

ФЕДЕРАЛЬНОЕ КАЗЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ГОСПИТАЛЬ ИМЕНИ П.В. МАНДРЫКА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Емельяненко Михаил Владимирович

**Прогнозирование фибрилляции предсердий у пациентов с типичным
трепетанием предсердий после радиочастотной аблации
кавотрикуспидального истмуса**

14.01.05 - Кардиология

14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Овчинников Юрий Викторович

доктор медицинских наук

Стеклов Владимир Иванович

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Современные представления о факторах риска фибрилляции предсердий в общей популяции	11
1.2. Современный взгляд на факторы риска фибрилляции предсердий в группе пациентов, оперированных по поводу типичного трепетания предсердий	14
1.3. Современные представления об эффективности профилактической аблации устьев легочных вен у пациентов с типичным трепетанием предсердий	25
1.4. Современные представления о роли провокационного интраоперационного теста в прогнозировании фибрилляции предсердий	26
1.5. Анализ современных математических моделей прогнозирования фибрилляции предсердий	30
1.5.1. Современные представления о математических моделях прогнозирования фибрилляции предсердий в общей популяции.....	30
1.5.2. Современные представления о математических моделях прогнозирования фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий.....	33
Заключение по главе 1	34
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Характеристика обследованных	35
2.2. Методы исследования.....	40
2.2.1. Общеклинические методы исследования	40
2.2.2. Методика операции радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка.....	44
2.2.3. Модифицированный интраоперационный электрофизиологический провокационный тест.....	48
2.2.4. Статистические методы исследования.....	49
2.2.5. Схематический дизайн исследования	52
Глава 3. ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ПОСТАБЛАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ..	54
3.1. Качественные признаки, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляцией предсердий. Результаты анализа таблиц сопряженности	54
3.1.1. Общеклинические качественные признаки, ассоциированные с постаблационной фибрилляцией предсердий	54
3.1.2. Инструментальные качественные признаки, ассоциированные с постаблационной фибрилляцией предсердий	57
3.1.3. Электрофизиологические качественные признаки, ассоциированные с постаблационной фибрилляцией предсердий	58
3.2. Количественные признаки, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляцией предсердий	60
3.2.1. Проверка нормальности распределения количественных признаков в сравниваемых группах	60
3.2.2. Общеклинические количественные признаки, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляции предсердий	62

3.2.3. Инструментальные количественные признаки, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляцией предсердий	63
3.2.4. Электрофизиологические количественные признаки, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляцией предсердий	65
3.2.5. Корреляционный анализ количественных признаков	66

Глава 4. РАЗРАБОТКА И СОПОСТАВЛЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ НА ОСНОВАНИИ ФАКТОРОВ РИСКА ПОСТАБЛАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

4.1. Прогностическая модель дооперационного этапа	69
4.2. Прогностическая модель интраоперационного этапа	76
4.2.1. Прогностическая модель с использованием только ЭФП-теста.....	80
4.3. Прогностическая модель послеоперационного этапа	82
Заключение по главе 4	84

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....

5.1. Факторы, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляцией предсердий	86
5.2. ЭФП-тест как мощный прогностический фактор постаблационной фибрилляци предсердий	98

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) широко распространена среди населения [26; 42], особенно у лиц старшей возрастной категории [16]. По данным зарубежных исследований, ее частота в популяции взрослых людей колеблется в пределах от 2% до 4% [73; 25]. Распространённость ФП в общей популяции России колеблется от 1% до 2% [13] и растет с возрастом, достигая 9% среди людей старше 80 лет в России и превышая 17% в США в той же возрастной группе [3]. Эта аритмия часто осложняется развитием тромбоэмболии головного мозга и эмболий других локализаций [107], нередко приводящих к инвалидизации, и таким образом, к большой социально-экономической нагрузке на бюджеты развитых стран [82; 3]. До настоящего времени отсутствует единый признанный медицинским сообществом унифицированный протокол лечения ФП с помощью радиочастотной катетерной абляции (РЧА), позволяющий добиться максимальной эффективности.

Одним из эффективных способов снижения жизнеугрожающих осложнений ФП является ее ранняя диагностика и профилактика. Оптимальный способ, позволяющий врачу и пациенту оценить риск возникновения ФП – это изучение факторов риска данной аритмии. В общей популяции нередко выявляются пациенты, живущие с ФП, не испытывая при этом каких-либо симптомов и даже не подозревая о наличии у них аритмии, пока они не столкнутся с ее инвалидизирующими осложнениями [86]. Факторы риска ФП в общей популяции хорошо изучены: пожилой возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, инфаркт миокарда, гипертрофия миокарда левого желудочка [26; 30; 148]. В последнюю декаду продемонстрирована роль новых факторов риска развития ФП: избыточный прием алкоголя [64], повышение пульсового АД [102], низкая физическая активность [79], ожирение [14], синдром обструктивного апноэ сна [65], наследственная предрасположенность к ФП [21]. Роль факторов риска развития ФП у больных с трепетанием предсердий изучена недостаточно. Группе пациентов с типичным трепетанием предсердий (ТТП), в особенности, которым выполняется операция радиочастотной катетерной абляции

(РЧА) кавотрикуспидального истмуса (КТИ), уделяется недостаточное внимание в вопросе наличия или возможности возникновения у них второй аритмии – ФП. В то же время известно, что ФП и ТТП являются родственными аритмиями, зачастую сосуществующими вместе [143; 69]. Учитывая, что изолированное ТТП в общей популяции в отличие от ФП встречается гораздо реже – 0,037% [15], то всегда, когда мы видим пациента с ТТП, мы обязаны подозревать наличие у него еще и ФП. Результаты многочисленных исследований доказали, что после операции РЧА КТИ у значительной части пациентов будет возникать ФП (постаблационная ФП) [120; 56; 76; 40; 118; 89; 115]. Однако проблема раннего выявления постаблационной ФП у такой группы пациентов еще далека от своего полного разрешения [120; 56; 27; 31]. И хотя многие факторы риска у такой категории пациентов изучены, в настоящее время не существует оптимального и общепринятого метода прогнозирования постаблационной ФП, который основывался бы на комплексном многофакторном подходе. Выделение категории пациентов, имеющих большую вероятность развития ФП после РЧА по поводу ТТП, позволила бы врачу принять решение о необходимости лечебных мероприятий на ранних стадиях заболевания.

Таким образом, актуальность изучаемой проблемы определяется высоким уровнем заболеваемости, возможным развитием тяжелых осложнений ФП у пациентов, подвергшихся операции РЧА КТИ, снижением качества жизни и отсутствием до настоящего времени у такой группы пациентов высокоинформативной методики прогнозирования риска развития ФП.

Степень разработанности темы

С риском развития послеоперационной ФП в группе пациентов, подвергающихся РЧА КТИ, ассоциировано множество факторов: клинические, анамнестические и электрофизиологические. Большинство исследований, отражающих данный вопрос, опираются на отдельно взятые факторы риска, приводя один или несколько предикторов в качестве статистически значимых ассоциаций [120; 56; 25; 31]. Подобный подход к прогнозированию ФП, на наш взгляд, является неполноценным, так как ФП – это многофакторное заболевание, требующее оценки не только отдельного фактора риска, но и взаимосвязей множества изучаемых

факторов между собой. Оценка одного или нескольких отдельно взятых факторов риска возникновения послеоперационной ФП не может обеспечить высокой прогностической точности. К тому же результаты работ о прогностической ценности факторов риска послеоперационной ФП противоречивы [56; 27; 31]. С целью прогнозирования ФП после РЧА КТИ некоторыми авторами предпринимались попытки экстраполяции на такую группу пациентов математической модели, разработанную для оценки риска ФП в общей популяции. Однако выводы этих исследований совершенно противоречат друг другу [39; 66].

Таким образом, указанные нерешенные проблемы в исследуемой теме послужили мотивом для разработки в рамках данной работы методики, позволяющей лечащему врачу и электрофизиологу с высокой долей вероятности определить риск развития послеоперационной ФП у пациентов с ТТП, подвергающихся РЧА КТИ. Потребность восполнения указанных выше пробелов определила круг задач данного исследования.

Цель исследования – разработать метод прогнозирования фибрилляции предсердий у пациентов подвергающихся РЧА КТИ, на дооперационном и интраоперационном этапах ведения больного.

Задачи исследования

1. Выявить основные факторы риска развития постаблационной ФП в дооперационном периоде у пациентов, которым планируется проведение РЧА КТИ.
2. Выявить основные факторы риска развития постаблационной ФП у пациентов с ТТП после выполненной РЧА КТИ.
3. Усовершенствовать интраоперационный электрофизиологический тест провокации ФП у пациентов непосредственно после проведенной операции РЧА КТИ и определить его диагностическую ценность.
4. Разработать математическую модель, позволяющую на дооперационном этапе прогнозировать риск развития ФП у пациентов перед РЧА КТИ.
5. Разработать математическую модель, позволяющую на интраоперационном этапе прогнозировать риск развития постаблационной ФП у пациентов, подвергающихся РЧА КТИ.

Научная новизна исследования

1. Впервые модифицирован электрофизиологический провокационный тест для прогнозирования постаблационной ФП.

2. Впервые выявлены анамнестические, клинические и инструментальные признаки, ассоциированные с постаблационной ФП (тяжесть симптомов ТТП; синкопе в клинической картине ТТП; необходимость применения ступенчатой методики купирования пароксизма ТТП; положительный эффект медикаментозной кардиоверсии пароксизма ТТП; прием б-блокаторов при лечении ТТП; анамнез ФП до РЧА КТИ; анамнез ФП до РЧА с ведущей аритмией ФП; симптомы аритмии после РЧА КТИ).

3. Впервые выявлена значимая связь возникновения постаблационной ФП с приемом б-блокаторов при лечении ТТП.

4. Впервые разработана методика дооперационного прогнозирования ФП у пациентов, которым планируется проведение операции РЧА КТИ, позволяющая прогнозировать развитие постаблационной ФП с вероятностью 92%.

5. Впервые разработана методика интраоперационного прогнозирования ФП у пациентов, подвергающихся операции РЧА КТИ, позволяющая выявлять постаблационную ФП у таких пациентов с вероятностью до 94%.

6. Впервые предложен термин «постаблационная фибрилляция предсердий».

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Математическая модель дооперационного прогнозирования постаблационной ФП позволит врачу получить информацию для обоснованного решения о применении в процессе операции РЧА КТИ специального электрофизиологического теста для повышения точности прогноза развития ФП.

2. Математическая модель интраоперационного этапа даст врачу объективную информацию для принятия решения о необходимости проведения пациенту с ТТП дополнительной операции – РЧА ФП.

3. Терапия бета-адреноблокаторами при лечении ТТП на дооперационном этапе ассоциирована со снижением риска развития ФП после проведенной РЧА КТИ.

4. Модифицированный интраоперационный электрофизиологический тест позволяет улучшать прогноз выявления пациентов группы высокого риска по-стаблационной ФП после РЧА КТИ.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой когортное исследование с использованием общенаучного и математического методов исследования. Решение поставленных задач реализовано на основании комплексного клинико-инструментального обследования и лечения больных с ТТП с последующим проведением статистического анализа оцениваемых количественных и качественных переменных. На основании критериев включения и исключения пациентов в исследование была определена выборка испытуемых. Всем 209 пациентам, включенным в исследование, выполнялась операция РЧА КТИ по общепринятой методике с дополнительным проведением разработанного (модифицированного) интраоперационного электрофизиологического теста – состоявшего из протокола сверхчастой стимуляции правого предсердия. Проведена оценка результатов дооперационного, интраоперационного и послеоперационного наблюдения за больными с ТТП. Послеоперационное наблюдение за пациентами проводилось в период до 4 лет. Решение поставленных задач реализовано на основании комплексного клинико-инструментального обследования и лечения больных с ТТП с последующим проведением статистического анализа оцениваемых количественных и качественных переменных.

Методы, применявшиеся в исследовании: общеклинические методы исследования; инструментальные методы (поверхностная электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), эндокардиальное электрофизиологическое исследование (эндо-ЭФИ), эхокардиография (ЭХО-КГ). Лечебное воздействие проводилось методом РЧА КТИ с включением в ход операции разработанного электрофизиологического теста (ЭФТ) с применением протокола сверхчастой стимуляции правого предсердия с целью оценки возможности провокации пароксизма ФП. Статистический анализ данных выполнен с помощью программных пакетов для статистического анализа «SAS 9.4» (SAS Institute, США) и «STATISTICA 10»

(StatSof, США). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения этой величины принималась нулевая гипотеза. Статистический анализ матрицы исходных данных включал в себя: анализ таблиц сопряженности признаков с помощью критерия Пирсона Хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия с оценкой интенсивности связи признаков по критерию V-Крамера; проверку нормальности распределения количественных признаков в сравниваемых группах с целью обоснования применения параметрических или непараметрических статистических методов; сравнительный анализ групповых средних; корреляционный анализ количественных признаков; кластерный анализ по качественным и количественным признакам; построение уравнений логистической регрессии (прогностические модели) со сравнительной оценкой качества моделей с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Разработанная математическая модель дооперационного этапа лечения пациентов с ТТП позволяет прогнозировать развитие постаблационной ФП перед РЧА КТИ.

2. Разработанная математическая модель для интраоперационного этапа лечения пациентов с ТТП позволяют с высокой долей вероятности прогнозировать развитие постаблационной ФП непосредственно после выполненной РЧА КТИ.

3. Предложенный протокол модифицированного интраоперационного электрофизиологического теста увеличивает выявляемость послеоперационной ФП у пациентов, подвергающихся РЧА КТИ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах, графиках и рисунках. Подготовка, статистиче-

ский анализ и интерпретация полученных результатов проведена с использованием современных методов статистического анализа.

Материалы, основные положения и выводы диссертации доложены:

1) на международной научно-практической конференции по военной медицине (Санкт-Петербург, 2013); 2) на VI Всероссийском съезде аритмологов (Новосибирск, 2015); 3) на XIII Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим–2018» (Санкт-Петербург, 2018); 4) на всеармейском сборе главных специалистов терапевтического профиля Вооруженных сил, посвященного 50-летию кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМедА им. С.М. Кирова (Москва, 2018); 5) на VI научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней» (Москва, 2019); 6) на IV Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» (Нижний Новгород, 2020); 7) на межкафедральном заседании кафедр терапии неотложных состояний Филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России и кафедры хирургии неотложных состояний Филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России» (8 декабря 2020 г.).

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, 6 из которых напечатаны в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Реализация результатов исследования

Полученные результаты исследования используются в практической работе отделения рентгенохирургических методов и лечения сложных нарушений ритма сердца ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П. В. Мандрыка» Минобороны России, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М. П. Кончаловского ДЗМ» (г. Зеленоград), Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко, в преподавательской деятельности на кафедре терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им С. М. Кирова (г. Москва).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о факторах риска фибрилляции предсердий в общей популяции

Множество людей, живущих с фибрилляцией предсердий, не испытывают каких-либо симптомов и даже не подозревают о наличии у них аритмии [86], пока не столкнутся с ее осложнениями, которые зачастую приводят к тяжелой инвалидизации. Изучение факторов риска ФП с целью последующего влияния на них является основополагающей задачей профилактики данного аритмического синдрома.

Данная проблема освещена во множестве медицинских научных исследований и работ. Большая их часть относится к зарубежным изданиям, гораздо меньше этот вопрос отражен в отечественной медицинской литературе. К примеру, большую когорту пациентов из Фремингемского Исследования Сердца численностью 4764 человек обследовал совместный американско-немецкий коллектив авторов (Schnabel R. et al., 2009), опубликовав свою работу в «The Lancet» в 2009 году [129]. Из общего числа обследованных пациентов авторы выделили 457 пациентов с десятилетним анамнезом ФП, у которых были определены достоверно значимые факторы риска ее возникновения. Ими явились: возраст, пол, грубый аускультативный шум сердца, сердечная недостаточность, повышенные цифры систолического артериального давления, наличие гипертонической болезни, индекс массы тела и удлинение интервала PQ на поверхностной ЭКГ. При этом исследованные авторами эхокардиографические признаки (диаметр левого предсердия, размер межжелудочковой перегородки и ФВ ЛЖ) не были достоверно значимо ассоциированы с риском ФП, что не вполне коррелирует с современными представлениями об эхокардиографических предикторах ФП с одной стороны, где размер ЛП имеет мощное прогностическое значение [56; 27; 89], но вполне укладывается в гипотезу, высказанную М. С. Кушаковским, не без оснований утверждавшего, что «к пароксизмальным формам ФП не приложимо представление об обязательном увеличении предсердий как условии, предрасполагающем к приступам аритмии» (цит. по Кушаковскому М. С., 1999) [4]. Таким образом, работа

Schnabel R. B. (2009), выполненная на большой выборке пациентов, отчетливо продемонстрировала значимые клиничко-инструментальные факторы риска ФП, а сделанные выводы авторов можно применить к популяции в целом. В других исследованиях был показан вклад электрофизиологических факторов риска ФП (в частности: эффективный рефрактерный период предсердий, индуцируемость ФП), которые предрасполагают к развитию ФП [7; 120; 76; 125; 80]

За последние два десятилетия были предприняты серьезные усилия для снижения патологического воздействия на популяцию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, например, с помощью терапии статинами, контроля гипертонии и попыток снижения распространенности курения. В ряде случаев это дает положительный эффект. Но, несмотря на снижение риска возникновения атеросклероза и ишемической болезни сердца, частота ФП продолжает увеличиваться [138; 67; 26; 42]. Возможно, контроль традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний не может уменьшить ФП в аналогичной степени [84]. Планируемый неуклонный рост частоты встречаемости ФП [138; 67] мотивирует клиницистов к изучению новых факторов риска, ассоциированных с ФП. Как показали исследования различных авторов (Ducharme A., 2006; Olsson L., 2006; Shotan A., 2010; Tsang T., 2002) артериальная гипертензия и застойная сердечная недостаточность, включая сердечную недостаточность с нарушенной или сохраненной систолической функцией левого желудочка [135; 54; 113; 140], а также инфаркт миокарда, клапанные пороки сердца и сахарный диабет, способствуют развитию ФП [26]. Эти предикторы хорошо изучены и являются устоявшимися факторами риска, статистически значимо ассоциированными с возникновением ФП. Исследования Kirchhof P. и Cosio F. показали, что влияние на эти факторы может снизить риск развития ФП [85; 46]. С другой стороны, появляются новые факторы риска ФП [123], такие как мозговой натрийуретический пептид [117], С-реактивный белок [130], омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты [149], ежедневный уровень физической активности [59], хроническая почечная недостаточность [17], перикардальный жир [23], вес при рождении [43], генетический фактор [90], этнические различия [96]. Им уделяется меньшее внимание,

но, несомненно, многие из них могли бы обеспечить дополнительные рычаги для снижения частоты возникновения ФП, ставшей в последние десять лет новой эпидемией. В 2012 году Kirchhof P. с соавторами опубликовали отчет по итогам работы очередной конференции Европейской ассоциации по изучению сердечного ритма (EHRA), специально посвященной факторам риска ФП [84]. В своем докладе авторы (Kirchhof P. et al., 2012) структурировали все вышеописанные факторы риска ФП, предложив группировать их следующим образом.

Во-первых, это общепризнанные факторы риска, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца, сердечная недостаточность, сахарный диабет, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, включая инфаркт миокарда.

Во вторую группу вошли генетически ассоциированные факторы риска ФП: семейный анамнез, восприимчивые к ФП локусы, определенные по результатам геномных исследований.

Третью группу факторов риска составили менее изученные факторы риска и маркеры ФП: ожирение и индекс массы тела, уровни систолического и диастолического АД, вес, синдром апное сна, субклинический гипертиреоз, чрезмерное употребление алкоголя, хроническая почечная недостаточность, уровень физической активности, хроническая обструктивная болезнь легких, курение, употребление кофе, интервал PQ, патологический аускультативный шум сердца, предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид, С-реактивный белок, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли.

К четвертой группе относятся, так называемые, новые и менее изученные факторы риска или маркеры ФП: вес при рождении, тропонин Т, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий без клинических проявлений и психологические детерминанты [84].

Как видно из приведенных исследований – спектр факторов риска достаточно объемный, но вместе с тем структурирован. Большинство предикторов хорошо изучены и являются модифицируемыми, что может способствовать снижению риска возникновения ФП в общей популяции. Вместе с тем, существует очевид-

ная потребность в продолжении исследований влияния как уже известных классических, так и «новых» факторов риска и маркеров развития ФП, что обусловлено продолжающимся неуклонным ростом распространенности ФП в общей популяции [138; 67; 26; 42].

1.2. Современный взгляд на факторы риска фибрилляции предсердий в группе пациентов, оперированных по поводу типичного трепетания предсердий

В клинической практике типичное трепетание предсердий (ТТП) зачастую сосуществует с ФП [69; 93; 144; 45; 100; 143]. В своем обширном исследовании Granada J. выявил, что у подавляющего большинства пациентов (58%) с трепетанием предсердий была выявлена еще и ФП [106]. Электрофизиологические механизмы сосуществования ФП и ТП давно были описаны различными авторами [109; 74; 124]. По данным работ Waldo A. [143; 133] эта ассоциация двух аритмий обычно обусловлена аналогичным аритмогенным субстратом в предсердиях. Теория Waldo A. заключается в том, что типичное ТП почти всегда инициируется короткими вспышками вариативности длины цикла самой фибрилляции предсердий [143; 106]. Проведя экспериментальные исследования на собаках Waldo A. (1991) показал, что типичное ТП возникает преимущественно после кратковременных эпизодов ФП [133]. В экспериментах трансформация ФП в типичное ТП возникала при наличии функциональной линии блокады импульса в свободной стенке правого предсердия между двумя полыми венами вдоль терминальной кристы [114; 98]. Длина и расположение этой линии блока с наличием зоны замедленного проведения в правом предсердии являлись ключевыми аспектами трансформации ФП в устойчивый пароксизм типичного ТП. Аналогичную ситуацию автор выявил у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце [114], и у пациентов, которым пароксизм типичного ТП был индуцирован в электрофизиологической лаборатории [145].

В связи с четко определенным анатомическим субстратом ТТП и неубедительной эффективностью его фармакологического противоаритмического лечения – радиочастотная катетерная абляция кавотрикуспидального истмуса явилась золотым стандартом лечебного воздействия на данную аритмию. В своем метаанализе 158

исследований за 20-летний период (1988–2008 гг.) Perez F. сделал вывод, что РЧА КТИ эффективна в долгосрочной перспективе для 91% пациентов с типичным трепетанием предсердий – в случае, если был достигнут двунаправленный блок в кавотрикуспидальном истмусе [119]. В случае же, если двунаправленной блокады достичь не удалось, то эффективность составила всего 76% [119]. В современной интервенционной аритмологической практике двунаправленная блокада проведения импульса в кавотрикуспидальном истмусе считается обязательным критерием эффективности для успешной аблации ТТП. Несмотря на высокую эффективность интервенционного лечения данной аритмии, долгосрочная свобода от наджелудочковых аритмий после РЧА КТИ с большой долей вероятности может быть скомпрометирована появлением ФП в послеоперационном периоде. Это, на наш взгляд, является актуальной проблемой современной кардиологии.

Результаты многочисленных исследований доказали, что в послеоперационном периоде у значительной части пациентов после успешно проведенной аблации КТИ будет возникать ФП [120; 56; 76; 40; 118; 89; 115]. В связи с этим, фибрилляцию предсердий, возникшую после операции РЧА КТИ, терминологически мы определили, как «*постаблационную фибрилляцию предсердий*». Проблема постаблационной ФП закономерно поднимает вопрос факторов риска, способствующих ее возникновению у пациентов с типичным трепетанием предсердий и, что еще более важно – вопрос заблаговременного прогнозирования данного состояния. По нашему мнению, детальное исследование факторов риска развития ФП в послеоперационном периоде у пациентов с ТТП, подвергшихся операции РЧА КТИ с акцентом именно на прогнозирование постаблационной ФП, не было проведено в достаточной мере.

Первые исследования, посвященные постаблационной ФП у пациентов, перенесших операцию РЧА КТИ, относятся к началу 90-х годов прошлого столетия [128; 61; 45]. Это работы Saoudi N. (1990), Feld G. (1992), Cosio F. (1993), Fisher B. (1994). Исследование Saoudi N. и соавторов (1990) включало 8 пациентов с типичным ТП, которым была выполнена своеобразная операция по устранению трепетания с помощью нанесения одного или двух шоковых импульсов на задне-

септальную область правого предсердия, которую сегодня мы могли бы назвать «точечная» РЧА КТИ. В период 15-месячного послеоперационного наблюдения авторы выявили возникновение ФП у 37% испытуемых [128]. Интересным представляется факт проведения пациентам контрольного эндокардиального электрофизиологического исследования (эндо-ЭФИ) по истечении 3 месяцев после операции с целью индукции типичного ТП или ФП. Таким образом, авторы оценивали возникновение ФП не только с помощью анализа ЭКГ, холтеровского мониторинга, но еще и с помощью эндо-ЭФИ. Несомненная малочисленность исследуемой выборки, отсутствие данных о факторах риска постаблационной ФП относятся к недостаткам исследования, зато детальная объективизация послеоперационного наблюдения является положительным отличительным признаком данной работы. Исследование Feld G. (1992) не ставило перед собою задачи выявления постаблационной ФП, однако все же мы находим упоминание о факте наличия послеоперационной ФП у одного из 12 обследованных пациентов [61]. В другом малочисленном исследовании Cosio F. (1993), в которое вошло 9 пациентов с типичным ТП, возникновение постаблационной ФП отмечено у 22% обследованных [45]. В другой работе Fisher V. и соавторы (1995) обследовали 80 пациентов, подвергшихся операции РЧА КТИ, период послеоперационного наблюдения в их исследовании составил 20 месяцев. Возникновение постаблационной ФП авторы описали у 5% пациентов [45]. Таким образом, в вышеперечисленных исследованиях мы видим описание послеоперационной ФП. Диапазон выявления постаблационной ФП в представленных нами работах составил от 5% до 37%. Очевидным недостатком приведенных исследований является не столько их относительная малочисленность, сколько полное отсутствие описания маркеров, predisposing к возникновению постаблационной ФП.

Этих недостатков постарался избежать в своем исследовании коллектив авторов из Канады (Philippon F. et al., 1995) [120]. Авторы одними из первых стали детально оценивать параметры, ассоциированные с возникновением постаблационной ФП. Несмотря на небольшую выборку из 59 пациентов, они структурировали факторы риска по группам, оценивая клинические, инструментальные и

электрофизиологические характеристики пациентов. По их данным постаблационная ФП возникла в 26% случаев, что сопоставимо с результатами работ, отраженных нами выше. Ассоциированными с постаблационной ФП признаками по результатам их работы явились: структурное заболевание сердца, история ФП до аблации, индуцируемость ФП при провокационном тесте, применение комбинированной и зачастую неэффективной антиаритмической терапии. Но основной вывод, который сделали авторы [120] состоит в том, что интраоперационно индуцируемый (по результатам контрольного эндо-ЭФИ) устойчивый пароксизм ФП является единственным предиктором развития постаблационной ФП. В более ранних исследованиях о связи провокационного индукционного теста с послеоперационным рецидивированием ФП у такой группы пациентов не упоминалось. Помимо этого, начиная с работы Philippon F. (1995), начинает прослеживаться структуризация исследуемых у пациентов признаков по клиническим, инструментальным и электрофизиологическим группам факторов риска постаблационной ФП, что делает исследование данного автора своеобразным образцом объективизации признаков у пациентов, подвергающихся операции РЧА КТИ. К недостаткам исследования можно отнести малочисленность выборки и относительно непродолжительное время послеоперационного наблюдения, составившее по данным Philippon F. (1995) 13 месяцев [120].

