.x>

Catheter pulmonary vein isolation with drug testing of dormant conduction and detection of non-pulmonary vein triggers and high frequency stimulation of left atrial ganglionated plexi in patients with paroxysmal atrial fibrillation

Yuri S. Krivosheev, Denis I. Bashta, Alina A. Simonyan, Natalia A. Tihonova, Konstantin V. Modnikov, Tatiana A. Myznikova, Zemfira A. Mishodzheva, Vladimir N. Kolesnikov

Stavropol Regional Cardiology Hospital, Stavropol, Russian Federation

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

Received 31 July 2018. Revised 8 August 2018. Accepted 14 August 2018.

Background. Catheter pulmonary vein isolation (PVI) is the main interventional procedure for treatment of atrial fibrillation (AF). Recurrences of arrhythmia paroxysms in the postoperative period are mainly determined by reconnection of conduction from the pulmonary veins. However, non-pulmonary vein triggers and a positive vagal response of ganglionated plexi (GP) to high frequency stimulation after PVI confirmed by drug testing may affect the long-term efficacy of catheter AF ablation.

Aim. To evaluate the efficacy of PVI isolation after drug testing and a negative response to high-frequency stimulation and a positive response to high-frequency stimulation but without subsequent ablation in patients with paroxysmal AF, as well as the efficacy of PVI confirmed by drug testing in patients having non-pulmonary vein triggers.

Methods. The present analysis is a part of the randomized study on the comparison of PVI confirmed by drug testing with the absence of non-pulmonary vein triggers and a positive response of GP to high-frequency stimulation with and without GP ablation. PVI was performed in 311 patients. Ninety-six patients were excluded because they required additional GP ablation. Two hundred and fourteen patients were divided into three groups: PVI with a positive GP response (posGP) to high-frequency stimulation without GP ablation (group I, n = 97), PVI with a negative GP response (negGP) to high-frequency stimulation (group II, n = 79) and PVI with non-pulmonary vein triggers (group III, n = 38). The primary endpoint of the study was the freedom from any atrial tachyarrhythmias after 12 months of follow-up confirmed by 24-hour Holter monitoring. The secondary endpoints included the frequency of detecting dormant pulmonary vein conduction, non-pulmonary vein triggers, negative GP response to high-frequency stimulation after catheter PVI. The patients were followed 3, 6, 9, 12 months after the ablation procedure.

Results. At the end of the follow-up 57 (72.2%) patients in the PVI + negGP group (group II), 58 (59.8%) patients in the PVI + posGP group (group I) and 20 (52.6%) patients in the PVI + NPT (group III) were free from any atrial tachyarrhythmia ($p=0.07$; log-rank test). A statistical significance in the efficacy was observed when group II was compared with group III (72.2% and 52.6%, $p = 0.028$, log-rank test). In the course of primary ablation following PVI, when performing drug testing, dormant atriovenose conduction sites were observed in 105 (33.8%) patients, while non-pulmonary vein triggers (n = 79) were recorded in 38 (12.2%) patients. The frequency of negative GP responses to high-frequency stimulation after PVI accounted for 28.3%.

Conclusion. Pulmonary vein isolation confirmed by drug testing, without a response of GP to high-frequency stimulation tends to provide higher efficacy in maintaining the sinus rhythm as compared with PVI and a positive GP response to high-frequency stimulation, but without a statistical significance, whereas non-pulmonary vein triggers after PVI are associated with lower efficacy in the long-term follow-up.

Keywords: atrial fibrillation; dormant conduction; high frequency stimulation; non-pulmonary vein triggers; radiofrequency ablation

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, D.I. Bashta, V.N. Kolesnikov

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

Drafting the article: Yu.S. Krivosheev, A.A. Simonyan

Critical revision of the article: V.N. Kolesnikov, K.V. Modnikov, T.A. Myznikova

Final approval of the version to be published: Yu.S. Krivosheev, D.I. Bashta, A.A. Simonyan, N.A. Tihonova, K.V. Modnikov, 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>

N.A. Tihonova, <https://orcid.org/0000-0002-2535-1363>

K.V. Modnikov, <https://orcid.org/0000-0002-1988-9060>

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., Tihonova N.A., Modnikov K.V., Myznikova T.A., Mishodzheva Z.A., Kolesnikov V.N. Catheter pulmonary vein isolation with drug testing of dormant conduction and detection of non-pulmonary vein triggers and high frequency stimulation of left atrial ganglionated plexi in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2018;22(3):39-48. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-3-39-48>