С течением времени и со все более широким распространением методики РЧА при лечении сердечных тахиаритмий прогрессировало и качество исследований, направленных на изучение постаблационной ФП у пациентов с ТГП. Выборки становились объемнее, количество изучаемых потенциальных факторов риска ФП увеличивалось. Так, в 2002 году Da Costa A. с коллективом авторов опубликовали работу по выборке пациентов из 96 человек, подвергшихся операции РЧА КТИ [48]. По их данным постаблационная ФП возникла в 17% случаев в период 12-месячного послеоперационного наблюдения. Стоит отметить, что авторы так же, как и Phillippon F. (1995) структурировали предполагаемые предикторы постаблационной ФП на три группы: клинические, инструментальные и электрофизиологические. Всего они исследовали 27 переменных (возраст; пол; характер те-

чения типичного ТП – постоянный или персистирующий варианты); длительность симптомов ТП; анамнез ФП до РЧА; наличие или отсутствие структурных заболеваний сердца; ФВ ЛЖ; размер ЛП; анатомия КТИ; анатомия септального истмуса; СДЛА; площадь правого предсердия; площадь ЛП; наличие «истмус-блока»; количество радиочастотных аппликаций во время операции РЧА; принимаемая антиаритмическая терапия; конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ); конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ); конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ); конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ); скорость А-волны; скорость Е-волны; соотношение пиков Е/А, время изоволюмического расслабления, замедление Е-волны; степень митральной регургитации; длина цикла ТП). Основным выводом авторов явилось утверждение, что митральная регургитация это мощный прогностический фактор раннего развития постаблационной ФП. Единственными электрофизиологическими параметрами, включенными в исследование Da Costa, явились длина цикла типичного ТП и количество РЧ-аппликаций в период операции РЧА КТИ.

Отличительной особенностью проспективного многоцентрового исследования итальянских авторов (Bertaglia E., 2004) стало не только достаточно объемная когорта испытуемых численностью 383 пациента, но и длительный период послеоперационного наблюдения, составивший до 4 лет []. Авторы оценили вероятность возникновения постаблационной ФП в группе пациентов, подвергшихся операции РЧА КТИ в виде кумулятивной прогрессии, повышающейся с течением времени. По их данным в первые три месяца послеоперационного наблюдения ФП возникла у 22% пациентов, а при длительном 4-летнем наблюдении постаблационная ФП зарегистрирована уже у 63% пациентов. На наш взгляд, это весьма неутешительные результаты, говорящие о значительном риске возникновения ФП у такой группы пациентов. Предикторами такого неблагоприятного исхода по результатам исследования явились – наличие в анамнезе ФП до проведения операции, возраст пациентов менее 65 лет и увеличение линейного размера ЛП больше 5 см. Объемную работу по изучению постаблационной ФП у пациентов, которым

была выполнена операция РЧА КТИ, выполнил американский коллектив авторов (Ellis K., 2007), проанализировавший 363 пациента за пятилетний период с послеоперационным наблюдением до 39 месяцев [56]. Эффективность лечения типичного ТП составила 95%, а частота выявления постаблационной ФП составила 82%, что составило наибольший процент выявления среди всех проанализированных нами работ.

Пожалуй, это самый большой процент выявления постаблационной ФП в такой группе пациентов среди всех проанализированных нами работ по этой теме. Предиктором возникновения послеоперационной ФП по результатам данного исследования был выявлен только увеличенный размер ЛП. Авторы сделали вывод, что операция РЧА КТИ может лишь задержать несомненное возникновение постаблационной ФП, но никак не предотвратить ее развитие. И на основании этого выдвинули гипотезу о необходимости проведения пациентам с типичным ТП еще и дополнительной аблации устьев легочных вен. Эта же гипотеза была выдвинута гораздо ранее канадским врачом Francois Philippon в 1995 году [120], обследовавшего 59 пациентов с типичным ТП, подвергшихся РА КТИ. Работы Philippon F. и Ellis K. осветили важный аспект данной проблематики – вопрос ранней профилактики постаблационной ФП у пациентов с типичным ТП. Все последующие работы и исследования, поддерживают данную гипотезу превентивного проведения РЧА ФП у такой группы пациентов. А начиная с 2011 года в медицинской литературе стали появляться исследования [111; 137; 104], посвященные превентивной аблации ФП у пациентов с ТТП.

Одно из таких исследований [137] по превентивной аблации ФП у пациентов с типичным трепетанием предсердий проведено отечественными учеными в 2014 году на базе Новосибирского НИИПК имени академика Е. Н. Мешалкина.

Интересной представляется совместная работа Mittal S. и Покушалова Е., опубликованная в 2013 году, посвященная методике оценки постаблационной ФП у пациентов, подвергшихся операции РЧА КТИ [103]. Всем пациентам ($n = 20$) после операции РЧА КТИ авторы имплантировали петлевые регистраторы и в течение 382 дней оценивали возникновение ФП. По результатам такого качествен-

ного послеоперационного мониторинга ритма сердца – у половины испытуемых (55%) была выявлена поствабиционная ФП. Важным является факт постоянного объективного послеоперационного наблюдения с помощью, имплантированного под кожу пациента монитора ЭКГ. В данном исследовании у 20% испытуемых, предъявлявших жалобы на приступы тахикардии, по результатам анализа записей имплантированного кардиомонитора не выявлено поствабиционной ФП, а указанные жалобы на «аритмию» явились отражением частой предсердной экстрасистолии. Этот факт указывает на необходимость тщательной и клинически грамотной интерпретации жалоб у такой группы пациентов в послеоперационном периоде. К тому же, необходимость использования имплантируемых кардиомониторов нашла свое отражение в новых рекомендациях европейского общества кардиологов по лечению ФП от 2016 года с классом рекомендаций IIb и уровнем доказанности B [26].

В исследовании иранских врачей, опубликованном в 2013 году (Naghjoo M., 2013), обследовавших 84 пациентов с типичным ТП, подвергшихся операции РЧА КТИ, клиническими факторами, ассоциированными с возникновением поствабиционной ФП явились: женский пол, наличие ФП до операции, индекс массы тела и увеличение ЛП [72]. Но единственным достоверно значимым предиктором возникновения поствабиционной ФП оказался индекс массы тела.

В 2014 году коллектив французских врачей (Brembilla-Perrot B., 2014) опубликовал работу, выполненную по результатам анализа большой выборки пациентов численностью 1121 человек, которым была выполнена операция РЧА КТИ [31]. Целью исследования было выявление поствабиционной ФП, а также определение факторов риска ее возникновения. Поствабиционная ФП развилась у 23% пациентов при среднем сроке послеоперационного наблюдения до 2,7 лет. Авторы сделали вывод, что ассоциированными с возникновением поствабиционной ФП факторами в группе пациентов с историей ФП до РЧА КТИ являются: анамнез ФП до операции и женский пол, а в группе пациентов без предшествующего анамнеза ФП – прием антиаритмических препаратов I класса до РЧА и прием амиодарона.

В последние пять лет в развитии постаблационной ФП получил значимость такой фактор риска, как межпредсердная блокада высокой степени, характеризующаяся на ЭКГ уширением зубца Р более 120 мс и его бифазной морфологией в нижних стандартных отведения ЭКГ – II, III и aVF [57]. Межпредсердная блокада в сущности – это задержка в проведении импульса по пучку Бахмана, как раз и проявляющаяся на поверхностной ЭКГ увеличением длительности зубца Р > 120 мс. При так называемой прогрессирующей межпредсердной блокаде в нижних стандартных отведениях появляется еще и двухфазная морфология Р-зубца [24]. Появление прогрессирующей межпредсердной блокады на ЭКГ зачастую ассоциируется с предсердными тахиаритмиями. Также было установлено, что эта блокада служит фактором риска ФП [57; 24]. Межпредсердная блокада – это электрокардиографический синдром, отражающий увеличение ЛП, поэтому данный признак всегда рассматривается совместно с увеличенным размером ЛП.

Работа коллектива авторов из Канады и Испании (Enriquez A., 2015) отразила роль вышеупомянутой межпредсердной блокады высокой степени в развитии постаблационной ФП [57]. Обследовав 187 пациентов, подвергшихся операции РЧА КТИ по поводу типичного ТП, авторы сделали вывод, что данная блокада явилась ключевым предиктором высокого риска развития постаблационной ФП. У всех пациентов с межпредсердной блокадой авторы отметили увеличение размеров ЛП.

Значимость этой же блокады проведения импульса между предсердиями отразили в своей недавней работе и японские авторы (Henmi R., 2016), исследовав когорту пациентов численностью 80 человек, подвергшихся операции РЧА КТИ [75]. Межпредсердную блокаду японские авторы назвали временем внутрипредсердного проведения и определили его как временной интервал от Р-волны на поверхностной ЭКГ до дистальной пары диагностического катетера позиционированного в коронарном синусе. Авторы сделали вывод, что достоверно значимым фактором риска постаблационной ФП послужило удлинение времени внутрипредсердного проведения более 120 мс [75]. Оба упомянутых исследования указывают на важность данного предиктора – межпредсердной блокады – в оценке постаблационной ФП.

Нельзя не отметить роль в развитии постаблационной ФП такого современного и широко используемого фактора как шкала риска прогрессирования фибрилляции предсердий «НАТСН» (от англ. *Hypertension* – гипертоническая болезнь, *Age* – возраст ≥ 75 лет, *Transient ischemic attack or Stroke* – транзиторная ишемическая атака или инсульт, *Chronic obstructive pulmonary disease* – ХОБЛ, *Heart failure* – ХСН) [50; 22; 6]. В сущности, данная шкала – это набор предикторов ФП, позволяющий спрогнозировать трансформацию пароксизмальной формы ФП в персистирующую форму [50]. Методика была разработана голландскими авторами (de Vos С. В., 2010) основываясь на результатах собственной математической модели прогнозирования с построением уравнения логистической регрессии и применением методики пошагового исключения предикторов. Шкала НАТСН оценивает риск прогрессирования ФП при наличии у пациентов следующих пяти признаков: артериальная гипертензия – 1 балл, возраст старше 75 лет – 1 балл, инсульт или транзиторная ишемическая атака – 2 балла, ХОБЛ – 1 балл, ХСН – 2 балла. При уровне 3 балла и более риск прогрессирования ФП считается высоким [6]. Данная оценочная шкала широко применяется для оценки «злокачественного» течения ФП у пациентов с пароксизмальной формой ФП. С течением времени резонно встал вопрос, можно ли применить данную оценочную методику к пациентам с типичным ТП, подвергшимся операции РЧА КТИ для прогнозирования у них возникновения постаблационной ФП. Недавно на этот вопрос последовательно и обстоятельно, но совершенно вразрез друг другу, ответили два разных коллектива авторов (Chen К., 2015; Garcia-Seara J., 2016) [39; 66].

Так, авторы из Китая (Chen К. et al.) провели исследование на выборке из 216 пациентов, подвергшихся операции РЧА КТИ в связи с имеющимся типичным ТП [39]. В течение послеоперационного периода наблюдения (в среднем 29 месяцев) проводилась оценка возникновения постаблационной ФП и влияния факторов риска на ее возникновение, включая шкалу НАТСН. Авторами был сделан вывод о достоверной значимости двух таких факторов риска постаблационной ФП, как размер ЛП и шкала НАТСН (при ROC-анализе площадь под кривой

составила 0,743). Соответственно, было сделано заключение о предсказательной ценности шкалы НАТСН.

А вот работа испанских врачей (Garcia-Seara J. et al.) [66], опубликованная ровно через год, совершенно противоречит выводам вышеописанного исследования. Исследовав в два раза больше пациентов ($n = 408$) с типичным ТП, Garcia-Seara J. и соавторы сделали вывод об отсутствии предсказательной ценности шкалы НАТСН, не забыв упомянуть о статистически значимом в их исследовании факторе риска постаблационной ФП – увеличенном размере ЛП. Вероятнее всего, это связано с разными протоколами исследования, возможно также и с разницей в количестве исследуемых пациентов. Следует отметить, что шкала НАТСН была разработана на выборке пациентов без наличия ТП и соответственно, может быть применена лишь к пациентам с пароксизмальной формой ФП.

Интересной представляется работа бразильских авторов (Melo et al., 2009), в которой по результатам обследования когорты пациентов из 52 человек, подвергшихся операции РЧА КТИ по поводу типичного ТП, был сделан вывод о значимости возникновения постаблационной ФП с двумя такими факторами риска, как персистирующий пароксизм ТТП и предшествующий анамнез трепетания предсердий длительностью более 3 лет [100].

По данным испанских врачей (Seara J., 2014), которые провели исследование 408 пациентов, подвергшихся операции РЧА КТИ, такие факторы, как предшествующий анамнез ФП и ХОБЛ, выявлены единственными независимыми переменными прогнозирующими появление ФП у этих больных [132].

В 2016 году П. С. Новиков и соавторы [7] изучили частоту возникновения и факторы риска фибрилляции предсердий после РЧА КТИ в когорте пациентов численностью 28 пациентов, имевших «изолированное» типичное трепетание предсердий. Интересным нам представились данные не столько о частоте возникновения постаблационной ФП (авторы описывают возникновение ФП у 60% пациентов), сколько факторы риска, достоверно связанные с ее возникновением. Основной вывод, сделанный авторами, заключался в том, что продолжительный (более 6 лет) анамнез гипертонической болезни послужил самым значимым из 28

изученных признаков фактором, предрасполагающим к возникновению ФП после операции РЧА КТИ.

В работе Celikyurt U. (2017) с соавторами, посвященной факторам риска постаблационной фибрилляции предсердий, авторы выявили два значимых предиктора послеоперационного развития ФП – это анамнез ФП предшествующий операции РЧА КТИ и индекс массы тела [37]. В группе с изолированным типичным ТП единственным предиктором возникновения ФП в послеоперационном периоде явился увеличенный размер ЛП. Авторы сделали вывод о необходимости проведения пациентам с типичным ТП комбинированной операции РЧА КТИ + РЧА ФП с целью снижения риска возникновения постаблационной ФП

Эта работа послужила толчком к исследованиям, посвященным оценке эффективности превентивной РЧА устьев легочных вен (далее – РЧА ФП) с целью снижения риска возникновения постаблационной ФП [111; 137; 104].

В работе бразильских авторов (Melo et al., 2009) по результатам обследования когорты пациентов из 52 человек, подвергшихся операции РЧА КТИ по поводу ТТП, был сделан вывод о значимости возникновения постаблационной ФП с двумя такими факторами риска, как персистирующий пароксизм типичного ТП и предшествующий анамнез трепетания предсердий длительностью более 3 лет [100].

Таким образом, в приведенных нами работах можно отметить самый разнообразный набор факторов риска постаблационной ФП у пациентов, подвергающихся РЧА КТИ: размер левого предсердия [56], митральная регургитация [48], длительность анамнеза ТТП более трех лет и наличие стойкого пароксизма ТТП [100], и другие факторы (длительность артериальной гипертензии, структурные заболевания сердца, прием многочисленных антиаритмических препаратов, пол, возраст, индекс массы тела, длина цикла трепетания предсердий). Многочисленность и разнообразие факторов риска постаблационной ФП заставляет проводить не только оценку самих предикторов ФП, но и ставит более важную задачу – разработку метода прогнозирования ФП с использованием математического инструмента, включающего комплексный анализ наиболее значимых предикторов. Не-

обходимо, чтобы такой метод с высокой долей вероятности предсказывал бы развитие постаблационной ФП.

1.3. Современные представления об эффективности профилактической абляции устьев легочных вен у пациентов с типичным трепетанием предсердий

С целью снижения риска возникновения постаблационной ФП в 2011 году был дан старт исследованиям, посвященным оценке эффективности превентивной РЧА РЧА ФП у пациентов с типичным трепетанием предсердий.

Коллектив американских врачей (Navarrete A., 2011) одними из первых опубликовал свои данные о результатах такой превентивной операции РЧА ФП у пациентов с изолированным типичным ТП, подвергающихся операции РЧА КТИ [111]. То есть, одновременно с аблацией кавотрикуспидального истмуса у отдельно взятой группы пациентов ($n = 23$) авторы выполняли еще и РЧА ФП. В относительно малочисленной выборке они показали, что превентивная РЧА ФП совместно с РЧА КТИ по отношению к контрольной группе ($n = 25$, только РЧА КТИ) имеет значительные преимущества в предотвращении послеоперационной ФП. В группе пациентов, которым выполнялась только РЧА КТИ, постаблационная ФП возникла у 56% пациентов, а в группе РЧА КТИ + РЧА ФП постаблационная фибрилляция предсердий была выявлена лишь у 13% пациентов.

Спустя три года сотрудники Новосибирского медицинского центра имени академика Е. Н. Мешалкина (Steinberg J. S., Romanov A., 2014) совместно с американскими коллегами опубликовали схожую работу сравнительной оценки долгосрочной заболеваемости постаблационной ФП [137], результаты которой оказались очень близки с данными Navarrete A. (2011). В группе пациентов, которым выполнялась только РЧА КТИ ($n = 25$), постаблационная ФП возникла в 52% случаев, в группе с превентивной аблацией ($n = 25$, РЧА ФП + РЧА КТИ) отмечался значительно меньший процент постаблационной ФП, составивший 12%. Следует отметить, что послеоперационное наблюдение проводилось с помощью имплантированных петлевых кардиомониторов.

В 2015 году совместный американо-итальянский коллектив авторов (Mohanty S., 2015) опубликовал похожую работу, обследовав уже большее количество пациентов, численностью 216 человек с изолированным типичным ТП [104]. Разделив выборку ровно надвое, авторы оценили эффективность профилактической аблации ФП по сравнению со второй группой, где превентивная аблация ФП не проводилась ($n_1 = 108$, РЧА КТИ + ФП; $n_2 = 108$, РЧА КТИ). Следует отметить, что внутрigrupповой анализ проводился с возрастной отсечкой 55 лет. Авторы заключили, что профилактическая РЧА ФП у пациентов с изолированным ТП вызывало заметное снижение возникновения постаблационной ФП у пациентов в возрастной подгруппе более 55 лет, тогда как у более молодых пациентов (менее 55 лет) преимуществ от нее не было. Это обнадеживающие результаты положительного воздействия превентивной РЧА ФП, но применительно к узкой группе пациентов (возраст более 55 лет) и только у пациентов с изолированным типичным ТП.

Немногочисленность работ, посвященных оценке эффективности превентивной РЧА ФП у пациентов с типичным ТП с одной стороны и обнадеживающие результаты этих работ с другой – являются мотивирующими факторами к проведению дальнейших исследований в этой теме.

1.4. Современные представления о роли провокационного интраоперационного теста в прогнозировании фибрилляции предсердий

В большинстве зарубежных и отечественных работ, посвященных оценке постаблационной ФП в группе больных, которым выполнялась РЧА КТИ, не дается детального описания данного теста, не указываются временные параметры стимуляции, не описывается сила наносимого импульса. Во многих работах, описанных нами ранее, вообще не упоминается о провокационном тесте. Одним из первых авторов, указавшего на связь эндокардиального провокационного теста с развитием ФП у пациентов, подвергшихся аблации КТИ, был французский врач Saoudi N. (1990) [128]. Его исследование было немногочисленным, выборка состояла из восьми пациентов. Интересным фактом в данной работе было проведе-

ние контрольного эндо-ЭФИ по истечении 3 месяцев после операции РЧА. Целью проведения эндокардиального провокационного стимуляционного теста была индукция типичного ТП, то есть контроль эффективности самой операции. Пароксизм фибрилляции предсердий, спровоцированный провокационным тестом, был своего рода находкой и не входил в задачи исследования, но данный факт был отражен в работе. К сожалению, в работе отсутствует описание применявшегося протокола стимуляции, однако в следующей своей работе Saoudi N. (1995) уже описал протокол провокационного теста, который он и его соавторы применяли по завершению процедуры аблации [122]. Протокол стимуляции заключался в возрастающей сверхчастой стимуляции с частотой импульсов от 171 до 333 в минуту или же в нанесении программированной стимуляции предсердий с одиночным, двойным и тройным экстрастимулом. В работе нет указания на длительность сверхчастой стимуляции, нет уточнения параметра шага стимуляции, силы тока наносимого импульса.

Коллектив авторов из Канады (Philippon F., 1995), проведя исследование по стабильности ФП после РЧА КТИ у 59 пациентов, сделал вывод, что индуцируемый пароксизм ФП во время эндо-ЭФИ является главным предиктором возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий [120]. Провокационный интраоперационный электрофизиологический тест проводился посредством программируемой и сверхчастой стимуляции предсердий из области устья коронарного синуса, либо из верхней области правого предсердия. Программированная стимуляция предсердий заключалась в нанесении одиночных и двойных экстрастимулов после восьми базовых стимулов с длиной цикла базовой стимуляции 500 мс и постепенным снижением интервала сцепления экстрастимула до достижения рефрактерности предсердий. Сверхчастую предсердную стимуляцию выполняли путем повышения частоты стимуляции до появления соотношения проведения импульса на предсердия 2 : 1 или до достижения частоты стимуляции 333 имп/мин (длина цикла стимуляции 180 мс). В случае возникновения пароксизма ФП на фоне проведения теста, он считался устойчивым при длительности более 30 секунд. К сожалению, из описания теста не понятно, в каких случаях проводи-

лась стимуляция из области коронарного синуса, а в каких – из верхних отделов правого предсердия, и от чего зависел выбор. Не ясно, в каких случаях применялась программируемая, а в каких – сверхчастая стимуляция, применялись оба протокола последовательно или по отдельности. Не описано, каким был шаг понижения интервала сцепления, не отмечено, с какого именно интервала сцепления начиналось это понижение.

Более детальные параметры провокационного теста описаны в совместной работе испано-американских электрофизиологов (Calvo D. и соавторы) в 2012 году [34]. Они довольно подробно описывают протокол сверхчастой стимуляции правого предсердия с целью индукции ФП, вплоть до указания силы тока стимула (10 мА) и длительности наносимого стимула (2 мс), но не уточняют шаг повышения частоты стимуляции. Одно из самых подробных описаний методики провокационного теста дали в своей работе корейские авторы (Nam G.-B. et al., 2012) [110]. Тест проводился с использованием пачек сверхчастой стимуляции по 5 с, при силе тока 10–20 мА из области устья коронарного синуса, с дистальной пары диагностического электрода, установленного в коронарном синусе и из области правого предсердия (в указанном порядке). Стимуляция начиналась с базовой длины цикла 250 мс (240 имп/мин), затем длина цикла уменьшалась с шагом в 10 мс до достижения рефрактерности предсердий или частоты стимуляции 200 мс (300 имп/мин). Индуцируемость определялась как возникновение пароксизма ФП продолжительностью более двух минут [110]. Авторы детально описывают параметры стимуляции вплоть до указания шага увлечения частоты стимуляции (пошаговое снижение длины цикла стимуляции на 10 мс), но, на наш взгляд, диапазон частоты стимуляции был невелик (длина цикла стимуляции в диапазоне от 250 мс до 200 мс).

Одной из самых объемных работ, посвященных роли провокационного теста индукции ФП у пациентов, перенесших абляцию КТИ по поводу типичного трепетания предсердий, является мета-анализ, включающий 10 клинических исследований, проведенный американским коллективом авторов (Romero J. et al, 2017) [125]. Проанализировав в общей сложности 1299 пациентов, был сделан вывод о достоверной значимости интраоперационной индукции ФП как прогности-

ческого фактора в возникновении постаблационной ФП. Следует отметить, что в этих исследования протоколы провокационных тестов отличались друг от друга. В этом же году автор опубликовал результаты собственных исследований, в которой заключил, что двумя мощными прогностическими факторами риска постаблационной ФП являются: интраоперационная индукция ФП и возраст [126].

Интересно, что Joza J. (2014) и соавторы продемонстрировали, что у пациентов без документированной истории ФП, индуцируемость ФП после аблации КТИ значимо ассоциирована с послеоперационным развитием данной аритмии [80]. Напротив, у пациентов с документированным ранее анамнезом ФП, индуцируемость последней не была связана с повышенным риском постаблационной ФП. Кроме того, авторы показали, что сам анамнез ФП был достоверно значимо ассоциирован с будущим развитием ФП [80]. В противовес данному исследованию Hsieh M. и соавторы (Hsieh M. et al., 2002) в своем более раннем исследовании продемонстрировали, что индуцируемость ФП коррелирует с ее послеоперационным развитием без предшествующего анамнеза ФП [76]. Не исключено, что на этот вывод мог повлиять тот факт, что провокационный тест проводился до создания двунаправленной блокады импульса в КТИ.

В отечественной литературе применяемые протоколы стимуляции для индукции ФП описываются крайне редко [8; 9].

В работе П. С. Новикова (2016), упоминавшейся нами ранее и посвященной постаблационной ФП после РЧА КТИ, также можно встретить указание на провокационный интраоперационный тест [7]. К сожалению, авторы не дают описания данной методики как таковой, оговаривая лишь, что индукция ФП оценивалась «... в ходе проведения частой и программной предсердной стимуляции». Авторы не описывают само понятие индуцированного пароксизма, не дают ему определение, отсутствуют его временные рамки, при этом метод интраоперационной индуцируемости ФП в их работе показал отсутствие своего прогностического значения.

В отечественных клинических рекомендациях по фибрилляции и трепетанию предсердий у взрослых 2016 года вопрос провокационного теста ФП после проведенной РЧА КТИ освещен недостаточно. При этом указано, что «не реко-

мендована программная стимуляция предсердий в условиях чреспищеводного или внутрисердечного ЭФИ для подтверждения диагноза ФП в силу низкой чувствительности и специфичности метода в отношении воспроизводимости клинически значимой ФП» [2]. Таким образом, вопрос о применении провокационного теста ФП после проведенной РЧА КТИ является нерешенным, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Интраоперационная индукция ФП после проведенной РЧА КТИ, несомненно, является важнейшим прогностическим признаком послеоперационного возникновения ФП. Приведенные нами исследования доказывают ведущую роль данного электрофизиологического фактора. На наш взгляд, сама методика проведения протокола стимуляции служит своеобразным ключом в оценке постаблационной ФП. Разные авторы описывают совершенно разные протоколы, кто-то не описывает методику вовсе. К примеру, если протокол индукции будет щадящим (как, например, программируемая стимуляция правого предсердия) и неагрессивным с электрофизиологической точки зрения, то вероятность возникновения ФП будет не высокой, что приведет к ложной интерпретации результатов. С другой стороны, если применить агрессивный протокол (сверхчастая стимуляция правого предсердия с частотой 333 имп/мин и более), то и вероятность провокации ФП будет существенно больше. Поэтому делать вывод о роли фактора индуцируемости пароксизма фибрилляции предсердий на фоне проведения провокационного интраоперационного теста, можно только зная его параметры.

1.5. Анализ современных математических моделей прогнозирования фибрилляции предсердий

1.5.1. Современные представления о математических моделях прогнозирования фибрилляции предсердий в общей популяции

Растущее влияние ФП на общественное здоровье требует проведения дополнительных мероприятий по выявлению лиц с высоким риском развития этой аритмии и ее осложнений. Идентификация пациентов с большой вероятностью развития ФП может способствовать применению профилактических вмешательств и про-

грамм скрининга, в то время как схемы стратификации риска у пациентов с ФП помогают врачам и пациентам в принятии решений о лечении. К наиболее эффективным инструментам прогнозирования можно отнести математические модели на основе уравнений логистической регрессии. Отличительным признаком метода является возможность анализа всей совокупности переменных, как качественных, так и количественных с оценкой их влияния на исход. На основе логит-регрессии основано большинство методов прогнозирования риска развития ФП.

Первая модель (Schnabel R. B. et al., 2009), прогнозирующая риск развития ФП в общей популяции, основывалась на результатах Фремингенского Исследования Сердца (FHS) и использовала основные демографические и клинические переменные для прогнозирования десятилетнего риска ФП (возраст, пол, индекс массы тела, АД систолическое, гипертония, интервал PQ, наличие патологического сердечного шума, наличие сердечной недостаточности) [129]. Основой метода являлась логистическая регрессия. Эта математическая модель впоследствии была подтверждена на четырех разных когортах пациентов с аналогичным принципом логистической регрессии: AGES (2010), CHS (2010), ARIC (2011) и MESA (2016) [131; 38; 19] с различием в исследованиях по расовой принадлежности. К примеру, в отличие от шкалы риска во Фремингенском Исследовании (FHS), модель ARIC применялась на когорте из двух рас, включая белых и афроамериканцев [38]. Еще в 2009 году Alonso A. доказал более низкий риск развития ФП у афроамериканцев по сравнению с белыми [18], исследования Dewland T. (2013) подтвердили данное утверждение [52]. Такая же модель применялась в исследовании риска развития ФП отдельно у женщин (WHS, The Women's Health Study, Everett B. M., 2013), где исследовалась когорта преимущественно белых, здоровых женщин. Модель имела хорошую прогностическую ценность (C-статистика 0,72), но не была подтверждена в остальной популяции, в связи с чем ее применимость к лицам мужского пола неизвестна.

В дальнейшем (Alonso A., 2013) была разработана еще одна математическая модель (CHARGE-AF) с оценкой пятилетнего риска возникновения ФП, применявшаяся в различных когортах пациентов [20] и показавшая свою хорошую про-

гностическую ценность, но математический инструмент оставался неизменным – это уравнение логистической регрессии в основе метода.

Malik S. и соавторы (2011), проанализировав 953 больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, выявили четыре значимо ассоциированных с ФП признака. На основе этого они разработали систему риска развития ФП – шкалу LADS (**L**eft atrial diameter – диаметр левого предсердия (0–2 балла), **A**ge – возраст (0–2 балла), **D**iagnosis of stroke – наличие инсульта (0-1 балла) и **S**moking status currently – статус курения в настоящее время (0–1 балла) [94]. При наличии четырех баллов и более отмечалась достоверная связь с высоким риском развития ФП (чувствительность метода составила 85,5%, а специфичность – 53,1%)

По аналогичному принципу, основываясь на уравнении логистической регрессии, бразильские авторы (De Figueiredo M. M., 2014) разработали свою оригинальную математическую модель прогнозирования ФП у больного с острым ишемическим инсультом [49]. В итоговое регрессионное уравнение вошло три предиктора, включая возраст, шкалу оценки здоровья национального института (как отдельный предиктор) и размер ЛП. Площадь под кривой при ROC-анализе математической модели составила 0,79.

Наконец, в некоторых исследованиях было высказано предположение о том, что известные всем оценочные шкалы риска, используемые для прогнозирования инсульта у пациентов с ФП, такие как CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, могут также применяться в предсказании ФП [150; 60]. На самом деле большинство переменных, включенных в эти оценочные шкалы (возраст, диабет, гипертония, сердечная недостаточность, сосудистые заболевания), являются классическими факторами риска для ФП. Однако оценочные шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc проявили себя хуже, чем прогностические модели, специально разработанные для ФП [19].

Для прогнозирования постаблационной ФП у пациентов, перенесших операцию РЧА ФП, также разработано большое количество математических моделей [88; 147; 35; 108]. Каждая из этих прогностических моделей повторяет основные предикторы стратификации рисков постаблационной ФП именно после РЧА по поводу ФП: пол, возраст, блокада ножки пучка Гиса, размер ЛП, клиническая

форма ФП) и каждая последующая модель позиционирует себя лучше предыдущей с прогностической точки зрения (Mujović [108]).

1.5.2. Современные представления о математических моделях прогнозирования фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий

В западной медицине широко распространены прогностические модели для прогнозирования постаблационной ФП после проведенной операции РЧА ФП [88; 147; 35; 108]. Но в настоящий момент не существует адекватной математической модели, которая прогнозировала бы риск постаблационной ФП после проведенной операции РЧА КТИ.

Одной из широко применяемых шкал для определения риска прогрессирования фибрилляции предсердий является «НАТСН», описанная в пункте 1.1.2. [50; 22; 6]. Это набор предикторов ФП, позволяющий спрогнозировать трансформацию пароксизмальной формы ФП в персистирующую.

С течением времени резонно встал вопрос, можно ли применить данную оценочную методику к пациентам с типичным ТП, подвергшимся операции РЧА КТИ для прогнозирования у них возникновения постаблационной ФП. На этот вопрос четко, но противоречиво ответили два разных коллектива авторов (Chen K., 2015; Garcia-Seara J., 2016) [39; 66].

Авторы из Китая (Chen K., 2015) провели исследование постаблационной ФП у пациентов с типичным трепетанием предсердий, исследуя прогностическую ценность шкалы «НАТСН» [39]. Почти у половины пациентов с показателем НАТСН более 5 баллов возникла персистирующая ФП, по сравнению с 6% пациентов с показателем НАТСН, равным 0. Было отмечено, что частота возникновения постаблационной ФП непрерывно увеличивается с увеличением баллов шкалы НАТСН ($p < 0.01$). Площадь под кривой при ROC-анализе, основанном на шкале НАТСН, составила 0.743. При заданной точке отсечения «2» на ROC-кривой (чувствительность – 51,8%, специфичность – 84,7%), пациенты с баллами по шкале НАТСН > 2 были старшей возрастной группы, у них отмечалось увеличение размеров ЛП и сниженная ФВ ЛЖ. Авторами был сделан вывод о досто-

верной значимости шкалы HATCHN в прогнозировании риска постаблационной ФП. Работа испанских врачей (García-Seara J., 2016) [66], опубликованная через год, противоречила выводам вышеописанного исследования. Исследовав в два раза больше пациентов с типичным ТП, García-Seara J. и соавторы (2016) сделали вывод об отсутствии предсказательной ценности шкалы HATCHN у пациентов с типичным трепетанием предсердий.

Таким образом, выявление пациентов с повышенным риском развития ФП в общей популяции возможно с использованием прогностических моделей, которые учитывают многие клинические переменные. Эти модели показали адекватную прогностическую ценность в прогнозировании ФП. Однако существуют значительные пробелы в нашей способности прогнозировать ФП у пациентов с типичным трепетанием предсердий. При анализе литературы мы не нашли ни одной математической модели, позволяющей адекватно оценивать риск ФП у такой категории больных, что требует проведения дополнительных исследований в этом направлении.

Заключение по главе 1

Оценка факторов риска развития ФП в целом за последние десять лет развития интервенционной кардиологии определила спектр устоявшихся классических предикторов данного заболевания. Напротив, у пациентов с типичным трепетанием предсердий, которые подвергаются операции РЧА КТИ, определение предикторов постаблационной ФП является нерешенной задачей. Разнородность и противоречивость мнений заставляют продолжать поиск значимых факторов риска постаблационной ФП и требуют разработки математической модели, позволяющей прогнозировать возникновение послеоперационной ФП у конкретного пациента.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных

В исследование было включено 209 пациентов с типичным трепетанием предсердий, которым в период с января 2010 года по декабрь 2015 года на базе ФКУ «Центральный военно-клинический госпиталь имени П. В. Мандрыка» Минобороны России выполнялась операция РЧА КТИ. В указанный период исследования пациенты находились на стационарном обследовании и лечении в госпитале. Операция РЧА КТИ проводилась в условиях отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения сложных нарушений ритма сердца. Возрастной диапазон обследованных пациентов был от 23 до 95 лет, средний возраст составил 64 года со среднеквадратичным отклонением по выборке $\pm 11,4$ лет. Среди обследованных было 189 мужчин (90,5%) и 20 (9,5%) женщин. Возрастной диапазон мужчин был от 23 до 95 лет (средний возраст 64 года со среднеквадратичным отклонением по выборке $\pm 11,5$ лет), возраст женщин – от 44 до 81 года (средний возраст 64 года со среднеквадратичным отклонением по выборке $\pm 11,1$ лет). Клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Клиническая характеристика исследованных пациентов (n = 209)

<i>Характеристика</i>	<i>Значение</i>
Возраст (лет)	64 \pm 11
Пол, мужчины, n (%)	189 (90,5)
ИМТ	28,6 \pm 4,3
Длительность аритмического анамнеза ТТП (лет)	4,4 \pm 4,8
Пароксизмальная форма ТТП, n (%)	127 (61)
Персистирующая и длительно персистирующая форма ТТП, n (%)	82 (39)
Анамнез ФП до РЧА КТИ, n (%)	105 (50)
Гипертоническая болезнь, n (%)	165 (78)
ГБ I стадии, n (%)	15 (7,1)
ГБ II стадии, n (%)	136 (65)
ГБ III стадии, n (%)	14 (6,6)

Продолжение таблицы 2.1

<i>Характеристика</i>	<i>Значение</i>
Длительность гипертензивного анамнеза (лет)	8,5±7,8
ИБС, n (%)	70 (33)
ПИКС, n (%)	28 (13)
СД (%)	23 (11)
ФВ ЛЖ (%)	56±9
ЛП (см)	4,3±0,6
ПП (см)	3,7±0,6

Дескриптивная статистика исследованных количественных переменных выборки представлена в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Описательная статистика количественных показателей исследуемой выборки

<i>Признак</i>	<i>Среднее</i>	<i>Стандартное отклонение</i>	<i>Медиана</i>	<i>Миним. значение</i>	<i>Максим. значение</i>
Возраст, лет	63,93	11,48	65,0	23,0	95,0
Рост, см	175,85	6,8	176,0	152,0	194,0
Вес, кг	88,38	14,88	85,50	56,0	147,0
ИМТ	28,55	4,39	27,74	19,15	46,92
Длительность аритмического анамнеза, лет	4,32	4,86	3,0	0,08	30,0
Длительность гипертензивного анамнеза, лет	8,53	7,8	6,0	1	40
Максимальные цифры САД, мм рт. ст.	178,09	27,82	180,0	120,0	240,0
Максимальные цифры ДАД, мм рт. ст.	100,95	12,57	100,0	80,0	140,0
Повседневное САД, мм рт. ст.	130,57	9,54	130,0	100,0	160,0
Повседневное ДАД, мм рт. ст.	82,39	6,04	80,0	60,0	95,0
КДД ЛЖ, см	5,41	0,61	5,30	4,1	7,2
КСД ЛЖ, см	3,76	0,61	3,8	2,4	5,9
КДО ЛЖ, мл	148,17	33,03	143,5	83,0	250,0
КСО ЛЖ, мл	65,16	23,31	62,0	20,0	144,0
ФВ ЛЖ, %	56,21	8,98	56,64	29,78	79,62

Продолжение таблицы 2.2

<i>Признак</i>	<i>Среднее</i>	<i>Стандартное отклонение</i>	<i>Медиана</i>	<i>Миним. значение</i>	<i>Максим. значение</i>
Линейный размер ПЖ, см	3,19	0,37	3,2	2,4	4,9
Линейный размер ПП, см	3,79	0,66	3,7	2,6	5,3
Линейный размер ЛП, см	4,33	0,60	4,3	3,0	6,5
Масса миокарда, г	193,73	40,85	187,0	101,0	395,0
Длительность операции РЧА КТИ, мин	101,77	44,17	90,0	40,0	270,0
Длительность рентгеноскопии при РЧА КТИ, мин	17,77	13,08	14,00	3,3	80,0
Число РЧ-аппликаций при РЧА КТИ	13,76	8,06	12,0	3,0	61,0
Максимальная температура РЧ-воздействий, °С	44,89	4,76	44,0	40,0	68,0
Максимальная мощность РЧ-воздействий, Вт	45,82	2,61	45	40	55
Продолжительность одного РЧ-воздействия, с	117,37	66,23	90,0	45,0	360,0

Исследование состояло из трех этапов. На первом дооперационном этапе у всех пациентов проводилась оценка общеклинических и инструментальных характеристик с занесением полученных показателей в матрицу данных с использованием компьютерной программы Microsoft Excel. На втором – интраоперационном этапе – всем пациентам выполнялась РЧА КТИ по поводу ТТП с проведением в конце операции эндокардиального провокационного теста. Полученные электрофизиологические параметры также заносились в матрицу данных. На третьем – послеоперационном этапе – проводилась оценка возникновения у прооперированных пациентов фибрилляции предсердий. Затем определялись признаки (общеклинические, инструментальные, электрофизиологические), ассоциированные с возникновением постаблационной ФП. На основании комбинации выявленных факторов риска формировались различные варианты прогностических моделей, оценивающих риск возникновения послеоперационной ФП. Из нескольких математических моделей отбиралась одна модель с максимальной прогностической ценностью. Период послеоперационного наблюдения составил до 4 лет.

Развившаяся ФП после операции РЧА КТИ терминологически определялась нами как «постаблационная» фибрилляция предсердий (ПАФ).

В зависимости от возникновения после РЧА КТИ постаблационной ФП, все пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошло 142 пациента без развившейся ФП, группа ПАФ(-). Во вторую группу вошло 67 пациентов с развившейся постаблационной ФП, группа ПАФ(+).

Все пациенты, включенные в исследование, изучали и подписывали добровольное согласие на участие в нем. За день до операции РЧА КТИ все пациенты подписывали типовую форму информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство, составленного на основании статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Проведение исследования было одобрено комитетом госпиталя по этике в январе 2010 года.

Показаниями к радиочастотной катетерной аблации КТИ, согласно официально принятым рекомендациям в Российской Федерации, являлись:

- 1) типичное ТП, рефрактерное к действию антиаритмических препаратов;
- 2) непереносимость пациентом антиаритмических препаратов при медикаментозном лечении типичного ТП;
- 3) нежелание пациента продолжать длительную антиаритмическую терапию при лечении типичного ТП;
- 4) типичное ТП, сочетающееся с фибрилляцией предсердий, рефрактерное к действию антиаритмических препаратов;
- 5) непереносимость пациентом антиаритмических препаратов при медикаментозном лечении типичного ТП, сочетающегося с фибрилляцией предсердий;
- 6) нежелание пациента продолжать длительную антиаритмическую терапию при лечении типичного ТП, сочетающегося с фибрилляцией предсердий.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- 1) установление диагноза типичного (истмус-зависимого) трепетания предсердий;
- 2) планируемое проведение операции РЧА КТИ;
- 3) согласие пациента на участие в исследовании (подписанное информированное согласие).

Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

- 1) наличие сопутствующих заболеваний, которые могли провоцировать возникновение типичного ТП: тиреотоксикоз, острые заболевания (миокардит, острые респираторные вирусные заболевания); онкологические заболевания с ожидаемым неблагоприятным прогнозом выживаемости в течение 6 месяцев;
- 2) наличие длительно персистирующей или постоянной формы фибрилляции предсердий;
- 3) острый коронарный синдром, возникший в течение не более двух месяцев, предшествующих операции РЧА КТИ;
- 4) наличие тромбообразования в любой камере сердца, доказанное с помощью метода чреспищеводной эхокардиографии;
- 5) тромбоэмболия легочной артерии (субмассивная, массивная), тромбоз глубоких вен нижних конечностей в течение не более двух месяцев, предшествующих операции РЧА КТИ;
- 6) острый инсульт, транзиторная ишемическая атака, внутричерепные кровоизлияния, кровоизлияния в сетчатку глаза, возникшие в течение не более двух месяцев, предшествующих операции РЧА КТИ;
- 7) желудочно-кишечное кровотечение, обострение хронической язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в течение не более одного месяца, предшествующих операции РЧА КТИ;
- 8) терминальная почечная недостаточность;
- 9) выраженные нарушения функции печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение общего и прямого билирубина в биохимическом анализе крови более чем в 2 раза от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы);
- 10) беременность;
- 11) нежелание пациента подвергаться операции РЧА КТИ.

Через 2, 6, 12 месяцев, 24 месяца после РЧА КТИ прооперированные пациенты проходили динамическое обследование, включавшее в себя врачебный осмотр, регистрацию ЭКГ, и по необходимости ХМ-ЭКГ и ЭХО-КГ.

2.2. Методы исследования

2.2.1. *Общеклинические методы исследования*

Всем больным в период нахождения в стационаре проводились следующие общеклинические исследования: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови из двенадцати показателей. Серологическое исследование крови включало в себя: реакцию Вассермана, определение АТ к ВИЧ, определение маркеров гепатитов В и С, определение группы крови и резус-фактора. Исследования крови и мочи проводились по стандартным методикам в условиях лабораторных отделений ФКУ «ЦВКГ имени П. В. Мандрыка» МО РФ. Для исключения тиреотоксикоза как возможной причины типичного ТП всем больным дополнительно проводился анализ крови на Т3, Т4, ТТГ и АТ к тиреопероксидазе.

Оцениваемые общеклинические и инструментальные параметры включали: пол, возраст, рост (см), вес (кг), ИМТ, длительность анамнеза типичного ТП (лет), провоцирующий фактор возникновения типичного ТП; класс проявлений симптомов типичного ТП (по шкале EHRA), наличие синкопе в анамнезе типичного ТП; наличие одышки; характер течения типичного ТП (пароксизмальная форма ТП, персистирующая форма ТП, постоянная форма ТП); метод купирования пароксизма типичного ТП; эффективность медикаментозной кардиоверсии; принимаемая антиаритмическая терапия (класс антиаритмиков или их комбинация), эффективность антиаритмической терапии; побочные реакции антиаритмической терапии, длительность гипертензивного анамнеза (лет), цифры повседневного систолического АД, цифры повседневного диастолического АД, наличие ГБ, принимаемая гипотензивная терапия (группа препарата или их комбинация), наличие стенокардии, наличие постинфарктного кардиосклероза, наличие ФП в анамнезе, наличие экстрасистолической аритмии в анамнезе (предсердная или желудочковая экстрасистолия).

Длительность аритмического анамнеза ТТП оценивалась до момента проведения операции РЧА КТИ. Степень выраженности клинических проявлений ТТП

оценивалась у каждого больного по шкале симптомов «EHRA» («EHRA-score»), ратифицированной Европейским обществом кардиологов в 2010 году [71]. Шкала EHRA состоит из четырех классов клинических проявлений, где класс I – нет симптомов; класс II – лёгкие симптомы; обычная жизнедеятельность не нарушена; класс III – выраженные симптомы; изменена повседневная активность; класс IV – инвалидизирующие симптомы; нормальная повседневная активность невозможна.

У каждого больного выявлялся провоцирующий фактор возникновения сердцебиений по следующим градациям: 1) физическая и эмоциональная нагрузка, 2) прием пищи, 3) алкоголь, 3) покой, 4) сон. Выявлялось наличие одышки, синкопальных состояний или же предобморочных состояний (пресинкопе) в клиническом течении аритмии, либо сочетание этих симптомов.

Характер течения и длительность типичного ТП оценивались аналогично общепринятой классификации фибрилляции предсердий по типам: пароксизмальная форма типичного ТП, персистирующая форма типичного ТП, длительно персистирующая форма типичного ТП. Оценивался метод купирования пароксизма типичного ТП:

- самопроизвольное восстановление синусового ритма,
- метод электроимпульсной терапии,
- медикаментозная кардиоверсия,
- метод чреспищеводной стимуляции (ЧПС),
- ступенчатый метод купирования,
- невозможность купирования.

Под ступенчатым методом купирования пароксизма ТТП мы понимали необходимость последовательного (ступенчатого) применения двух и более методов купирования: в случае неэффективности медикаментозной кардиоверсии пароксизма ТТП, через 10 минут после проведенной инфузии антиаритмика проводилась ЧПС, при неэффективности метода ЧПС – через 10 минут проводилась методика электроимпульсной терапии.

У каждого больного отмечался класс принимаемых им антиаритмических препаратов по классификации Vaughan Williams E. M. (1970) в модификации его ученика Singh B. N. [141; 136].

Всем больным проводился физикальный осмотр.

Индекс массы тела (ИМТ), рассчитывался по формуле Кетле (Quetelet A.):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Вес(кг)}}{\text{Рост (м}^2\text{)}}. \quad (2.1)$$

Метод поверхностной ЭКГ применялся с использованием 12-канального электрокардиографа (Cardiovit AT-102, SCHILLER, Швейцария) с регистрацией двенадцати общепринятых отведений (3 стандартных двухполюсных отведения от конечностей, 3 однополюсных усиленных от конечностей отведения и 6 грудных отведений). Запись ЭКГ проводилась при поступлении пациента в стационар, затем ежедневно, а впоследствии через 2, 6, 12 месяцев после выполненной операции РЧА КТИ. В случае если пациент сообщал о жалобах на сердцебиения и аритмию после РЧА КТИ в любой другой период – производилась регистрация ЭКГ внепланово. Скорость записи ЭКГ составляла 25 мм/с.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (12-канальный регистратор Астрокард, Россия) проводилось через 2, 6 и 12 месяцев после операции РЧА КТИ с оценкой нарушений ритма и проводимости сердца, а также с целью выявления или исключения постаблационной ФП.

Трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ) проводилась по общепринятому протоколу в М- и В-режимах с использованием ультразвуковых систем «ACUSON 512 SEQUOIA» фирмы «ACUSON» (США) и «Vivid-7» фирмы “GE” (США). ЭХО-КГ выполнялась с целью исключения клапанных пороков сердца, оценки функции и размеров ЛП, ПП, систолической функции ЛЖ и структурно-функционального состояния других камер сердца. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{ФВ} = \frac{\text{УО}}{\text{КДО}} \times 100\%, \quad (2.2)$$

где УО – ударный объем в миллилитрах, рассчитываемый, как разность конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ

$$УО = КДО - КСО. \quad (2.3)$$

Расчет объема полости ЛЖ производили по формуле Teicholz L. (1972):

$$V = \frac{7,0}{2,4 + D} \times D^3, \quad (2.4)$$

где V – объем полости в миллилитрах;

D – переднезадний размер полости ЛЖ в период систолы или диастолы в сантиметрах.

При наличии у пациента зон гипокинезии и акинезии верхушечных сегментов ФВ ЛЖ определялась по методу дисков (Simpson J.). Использовались парастернальный и апикальный доступы. Линейные размеры ЛП считались по его длинной и короткой осям внутренних границ предсердия с максимальным размером предсердной камеры в конце систолы в четырех- и двухкамерной позиции. Исследование проводилось до операции и через 2, 6, 12 месяцев после выполненной операции РЧА КТИ. Нами оценивались следующие дооперационные эхокардиографические параметры: КДД ЛЖ (см); КСД ЛЖ (см); КДО ЛЖ (мл); КСО ЛЖ (мл); ФВ ЛЖ (%); ПЖ (см); ПП (см); ЛП (см); наличие и степень митральной недостаточности; наличие малых аномалий сердца (дополнительная хорда ЛЖ, удлиненная заслонка Евстахиева клапана, повышенная трабекулярность полости ЛЖ, наличие открытого овального окна); масса миокарда ЛЖ (г), наличие признаков хронической аневризмы сердца.

Всем пациентам накануне операции РЧА КТИ, либо за 30 минут до самой операции выполнялось чреспищеводное эхокардиографическое исследование (ЧП-ЭХОКГ) с использованием аппаратов Vivid 7, Vivid 95 с целью исключения тромбообразований в полостях сердца. В случае выявления у пациента тромбов в ушке ЛП, либо в других полостях сердца – операция РЧА откладывалась на 2 месяца, пациенту назначался варфарин и семидневный курс низкомолекулярного (фракционированного) гепарина (далтепарин натрия, либо надропарин натрия, либо эноксапарин натрия) с последующим повторным ЧП-ЭХОКГ исследованием

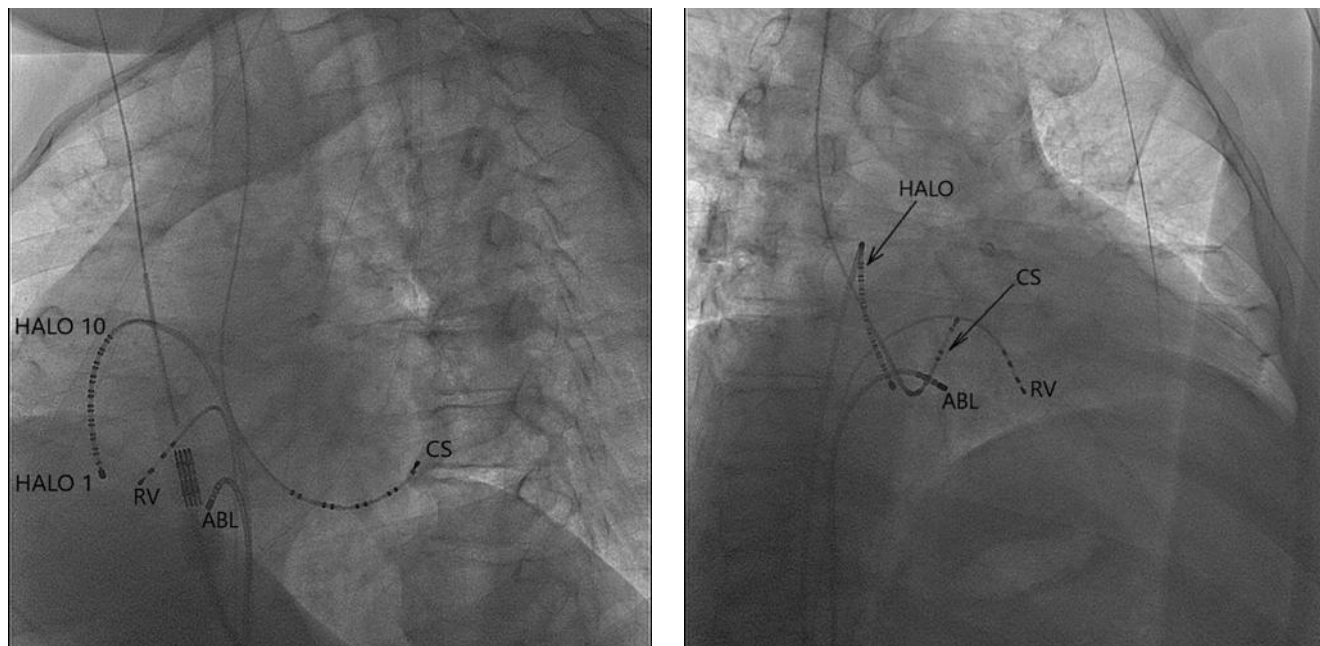
через 2 месяца. В случае повторного выявления тромбообразований в полостях сердца у такого пациента он исключался из исследования.

2.2.2. Методика операции радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка

Операция РЧА КТИ проводилась в условиях рентгеноперационной с использованием ангиографа (Toshiba V-Fi, США). Прием антиаритмических препаратов отменяли не менее, чем за пять периодов полувыведения до операции. С помощью системы гемодинамического и электрофизиологического мониторинга Prucka ComboLab (GE Healthcare, General Electric, США) производилась одновременная запись поверхностной ЭКГ с двенадцати отведений (3 стандартных двухполюсных отведения от конечностей, 3 однополюсных усиленных от конечностей отведения и 6 грудных отведений) и биполярных внутрисердечных эндограмм из различных участков эндокарда. Все биполярные эндограммы и отведения ЭКГ фильтровались в диапазоне от 30 до 500 Гц, с усилением 0,1 мВ/см и отображались на экране монитора со скоростью развертки 100 мм/с.

Методика операции состояла в следующем. Сначала в полость сердца позиционировались три диагностических многополюсных эндокардиальных катетера, установленных через интродюсеры, посредством пункции правой общей бедренной вены, левой общей бедренной вены и левой подключичной вены (либо правой внутренней яремной вены). Диагностические многополюсные катетеры устанавливались: в верхушку правого желудочка (Response CRD, St. Jude Medical, США); в большую вену сердца (Response CSL, St. Jude Medical, США) с проксимальной парой электродов, расположенной в устье коронарного синуса; третий диагностический двадцатиполюсный катетер (Halo, Biosense Webster, США) располагался по периметру фиброзного кольца трикуспидального клапана с дистальной парой электродов, расположенной вблизи линии абляции. Катетер в большой вене сердца использовался для регистрации предсердной и желудочковой активации. Катетер Halo использовался для оценки последовательности активации импульса в правом предсердии вокруг кольца трехстворчатого клапана. Абляционный ирри-

гационный катетер (Celsius Thermocool, Biosense Webster, США) позиционировался в области кавотрикуспидального перешейка.



Примечание. Левая панель – левая рентгеноскопическая проекция сердца (LAO 45⁰С), правая панель – правая рентгеноскопическая проекция (RAO 35⁰С). HALO – многополюсный диагностический катетер, установленный по периметру правого предсердия; HALO 1 – дистальная электродная пара катетера; HALO 10 – проксимальная электродная пара катетера; CS – многополюсный диагностический катетер, установленный в устье коронарного синуса и большой вене сердца; RV – четырех полюсный диагностический катетер, установленный в верхушке правого желудочка; ABL – аблационный орошаемый катетер, установленный в области КТИ.

Рисунок 2.1 – Рентгеноскопические изображения расположения диагностических и аблационного катетеров в сердце при проведении операции эндо-ЭФИ и РЧА КТИ

Радиочастотная энергия (немодулированная выходная мощность синусоидальным током 550 Гц) подавалась через генератор (Stockert E. P., Shuttle R. F. Generator, Biosense Webster, США) в режиме контроля по температуре с максимальной температурой 45 °С и максимальной мощностью 45 Вт. Орошение аблационного катетера осуществлялось 0,9%-м раствором хлористого натрия со скоростью 17 мл в минуту. Аблационный катетер устанавливался на область кавотрикуспидального перешейка с использованием рентгенанатомических ориентиров, а также с помощью оценки предсердных и желудочковых потенциалов, регистрируемых с дистальной пары электродов аблирующего катетера. Использовался метод линейного пошагового нанесения РЧ-энергии с временной задержкой на каждом шаге от 60 до 120 секунд, либо метод линейного безостановочного РЧ-

воздействия. РЧ-воздействие начиналось с желудочковой части КТИ, где соотношение амплитуды предсердной и желудочковой эндограмм составляло 1 : 2 с последующим подтягиванием аблирующего катетера в сторону предсердной части КТИ с задержкой на каждом месте аблации по 60–90 секунд перед последовательным перемещением катетера.

Радиочастотная аблация выполнялась от области септальной створки трикуспидального клапана до устья нижней полой вены. Операция проводилась либо на фоне синусового ритма у пациента (в этом случае РЧ-воздействия производились при постоянной асинхронной стимуляции правого предсердия из области устья коронарного синуса с частотой стимуляции 100 имп/минуту), либо на фоне пароксизма ТТП. В этом случае линейное воздействие осуществлялось в указанной зоне до момента купирования пароксизма ТТП, а последующие РЧ-воздействия осуществлялись на фоне асинхронной стимуляции правого предсердия с аналогичными параметрами стимуляции, описанными выше.

Конечной точкой операции было создание линии полного блока проведения импульса между септальной створкой трехстворчатого клапана и устьем нижней полой вены (нижний истмус). Если создание блокады в этом месте было безуспешным – проводилось следующее линейное РЧ-воздействие в септальном истмусе (область между нижним краем отверстия коронарного синуса и нижней полой веной). В случае безуспешности создания блокады импульса и в этой зоне – линейное РЧ-воздействие проводилось латеральнее нижнего истмуса (латеральный истмус). Операция считалась успешной в случае верификации критериев полного двунаправленного блока проведения импульса в правом предсердии и невозможности индукции пароксизма типичного трепетания предсердий при проведении интраоперационного эндокардиального провокационного теста. Полная двунаправленная блокада импульса в области КТИ диагностировалась нами при наличии четырех следующих электрофизиологических параметров:

- 1) нисходящий фронт волны импульса по боковой стенке правого предсердия до линии блока при стимуляции из области устья коронарного синуса, представляющего собой обратную последовательность деполяризации предсердий;

2) наличие двойного потенциала (с изоэлектрической линией и расстоянием между этими потенциалами ≥ 90 мс) зарегистрированного в области КТИ при стимуляции из области устья коронарного синуса (Рисунок 2.2);

3) более длительную временную задержку активации импульса, измеренную до второго спайка двойного предсердного потенциала (≥ 140 мс), зарегистрированную на линии блока в КТИ по сравнению с временной задержкой, измеренной до первого спайка двойного потенциала при стимуляции из области устья коронарного синуса (Рисунок 2.2);

4) восходящая последовательность распространения импульса от проксимальной до дистальной пары диагностического катетера Halo при стимуляции предсердия из области устья коронарного синуса – ортодромная активация предсердия (Рисунок 2.2).



Примечание. На рисунке сверху вниз: регистрация поверхностной ЭКГ в отведениях I, II, III, aVF; ABL d – аблационный катетер установленный в области КТИ; HALO₁ – HALO₁₀ – предсердные эндограммы, полученные с диагностического катетера, установленного по периметру правого предсердия; CS₁₋₂ – CS₉₋₁₀ – эндограммы с диагностического катетера, установленного в устье коронарного синуса; RVd – желудочковые эндограммы с диагностического электрода, установленного в верхушке правого желудочка.

Рисунок 2.2 – Эндограмма двойного потенциала после эффективной РЧА КТИ. На канале «АВ1 d» (аблационный катетер, установленный в области КТИ) отчетливо видны два небольших по амплитуде предсердных потенциала (обведены овалом), отражающих активацию предсердия в двух направлениях при стимуляции из устья коронарного синуса: сначала в антидромном, а затем в ортодромном направлении. Расстояние между потенциалами = 119 мс, что является одним из четырех электрофизиологических критериев полной блокады проведения импульса в КТИ. Также видна восходящая последовательность распространения импульса от проксимальной (HALO₁₀) до дистальной (HALO₁) пары диагностического катетера Halo

После получения убедительных данных за наличие блока проведения в КТИ, мы ожидали 20 минут, после чего повторно проверяли электрофизиологические параметры блока и проводили интраоперационный электрофизиологический провокационный тест.

2.2.3. Модифицированный интраоперационный электрофизиологический провокационный тест

Эндокардиальная стимуляция выполнялась с использованием системы гемодинамического и электрофизиологического мониторинга Prucka ComboLab (GE Healthcare, General Electric, USA) и встроенного в нее стимулятора «MicroPace». Всем пациентам по завершению РЧА КТИ и 20-минутного ожидания проводился электрофизиологический провокационный тест (ЭФП-тест) с целью индукции типичного ТП (оценка эффективности операции), а также с целью индукции фибрилляции предсердий. Данный электрофизиологический тест проводился по стандартизированной нами методике с применением протокола возрастающе-учащающей сверхчастой стимуляции правого предсердия из области устья коронарного синуса. В данном протоколе сверхчастая эндокардиальная стимуляция предсердий осуществлялась с проксимальной пары электродов (в проекции коронарного синуса) диагностического многополюсного катетера, расположенного в большой вене сердца, с частотой стимуляции в диапазоне начиная с 200 заканчивая 333 импульсами в минуту и шагом возрастания частоты стимуляции 15 импульсов в минуту с длительностью стимуляции на каждой ступени по 10 секунд. Перерыв между стимуляционными залпами составлял 5 с. Сила тока наносимого стимула равнялась 7 мА, длительность наносимого стимула 2 мс. В случае воз-

никновения устойчивого пароксизма ФП (длительностью более двух минут) тест считался положительным.

Оцениваемые электрофизиологические параметры явились: фон операции (сердечные ритм пациента на фоне, которого проводилась РЧА КТИ), анатомическая область КТИ (нижний истмус, септальный истмус, латеральный истмус), длительность операции РЧА КТИ (общее время операции в минутах), длительность рентгеноскопии при РЧА КТИ, число РЧ-воздействий при РЧА КТИ, максимальная длительность одного РЧ-воздействия (с), максимальная температура РЧ-воздействий при РЧА КТИ ($^{\circ}\text{C}$), максимальная мощность РЧ-воздействий при РЧА КТИ (Вт), эффективность РЧА КТИ (наличие критериев блока проведения импульса в КТИ), индуцируемость ФП (положительный или отрицательный ЭФП-тест)

Данные общеклинических, инструментальных и электрофизиологических параметров исследуемых пациентов заносились в матрицу данных с использованием табличного процессора Microsoft Excel, входящего в состав пакета офисных приложений Microsoft Office (корпорация Microsoft, USA).

2.2.4. Статистические методы исследования

Статистический анализ данных выполнен с помощью статистических пакетов SAS 9.4 и STATISTICA 10. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. Статистический анализ матрицы данных включал в себя: анализ таблиц сопряженности; проверку нормальности распределения количественных признаков в сравниваемых группах; сравнительный анализ групповых средних; корреляционный анализ; построение уравнений логистической регрессии и ROC-анализ.

Анализ парных таблиц сопряженности определял связи между качественными признаками и был необходим для установления интенсивности взаимосвязей имеющихся группировок наблюдений со всеми остальными качественными

признаками. При наличии статистически значимой связи для конкретной пары качественных признаков устанавливалась структура этой связи. В частности, оценивались вклады отдельных клеток таблицы сопряженности в данную связь. Данный вид анализа проводился с помощью критерия Пирсона Хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия. Вычислялись оценки интенсивности связи анализируемых признаков, такие как коэффициент Фи, коэффициент контингенции и коэффициент V-Крамера. Проведено установление факта не только наличия, но и факта отсутствия значимых взаимосвязей между отдельными парами качественных признаков. Результаты анализа парных таблиц сопряженности имели для нас двоякую ценность. С одной стороны, это позволило установить наличие или отсутствие статистической взаимосвязи между парами качественных признаков с установлением структуры этой связи. То есть установить, в каких комбинациях градаций пары признаков наиболее интенсивно проявляется эта связь, а в каких комбинациях эта связь отсутствует. Во-вторых, эта информация была использована далее для объяснений при интерпретации уравнений логистической регрессии.

Проверка нормальности распределения количественных признаков в сравниваемых группах проводилась с помощью четырех критериев: критерий Шапиро – Уилка, критерий Колмогорова – Смирнова, критерий Крамера – фон Мизеса и критерий Андерсона – Дарлинга. Окончательное решение о нормальности распределения признака принималось на основе критерия Шапиро – Уилка. В случае если уровень значимости данного критерия превышал 5%, принималось нормальное распределение признака в группе. Данная проверка была необходима для аргументации использования непараметрических критериев при дальнейшем проведении сравнения групповых средних, медиан и дисперсий.

Анализ сравнения групповых средних, медиан и дисперсий производился по количественным признакам для двух групп пациентов, образованных группирующим признаком «наличие или отсутствие постаблационной ФП», а также для двух групп, образованных группирующим признаком «ЭФП-тест». Учитывая отсутствие превалирования нормального распределения по количественному при-

знаку в сравниваемых двух группах (ПАФ(-) и ПАФ(+)), а также отсутствие равенства всех групповых генеральных дисперсий, для сравнительного анализа использовались следующие непараметрические критерии: критерий Краскела – Уоллиса, медианный критерий, критерий Ван дер Вардена и критерий Ансари – Бредли. Критерий Ван дер Вардена мы считали самым мощным из перечисленных выше непараметрических критериев. Если достигнутый уровень значимости (p) для непараметрического критерия Ван дер Вардена был $< 0,05$, то нулевая гипотеза о равенстве групповых распределений отклонялась, и принималась гипотеза о неравенстве генеральных средних. И наоборот.

С помощью корреляционного анализа была проведена оценка интенсивности корреляционных связей между всеми парами количественных признаков. Поскольку вид корреляционных взаимосвязей часто не имеет линейного характера, то в связи с этим в данном виде анализа производилась оценка двух видов коэффициентов корреляции: Пирсона и Спирмена. Оценка коэффициентов корреляции производилась отдельно в двух группах пациентов, образованных группирующим признаком «возникновение постаблационной ФП». Цель этого анализа заключалась в поиске ответа на вопрос: влияет ли принадлежность наблюдений к той или иной группе конкретного качественного признака на интенсивность и статистическую значимость корреляционных связей. То есть, уменьшается или увеличивается коэффициент корреляции для одной и той же пары количественных признаков в зависимости от того, к какой группирующей градации принадлежат анализируемые наблюдения. Иными словами, разрушается или возрастает взаимосвязь двух конкретных количественных признаков.

Кластерный анализ выявлял наличие латентных, скрытых группировок наблюдений [84; 138], которые впоследствии использовались в качестве предикторов в построении уравнений логистической регрессии и вошли в состав одной из математических моделей. Для количественных признаков использовалась евклидова метрика, а для качественных признаков – метрика Манхэттена (6,7).

Логистический регрессионный анализ оценивал наличие многомерных связей между группирующей переменной «постаблационная ФП» и набором осталь-

ных признаков. Результаты такого анализа позволили установить подмножество признаков (предикторов), влияющих на вероятность отнесения конкретного пациента в одну из анализируемых подгрупп (ПАФ(-) или ПАФ(+)), то есть, иными словами, какая комбинация признаков приведет к развитию постаблационной ФП. Основной целью анализа являлось получение ответа на вопрос: являются ли используемые признаки ответственными, объясняющими имеющиеся различия между сравниваемыми группами, которые определяются градациями зависимых качественных (неколичественных) переменных. И если они объясняют эти различия, то каков численный показатель надёжности такого объяснения? Кроме того, после получения уравнений логистической регрессии со статистически значимыми предикторами, мы провели ранжирование и упорядочение предикторов по силе их взаимосвязи с группирующей переменной. Качество математической модели оценивалось нами с помощью следующих критериев:

- 1) достигнутого уровня значимости при проверке гипотезы случайного распределения остатков между фактическими и предсказанными значениями;
- 2) уровня значимости по критерию Хосмера – Лемешова (проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений);
- 3) коэффициента D-Зомера;
- 4) количественной оценки площади под кривой при ROC-анализе.

2.2.5. Схематический дизайн исследования

Схематический дизайн исследования представлен на Рисунке 2.3.

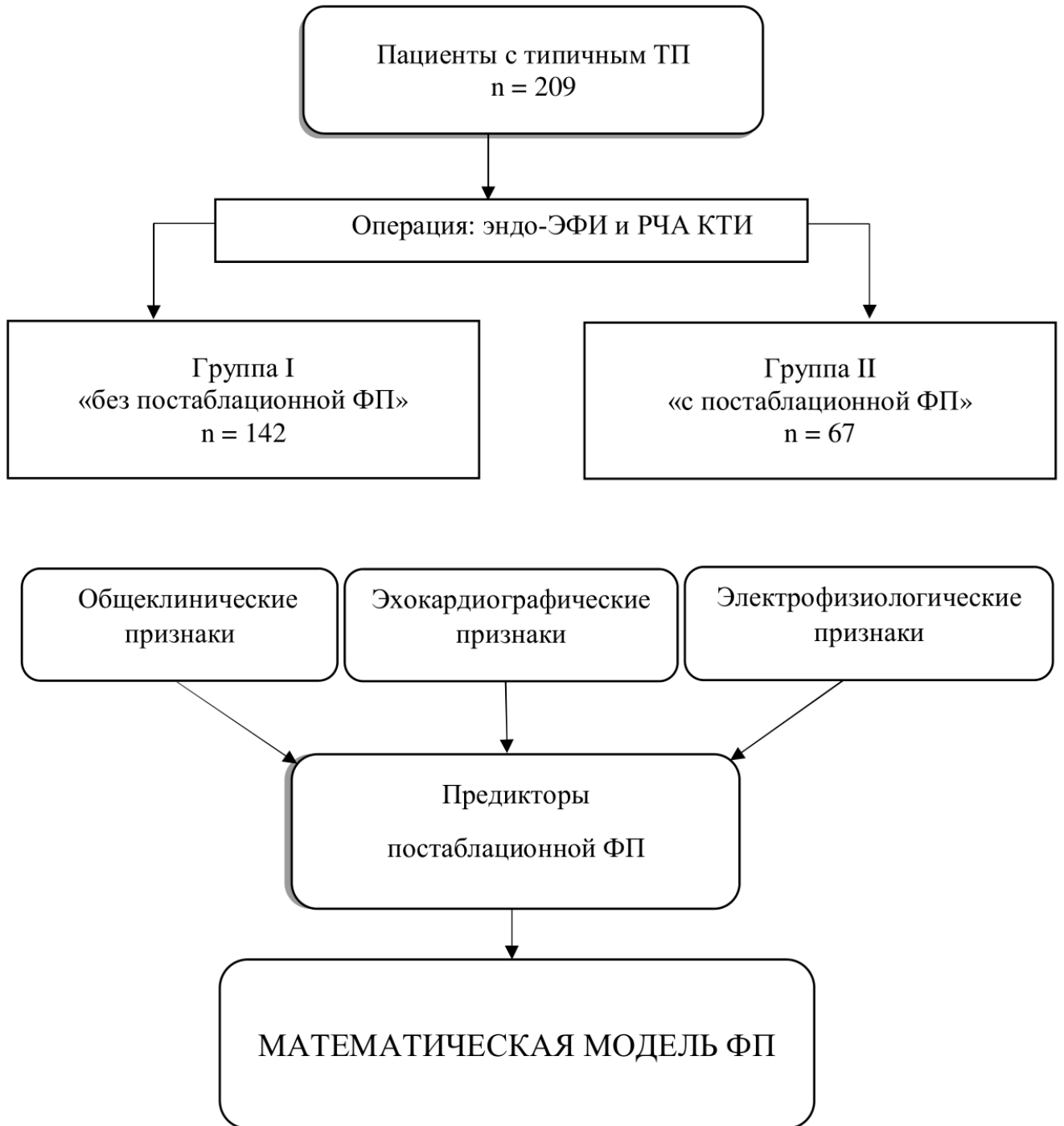


Рисунок 2.3 – Схематический дизайн исследования

Глава 3. ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ПОСТАБЛАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

3.1. Качественные признаки, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляцией предсердий.

Результаты анализа таблиц сопряженности

Нами оценивалась статистически значимая связь постаблационной ФП с 36 качественными признаками, включая ранее выделенные группы кластеров. Эта ассоциация оценивалась в двух группах пациентов, разделенных в зависимости от возникшей постаблационной ФП: I группа – пациенты без ФП (n = 142) и II группа – пациенты с развившейся ФП (n = 67). Связь качественных признаков оценивалась по критерию Пирсона «Хи-квадрат» и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия. Помимо наличия самой взаимосвязи оценивалась ее интенсивность с помощью меры ассоциации Крамера («Cramer's V» или критерий «V-Крамера»). Все качественные признаки были разделены на три группы: общеклинические, эхокардиографические и электрофизиологические признаки.

3.1.1. Общеклинические качественные признаки, ассоциированные с постаблационной фибрилляцией предсердий

Результаты взаимосвязи качественных общеклинических признаков с возникновением постаблационной ФП отображены в Таблице 3.1.

Из данных, приведенных в Таблице 3.1, видно, что из 19 проанализированных общеклинических качественных признаков значимо ассоциированными с постаблационной ФП явились следующие 8 признаков:

- 1) тяжесть симптомов ТТП;
- 2) синкопе в клинической картине ТТП;
- 3) необходимость применения ступенчатой методики купирования пароксизма ТТП;
- 4) положительный эффект медикаментозной кардиоверсии пароксизма ТТП;
- 5) прием б-блокаторов при лечении ТТП;
- 6) анамнез ФП до РЧА КТИ;
- 7) анамнез ФП до РЧА с ведущей аритмией ФП;

8) симптомы аритмии после РЧА КТИ.

Таблица 3.1 – Качественные общеклинические признаки, ассоциированные с «постаблационной ФП»

<i>Название признака</i>	<i>Величина V-критерия Крамера</i>	<i>Достигнутый уровень значимости, p</i>
Пол	0,05	0,4235
Провоцирующие факторы ТТП	0,21	0,1044
Симптомы ТТП (по шкале EHRA)	0,23	0,01
Синкопе в клинической картине ТТП	0,17	0,0423
Одышка при ТТП	-0,01	0,8700
Сочетание нескольких симптомов ТТП	0,09	0,1921
Продолжительность пароксизма ТТП	0,04	0,9528
Необходимость применения ступенчатой методики купирования пароксизма ТТП	0,35	< 0,0001
Положительный эффект медикаментозной кардиоверсии ТТП	-0,27	< 0,0001
Прием б-блокаторов при лечении ТТП	0,31	0,0039
Эффективность постоянной ААТ в лечении ТП	0,11	0,2405
Побочные реакции ААТ при лечении ТП	0,17	0,1112
ГБ	0,15	0,1748
Гипотензивная терапия ГБ	0,2	0,1390
Стенокардия	0,13	0,4052
ПИКС	0,09	0,3837
Анамнез ФП до РЧА КТИ	0,5	< 0,0001
Анамнез ФП до РЧА с ведущей аритмией ФП	0,6	< 0,0001
Симптомы аритмии после РЧА КТИ	0,9	< 0,0001

Следует отметить, что наиболее сильная ассоциация с постаблационной ФП выявлена со следующими признаками: симптомы аритмии после РЧА КТИ; анамнез ФП до РЧА с ведущей аритмией ФП; анамнез ФП до РЧА КТИ.

Максимальный вклад ассоциации между постаблационной ФП и тяжестью симптомов внесли пациенты с I классом симптомов по шкале EHRA (класс I – нет симптомов, класс II – лёгкие симптомы, обычная жизнедеятельность не нарушена,

класс III – выраженные симптомы). У пациентов в группе с постаблационной ФП реже наблюдались случаи легкой симптоматики дооперационного ТП (23% пациентов), в отличие от I группы, где легкие симптомы отмечены у 47% пациентов. Чаще всего (65% пациентов из группы ПАФ(+), по сравнению с 47% из группы ПАФ(-)) послеоперационная ФП наблюдалась у тех пациентов, у которых ТТП проявлялось тяжелыми симптомами (выраженные и инвалидизирующие симптомы по шкале EHRA). Обморочные состояния в клинике дооперационного ТТП были статистически значимо ассоциированы с постаблационной ФП: в группе пациентов ПАФ(+) синкопе были выявлены у 12%, а в группе ПАФ(-) всего у 3,5% пациентов.

Выявлена статистически значимая ассоциация между возникновением постаблационной ФП и необходимостью применения ступенчатой методики купирования пароксизма дооперационного ТТП. Среди способов купирования ТП мы различали: самостоятельное восстановление синусового ритма; медикаментозная кардиоверсия; метод ЧПС; метод электроимпульсной терапии; «ступенчатая» методика купирования; не купирующийся пароксизм ТП. Наибольший вклад во взаимосвязь постаблационной ФП с методом купирования внес признак «ступенчатого» метода. Послеоперационная ФП наблюдалась чаще у пациентов, у которых купирование пароксизма ТП происходило при последовательном применении двух и более способов кардиоверсии – в группе ПАФ (+) ступенчатое купирование пришлось применять у 15% пациентов, а в группе ПАФ(-), лишь у 3%.

Спорной оказалась статистически значимая ассоциация развития постаблационной ФП с эффективной медикаментозной кардиоверсией пароксизма ТТП. Выявлено, что в группе пациентов ПАФ(+) статистически достоверно чаще (у 54% пациентов) отмечалось эффективное восстановление синусового ритма, в отличие от группы ПАФ(-), где положительный эффект кардиоверсии отмечен у 25% пациентов.

Интересным и важным, на наш взгляд, оказалась достоверно значимая связь возникновения постаблационной ФП с приемом б-блокаторов при лечении ТТП. Реже постаблационная ФП возникала при приеме II класса антиаритмиков (б-блокаторы) по классификации Vaughan Williams – Singh B. N. Однако интенсив-

ность данной связи оказалась невысокой ($r = 0,31$). Чаще всего постаблационная ФП была ассоциирована с приемом комбинированной антиаритмической терапией при лечении ТТП – в группе пациентов ПАФ(+) 43% пациентов принимали одновременно антиаритмики двух и более групп (по классификации Vaughan Williams – Singh B.).

Самая высокая интенсивность связи постаблационной ФП среди всех оцениваемых нами признаков была выявлена с симптомами аритмии, ощущаемыми пациентами после выполненной РЧА КТИ ($r = 0,91$). В нашем исследовании у 95% (64) пациентов в группе ПАФ(+) отмечались субъективные симптомы аритмии. Учитывая, что целью нашей работы являлась прогностическая значимость выявляемых факторов для определения риска именно послеоперационного развития ФП – данный «послеоперационный» признак не представлял прогностический интерес.

Наличие ФП в анамнезе до операции РЧА КТИ было статистически значимо ассоциировано ($p < 0,0001$, $r = 0,5$) с развитием послеоперационной ФП: 86% пациентов из группы ПАФ(+) имели документированные данные о ФП. Причем, степень интенсивности данной связи увеличивалась ($r = 0,6$), если ведущей аритмией в анамнезе являлось не ТТП, а фибрилляция предсердий.

У остальных 11 качественных общеклинических признаков, отраженных в Таблице 3.1 не выявлено достоверной значимой ассоциации с развитием постаблационной ФП: пол, провоцирующие факторы ТТП, одышка, сочетание нескольких клинических симптомов ТТП, продолжительность пароксизма ТТП, эффективность постоянной ААТ в лечении ТТП, побочные реакции ААТ при лечении ТТП, стенокардия напряжения независимо от функционального класса, постинфарктный кардиосклероз.

3.1.2. Инструментальные качественные признаки, ассоциированные с постаблационной фибрилляцией предсердий

Значимый клинический интерес взаимосвязи качественных инструментальных признаков представлял для нас набор переменных из 7 показателей, отраженных в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Качественные инструментальные признаки, ассоциированные с постаблационной ФП.

<i>Название признака</i>	<i>Величина V-критерия Крамера</i>	<i>Значение достигнутого уровня значимости «р»</i>
Предсердная экстрасистолия	0,35	0,0002
Митральная недостаточность 2 ст.	0,27	0,0165
Трикуспидальная недостаточность 2 ст.	0,14	0,6460
Аортальная недостаточность 2 ст.	0,18	0,2183
Недостаточность клапана легочной артерии 2 ст.	0,13	0,3002
Дополнительные образования в сердце	0,15	0,3050
Признаки хронической аневризмы сердца	-0,04	0,5638

Из данных, приведенных в Таблице 3.2 видно, что из 7 проанализированных инструментальных признаков, состоящих преимущественно из эхокардиографических показателей, статистически значимо ассоциированными с постаблационной ФП явились 2 признака: митральная недостаточность и наличие предсердной экстрасистолии в клиническом течении ТТП. При анализе интенсивности данных двух связей наиболее сильная ассоциация с постаблационной ФП выявлена у предсердной экстрасистолии ($r = 0,35$). Из группы пациентов ПАФ(+) более чем у половины (53%) отмечалась предсердная экстрасистолия, напротив в группе пациентов ПАФ(-) предсердная эктопия отмечалась в 29,5% случаев. Помимо этого, у половины пациентов (50%) из группы ПАФ(+) отмечалось наличие митральной недостаточности, в отличие от группы пациентов ПАФ(-), где митральная недостаточность выявлена только у 28% пациентов.

3.1.3. Электрофизиологические качественные признаки, ассоциированные с постаблационной фибрилляцией предсердий

Нами была проанализирована связь развития постаблационной ФП с четырьмя качественными электрофизиологическими признаками. Данные корреляционного анализа признаков представлены в Таблице 3.3.

Как видно из приведенной Таблицы 3.3, выявлена статистически значимая ассоциация постаблационной ФП с двумя следующими признаками: фоновый

ритм при проведении операции РЧА КТИ и ЭФП-тестом. При проведении РЧА КТИ проводилась оценка ритма сердца, на фоне которого выполнялись РЧ-воздействия, то есть это тот ритм, с которым пациент лег на операционный стол. Оказалось, что в группе пациентов с ПАФ(+) больше чем у половины (58%) операция проводилась на фоне синусового ритма, а в группе ПАФ(-) у подавляющего большинства пациентов (68%) операция выполнялась на фоне пароксизма ТТП.

Таблица 3.3 – Качественные электрофизиологические признаки, ассоциированные с постаблационной ФП

<i>Название признака</i>	<i>Величина V-критерия Крамера</i>	<i>Значение достигнутого уровня значимости «р»</i>
Фоновый ритм при РЧА КТИ	-0,25	0,0003
Анатомическая область КТИ при РЧА ТТП	0,12	0,3183
Критерии блока проведения в КТИ	0,16	0,0545
ЭФП-тест	0,7	< 0,0001

Связь постаблационной ФП с ЭФП-тестом оказалась самой интенсивной среди всех оцениваемых нами не только электрофизиологических, но также общеклинических и эхокардиографических показателей. Мы выявили, что ЭФП-тест был положительным в подавляющем большинстве случаев (86%) в группе пациентов ПАФ(+), и напротив, в группе ПАФ(-) МИП-тест оказался положительным лишь в 15% случаев. Визуальное отображение результата анализа парных таблиц сопряженности между постаблационной ФП и МИП-тестом показано на диаграмме Рисунка 3.1.

При вычислении диагностических характеристик данного теста выявлено, что чувствительность ЭФП-теста составила 93%, специфичность = 73%, прогностическая положительность результата 85%, а прогностическая отрицательность результата 86%.

Следующие статистически значимо ассоциированные с постаблационной ФП признаки имели не столь большую (выраженную) интенсивность: фоновый ритм при РЧА КТИ, предсердная экстрасистолия, митральная недостаточность, прием б-блокаторов при лечении ТТП, положительный эффект медикаментозной

кардиоверсии ТТП, необходимость применения ступенчатой методики купирования пароксизма ТТП, синкопе в клинической картине ТТП, выраженность симптомов ТТП. Это отражено невысокими значениями V-критерия Крамера. Для интеграции данных признаков между собой, а также с набором количественных показателей, мы использовали метод логистической регрессии [5].

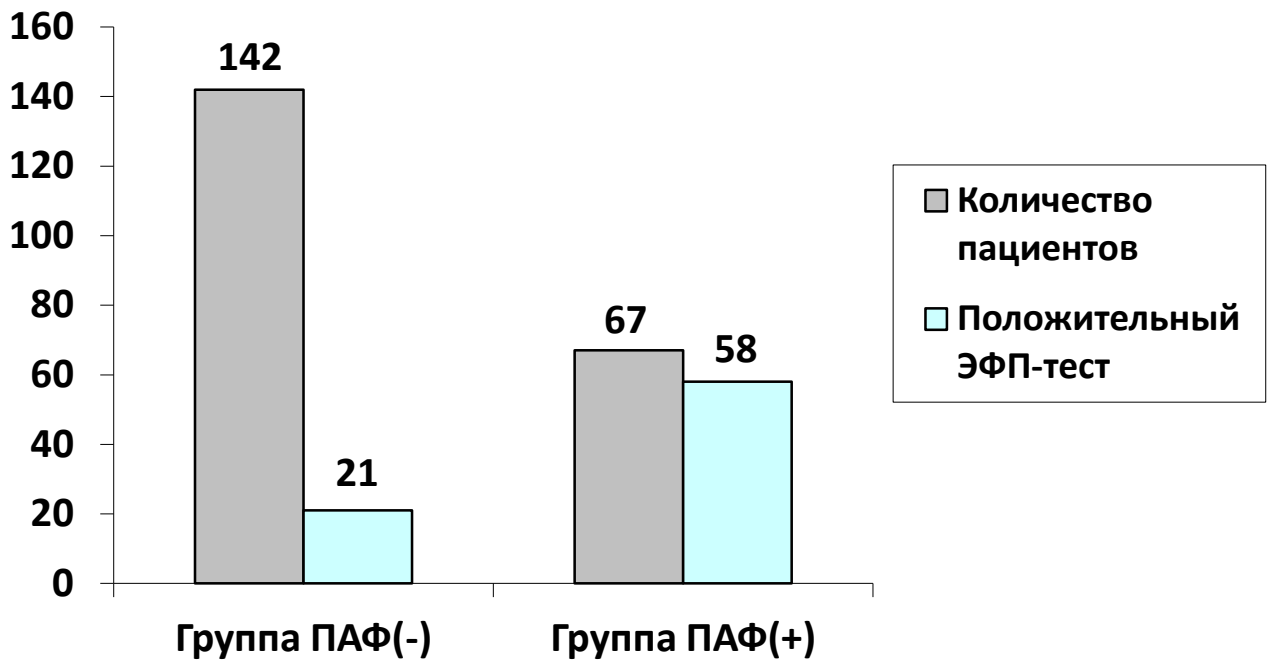


Рисунок 3.1 – Ассоциация постаблационной ФП и ЭФП-теста. У подавляющего большинства пациентов (58) группы ПАФ(+) ЭФП-тест был положительным ($p < 0,0001$; $r = 0,7$)

3.2. Количественные признаки, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляцией предсердий

3.2.1. Проверка нормальности распределения количественных признаков в сравниваемых группах

Проверка нормальности распределения исследуемых 26 количественных переменных была необходима для аргументации использования непараметрических критериев при проведении сравнения групповых средних, медиан и дисперсий у пациентов группы ПАФ(-) и группы ПАФ(+). Нами использовались следующие критерии: критерий Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова, Крамера – фон Мизеса и критерий Андерсона – Дарлинга. Решение о нормальности распределе-

ния признака принималось на основе критерия Шапиро – Уилка. Результаты проверки отражены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Проверка нормальности распределения в двух группах, образованных группировочным признаком «постаблационная ФП»

<i>Признак</i>	<i>Критерий Шапиро – Уилка</i>	
	Группа ПАФ(-) (n = 142)	Группа ПАФ(+) (n = 67)
Возраст (лет)	0,3884	0,0678
Рост (см)	0,0120	0,2064
Вес (кг)	< 0,0001	0,6411
ИМТ	< 0,0001	< 0,0001
Длительность анамнеза ГТП (лет)	< 0,0001	< 0,0001
Длительность гипертензивного анамнеза (лет)	< 0,0001	< 0,0001
Максим цифры систолического АД (мм рт. ст.)	0,0193	< 0,0001
Максим цифры диастолического АД (мм рт. ст.)	< 0,0001	< 0,0001
Повседневное систолическое АД (мм рт. ст.)	< 0,0001	< 0,0001
Повседневное диастолическое АД (мм рт. ст.)	< 0,0001	< 0,0001
КДД ЛЖ (см)	0,0013	0,1167
КСД ЛЖ (см)	0,0011	0,2392
КДО ЛЖ (мл)	< 0,0001	0,6381
КСО ЛЖ (мл)	< 0,0001	0,1101
ФВ ЛЖ (%)	0,2568	0,5738
Длина ПЖ (см)	0,0001	0,2321
Длина ПП (см)	< 0,0001	0,0459
Длина ЛП (см)	0,0001	0,6933
ММЛЖ (г)	< 0,0001	0,6331
Длительность операции РЧА КТИ (мин)	< 0,0001	0,0232
Длительность R-скопии при операции РЧА КТИ (мин)	< 0,0001	< 0,0001
Количество РЧ-воздействий	< 0,0001	0,0025
Максимальная температура РЧ-воздействия (°С)	< 0,0001	< 0,0001
Максимальная мощность РЧ-воздействия (В)	< 0,0001	0,0002
Продолжительность одного РЧ-воздействия (с)	< 0,0001	< 0,0001
Время возникновения постаблационной ФП (мес.)	–	< 0,0001

Исходный результат общего количества проверок и количества проверок, в которых гипотезы нормальности были приняты в группах «ПАФ(-)» и «ПАФ(+))» отражен в результирующей Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Общее количество проверенных гипотез и принятых гипотез нормальности в группах «ПАФ (+)» и «ПАФ (-)»

<i>Группирующий признак</i>	<i>Количество групп сравнения</i>	<i>Число количественных признаков</i>	<i>Общее количество проверяемых гипотез нормальности</i>	<i>Число принятых гипотез нормальности</i>	<i>Процент принятых гипотез нормальности</i>
Постаблационная ФП	2	26	52	13	25

Как видно из Таблицы 3.5 общее количество проверенных гипотез нормальности составило 52 гипотезы. Исходя из того, что в 75% случаев от общего количества проверенных гипотез отсутствовало нормальное распределение количественного признака – при дальнейшем сравнительном анализе мы использовали непараметрические критерии.

3.2.2. Общеклинические количественные признаки, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляции предсердий

Ниже в Таблице 3.6 приведены результаты сравнения распределений количественного признака в двух группах пациентов: группа пациентов с развившейся постаблационной фибрилляцией предсердий – ПАФ(+) и группа пациентов без постаблационной фибрилляции предсердий – ПАФ(-). Значимость различий мы оценивали, используя 4 критерия: критерий Краскела – Уоллиса, медианный критерий, критерий Ван дер Вардена и критерий Ансари – Бредли.

Как видно из Таблицы 3.6, из шести сравниваемых количественных общеклинических показателей, у двух выявлены достоверные различия их средних величин: длительность анамнеза ТТП и длительность гипертензивного анамнеза. У пациентов с постаблационной ФП выявлен в два раза более длительный анамнез ТТП до операции РЧА КТИ, составивший 7 лет, нежели в группе пациентов без ФП, где средний анамнез составил 3 года. Группа пациентов ПАФ(+) отмечалась

также продолжительным анамнезом гипертонической болезни 11 лет, тогда как в группе ПАФ(-) средний анамнез ГБ составил 7 лет.

Мы не выявили статистически значимых различий в средних значениях возраста, роста, веса и ИМТ у сравниваемых групп пациентов.

Таблица 3.6 – Результаты сравнения групповых средних общеклинических признаков

Название количественного признака	Групповые средние и средне-квадратичное отклонение		Уровень значимости «р»	
	Группа ПАФ (-) (n = 142)	Группа ПАФ (+) (n = 67)	Критерий Краскела – Уоллиса	Критерий Ван дер Вардена
Возраст (лет)	63,86±11,46	64,07±11,69	0,7407	0,8601
Рост (см)	176,07±6,45	175,28±7,50	0,5680	0,4886
Вес (кг)	88,90±15,73	86,56±11,67	0,7517	0,4966
ИМТ	28,64±4,67	28,17±3,46	0,9122	0,7783
Длительность анамнеза ТТП (лет)	3,12±3,66	6,94±6,00	< 0,0001	< 0,0001
Длительность гипертонического анамнеза (лет)	7,28±6,51	11,35±9,53	0,0036	0,0022

3.2.3. Инструментальные количественные признаки, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляцией предсердий

Среди количественных инструментальных признаков мы исследовали четыре признака, отражающих цифры АД и девять эхокардиографических показателей. Средние значения сравнивали в группах пациентов ПАФ(-) и ПАФ(+). Результаты сравнительного анализа 13 инструментальных количественных переменных отражены в Таблице 3.7. Как следует из данных, представленных в Таблице 3.7, достоверные различия в сравниваемых группах выявлены по 9 признакам, ранжированных нами по степени убывания достигнутого уровня значимости:

- 1) максимальные цифры систолического АД;
- 2) офисное САД;
- 3) повседневное ДАД;
- 4) максимальные цифры ДАД;
- 5) размер ПП;

- 6) КСО ЛЖ;
- 7) КДО ЛЖ;
- 8) ФВ ЛЖ;
- 9) КДД ЛЖ.

Таблица 3.7 – Результаты сравнения групповых средних инструментальных количественных признаков

Название количественного признака	Групповые средние и средне- квадратичное отклонение		Уровень значимости «р»	
	Группа ПАФ (-) (n = 142)	Группа ПАФ (+) (n = 67)	Критерий Краскела – Уоллиса	Критерий Ван дер Вардена
Максимальные цифры САД (мм рт. ст.)	171,42±25,29	192,72±27,48	< 0,0001	< 0,0001
Максимальные цифры ДАД (мм рт. ст.)	98,65±11,60	105,98±13,19	0,0002	0,0001
Офисное САД* (мм рт. ст.)	128,19±8,00	135,67±10,58	< 0,0001	< 0,0001
Офисное ДАД** (мм рт. ст.)	81,17±5,49	85,14±6,15	< 0,0001	< 0,0001
Повседневное нормальное САД (мм рт. ст.)	128,19±8,00	135,67±10,58	< 0,0001	< 0,0001
Повседневное нормальное ДАД (мм рт. ст.)	81,17±5,49	85,14±6,15	< 0,0001	< 0,0001
КДД ЛЖ (см)	5,33±0,56	5,55±0,69	0,0111	0,0260
КСД ЛЖ (см)	3,72±0,55	3,84±0,74	0,2863	0,3506
КДО ЛЖ (мл)	143,22±29,61	158,58±37,70	0,0020	0,0046
КСО ЛЖ (мл)	61,14±20,68	73,60±0,46	0,0003	0,0007
ФВ ЛЖ (%)	57,13±9,05	54,32±8,65	0,0147	0,0216
Размер ПЖ (см)	3,20±0,37	3,19±0,36	0,9701	0,8607
Размер ПП (см)	3,67±0,63	4,04±0,67	0,0003	0,0003
Размер ЛП (см)	4,30±0,61	4,38±0,58	0,1870	0,3106
ММЛЖ (г)	195,03±43,60	190,30±32,60	0,5462	0,9400
Примечание. * – офисное САД – это САД, измеренное врачом; ** – офисное ДАД – это ДАД, измеренное врачом				

Максимальные цифры подъема систолического АД в группе ПАФ(+) были на 20 мм рт. ст. выше, чем в группе ПАФ(-). Значимо большими были и цифры офисного САД в группе ПАФ(+) со средним значением 135 мм рт. ст., превышая на 7 мм рт. ст. среднее значение в группе ПАФ(-). Группа пациентов с развившей-

ся постаблационной ФП отмечалась, также, более высокими средними значениями цифр офисного ДАД (85 мм рт. ст.) и цифр максимального диастолического АД (105 мм рт. ст.). Значимо большими в группе ПАФ(+) оказались размеры ПП и систоло-диастолические размеры ЛЖ. В связи с этим в группе ПАФ (+) закономерно и достоверно меньшей оказалась ФВ ЛЖ, среднее значение которой составило 54 %, против 57% в группе ПАФ(-). Нами выявлено, что несмотря на определенную разницу средних значений показателей ЛЖ и ПП в двух сравниваемых группах, среднее значение размера ЛП в них существенно не отличалось (ПАФ(+)) 4,4 см, против 4,3 см у группы ПАФ(-)).

3.2.4. Электрофизиологические количественные признаки, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляцией предсердий

Мы исследовали 6 количественных электрофизиологических признаков, отражающих параметры РЧ-воздействия, а также признаки, отражающие время операции РЧА КТИ и время рентгеновского излучения, потребовавшегося для ее проведения. Показатели сравнивали в группах пациентов ПАФ(-) и ПАФ(+). Результаты сравнительного анализа шести электрофизиологических и временных показателей отражены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Результаты сравнения групповых средних электрофизиологических признаков в двух группах

<i>Название количественного признака</i>	<i>Групповые средние и средне- квадратичное отклонение</i>		<i>Уровень значимости «р»</i>	
	<i>Группа ПАФ (-) (n = 142)</i>	<i>Группа ПАФ (+) (n = 67)</i>	<i>Критерий Краскела – Уоллиса</i>	<i>Критерий Ван дер Вардена</i>
Длительность операции РЧА КТИ, мин	98,57±44,41	108,69±43,44	0,0732	0,1132
Длительность R-скопии при операции РЧА КТИ, мин	18,04±14,42	17,30±9,56	0,3062	0,4675
Количество РЧ-аппликаций	13,99±9,07	13,30±5,16	0,3976	0,4749
Максимальная температура РЧ-воздействия, °С	44,07±2,51	46,80±7,44	0,2325	0,0684
Максимальная мощность РЧ-воздействия, Вт	45,80±2,42	45,82±3,03	0,6267	0,6823
Продолжительность шага одной РЧ-аппликации, с	123,55±73,02	102,46±44,76	0,0098	0,0046

Как следует из данных, представленных в Таблице 3.8, выявлены достоверные различия только по одному ЭФ-признаку – средняя продолжительность одного РЧ-воздействия в процессе операции РЧА КТИ. Среднее время одной аппликации на область КТИ в группе ПАФ(+) составило 123 с, что было на 20 с меньше времени такого же РЧ-воздействия в группе пациентов ПАФ(-). Достоверной разницы в средних значениях времени самой операции, длительности рентгеноскопии, количества аппликаций, температуре и мощности аппликаций в сравниваемых группах пациентов нами не выявлено.

3.2.5. Корреляционный анализ количественных признаков

Сначала мы провели оценку наличия взаимосвязи количественных признаков друг с другом по всей выборке с использованием корреляционных коэффициентов Пирсона и Спирмена. Выявленные нами логичные корреляции, не требующие дополнительного истолкования, такие как рост и вес ($r = 0,4$; $p < 0,0001$), вес и ИМТ ($r = 0,87$; $p < 0,0001$), в связи с закономерностью своих связей не отражены в результатах работы. Наиболее значимым результатом корреляции по всей выборке явилась связь возраста пациента с длительностью гипертензивного анамнеза ($p < 0,0001$; $r = 0,3$): чем старше пациент – тем большей являлась продолжительность анамнеза ГБ. Достоверно значимая корреляция отмечена между длительностью анамнеза ГТГП и цифрами диастолического АД ($p < 0,00014$; $r = 0,15$): чем больше был анамнез ГТГП у пациента, тем выше были цифры его диастолического АД.

Но наиболее интересные результаты получены нами при корреляционном анализе количественных признаков отдельно группе ПАФ(-) и в группе ПАФ(+).

В обеих группах выявлена достоверно значимая линейная корреляция возраста с длительностью анамнеза гипертонической болезни. Причем в группе пациентов ПАФ(+) эта взаимосвязь выражена сильнее ($p < 0,0001$; $r = 0,48$), чем в группе ПАФ(-) ($r = 0,31$; $p < 0,0002$). Чем старше был пациент, тем более длительным был анамнез гипертонии.

В группе ПАФ(-) интересным оказался результат статистически достоверно значимой связи возраста с такими тремя электрофизиологическими показателями:

- 1) длительность операции РЧА КТИ ($p = 0,0005$; $r = -0,3$);
- 2) длительность рентгеноскопии при РЧА КТИ ($p = 0,001$; $r = -0,26$);
- 3) число РЧ-воздействий ($p < 0,002$; $r = -0,24$).

Выявлена обратная зависимость возраста с тремя этими показателями: чем старше был пациент, тем меньше приходилось наносить количество РЧ-аппликаций для излечения ТТП, меньшим было и общее время операции аблации и время рентгеноскопии. Вероятно, это обусловлено возрастными структурными изменениями кардиомиоцитов, для деструкции которых требовалось меньшее количество радиочастотной энергии.

Выявлена достоверно значимая корреляция массы тела с массой миокарда ЛЖ в обеих группах. В группе ПАФ(+) интенсивность этой связи была более сильной ($p < 0,0001$, $r = 0,5$), чем в группе ПАФ(-) ($p < 0,0001$; $r = 0,3$). Чем больше весил пациент – тем большими были цифры массы миокарда левого желудочка, тем больше вероятность развития постаблационной ФП.

Отмечена статистически значимая нелинейная корреляция между длительностью анамнеза ГБ и максимальными цифрами систолического АД в обеих группах, причем в группе ПАФ(-) эта связь была более сильной ($p < 0,0001$; $r = 0,71$), нежели в группе ПАФ(+) ($p < 0,0001$; $r = 0,56$).

Также, нами выявлена логичная и статистически значимая линейная корреляция цифр максимального систолического АД с цифрами максимального диастолического АД в обеих группах. Причем в группе ПАФ(+) эта связь была выражена сильнее ($p < 0,0001$; $r = 0,88$), чем в группе ПАФ(-) ($p < 0,0001$; $r = 0,74$). Такая же высокая корреляция цифр максимального систолического АД в группе ПАФ(+) выявлена и с офисным систолическим АД ($p < 0,0001$; $r = 0,7$ против $p < 0,0001$; $r = 0,6$ в группе ПАФ(-)), а также с офисным диастолическим АД ($p < 0,0001$; $r = 0,7$ против $p < 0,0001$; $r = 0,4$ в группе ПАФ(-)). Чем выше были цифры максимального подъема систолического АД, тем большими были цифры максимального диастолического АД, офисного диастолического и систолического

АД. Стоит отметить, что в группе пациентов с постаблационной ФП эта взаимосвязь была выражена сильнее.

В обеих группах выявлена статистически значимая и сильная корреляция между цифрами офисного САД и цифрами офисного ДАД ($p < 0,0001$; $r = 0,82$ в группе ПАФ(+)) против $p < 0,0001$; $r = 0,64$ в группе ПАФ(-)). Данная связь также является логичной и закономерной, но следует отметить, что в группе пациентов с постаблационной ФП эта связь является линейной положительной и отражена достаточно сильно, а различия корреляционных коэффициентов по этим связям в двух сравниваемых группах были статистически значимыми (уровень значимости t-критерия $p = 0,009$). Результаты корреляционного анализа данных двух признаков отражены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Корреляция офисного САД и офисного ДАД в двух группах ПАФ(-) и ПАФ(+)

Признак	Офисное САД, мм рт. ст.				Уровень значимости различий коэффициентов корреляции по t-критерию, p
	Группа ПАФ(-), $n = 142$		Группа ПАФ(+), $n = 67$		
	Коэффициент корреляции Пирсона	Коэффициент корреляции Спирмена	Коэффициент корреляции Пирсона	Коэффициент корреляции Спирмена	
ОФИСНОЕ ДАД, мм рт. ст.	0,64 < 0,0001	0,58 < 0,0001	0,82 < 0,0001	0,81 < 0,0001	0,009

Также, в группе с развившейся ФП выявлена достоверно значимая отрицательная корреляция офисного САД с ФВ ЛЖ ($p < 0,0001$; $r = -0,5$). Данной взаимосвязи не выявлено в группе ПАФ(-), что указывает о снижении показателей ФВ ЛЖ при повышении цифр офисного САД именно в группе пациентов с постаблационной ФП.

В обеих группах выявлена достоверно значимая корреляция КДД ЛЖ с такими показателями, как КСД ЛЖ, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ ($p < 0,0001$). Данные положительные линейные корреляции являются логичными и закономерными, но в группе пациентов ПАФ(+)) эта связь была выражена сильнее (КСД ЛЖ $r = 0,9$; КДО ЛЖ $r = 0,8$; КСО ЛЖ $r = 0,7$ против $r = 0,6$; $r = 0,6$; $r = 0,5$ в группе ПАФ(-)).

Глава 4. РАЗРАБОТКА И СОПОСТАВЛЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ НА ОСНОВАНИИ ФАКТОРОВ РИСКА ПОСТАБЛАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Учитывая выявленные факторы риска, статистически значимо ассоциированные с постаблационной ФП, мы задались целью на основе их комбинаций получить три прогностических модели, которые позволяют определять вероятность развития постаблационной ФП на трех разных этапах лечения больных с ТП: дооперационном этапе, интраоперационном этапе и послеоперационном этапе. Математическим инструментом, позволившим реализовать итоговую вероятность прогноза на каждом из этапов наблюдения, послужил метод логистической регрессии.

4.1. Прогностическая модель дооперационного этапа

В данном блоке статистического анализа возникновение постаблационной ФП после РЧА КТИ было определено нами как зависимая переменная с двумя градациями. Первая градация этого признака отвечала критериям невозникновения ФП после операции РЧА КТИ ($n = 142$), вторая градация – это возникновение постаблационной ФП после РЧА КТИ ($n = 67$). Основанием для отбора признаков, которые предлагались математическому алгоритму в качестве предикторов в уравнение логистической регрессии, послужили ранее полученные результаты анализа парных таблиц сопряженности, результаты сравнительного анализа, результаты корреляционного анализа количественных признаков, а также результаты кластеризации пациентов. Выявление статистически значимых ассоциаций между показателем «постаблационная ФП» и качественными и количественными признаками, как раз и обосновало формирование спектра потенциальных предикторов для построения уравнений логистической регрессии. Вклад предикторов, вошедших в уравнение логистической регрессии, оценивался критерием Вальда хи-квадрат (Wald Chi-Square) и величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized estimate). Вероятность «р» отнесения отдельного пациента

к первой градации признака «постаблационная ФП» вычислялась из уравнения логистической регрессии, которое в общем случае имеет следующий вид:

$$p = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_k \cdot X_k)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_k \cdot X_k)}, \quad (4.1)$$

где β_i – коэффициенты регрессии для предикторов X_i .

Критерием согласия реального распределения пациентов по отдельным градациям признака «постаблационная ФП» и прогноза отнесения пациентов в первую (ПАФ(-)) или вторую (ПАФ(+)) группы на основе уравнения логистической регрессии являлся процент правильной переклассификации или процент верного предсказания (Percent concordant), а также величина коэффициента связи D-Зоммера (Somers'D) изменяющегося от 0 (полное несовпадение) до 1 (полное совпадение). В сущности, коэффициент D-Зоммера определял силу связи факта и предсказания.

Общая оценка согласия модели и реальных данных (адекватность модели) оценивалась с использованием теста согласия Хосмера – Лемешова (при уровне значимости $p > 0,05$ модель адекватно описывает данные). При построении уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов у пяти уравнений и метод исключения предикторов у двух моделей. Метод включения (исключения) предикторов ранжировал признаки в соответствии с их вкладом в модель по степени убывания вклада. Уровень значимости для включения (исключения) предикторов в уравнение регрессии задавался таким, чтобы достигнутый уровень значимости критерия хи-квадрат для каждого предиктора по окончании пошаговой процедуры не превышал 10%. В тех случаях, когда достигнутый уровень значимости для свободного члена β_0 (Intercept) в уравнении регрессии превышал 5%, производилась повторная оценка уравнения регрессии без включения β_0 . В итоге было построено 8 вариантов уравнений с различными комбинациями предикторов в этих уравнениях, из которых нами производился выбор наиболее оптимального уравнения с клинической и математической точек зрения.

Ниже представлены последовательные фрагменты процедуры логистической регрессии с наиболее оптимальным уравнением, отобранного среди всех итоговых вариантов. Это уравнение логит-регрессии мы назвали «Модель 1».

В уравнении мы моделировали вероятность отнесения конкретного пациента к группе ПАФ(-). Сначала было выполнено пошаговое включение отобранных предикторов (*stepwise selection procedure*) с указанием на каждом шаге процента верного предсказания отнесения пациентов в группу ПАФ(-). На нулевом шаге (шаг 0) включался свободный член уравнения (*Intercept*) – натуральный логарифм шансов положительного исхода, то есть исхода попадания пациента в группу пациентов ПАФ(-).

Далее, на первом шаге (шаг 1) был отобран предиктор *«наличие анамнеза ФП до РЧА КТИ»*. Этот выбор обусловлен тем, что данный признак имел статистически значимое ($p < 0,0001$) максимальное значение критерия Хи-квадрат по сравнению с остальными включенными переменными, которое составило 48,16. По результатам ранее выполненного корреляционного анализа качественных признаков (см. Таблицу 3.9) мы выявили, что данный признак имеет сильную и статистически значимую ассоциацию с постаблационной ФП (коэффициент V-Крамера = 0,5; $p < 0,0001$) среди остальных дооперационных качественных признаков. Именно этот факт и повлиял на выбор признака *«анамнез ФП до РЧА КТИ»* в качестве предиктора. Уже на первом шаге мы получили основной показатель силы связи между фактической принадлежностью пациента к одной из групп и принадлежностью к этим группам, предсказанной по уравнению логит-регрессии с одним предиктором – признаком *«анамнез ФП до РЧА КТИ»*. Принадлежность, предсказанная по уравнению, выражается процентом согласия или процентом конкордации, который составил в данном случае 58,4%. То есть, в 58% случаев уравнение логит-регрессии на этом шаге правильно предсказывает из какой группы тот или иной пациент. Сила связи фактической принадлежности и предсказанной принадлежности отражается коэффициентом D-Зомера и для уравнения с одним предиктором он составил 0,544.

На втором шаге анализа (шаг 2) был отобран такой предиктор, как «офисное САД», так как он имел следующее за первым предиктором максимальное значение критерия Хи-квадрат по сравнению с остальными переменными, которое составило 20,40 ($p < 0,0001$). Напомним, что по результатам сравнительного анализа групповых средних цифры повседневного САД были статистически значимо ($p < 0,0001$) ассоциированы с постаблационной ФП (см. Таблицу 3.7). На этом шаге процент конкордации составил уже 80,6%, а коэффициент D-Зомера для уравнения с двумя предикторами составил 0,697, то есть вклад второго предиктора в этот показатель составил 22%

На третьем шаге анализа (шаг 3) введен предиктор «длительность анамнеза ТТП». На четвертом шаге (шаг 4) добавлен предиктор «ПП», на пятом шаге (шаг 5) – предиктор «эффективность медикаментозной кардиоверсии», на шестом шаге – предиктор «дополнительные образования в сердце». На седьмом шаге был добавлен предиктор «вес», но в связи с уровнем значимости критерия Вальда хи-квадрат ($p = 0,0514$), превышавшего 5% , на восьмом шаге данный предиктор был удален. Седьмой шаг являлся последним, более предикторов не включалось и не удалялось. Данные математические этапы при построении Модели 1 отражены в Таблице 4.1, где можно проследить динамику предсказательной ценности каждого из предикторов.

Таблица 4.1 – Этапы процедуры пошагового включения предикторов в Модель 1

Шаг	Предиктор	Критерий хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости (p)	Критерий D-Зомера	Процент конкордации
0	Intercept	30,1054	< 0,0001		
1	Анамнез ФП до РЧА КТИ	48,1565	< 0,0001	0,544	58,4
2	Повседневное нормальное САД	20,4002	< 0,0001	0,697	80,6
3	Длительность анамнеза ТТП	8,9180	0,0028	0,747	87,1
4	ПП	9,7777	0,0018	0,788	89,4
5	Эффективность медикаментозной КВ	6,6542	0,0099	0,807	90,3
6	Дополнительные образования в сердце	4,9827	0,0256	0,821	91,0
7	Вес	3,9399	0,0472	0,835	91,7
8	Вес (удаление предиктора)	3,7955	0,0514		

Ниже представлены показатели уравнения логистической регрессии в табличном виде с визуализацией основных его параметров.

Таблица 4.2.– Параметры предикторов Модели 1

<i>Предиктор</i>	<i>Коэффициент регрессии</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>Хи-квадрат Вальда</i>	<i>p</i>	<i>Стандартизованный коэффициент</i>
Intercept	24,2046	4,1053	34,7622	< 0,0001	
Анамнез ФП до РЧА КТИ	-2,3894	0,5981	15,9585	<0,0001	-0,6604
Офисное САД	-0,1101	0,0246	19,9836	<0,0001	-0,5733
Длительность анамнеза ТТП	-0,1342	0,0486	7,6187	0,0058	-0,3688
ПП	-1,2169	0,3601	11,4197	0,0007	-0,4492
Эффективность медикаментозной КВ	1,2184	0,4745	6,5920	0,0102	0,3187
Дополнительные образования в сердце	-0,8334	0,3650	5,2125	0,0224	-0,2837

Как видно из Таблицы 4.2, приведён список из шести предикторов, вошедших в уравнение логит-регрессии и коэффициенты регрессии для этих признаков. Во втором столбце приводятся те регрессионные коэффициенты, которые включаются в уравнение для оценки вероятности принадлежности пациента к группе ПАФ(-). В предпоследнем столбце приведены достигнутые уровни значимости «р» предикторов для критерия Вальда хи-квадрат, а в последнем столбце – так называемые стандартизованные коэффициенты. Используя их модули, мы сравнивали между собой предикторы по их силе связи с зависимой переменной «постаблационная ФП». Как видно из последнего столбца таблицы, максимальный модуль стандартизованного коэффициента выявлен у предиктора «анамнез ФП до РЧА КТИ», который составил 0.66. Вторым по силе вклада в модель оказался предиктор «офисное САД».

По итогам проведенной процедуры статистического анализа мы получили уравнение логистической регрессии с шестью дооперационными предикторами. Уравнение с полученными коэффициентами, позволяющее оценивать вероятность «р» отнесения конкретного пациента к группе ПАФ(-) или ПАФ(+) выглядит следующим образом:

$$p = \frac{\exp(24,2046 + (-2,3894 \cdot \text{АнФП}) + (-0,1101 \cdot \text{пСАД}) + (-0,8334 \cdot \text{ДопОбр}) + (-0,1342 \cdot \text{ДлитТТП}) + (-1,2169 \cdot \text{ПП}) + 1,2184 \cdot \text{ЭфМедКВ})}{1 + \exp(24,2046 + (-2,3894 \cdot \text{АнФП}) + (-0,1101 \cdot \text{пСАД}) + (-0,8334 \cdot \text{ДопОбр}) + (-0,1342 \cdot \text{ДлитТТП}) + (-1,2169 \cdot \text{ПП}) + 1,2184 \cdot \text{ЭфМедКВ})} \quad (4.2)$$

где АнФП – предиктор «анамнез ФП»;

пСАД – предиктор «офисное САД»;

ДопОбр – предиктор «дополнительные образования в сердце»;

ДлитТТП – предиктор «длительность анамнеза ТТП»;

ПП – предиктор «ПП»;

ЭфМедКВ – предиктор «эффективность медикаментозной кардиоверсии».

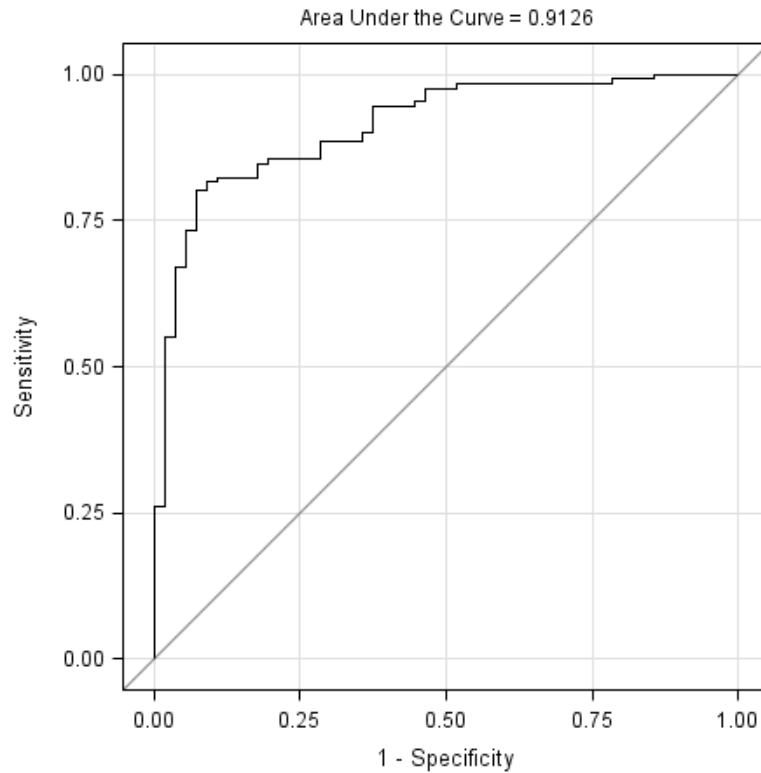
Величина 24,2046 в числителе и знаменателе – это величина β_0 , результат вычисления для конкретного пациента по уравнению логит-регрессии. В данном уравнении величина beta отражена коэффициентом регрессии в первом столбце таблицы [54]. Степень экспоненты (exp), в которую она возводится, вычисляется путем умножения регрессионного коэффициента из первого столбца таблицы [54] на значение, соответствующее указанному фактору риска у конкретного пациента, и далее все эти произведения складываются.

Следует отметить, что уровень значимости при проверке гипотезы случайного распределения остатков между фактическими и предсказанными значениями (Residual Chi-Square Test) составил 0,7654. То есть принимается гипотеза случайного распределения остатков, нет какой-то асимметрии в распределении этих остатков. Например, для одной группы сравнения эти остатки в большинстве случаев положительные, а для другой группы сравнения – отрицательные.

И наконец, проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений в Модели 1 с помощью критерия Хосмера – Лемешова дает уровень значимости $p = 0,1719$. То есть, мы имеем адекватную модель. На Рисунке 4.1. представлен график ROC-кривой для Модели 1.

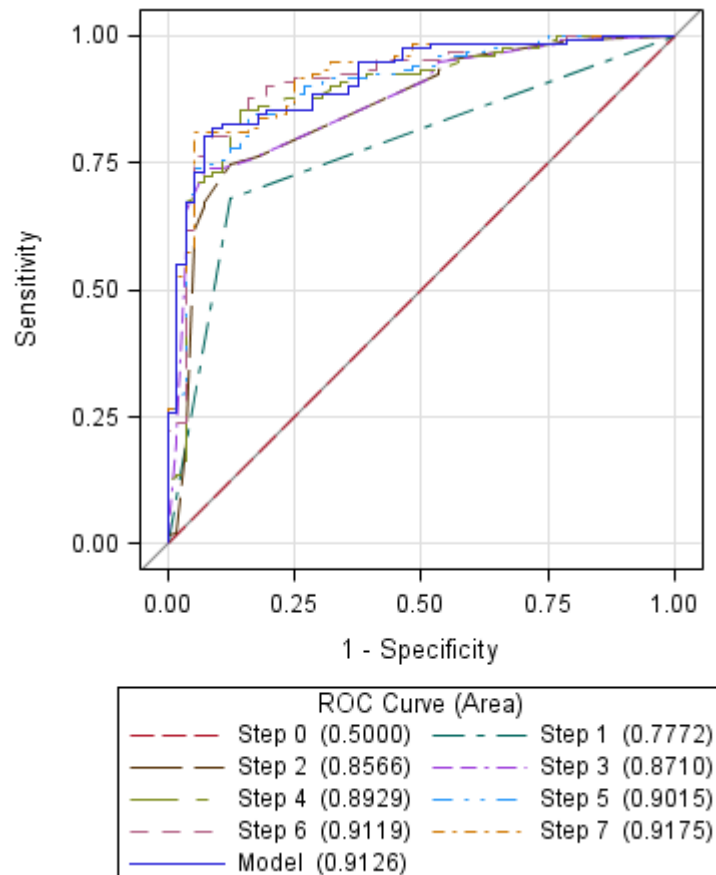
На Рисунке 4.2. представлен график ROC-анализа по всем шагам для модели 1.

Чем больше показатель AUC (Area Under the Curve – см. показатель на Рисунке 4.1 графике ROC-кривых), тем лучшей прогностической силой обладает модель. В литературе приводится экспертная шкала для значений AUC (Таблица 4.3), по которой можно судить о качестве модели.



Примечание. Area Under the Curve (AUC) – площадь под кривой.

Рисунок 4.1 – График ROC-кривой для модели 1



Примечание. Step – шаг уравнения логистической регрессии. В скобках указаны значения AUC для каждого шага

Рисунок 4.2 – ROC-кривые для всех этапов уравнения Модели 1.

Таблица 4.3

<i>Интервал AUC</i>	<i>Качество модели</i>
0,9–1,0	Отличное
0,8–0,9	Очень хорошее
0,7–0,8	Хорошее
0,6–0,7	Среднее
0,5–0,6	Неудовлетворительное

Таким образом, на данном этапе анализа Модель 1 можно считать адекватной и «очень хорошей» в прогностической оценке вероятности возникновения постаблационной ФП у конкретного пациента.

Целью создания данной математической модели прогнозирования являлась оценка отнесения пациентов к группе «ПАФ (-)» или к группе «ПАФ (+)» после проведенной операции РЧА КТИ. То есть, на дооперационном этапе нас интересовал исход, который наступит после проведенной операции. Поэтому при построении Модели 1 мы использовали только дооперационные факторы риска.

Мы решили продолжить статистический анализ с построением еще двух моделей, которые могли бы прогнозировать исследуемый исход – постаблационную ФП – уже на интраоперационном и послеоперационном этапах ведения пациента.

4.2. Прогностическая модель интраоперационного этапа

Целью данного блока статистического анализа послужила возможность оценки вероятности развития у пациента постаблационной ФП непосредственно в ходе проведения операции РЧА ТП с акцентом на включение в уравнение логистической регрессии такого фактора риска, как ЭФП-тест.

Признак «возникновение ФП» после РЧА ТП был определен нами как зависимая переменная с двумя градациями – это невозникновение ФП и возникновение постаблационной ФП. Основанием для отбора признаков, которые предлагались математическому алгоритму в качестве предикторов в уравнение логистической регрессии, послужили результаты анализа парных таблиц сопряженности и сравнительного анализа количественных признаков. Выявленные статистически

значимые связи между показателем «постаблационная ФП» и другими качественными и количественными признаками обосновало формирование спектра потенциальных предикторов для уравнений логистической регрессии с использованием ЭФП-теста. В качестве основного предиктора уравнения включен фактор риска «ЭФП-тест», так как по результатам проведенного нами ранее статистического анализа парных таблиц сопряженности данный показатель показал среди всех остальных дооперационных и интраоперационных признаков наивысший коэффициент корреляции с признаком «постаблационная ФП». Коэффициент корреляции V-Крамера составил 0,7 ($p < 0,0001$). Подробные шаги построения уравнения логит-регрессии были описаны нами ранее в предыдущем подразделе 4.1 на примере двух моделей (Модель 1 и Модель 1а). Ниже представлены основные результаты полученного нами уравнения (модель 2).

Математические этапы (шаги) Модели 2 отражены в Таблице 4.4, в которой можно проследить динамику предсказательной ценности с учетом вклада каждого предиктора.

Таблица 4.4 – Результат пошаговой процедуры включения предикторов в Модели 2

<i>Шаг</i>	<i>Предиктор</i>	<i>Критерий хи-квадрат Вальда</i>	<i>Процент конкордации</i>	<i>Достигнутый уровень значимости (p)</i>	<i>Критерий D-Зомера</i>
1	Электрофизиологический провокационный тест (ЭФП-тест)	61,9478	69,8	< 0,0001	0,672
2	Анамнез ФП до РЧА КТИ	12,6736	83,2	< 0,0001	0,790
3	Офисное САД	7,4673	89,2	0,0011	0,826
4	Дополнительные образования в сердце	8,1721	89,7	0,0142	0,835
5	Анатомическая область истмуса при РЧА	4,4886	91,4	0,0088	0,853
6	Максимальное ДАД	4,3258	93,9	0,0375	0,883

Как видно из Таблицы 4.4, при добавлении на каждом шаге дополнительного предиктора растет и процент предсказания вплоть до шестого шага, на котором заканчивается процедура включения предикторов, и процент конкордации стал равным 93,9%.

По итогам проведенной процедуры анализа мы получили параметры уравнения логистической регрессии с шестью предикторами. Основные параметры предикторов отображены в Таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Основные параметры предикторов Модели 2

<i>Предиктор</i>	<i>Коэффициент регрессии</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>Chi-квадрат Вальда</i>	<i>p</i>	<i>Стандартизованный коэффициент</i>
Intercept	21,9224	5,4827	15,9879	< 0,0001	
Максимальное ДАД	0,0566	0,0278	4,1504	0,0416	0,3979
Офисное САД	-0,1452	0,0451	10,3525	0,0013	-0,7335
Дополнительные образования в сердце	-1,0569	0,4366	5,8610	0,0155	-0,2670
Анатомическая область истмуса	-0,8008	0,3673	4,7541	0,0292	-0,3604
Анамнез ФП до РЧА КТИ	-2,7640	0,7977	12,0052	0,0005	-0,7605
ЭФП-тест	-3,1143	0,6618	22,1461	< 0,0001	-0,7984

Выше приведён список из 6 предикторов, вошедших в уравнение и коэффициенты для этих признаков. Во втором столбце – коэффициенты, которые включаются в уравнение для оценки вероятности принадлежности пациента к группе «ФП-». В предпоследнем столбце приведены достигнутые уровни значимости (p), а в последнем столбце – стандартизованные коэффициенты. Используя их модули, мы сравнивали между собой предикторы по их силе связи с исходной зависимой переменной «возникновение постаблационной ФП». Как видно из последнего столбца таблицы, максимальный модуль стандартизованного коэффициента – у предиктора «ЭФП-тест», который составил 0.7984. Вторым по значимости вклада в модель оказался предиктор «анамнез ФП до операции РЧА КТИ». Таким образом, вклады именно этих двух предикторов являются самыми сильным и достоверно значимыми. Само уравнение логистической регрессии с полученными коэффициентами будет выглядеть следующим образом:

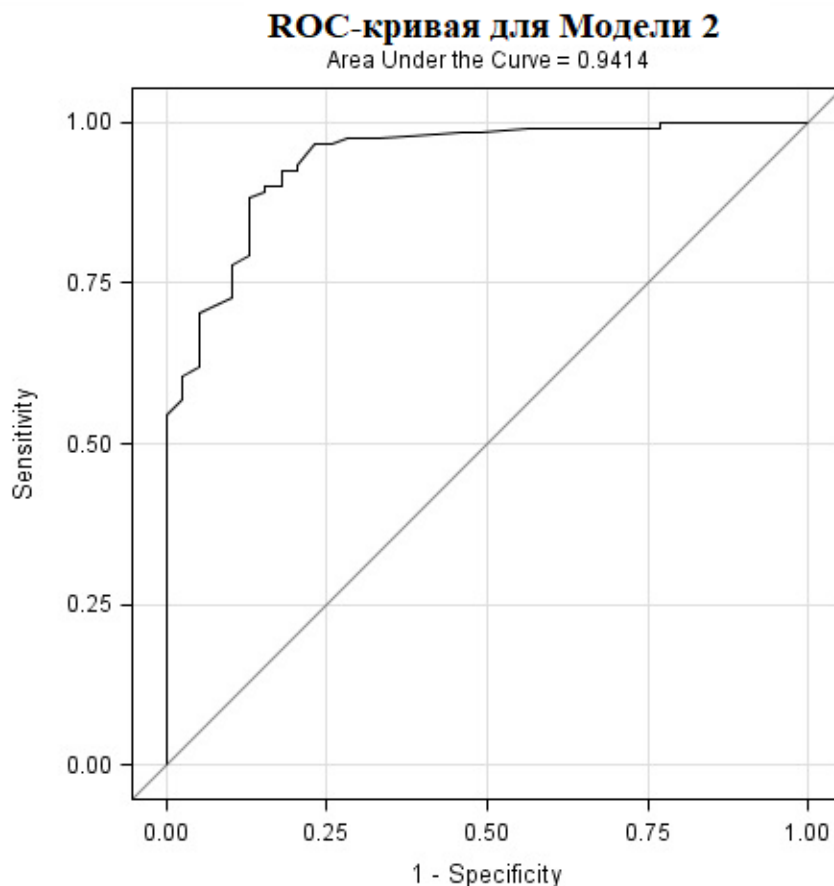
$$p = \frac{\exp(21,92 + 0,056 \cdot \text{МаксДАД} - 0,145 \cdot \text{оСАД} + \beta_3 \cdot X_3 + \beta_4 \cdot X_4 + \beta_5 \cdot X_5 - 3,11 \cdot \text{ЭФП})}{1 + \exp(21,92 + 0,056 \cdot \text{МаксДАД} - 0,145 \cdot \text{оСАД} + \beta_3 \cdot X_3 + \beta_4 \cdot X_4 + \beta_5 \cdot X_5 - 3,11 \cdot \text{ЭФП})} \quad (4.2)$$

где величина β_i – коэффициент регрессии из второго столбца Таблицы 4.5 для соответствующего предиктора X_i ;

МаксДАД – предиктор «максимальные цифры ДАД»;
 оСАД – предиктор «офисное САД»;
 Х3 – предиктор «дополнительные образования в сердце»;
 Х4 – предиктор «анатомическая область КТИ»;
 Х5 – предиктор «анамнез ФП»;
 ЭФП – предиктор «электрофизиологический провокационный тест».

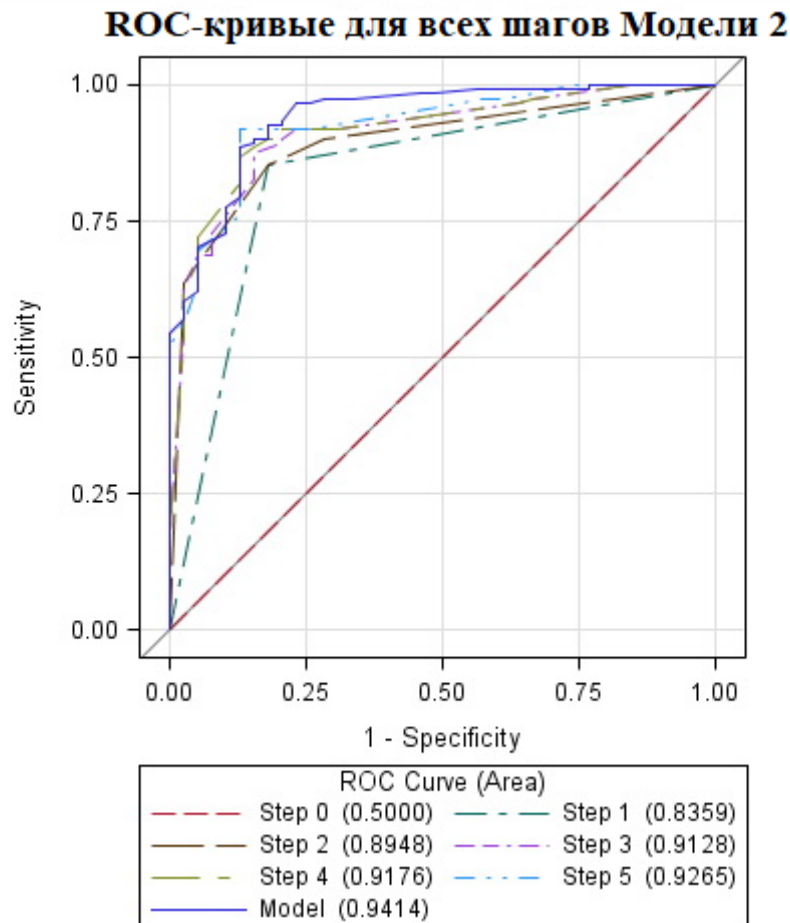
Коэффициент D-Зомера, отражающий силу связи факта и предсказания составил 0,883. Уровень значимости при проверке гипотезы случайного распределения остатков между фактическими и предсказанными значениями для данного уравнения составил $p = 0,6812$. То есть, принимается гипотеза случайного распределения остатков, то есть нет какой-то асимметрии в распределении этих остатков. Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений в Модели 2 с помощью критерия Хосмера – Лемешова дала уровень значимости равный 0,1948. Мы имеем адекватную модель.

На Рисунке 4.3 представлен график ROC-кривой для Модели 2.



Примечание. Area Under the Curve (AUC) – площадь под кривой
Рисунок 4.3 – График ROC-кривой для Модели 2

На Рисунке 4.4 представлен график с ROC-кривыми по всем последовательным 6 шагам для Модели 2.



Примечание.. Area Under the Curve (AUC) – площадь под кривой. Step – шаг уравнения логистической регрессии, с указанием в скобках значения площади под кривой для каждого шага

Рисунок 4.4 – График ROC-кривых шести шагов включения предикторов для Модели 2

Согласно общепринятой шкале значений AUC – Модель 2 можно считать «отличной» в прогностической оценке вероятности возникновения постаблационной ФП у конкретного пациента.

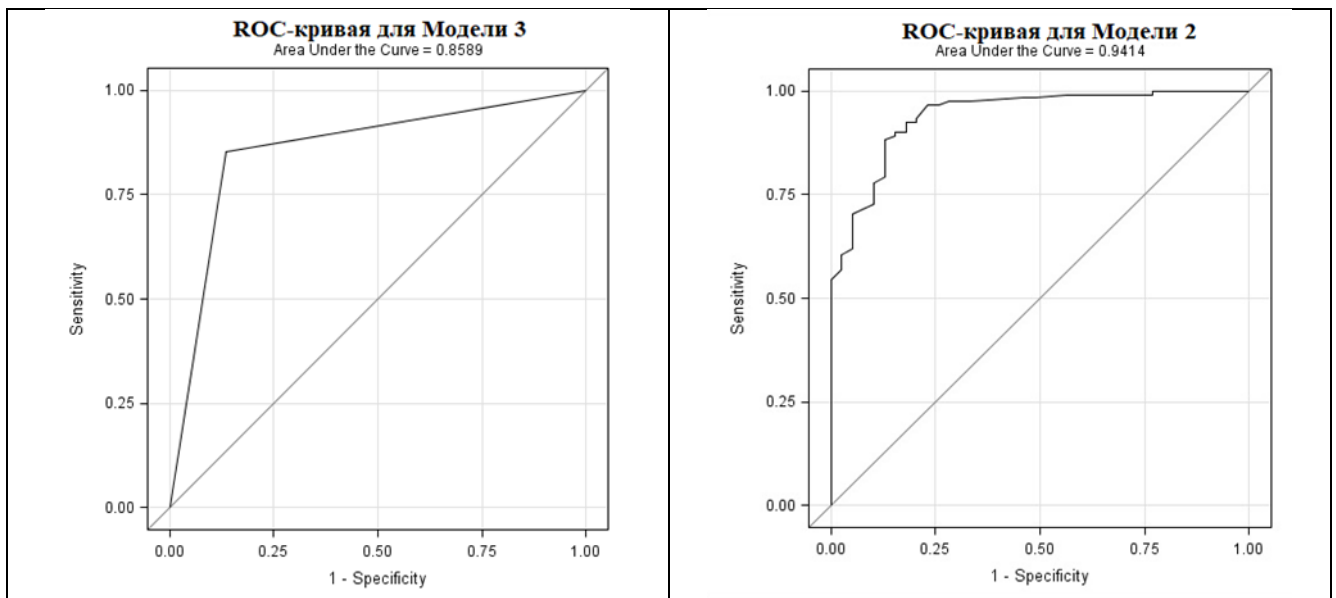
4.2.1. Прогностическая модель с использованием только ЭФП-теста

В целях оценки возможности прогнозирования постаблационной ФП во время операции построена модель 3 на основании уравнения логистической регрессии, используя только один признак-предиктор «ЭФП-тест». Получено следующее уравнение:

$$p = \frac{\exp(2,5985 - 3,614 \cdot \text{ЭФП})}{1 + \exp(2,5985 - 3,614 \cdot \text{ЭФП})}, \quad (4.2)$$

где ЭФП – электрофизиологический провокационный тест.

Процент конкордации (предсказательная ценность) Модели 3 составил 85% при коэффициенте D-Зомера равном 0,718. Такая относительно низкая предсказательная ценность модели в сравнении с предшествующей Моделью 2 доказывает необходимость применения данного предиктора как средство прогнозирования только вкуче с другими факторами риска. Для наглядного сравнения уравнений и ROC-кривых двух моделей, мы отобразили их вместе на Рисунке 4.5.



Примечание. Процент конкордации Модели 2 = 94%; процент конкордации Модели 3 = 85%; AUC Модели 2 = 0,94; AUC Модели 3 = 0,85.

Рисунок 4.5 – Графики ROC-кривых для Модели 2 и Модели 3

Таким образом, Модель 2 обладает наилучшей предсказательной ценностью в прогнозировании нестаблационной ФП. Помимо ее предсказательной ценности, она также позволяет выделить из многочисленного набора факторов риска нестаблационной ФП наиболее весомые предикторы, оцениваемые по модулю стандартизованного коэффициента регрессии, такие как ЭФП-тест (стандартизованный коэффициент регрессии = 0,7984) и наличие ФП до операции РЧА КТИ(стандартизованный коэффициент регрессии = 0,7605).

4.3. Прогностическая модель послеоперационного этапа

Прогностическая модель послеоперационного этапа (модель 4) оценивала вероятность возникновения постаблационной ФП после проведенной операции РЧА КТИ. Ниже представлены фрагменты такой процедуры логистического регрессионного анализа, демонстрирующие результат прогноза возникновения постаблационной ФП на основе дооперационных и интраоперационных факторов риска, но уже с включением такого статистически значимого послеоперационного предиктора как «симптомы аритмии». Ввиду того, что данная переменная по результатам проведенного нами ранее статистического анализа парных таблиц сопряженности показала наивысший коэффициент корреляции с признаком «постаблационная ФП» (коэффициент корреляции V-Крамера = 0,91, $p < 0,0001$) среди всех качественных переменных, но не была включена в предыдущие уравнения логистической регрессии в связи с нелогичностью такого включения. То есть, до и во время самой процедуры РЧА мы предугадывали исход, который возникнет уже после операции РЧА КТИ, а предиктор «субъективные симптомы аритмии после РЧА КТИ», в сущности, и являлся этим событием.

В данном уравнении мы вновь моделировали вероятность отнесения конкретного пациента к группе «без постаблационной ФП». В отличие от предыдущих моделей (Модель 1, Модель 2), в этом случае была использована процедура пошагового исключения отобранных предикторов (backward elimination procedure) с определением на каждом шаге процента верного предсказания отнесения пациентов в группу-отклик.

На нулевом шаге (шаг 0) в уравнение введены 67 переменных из трех больших групп факторов риска: общеклинических, электрофизиологических и инструментальных.

На первом шаге (шаг 1) была исключена переменная «хроническая аневризма сердца», так как в уравнении по критерию хи-квадрат она имела наименьший показатель (0.0000). На втором шаге (шаг 2) удалена переменная «длительность гипертензивного анамнеза». На третьем шаге (шаг 3) удален показатель «эффективность медикаментозной ААТ ТТП». И так далее, вплоть до 63 шага. По

итогам процедуры удаления переменных в уравнении осталось три предиктора. Показатели уравнения с этими предикторами представлены в Таблице 4.6.

Таблица 4.6– Параметры предикторов Модели 4

<i>Предиктор</i>	<i>Коэффициент регрессии</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>Chi-квадрат Вальда</i>	<i>p</i>	<i>Стандартизованный коэффициент</i>
СимптАрит	-9,0287	2,2293	16,4019	< 0,0001	-2,2890
CL3-КА	9,4874	3,3210	8,1611	0,0043	4,1768
CL4-КА	-5,4281	2,2519	5,8102	0,0159	-3,6959

Примечание. СимптАрит – предиктор «симптомы аритмии после РЧА ТП», CL3-КА – предиктор, означающий разделение пациентов на 3 группы кластеров по качественным признакам, CL4-КА – предиктор, означающий разделение пациентов на 4 группы кластеров по качественным признакам

Как видно из Таблицы 4.6, приведен список из трех предикторов, вошедших в уравнение и коэффициенты для этих признаков. В последнем столбце таблицы, максимальный модуль стандартизованного коэффициента отмечается у предиктора «CL3-КА». Вторым по значимости вклада в модель оказался предиктор «CL4-КА».

Процент конкордации данного уравнения логистической регрессии составил 99,3%, а коэффициент D-Зомера, отражающий силу связи факта и предсказания составил 0.991.

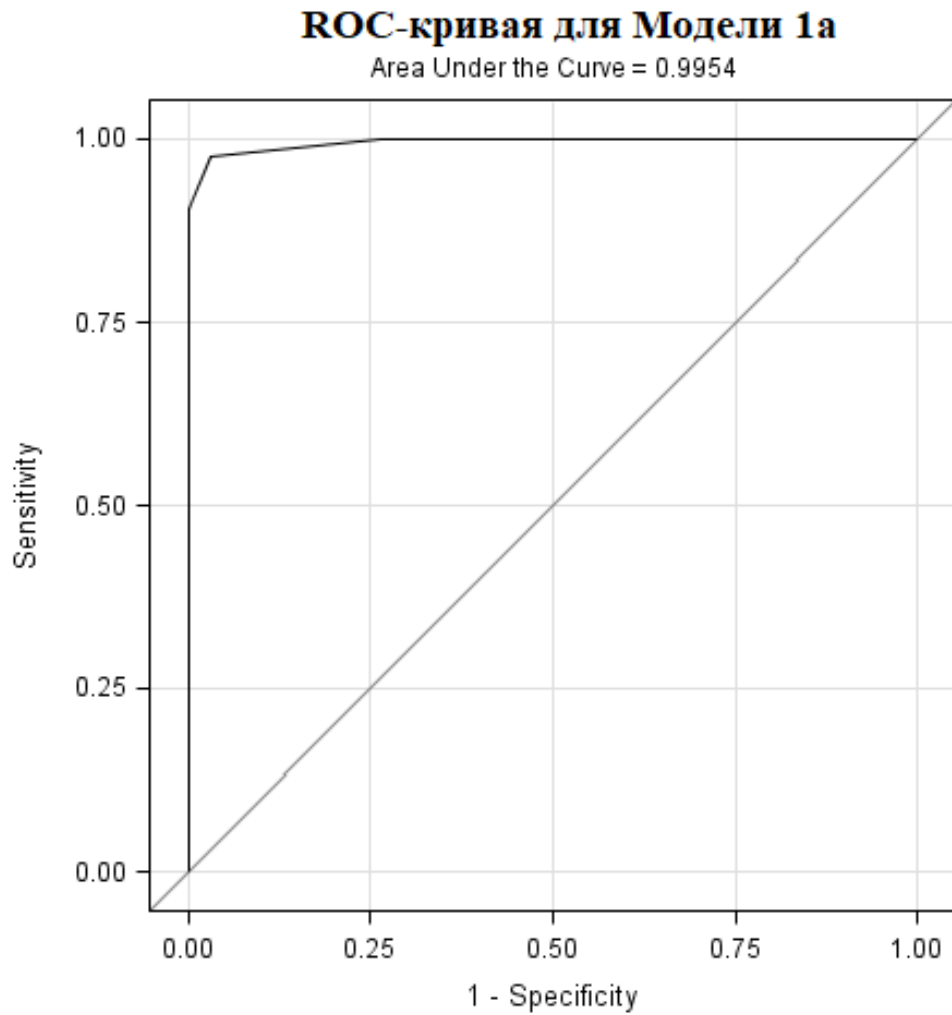
Уровень значимости при проверке гипотезы случайного распределения остатков между фактическими и предсказанными значениями составил 0.9999 – принимается гипотеза случайного распределения остатков, то есть нет какой-то асимметрии в распределении этих остатков.

И наконец, проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений в Модели 1а с помощью критерия Хосмера – Лемешова дает уровень значимости равный 0.9390 – можно констатировать, что мы имеем адекватную модель.

На Рисунке 4.6 приведён график с ROC-кривой для Модели 1А.

У Модели 4 по сравнению с предыдущими прогностическими моделями отмечается наибольший процент конкордации 99,3%, что говорит об ее максимальной предсказательной ценности. В клинической практике применение данной модели возможно только после состоявшейся операции РЧА КТИ, так как в основе

математического уравнения заложен такой послеоперационный фактор риска, как «субъективные симптомы аритмии после РЧА КТИ», оцениваемый через 1 месяц после операции. Таким образом, через месяц после проведенной операции РЧА КТИ, мы можем оценивать риск развития ФП у конкретного пациента с вероятностью прогноза до 99%.



Примечание. Area under the curve (AUC) – площадь под кривой

Рисунок 4.6 – График ROC-кривой для Модели 1a

Заключение по главе 4

На основании построенных уравнений логистической регрессии, нами были определены три математические прогностические модели, позволяющие на разных этапах ведения и лечения пациентов с ТТП прогнозировать риск развития пострепарационной ФП.

До проведения операции РЧА КТИ применяя дооперационную математическую модель с использованием только дооперационных факторов риска, мы можем прогнозировать развитие постаблационной ФП с вероятностью 92%.

Используя интраоперационную математическую модель в процессе операции РЧА КТИ, в том числе с включением в уравнение логит-регрессии разработанного нами ЭФП-теста повышало вероятность прогноза постаблационной ФП у таких пациентов до 94%.

Разработанная на основании уравнения логит-регрессии математическая модель послеоперационного этапа, то есть уже после проведенной операции РЧА КТИ, прогнозировала возникновение постаблационной ФП у пациентов перенесших операцию РЧА КТИ с точностью до 99%.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Факторы, ассоциированные с возникновением постаблационной фибрилляции предсердий

Анализ литературы и собственные предварительные результаты исследования позволили выделить ряд факторов, которые могли бы иметь связь с постаблационной ФП: пол, возраст, наличие основного структурного заболевания сердца, на фоне которого регистрировался аритмический синдром; наличие у пациента ФП в анамнезе до проведения РЧА КТИ; наличие и длительность артериальной гипертензии в анамнезе, длительность анамнеза ТТП, возможность индукции пароксизма ФП во время эндо-ЭФИ, размеры полостей сердца по данным эхокардиографии; состояние клапанного аппарата по данным эхокардиографии.

Кроме классических факторов риска постаблационной ФП, в исследование были включены такие потенциальные факторы, как: тяжесть симптомов ТТП; наличие синкопальных состояний; необходимость применения ступенчатой методики купирования пароксизма ТТП, принимаемый класс антиаритмика по классификации Vaughan Williams– Singh; наличие предсердной экстрасистолии, субъективные симптомы аритмии, ощущаемы пациентом после РЧА КТИ; наличие предсердной экстрасистолии; ритм сердца на фоне которого производилась операция РЧА КТИ; цифры АД при наличии ГБ; длительность шага РЧ-аппликаций; длительность рентгеноскопии и общее время операции РЧА КТИ.

Учитывая, что возраст и пол по данным многих авторов являются значимыми предикторами развития ФП в общей популяции (Schnabel R. B. et al., 2009 [129]; Kirchhof P., 2012; Cosio F., 2008; Vrebilla-Perrot [31]) было бы логичным предположить, что эти демографические показатели будут неоспоримыми факторами риска постаблационной ФП и у пациентов с ТТП. Но анализ литературы показал, что применительно к пациентам с ТТП, существует противоречивое мнение о влиянии возраста и пола на возникновение послеоперационной ФП (Da Costa [48]; Haghoo [31]; Maskoun [97]). В одних исследованиях фактором риска служит женский пол (Haghoo), другие авторы описывают ассоциацию ФП с мужским полом (Kirchhof P., 2012, с. 47). В связи с этим мы исследовали влияние этих двух

факторов на возникновение постаблационной ФП. В нашей работе возраст не был ассоциирован с постаблационной ФП. Хотя в группе пациентов с развившейся фибрилляцией предсердий средний возраст превышал таковой в группе ПАФ(-), эти различия были статистически не достоверны ($64 \pm 11,6$ лет в группе ПАФ(+), против $63 \pm 11,4$ лет в группе ПАФ(-)). Также нами не выявлено ассоциации возникновения постаблационной ФП с половой принадлежностью пациента. Распределение мужчин и женщин в процентном отношении в обеих группах было практически одинаковым. Отмечено подавляющее большинство лиц мужского пола, как в одной, так и в другой группе (ПАФ(-) 91% и ПАФ(+)) 88%). Такое гендерное распределение в двух группах коррелирует с утверждением, что пациенты с типичным трепетанием предсердий в большинстве своем это мужчины (Granada [69]; Elesber [55]). Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии влияния половой и гендерной принадлежности пациентов на возникновение послеоперационной ФП в нашем исследовании.

В группе пациентов без развившейся постаблационной ФП весьма интересной, оказалась выявленная нами статистически значимая корреляционная связь возраста с такими тремя интраоперационными электрофизиологическими показателями как: длительность операции РЧА КТИ ($r = -0,3$; $p = 0,0005$); длительность рентгеноскопии при РЧА КТИ ($r = -0,26$; $p = 0,001$); число РЧ-аппликаций за операцию ($r = -0,24$; $p < 0,002$). Была выявлена обратная зависимость этих показателей с возрастом: чем старше был пациент, тем меньше приходилось наносить количество РЧ-аппликаций для излечения ТТП, меньшим было и общее время операции аблации и время рентгеноскопии. При анализе литературы мы не нашли определенного ответа на вопрос о такой взаимосвязи. По нашему мнению, уменьшение времени самой операции и небольшое количество РЧ-воздействий, необходимых для достижения критериев эффективности операции у возрастных пациентов, связаны с потерей структурности кардиомиоцитов, за счет кардиофиброза и кардиосклероза. Постепенное и закономерное возрастное нарушение целостности клеточных мембран и фосфолипидного слоя позволяет электрофизиологу «быстрее» и «легче» добиться денатурации белка в искомой анатомической об-

ласти кавотрикуспидального перешейка. Учитывая отсутствие проведения рандомизации групп и выявленной нами небольшой интенсивности самой корреляции, мы не можем ответить на вопрос о независимом влиянии возрастного фактора на снижение количества наносимого воздействия при РЧА КТИ. Влияние возрастного фактора на РЧА КТИ в этом аспекте требует дальнейших исследований и, по нашему мнению, является интересной задачей.

В обеих группах, также, нами выявлена статистически значимая корреляция возраста с длительностью гипертензивного анамнеза (ПАФ(-) $r = 0,3$; $p = 0,0002$, в группе ПАФ(+)) $r = 0,4$; $p = < 0,0001$), причем в группе с развившейся постаблационной ФП эта связь была выражена сильнее – чем больше возраст, тем дольше анамнез ГБ, но статистической разницы корреляционных коэффициентов в сравниваемых группах мы не выявили, что не позволяет ассоциировать возрастную особенность с постаблационной ФП.

Пожалуй, самым очевидным фактором риска постаблационной ФП у пациентов перенесших операцию РЧА КТИ, можно полагать наличие документированной ФП в анамнезе до проведения аблации. Результаты подавляющего большинства работ в этой области подтверждают этот факт – у тех, у кого ранее была ФП, с большой долей вероятности она будет регистрироваться и после излечения от ГПП [48; 27; 72; 97; 10; 12; 11]. Хотя существуют и противоположные результаты. К примеру, Lee Y. (2010) сделал вывод, что анамнез ФП не был статистически ассоциирован с возникновением постаблационной ФП [89]. Вероятнее всего, это может быть связано с использованием антиаритмических препаратов во время послеоперационного наблюдения за пациентами. В нашем исследовании, как и во многих других мы получили доказательство статистически значимой ассоциации документированной ФП до аблации КТИ с ее послеоперационным возникновением ($p < 0,0001$; $r = 0,5$). Основываясь на этих данных, а также на взаимосвязи других факторов риска, важным результатом нашего исследования является то, что пациенты с предшествующим анамнезом ФП должны подвергаться дополнительной операции по поводу ФП во время аблации КТИ. Мы считаем, что такая профилактическая комбинированная аблация у пациентов с высоким риском развития

постаблационной ФП должна входить в стандарт качества оказания помощи группе пациентов повышенного риска тромбоэмболических осложнений. Во-первых, в целом доказано, что РЧА устьев легочных вен, проведенная на более ранних сроках заболевания, улучшает показатель эффективности лечения тахикардии [33; 78]. И, во-вторых, в недавних исследованиях было показано, что именно у пациентов с ТП такая превентивная абляция ФП снижает риск ее возникновения в последующем после РЧА КТИ [103; 111; 137; 104]. Исключениями для такой сопутствующей абляции могли бы стать только пациенты, которым противопоказана радиочастотная абляция в левом предсердии, или если пациент категорически предпочитает консервативную терапию абляции ФП. Таким образом, частота возникновения ФП после абляции КТИ высока и составляет по данным разных авторов от 8% до 82%. На разницу между исследованиями по выявлению постаблационной ФП после абляции КТИ, вероятнее всего, влияют длительность и тип наблюдения. Порой достаточно сложно в долгосрочной перспективе отследить нарушения ритма сердца у пациента, перенесшего операцию абляции, к тому же пациенты могут не испытывать симптомов аритмии [86], живя с так называемой «немой» аритмией. Самым объективным и диагностически точным методом объективизации нарушений ритма сердца после перенесенной абляции являются имплантируемые кардиомониторы, которые могут отслеживать ритм пациента в течение трех лет и более. В работе Mittal S. и Покушалова Е. [103], где авторы имплантировали петлевые регистраторы и в течение года оценивали возникновение ФП после операции РЧА КТИ, постаблационная ФП была выявлена у половины испытуемых (55%). Стоит отметить, что в данном исследовании у 20% испытуемых, предъявлявших жалобы на приступы тахикардии, по результатам анализа записей имплантированного кардиомонитора не выявлено постаблационной ФП, а указанные жалобы на «аритмию» явились проявлением частой предсердной экстрасистолии. Необходимость использования имплантируемых кардиомониторов нашла свое отражение в новых рекомендациях европейского общества кардиологов по лечению ФП от 2016 года с классом рекомендаций IIb и уровнем доказанности «B» [26].

Таким образом, анамнез ФП до операции аблации КТИ – мощный прогностический фактор, его выявление у пациента с типичным трепетанием предсердий должно ставить перед лечащим врачом и электрофизиологом вопрос о необходимости проведения комбинированной аблации не только КТИ, но и устьев легочных вен.

Клиническая картина ТТП во многом зависит от частоты сокращения желудочков во время пароксизма, которая чаще всего составляет 120–150 ударов в минуту. Это связано с особенностями АВ-проведения, которое на фоне приступа тахикардии у большинства пациентов составляет отношение 2 : 1. В некоторых случаях АВ-проведение 1 : 1 на фоне ТТП ведет к ухудшению показателей гемодинамики, низкой переносимости физических нагрузок и зачастую требует немедленного лечебного вмешательства. Несмотря на то, что, иногда трепетание может протекать бессимптомно в течение недель или месяцев (Luchsinger [91]; Pizzale [121]), основными симптомами аритмии являются перебои в работе сердца, одышка, снижение переносимости физической нагрузки и пресинкопальные состояния, вплоть до обмороков. В противоположность трепетанию, фибрилляция предсердий редко вызывает обмороки и обычно не вызывает гипотонии (Hussain [77]), за исключением нечастых случаев одновременного наличия ФП и синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта. Нами была изучена взаимосвязь постаблационной ФП с такими проявлениями тахисистолии желудочков ТТП, как одышка и синкопе. Обморочные состояния в клинической картине ТТП оказались значимо ассоциированы с развитием постаблационной ФП: в группе пациентов ПАФ(+) синкопе выявлены у 12%, а в группе ПАФ(-) у 3,5% пациентов. Это свидетельствует о том, что тахисистолия желудочков при клиническом течении ТТП является статистически значимым ассоциированным фактором риска развития ФП после аблации КТИ. При анализе литературы мы отметили, что данный симптом незаслуженно обделен вниманием при оценке риска постаблационной ФП. Ассоциации симптома одышки с постаблационной ФП нами выявлено не было. В обеих группах ПАФ(-) и ПАФ(+) соотношение данного субъективного симптома было одинаковым (76% и 75% соответственно). Объединив клинические симптомы ТТП и

оценив степень тяжести их проявлений согласно классификации Европейского общества кардиологов (шкала симптомов «EHRA-score», 2010), мы также выявили статистически значимую ассоциацию с постаблационной ФП. Оказалось, что риск развития ФП после РЧА КТИ был ассоциирован с более тяжелой симптоматикой ТТП до аблации ($p = 0,01$; $r = 0,2$). Максимальный вклад ассоциации между постаблационной ФП и тяжестью симптомов внесли пациенты с I классом симптомов по шкале EHRA. У пациентов в группе с постаблационной ФП реже наблюдались случаи легкой симптоматики дооперационного ТТП (23% пациентов), в отличие от группы ПАФ(-), где легкие симптомы гораздо чаще – 47% пациентов. Чаще (65% пациентов из группы ПАФ(+), по сравнению с 47% из группы ПАФ(-)) послеоперационная ФП наблюдалась у тех пациентов, у которых ТТП проявлялось тяжелыми симптомами (выраженные и инвалидизирующие симптомы по шкале EHRA, III и IV класс, соответственно). Стоит отметить, что в литературе данный фактор риска также обделен вниманием при оценке риска постаблационной ФП.

Предсердная экстрасистолия является распространенной аритмией, которая часто считается доброкачественным явлением (Folarin [63]). Несмотря на свое доброкачественное течение, предсердная экстрасистолия чаще встречается у пациентов с такими сердечными заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, хроническая ревматическая болезнь сердца, дисфункция левого желудочка, гипертония и гипертиреоз. Несомненным и давно доказанным фактом является то, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП залповые пробежки предсердной эктопии, возникающие в аритмогенных областях (устьях легочных вен), зачастую предшествуют эпизодам ФП [81; 74; 87; 41; 51]. Это является одним из важных оснований к нанесению РЧ-аппликаций именно в этих зонах при проведении операции РЧА ФП. Выявлено, что фактор предсердной эктопии является мощным прогностическим предиктором развития ФП при количестве эктопии более 32 экстрасистол в час [51], а по своей прогностической значимости не уступает Фремингенской модели прогнозирования ФП в общей популяции [51]. По результатам нашего исследования мы выявили статистически значимую ассоциацию воз-

никновения постаблационной ФП с наличием в анамнезе предсердной экстрасистолии ($p = 0,0002$, коэффициент V-Крамера = 0,35). По интенсивности взаимосвязи с постаблационной ФП данный фактор явился самым мощным среди всех инструментальных качественных признаков. В анализе литературы мы также не нашли отражения прогностической значимости этого фактора в прогнозировании ФП у пациентов, перенесших РЧА КТИ. По нашему мнению, данный фактор обладает значимой прогностической силой в прогнозировании послеоперационной ФП и заслуживает тщательного изучения при оценке вероятности развития ФП.

Мы оценивали возможность купирования пароксизма ТТП различными методиками: ЧПС, медикаментозная кардиоверсия, электроимпульсная терапия. В случае невозможности купирования пароксизма одним из перечисленных методов – применялась ступенчатая методика купирования пароксизма. Эта особенность также оценивалась нами как потенциальный фактор риска. К примеру, Boriani G. в своей работе выявил, что предиктором рецидивирования ТТП является фактор неоднократных электрических кардиоверсий, в то время как высокая эффективность ЭИТ не оказывала прогностического влияния на рецидивы ТТП [29]. В нашем исследовании выявлено, что фактор необходимости применения ступенчатой методики купирования пароксизма ТТП статистически значимо ассоциирован с постаблационной ФП ($p < 0,0001$; $r = 0,35$). Данный вид аритмии наблюдался чаще у пациентов, у которых купирование пароксизма ТП происходило при последовательном применении двух и более способов кардиоверсии – в группе ПАФ(+) ступенчатое купирование пришлось применять у 15% пациентов, а в группе ПАФ(-) лишь у 3%.

В литературе существуют ограниченные и противоречивые публикации о влиянии устойчивости пароксизма ТТП на постаблационную ФП (Melo [100]; Boriani [29]). При оценке ритма сердца, на фоне которого в нашем исследовании выполнялась операция РЧА КТИ, мы выявили, что, постаблационная ФП статистически значимо была связана с отсутствием пароксизма ТТП при непосредственном проведении аблации ($p = 0,0003$; $r = -0,25$), в группе пациентов с постаблационной ФП больше чем у половины (58%) регистрировался синусовый ритм, а

в группе ПАФ(-) у подавляющего большинства пациентов (68%) РЧА выполнялась на фоне пароксизма ТТП. Нами выявлена парадоксальная ситуация – чем более устойчивым был пароксизм ТТП, тем меньше вероятность возникновения постваблационной ФП после аблации КТИ, и наоборот. Кроме того, выявлена статистически значимая ассоциация развития постваблационной ФП с устойчивостью пароксизма ТТП к медикаментозной кардиоверсии (внутривенные инфузии кордарона или новокаинамида). Обнаружено, что в группе пациентов ПАФ(+) статистически достоверно чаще (у 54% пациентов) отмечалась успешное восстановление синусового ритма, в отличие от группы ПАФ(-), где эффект отмечен лишь у 25% пациентов. Объяснением данного факта может служить то, что как легко пароксизм купируется, так же легко и рецидивирует, т. е. субстрат аритмии в миокарде остается и при небольших изменениях гомеостаза в организме начинает себя проявлять.

Мало исследований посвящено длительности течения пароксизма ТТП, как фактору риска возникновения постваблационной ФП [100]. Бразильские авторы (Melo, 2010) по результатам своего исследования сделали вывод о статистической значимости в прогностической оценке постваблационной ФП предшествующего анамнеза трепетания предсердий длительностью более 3 лет. В нашем исследовании длительность анамнеза ТТП до аблации КТИ определена как статистически значимый фактор риска постваблационной ФП с продолжительностью 7 лет и более.

Малое количество исследований оценивает характер антиаритмической терапии ТТП, как потенциального фактора риска постваблационной ФП. В работе Brembilla-Perrot В. (2014) выявлено, что прием антиаритмических препаратов I класса (по шкале EHRA-score) до РЧА и прием амиодарона явились статистически значимыми факторами риска постваблационной ФП. Эти выводы весьма интересны, так как в качестве факторов риска ранее не оценивались группы антиаритмических препаратов, применяемых для лечения ТТП. По результатам нашего исследования постваблационная ФП возникала статистически реже при приеме II класса антиаритмиков (б-блокаторов) по классификации Vaughan Williams – Singh

В. Интенсивность данной связи оказалась относительно невысокой ($p = 0,0039$; $r = 0,31$). В свою очередь, статистически чаще постаблационная ФП была ассоциирована с приемом комбинированной антиаритмической терапией при лечении ТТП. В группе пациентов ПАФ(+) 43% пациентов принимали одновременно антиаритмики двух и более классов (по классификации Vaughan Williams – Singh B.). Таким образом, предположено, что бета-адреноблокаторы снижают риск постаблационной ФП у пациентов с ТТП, подвергающихся РЧА КТИ. Несомненно, должны быть проведены дополнительные исследования в этом направлении для подтверждения данной гипотезы.

Эхокардиографическими факторами риска постаблационной ФП по данным литературы являются увеличенный размер ЛП, сниженная ФВ ЛЖ, наличие митральной регургитации [56; 27; 89]. Это классические факторы риска ФП, определяющие насосную функцию сердечной мышцы. По данным Lee (2010) лишь увеличенный размер ЛП является наиболее мощным прогностическим фактором риска постаблационной ФП, несмотря даже на наличие в анамнезе ФП [89]. В свою очередь, Da Costa показал, что митральная регургитация была единственным независимым предиктором ФП у пациентов с ТТП, без предшествующего анамнеза ФП, а у пациентов с предшествующей ФП – единственным предиктором ФП после аблации КТИ оказалась фракция выброса левого желудочка [48]. В нашем исследовании снижение ФВ ЛЖ ниже 54% оказалось статистически значимо ассоциировано с постаблационной ФП. В группе пациентов ПАФ(-) ФВ ЛЖ была статистически значимо большей на 3% и составила 57% ($p = 0,01$). Наличие митральной регургитации 2 степени (50% из группы ПАФ(+), против 28% из группы ПАФ(-), $p = 0,01$; $r = 0,3$), также явилось статистически значимо ассоциировано с развитием постаблационной ФП в нашем исследовании. Эти результаты коррелируют с данными других авторов. В тоже время размеры ЛП в нашем исследовании статистически достоверно не различались в обеих группах. Вероятнее всего, этот результат объясним с точки зрения гипотезы М. С. Кушаковского, который по результатам собственных исследований и работ его учеников утверждал, что концепция «критического порога» расширения ЛП неприменима к пароксизмаль-

ным формам ФП [4]. В противовес размеру ЛП, средний линейный размер ПП в настоящем исследовании в группе с развившейся ФП показал статистически значимую достоверную разницу ($p = 0,0003$) по сравнению с таковым в группе без постаблационной ФП ($4,04 \pm 0,67$ см, против $3,67 \pm 0,63$ см, соответственно). Несмотря на то, что размеру ПП уделяется малое внимание клиницистов в прогностической значимости ФП, по результатам многих авторов данный параметр также является одним из эхокардиографических факторов риска развития ФП [105; 134; 92).

Выявлены статистически значимые достоверные различия средних величин длительности гипертензивного и аритмического анамнеза в обеих группах. У пациентов с постаблационной ФП выявлен в два раза более длительный анамнез ТТП до операции РЧА КТИ, составивший 7 лет, нежели в группе пациентов без ФП, где средний анамнез составил 3 года. Группа пациентов ПАФ(+) отмечалась также продолжительным анамнезом артериальной гипертензии в 11 лет, тогда как в группе ПАФ(-) средний анамнез артериальной гипертензии составил 7 лет.

По данным многочисленных работ из всех факторов риска артериальная гипертензия является наиболее часто встречающимся состоянием у пациентов с ФП [116; 44; 70; 112]. Артериальная гипертензия связана с почти двукратным увеличением риска развития ФП и 1,5-кратным увеличением риска перерождения из пароксизмальной в постоянную форму [112]. АГ предрасполагает к структурным изменениям миокарда, которые в свою очередь влияют на развитие ФП – ремоделирование предсердий. Было продемонстрировано, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является общим звеном в патогенезе АГ и ФП. Тесная связь РААС и АГ доказана высокими уровнями ангиотензина II у пациентов с АГ, а также нормализацией цифр системного АД с помощью приема препаратов ингибирующих РААС [127]. Аналогичным образом, компоненты РААС способствуют возникновению ФП путем прямого аритмогенного эффекта ангиотензина II [36; 68; 28]. Ангиотензин II оказывает влияние на структуру и функцию калиевых ионных каналов, а также запускает провоспалительные механизмы на клеточном уровне. Отмечено, что у пациентов с ФП выявляются более высокие

уровни ангиотензина II и ангиотензин-превращающего фермента [36; 68; 28]. Еще одним компонентом РААС, оказывающим мощное ремоделирующее влияние на миокард является альдостерон. Проаритмогенный эффект альдостерона заключается в стимуляции фиброза мышечной ткани путем повышения активности матриксных металлопротеиназ – семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [101; 53; 139]. Отдельный вклад альдостерона в развитие ФП, вне зависимости от его влияния на системное АД, подтверждается тем фактом, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом частота ФП в 12 раз выше по сравнению с пациентами с АГ [101]. Также доказано, что с увеличением пульсового давления увеличивается риск развития ФП [102]. Во Фремингемском исследовании увеличение пульсового давления на каждые 20 мм рт. ст. было связано с увеличением риска ФП на 24% [102]. Помимо этого, АГ может являться своеобразным связывающим фактором между увеличенным размером ЛП и ФП [142]. По результатам того же Фремингемского исследования выявлено, что более высокие цифры САД и антигипертензивная терапия были ассоциированы с увеличенным размером ЛП [99]. Более высокая пульсирующая нагрузка на ЛП способствует его дилатации, что, в свою очередь, приводит к увеличению площади предсердной ткани, которая становится уязвимой для волн ре-ентри при ФП.

Таким образом, в нашем исследовании в группе пациентов ПАФ(+) отмечено превалирование пациентов с диагнозом АГ (87% в группе ПАФ(+), против 78% в группе ПАФ(-)), но эта разница оказалась статистически недостоверной ($p = 0,1$). Поэтому, как ни парадоксально, сам факт наличия АГ у пациента с ТТП по результатам исследования не был статистически ассоциирован с постаблационной ФП. Но, при дальнейшем анализе уровня артериального давления, мы выявили интересную и статистически значимую его корреляцию с постаблационной ФП. Во-первых, получена статистически значимая ассоциация длительности гипертензивного анамнеза у пациентов до РЧА КТИ с постаблационной ФП ($p < 0,002$). Анамнез АГ более 11 лет являлся фактором риска развития ФП в послеоперационном периоде. Во-вторых, офисные значения САД равные 135 мм рт.

ст. и более статистически значимо связаны с развитием постаблационной ФП ($p < 0,0001$), цифры офисного ДАД равные 85 мм рт. ст. и более, также, статистически значимо ($p < 0,0001$) оказались ассоциированы с возникновением постаблационной ФП. Это же касалось и максимальных цифр подъема САД (192 мм рт. ст., $p < 0,0001$) и ДАД (105 мм рт. ст., $p = 0,0001$).

Также выявлена достоверно значимая линейная корреляция максимальных значений САД и ДАД в обеих группах. Причем в группе ПАФ(+) эта связь была выражена сильнее ($p < 0,0001$; $r = 0,8$), чем в группе ПАФ(-) ($p < 0,0001$; $r = 0,74$). Такая же высокая корреляция цифр максимального САД в группе ПАФ(+) выявлена и с офисным САД ($p < 0,0001$; $r = 0,7$ против $p < 0,0001$; $r = 0,6$ в группе ПАФ(-)), а также ДАД ($p < 0,0001$; $r = 0,7$ против $p < 0,0001$; $r = 0,4$ в группе ПАФ(-)). Чем выше были цифры максимального подъема САД, тем большими были цифры максимального ДАД, офисного ДАД и САД. Стоит отметить, что в группе пациентов с постаблационной ФП эти корреляции были выражены сильнее.

В обеих группах выявлена статистически значимая и сильная корреляция между цифрами САД и ДАД ($p < 0,0001$; $r = 0,82$ в группе ПАФ(+) против $p < 0,0001$; $r = 0,64$ в группе ПАФ(-)). Следует отметить, что в группе пациентов с постаблационной ФП эта связь является линейной положительной и отражена достаточно сильно, а различия корреляционных коэффициентов по этим связям в двух сравниваемых группах были статистически значимыми ($p = 0,009$).

Таким образом, сделан вывод, что АД равное или его повышение более чем 135/85 мм рт. ст. является фактором риска постаблационной ФП у пациентов с типичным ТТП, подвергающихся РЧА КТИ.

Важно отметить, что значения АД являются одним из немногих модифицируемых факторов риска ФП и мероприятия, направленные на лечение гипертензии, способствуют уменьшению частоты возникновения ФП не только в общей популяции, но и у пациентов с ТТП. В результате нашего исследования мы установили, что снижение АД менее чем 135/85 мм рт. ст. способствует снижению риска развития постаблационной ФП у пациентов с ТТП.

На основании анализа литературы мы не нашли данных о влиянии на постаблационную ФП таких электрофизиологических параметров операции РЧА КТИ, как: длительность нанесения РЧ-аппликации за один шаг, их количество, температура и мощность РЧ-аппликаций. Вероятнее всего, это связано с отсутствием их прогностической значимости. Несмотря на это, мы включили их в анализ и выявили, что среди оцениваемых ЭФ-параметров обнаружено статистически значимое ($p = 0,0046$) различие в продолжительности одного шага РЧ-аппликации. Средняя продолжительность шага РЧ-воздействия в процессе операции РЧА КТИ в группе ПАФ(+) составила 123 с, что было на 20 с меньше времени такого же РЧ-воздействия в группе пациентов ПАФ(-). Объяснения данному факту мы не нашли. Несмотря на это, сделан вывод, что факт меньшего времени нанесения РЧ-воздействий на область КТИ статистически значимо ассоциирован с постаблационной ФП.

Наиболее интенсивная и статистически значимая ассоциация ($r = 0,91$; $p < 0,0001$) постаблационной ФП среди всех оцениваемых нами признаков выявлена с субъективными симптомами аритмии (перебои в работе сердца), ощущаемыми пациентом после РЧА КТИ. В нашем исследовании у 95% (64) пациентов в группе ПАФ(+) отмечались субъективные симптомы аритмии, а в группе ПАФ(-) всего у 3% ($p < 0,0001$). Впоследствии данный фактор риска был включен нами именно в послеоперационную математическую модель прогнозирования ФП, а в построение уравнений логистической регрессии дооперационных и интраоперационных моделей данный «послеоперационный» фактор не включался.

5.2. ЭФП-тест как мощный прогностический фактор постаблационной фибрилляции предсердий

В настоящее время не существует стандартизированной методики проведения интраоперационного провокационного теста не только у больных подвергающихся РЧА ФП, но и у больных, подвергающихся операции РЧА КТИ. Несмотря на то, что существует общепринятая, хорошо изученная и широко применяемая эталонная методика диагностической программированной стимуляции

правого предсердия и правого желудочка при проведении эндо-ЭФИ по поводу суправентрикулярных аритмий, проведение сверхчастой стимуляции правого предсердия с целью провокации ФП или ТП для оценки эффективности аблации проводится в каждой клинике по-разному, а во многих случаях может и не проводиться вовсе. В огромном потоке зарубежной и отечественной медицинской литературы авторы зачастую воздерживаются подробно описывать методику проведения индукционного теста ФП или ТП. К сожалению, такая особенность наиболее присуща отечественным авторам. Применяемые протоколы стимуляции для индукции ФП описываются крайне скудно, авторы не утруждают себя в детализации параметров стимуляции [7; 8; 9]. По результатам многочисленных работ, интраоперационный провокационный тест доказал свою клиническую значимость в оценке риска возникновения ФП. На наш взгляд, отсутствие стандартизированного подхода к его применению влечет за собой неудовлетворительные результаты не только самой аблации субстрата аритмии, но и неспособность полноценно оценить риск развития ФП в послеоперационном периоде, что, в свою очередь, в разы увеличивает риск жизнеугрожающих осложнений.

Разработанный нами модифицированный интраоперационный провокационный тест (МИП-тест) статистически значимо ассоциирован с возникновением постаблационной ФП, отмечена сильная интенсивность данной взаимосвязи ($p < 0,0001$; $r = 0,7$). ЭФП-тест был положительным в подавляющем большинстве случаев (86%) в группе пациентов ПАФ(+), и напротив, в группе ПАФ(-) МИП-тест оказался положительным лишь в 14% случаев.

Модифицируя электрофизиологический провокационный тест, предложенный Стекловым В. И. в 2015 году [11], мы конкретизировали, какая именно область предсердий стимулировалась и какого именно предсердия, стандартизировано время стимуляции, начальная частота стимуляции, определены критерии индуцированного пароксизма ФП, введено понятие «протокола сверхчастой стимуляции правого предсердия» и определены его четкие критерии и параметры.

Таким образом, дооперационная модель прогнозирования позволила выявлять пациентов, запланированных на проведение операции РЧА КТИ, с высоким риском

развития постаблационной ФП с вероятностью 91%. В случае отнесения такого пациента к группе высокого риска постаблационной ФП по результатам процедуры прогнозирования – к ним целесообразно применять разработанный нами протокол сверхчастой стимуляции для дальнейшей стратификации риска ФП.

Интраоперационная модель прогнозирования позволяет выявлять пациентов высокого риска постаблационной ФП непосредственно по завершению процедуры РЧА КТИ. Вероятность прогноза составляет 94%. В случае высокого риска постаблационной ФП лечащий врач совместно с электрофизиологом непосредственно на операции определяют показания к профилактической аблации ФП.

Послеоперационная модель выявляет пациентов высокого риска постаблационной ФП после проведенной аблации КТИ с вероятностью 99%. Данный математический инструмент позволяет определить показания к операции РЧА ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий до операции аблации кавотрикуспидального истмуса являются: наличие фибрилляции предсердий в анамнезе ($r = 0,5$; $p < 0,0001$), уровень офисного САД 135 мм рт. ст. и более ($p < 0,0001$), длительность аритмического анамнеза типичного трепетания предсердий более 7 лет ($p < 0,0001$), митральная недостаточность 2 степени ($p < 0,01$), увеличение линейного размера правого предсердия до 4,04 см и более ($p < 0,0003$) и эффективность медикаментозной кардиоверсии пароксизма трепетания предсердий ($p < 0,0001$).

2. С развитием фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий после радиочастотной катетерной аблации кавотрикуспидального истмуса ассоциированы следующие основные факторы риска: индуцируемость фибрилляции предсердий на фоне электрофизиологического провокационного теста ($r = 0,7$; $p < 0,0001$), документированная до аблации фибрилляция предсердий ($r = 0,5$; $p < 0,0001$), наличие предсердной экстрасистолии ($r = 0,3$; $p = 0,0002$), повышение цифр офисного систолического артериального давления до 135 мм рт. ст. и более ($p < 0,0001$), повышение цифр офисного диастолического артериального давления до 85 мм рт. ст. и более ($p < 0,0001$), длительность анамнеза типичного трепетания предсердий более 7 лет ($p < 0,0001$), длительность анамнеза артериальной гипертензии более 11 лет ($p = 0,002$), снижение фракции выброса левого желудочка менее 54% ($p = 0,01$), субъективные ощущения пациента в виде перебоев в работе сердца после аблации ($r = 0,9$; $p < 0,0001$).

3. Модифицированный интраоперационный электрофизиологический провокационный тест индукции фибрилляции предсердий у больных с типичным трепетанием предсердий явился статистически значимым ($p < 0,0001$; коэффициент корреляции V-Крамера = 0,7) фактором, ассоциированным с послеоперационным возникновением фибрилляции предсердий. Чувствительность метода составила 93%, специфичность – 73%.

4. Дооперационная математическая модель с высокой долей вероятности (91%) выявляет группу высокого риска развития постаблационной фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий, которым планируется проведение аблации кавотрикуспидального истмуса.

5. Интраоперационная математическая модель с высокой долей вероятности (94%) прогнозирует развитие постаблационной фибрилляции предсердий у пациентов подвергающихся аблации кавотрикуспидального истмуса, способствуя принятию решения о необходимости профилактической аблации фибрилляции предсердий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с типичным трепетанием предсердий перед проведением аблации целесообразно использовать дооперационную математическую модель прогнозирования постаблационной ФП с целью выделения группы ее повышенного риска.

2. У больных с типичным трепетанием предсердий, подвергающихся операции аблации кавотрикуспидального истмуса целесообразно использовать интраоперационную модель прогнозирования постаблационной фибрилляции предсердий с целью выявления пациентов группы высокого риска и определения показаний к профилактической аблации фибрилляции предсердий.

3. У больных, перенесших операцию радиочастотной аблации кавотрикуспидального истмуса, целесообразно использовать послеоперационную прогностическую модель с целью выявления повышенного риска развития ФП и определения показаний к аблации устьев легочных вен.

4. В протокол эндокардиального электрофизиологического исследования при проведении аблации кавотрикуспидального истмуса целесообразно включать модифицированный интраоперационный электрофизиологический провокационный тест с целью оценки индукции фибрилляции предсердий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальные факторы риска для здоровья / Всемирная организация здравоохранения. – 2015.
2. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых / Министерство Здравоохранения РФ. – М., 2016.
3. Колбин, А. С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы) / А. С. Колбин, А. А. Мосикян, Б. А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018. – № 92. – С. 42–48. – DOI 10.25760/VA-2018-92-42-48.
4. Кушаковский, М. С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) / М. С. Кушаковский. – СПб. : Фолиант, 1999. – 176 с.
5. Леонов, В. П. Логистическая регрессия в медицине и биологии / В. П. Леонов // Биометрика. – URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm.
6. Лосик, Д. В. Прогрессирование фибрилляции предсердий после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен: рандомизированное сравнение повторной катетерной аблации и медикаментозного метода лечения / Д. В. Лосик, А. Б., Романов В. В. Шабанов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 2, – С. 84–92.
7. Новиков, П. С. Частота возникновения и факторы риска развития фибрилляции предсердий после радиочастотной катетерной аблации кавотрикуспидального истмуса у больных с «изолированным» типичным трепетанием предсердий / П. С. Новиков, Н. Б. Шлевков, А. В. Певзнер [и др.] // Вестник аритмологии. – 2016. – № 84. – С. 5–11.
8. Покушалов, Е. А. Новый подход в лечении фибрилляции предсердий: катетерная аблация ганглионарных сплетений в левом предсердии / Е. А. Покушалов, А. Н. Туров, П. Л. Шугаев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2006. – № 43. – Р. 17–22.

9. Ревешвилли, А. Ш. Интервенционное лечение пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с «истмусзависимым» трепетанием предсердий: диагностика, подходы и результаты проведенных процедур / А. Ш. Ревешвилли, Ф. Г. Рзаев, З. Г. Рубаева // Вестник аритмологии. – 2006. – № 45. – Р. 17–27.

10. Стеклов, В. И. Оценка факторов риска развития фибрилляции предсердий у больных с типичным трепетанием предсердий после радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка / В. И. Стеклов // Военно-медицинский журнал, – 2013. – № 2 – С. 30–37.

11. Стеклов, В. И. Тахиаритмии сердца: стратегия диагностики, лечения и новые подходы к военно-врачебной экспертизе после радиочастотной абляции : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.05, 14.01.26 / Стеклов Владимир Иванович. – Санкт-Петербург, 2015. – 46 с. – Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова.

12. Стеклов, В. И. Предикторы фибрилляции предсердий у пациентов с трепетанием предсердий после радиочастотной абляции нижнего перешейка / В. И., Стеклов А. А. Серговецев, Ф. Г. Рзаев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2017. – № 87. – С. 23–27.

13. Филатов, А. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А. Г. Филатов, Э. Г. Тарашвили // Анналы аритмологии. – 2012. – № 2. – С. 5–13.

14. Abed, H. S. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation / H. S. Abed, C. S. Samuel, D. H. Lau [et al.] // Heart Rhythm. – 2013. – N 10(1). – P. 90–100. – DOI 10.1016/j.hrthm.2012.08.043.

15. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – N 42 (8). – P. 1493–1531.

16. Alonso, A. A rising tide: the global epidemic of atrial fibrillation / A. Alonso, L. G. Bengtson // Circulation. – 2014. – N 129. – P. 829–830.

17. Alonso, A. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / A. Alonso, F. L. Lopez, K. Matsushita [et al.] // *Circulation*. – 2011. – N 123. – P. 2946–2953.

18. Alonso, A. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / A. Alonso, S. K. Agarwal, E. Z. Soliman [et al.] // *Am. Heart J.* – 2009. – N 158. – P. 111–117.

19. Alonso, A. Prediction of atrial fibrillation in a racially diverse cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / A. Alonso, N. S. Roetker, E. Z. Soliman [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016 – N 5. – P. e003077. – DOI 10.1161/JAHA.115.003077.

20. Alonso, A. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF Consortium / A. Alonso, B. P. Krijthe, T. Aspelund [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – N 2. – P. e000102. – DOI 10.1161/JAHA.112.000102.

21. Bapat, A. Genomic basis of atrial fibrillation / A. Bapat, C. D. Anderson, P. T. Ellinor, S. A. Lubitz // *Heart*. – 2018. – N 104 (3). – P. 201–206. – DOI 10.1136/heartjnl-2016-311027.

22. Barrett, T. W. Evaluating the hatch score for predicting progression to sustained atrial fibrillation in ED patients with new atrial fibrillation / T. W. Barrett, W. H. Self, B. S. Wasserman [et al.] // *The American journal of emergency medicine*. – 2013. – N 31 (5). – P. 792–797. – DOI 10.1016/j.ajem.2013.01.020.

23. Batal, O. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation / O. Batal, P. Schoenhagen, M. Shao [et al.] // *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* – 2010. – N 3. – P. 230–236.

24. Bayys de Luna, A. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report / A. Bayys de Luna, P. Platonov, F. G. Cosio [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2012. – N 45. – P. 445–451.

25. Benjamin, E. J. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and

stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation*. – 2019. – N 139. – P. e56–e528.

26. Benjamin, E. J. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort The Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, D. Levy, S. M. Vaziri [et al.] // *JAMA*. – 1994. – N 271. – P. 840–844.

27. Bertaglia, E. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence / E. Bertaglia , F. Zoppo , A. Bonso [et al.] // *Heart*. – 2004. – N 90. – P. 59–63.

28. Boldt, A. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease / A. Boldt, U. Wetzel, J. Weigl [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003. – N 42(10). – P. 1785–92.

29. Boriani, G. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: predictors of long-term outcome / G. Boriani, I. Diemberger, M. Biffi [et al.] // *Int. J. Clin. Pract*. – 2007. – N 61 (5). – P. 748–756.

30. Brandes, A. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation / A. Brandes, M. D. Smit, B. O. Nguyen [et al.] // *Arrhythm. Electrophysiol. Rev*. – 2018. – N 7 (2). – P. 118–127. – DOI 10.15420/aer.2018.18.2.

31. Brembilla-Perrot, B. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication / B. Brembilla-Perrot, N. Girerd, J. M. Sellal [et al.] // *J. Cardiovasc Electrophysiol*. – 2014. – N 25. – P. 813–820. – DOI 10.1111/jce.12413/.

32. Brockmeier, K. Termination of atrial reentrant tachycardias by using transesophageal atrial pacing / K. Brockmeier [et al.] // *Journal of Electrocardiology*. – Feb. 2002. – N 35 (suppl. 4). – P. 159–163. – DOI: 10.1054/jelc.2002.37174.

33. Bunch, T. J. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes / T. J. Bunch, H. T. May, T. L. Bair [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2013. – N 10. – P. 1257–1262.

34. Calvo1, D. High-rate pacing-induced atrial fibrillation effectively reveals properties of spontaneously occurring paroxysmal atrial fibrillation in humans / D. Calvo1, F. Atienza1, J. Jalife [et al.] // *Europace*. – 2012. – N 14. – P. 1560–1566.

35. Canpolat, U. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry / U. Canpolat, K. Aytemir, H. Yorgun [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – N 169. – P. 201–206.

36. Cardin, S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and-independent pathways / S. Cardin, D. Li, N. Thorin-Trescases [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003 Nov 1. – N 60 (2). – P. 315–325.

37. Celikyurt, U. Incidence of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter / U. Celikyurt, S., Knecht M. Kuehne [et al.] // *Europace.* – 2017. – N 19 (11). – P. 1776–1780. – DOI 10.1093/europace/euw343.

38. Chamberlain, A. M. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study) / A. M. Chamberlain, S. K. Agarwal, A. R. Folsom [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – N 107. – P. 85–91.

39. Chen, K. HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation after catheter ablation of typical atrial flutter / K. Chen, R. Bai, W. Deng [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2015. – N 12 (7). – P. 1483–1489. – DOI 10.1016/j.hrthm.2015.04.008.

40. Chinitz, J. S. Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up / J. S. Chinitz, E. P., Gerstenfeld F. E. Marchlinski, D. J. Callans // *Heart Rhythm.* – 2007. – N 4. – P. 1029–1033.

41. Chong, Boon-Hor. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events / Boon-Hor Chong, V.Pong, Kwok-Fai Lam [et al.] // *EP Europace.* – 2012. – N (14) 7. – P. 942–947. – DOI 10.1093/europace/eur389.

42. Chugh, S. S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation.* – 2014. – N 129 (8). – P. 837–847.

43. Conen, D. Birth weight is a significant risk factor for incident atrial fibrillation / D. Conen, U. B. Tedrow, N. R. Cook [et al.] // *Circulation.* – 2010. – N 122. – P. 764–770.

44. Connolly, S. J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] RELY Steering Committee and Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – N 361 (12). – P. 1139–1151.

45. Cosio, F. G. Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter / F. G. Cosio, M. Lopez-Gil, A. Goicolea [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – N 71 (8). – P. 705–709.

46. Cosio, F. G. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode / F. G. Cosio, E. Aliot, G. L. Botto [et al.] // *Europace.* – 2008. – N 10. – P. 21–27.

47. Cosio, F. G. Radiofrequency ablation of atrial flutter / F. G. Cosio, F. Arribas, M. López-Gil, H. D. González // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* – 1996. – N 7. – P. 60–70.

48. Da Costa, A. Factors associated with early atrial fibrillation after ablation of common atrial flutter. A single centre prospective study / A. Da Costa, C. Romeyer, S. Mourot [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – N 23 (6). – P. 498–506.

49. De Figueiredo, M. M. Score for atrial fibrillation detection in acute stroke and transient ischemic attack patients in a Brazilian population: The acute stroke atrial fibrillation scoring system / M. M. De Figueiredo, A. C. T. Rodrigues, M. B. Alves [et al.] // *Clinics.* – 2014. – N 69 (4). – P. 241–246. – DOI 10.6061/clinics/2014(04)04.

50. De Vos, C. B. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis / C. B. De Vos, R. Pisters, R. Nieuwlaat [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – N 55 (8). – P. 725–731. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.11.040.

51. Dewland, T. A. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study / T. A. Dewland, E. Vittinghoff, M. C. Mandym [et al.] // *Annals of internal medicine.* – 2013. – N 159 (11). – P. 721–728. – DOI 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00004.

52. Dewland, T. A. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks and whites / T. A. Dewland, J. E. Olgin, E. Vittinghoff, G. M. Marcus // *Circulation.* – 2013. – N 128. – P. 2470–2477.

53. Dixen, U. Raised plasma aldosterone and natriuretic peptides in atrial fibrillation / U. Dixen, L. Ravn, C. Soeby-Rasmussen [et al.] // *Cardiology*. – 2007. – N 108 (1). – P. 35–39.

54. Ducharme, A. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program / A. Ducharme, K. Swedberg, M. A. Pfeffer [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – N 152. – P. 86–92.

55. Elesber, A. A. Relapse and mortality following cardioversion of new-onset vs. recurrent atrial fibrillation and atrial flutter in the elderly / A. A. Elesber, A. G. Rosales, R. M. Herges [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – N 27. – P. 854–860. – DOI 10.1093/eurheartj/ehi753.

56. Ellis, K. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence / K. Ellis, O. Wazni, N. Marrouche [et al.] // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* – 2007. – N 18. – P. 799–802.

57. Enriquez, A. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key / A. Enriquez, A. Sarrias, R. Villuendas [et al.] // *Europace*. – 2015. – N 17(8). – P. 1289–93. – DOI 10.1093/europace/euu379.

58. Everett, B. M. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction / B. M. Everett, N. R. Cook, D. Conen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – N 34. – P. 2243–2251.

59. Everett, B. M. Physical activity and the risk of incident atrial fibrillation in women / B. M. Everett, D. Conen, J. E. Buring [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2011. – N 4. – P. 321–327.

60. Fauchier, L. Patients with ischemic stroke and incident atrial fibrillation: a nationwide cohort study / L. Fauchier, Clementy N., Pelade C. [et al.] // *Stroke*. – 2015. – N 46. – P. 2432–2437.

61. Feld, G. K. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type I atrial flutter. Identification of a critical zone in the reentrant circuit by endocardial

mapping techniques / G. K. Feld, R. P. Fleck, P. S. Chen // *Circulation*. – 1992. – N 86. – P. 1233–1240.

62. Fischer, B. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter in 80 patients / B. Fischer, M. Haissaguerre, S. Garrigues [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1995. – N 25(6). – P. 1365–1372.

63. Folarin, V. A. Holter monitor findings in asymptomatic male military aviators without structural heart disease / V. A. Folarin, P. J. Fitzsimmons, W. B. Kruyer // *Aviat. Space Environ. Med.* – 2001. – N 72. – P. 836–838.

64. Gallagher, C. Alcohol and incident atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis / C. Gallagher, J. M. L. Hendriks, A. D. Elliott [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – N 246. – P. 46–52. – DOI 10.1016/j.ijcard.2017.05.133.

65. Gami, A. S. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation / A. S. Gami, D. O. Hodge, R. M. Herges [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – N 49 (5). – P. 565–571. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.08.060.

66. Garcia-Seara, J. Is HATCH score a reliable predictor of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for typical atrial flutter? / J. Garcia-Seara, F. Gude Sampedro, J. Martinez Sande [et al.] // *Int. J. Cardiol Heart Vasc.* – 2016. – N 12. – P. 88–94. – DOI 10.1016/j.ijcha.2016.05.006.

67. Go, A. S. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips [et al.] // *JAMA*. – 2001. – N 285(18). – P. 2370–2375. – DOI 10.1001/jama.285.18.2370.

68. Goette, A. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation / A. Goette, T. Staack, C. Röcken [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 000. – N 35 (6). – P. 1669–1677.

69. Granada, J. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population / J. Granada, W. Uribe, P. H. Chyou [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – N 36. – P. 2242–2246.

70. Granger, C. B. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. McMurray [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – N 365 (11). – P. 981–992.

71. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / European Heart Rhythm Association [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – N 19. – P. 2369–2429.

72. Haghjoo, M. A. Predictors of the atrial fibrillation following catheter ablation of typical atrial flutter / M. Haghjoo, N. Salem, M. Rafati, A. Fazelifar // *Research in Cardiovascular Medicine.* – 2013. – N 2 (2). – P. 90–94. – DOI 10.5812/cardiovascmed.9061.

73. Haim, M. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients with Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation / M. Haim, M. Hoshen, O. Reges [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – N 4. – P. 486–493.

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

75. Henmi, R. Interatrial conduction time can predict new-onset atrial fibrillation after radiofrequency ablation of isolated, typical atrial flutter / R. Henmi, K. Ejima, M. Shoda [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2016. – N 27. – P. 1293–1297. – DOI 10.1111/jce.13040.

76. Hsieh, M. H. Recurrent atrial flutter and atrial fibrillation after catheter ablation of the cavotricuspid isthmus: a very long-term follow up of 333 patients / M. H. Hsieh, C. T. Tai, C. E. Chiang [et al.] // *J. Interv Card Electrophysiol.* – 2002. – N 7. – P. 225–231.

77. Hussain, S. Syncope and atrial fibrillation: which is the chicken and which is the egg? / S. Hussain, C. Jerry, Luck // *Journal of Atrial Fibrillation.* – 2015. – N 8(4). – P. 1175. – DOI 10.4022/jafib.1175.

78. Hussein, A. A. Radiofrequency ablation of persistent atrial fibrillation: diagnosis-to-ablation time, markers of pathways of atrial remodeling, and outcomes / A. A.

Hussein, W. I. Saliba, A. Barakat [et al.] // *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* – 2016. – DOI 10.1161/CIRCEP.115.003669.

79. Huxley, R. R. Physical Activity, Obesity, Weight Change, and Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / R. R. Huxley, J. R. Misialek, S. K. Agarwal [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* – 2014. – N 7 (4). – P. 620–625. – DOI 10.1161/CIRCEP.113.001244.

80. Joza, J. Prognostic value of atrial fibrillation inducibility after right atrial flutter ablation / J. Joza, K. B. Filion, M. Eberg [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2014. – N 11 (11). – P. 1870–1876.

81. Killip, T. Mode of onset of atrial fibrillation in man / T. Killip, J. Gault // *Am. Heart J.* – 1965. – N 70. – P. 172–179.

82. Kim, M. H. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States / M. H. Kim, S. S. Johnson, B. C. Chu [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2011. – N 4. – P. 313–320.

83. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P., Kirchhof S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – N 37 (38). – P. 2893–2962. – DOI 10.1093/eurheartj/ehw210.

84. Kirchhof, P. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options – a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference / P. Kirchhof, G. Y. H. Lip, I. C. Van Gelder [et al.] // *Europace.* – 2012. – N 14(1). – P. 8–27. – DOI 10.1093/europace/eur241.

85. Kirchhof, P. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled ‘research perspectives in atrial fibrillation / P. Kirchhof, J. Bax, C. Blomstrom-Lundquist [et al.] // *Europace.* – 2009. – N 11. – P. 860–885.

86. Kirchhof, P. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm

Association (EHRA) / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax [et al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – N 28 (22). – P. 2803–2817. – DOI 10.1093/eurheartj/ehm358.

87. Kolb, C. G. [et al.] Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead holter monitoring system / C. Kolb, S. Nurnberger, G. Ndrepepa [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – N 88. – P. 853–857.

88. Kornej, J. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation / J. Kornej, G. Hindricks, M. B. Shoemaker [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – N 104. – P. 871–876.

89. Lee, Y. S. KTK Cardiac Electrophysiology Working Group. Left atrial volume index as a predictor for occurrence of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter / Y. S. Lee, D. W. Hyun, B. C. Jung [et al.] // *J. Cardiol.* – 2010. – N 56. – P. 348–353.

90. Lubitz, S. A. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25 / S. A. Lubitz, M. F. Sinner, K. L. Lunetta [et al.] // *Circulation*. – 2010. – N 122. – P. 976–984.

91. Luchsinger, J. A. Resolution of cardiomyopathy after ablation of atrial flutter / J. A. Luchsinger, J. S. Steinberg // *J. Am. Col. Cardiol.* – 1998. – N 32. – P. 205–210.

92. Luong, C. Right atrial volume is superior to left atrial volume for prediction of atrial fibrillation recurrence after direct current cardioversion / C. Luong, D. J. Thompson, M. Bennett // *Can J. Cardiol.* 2015. – N 31 (1). – P. 29–35. – DOI 10.1016/j.cjca.2014.10.009.

93. Luria, D. M. Effect of radiofrequency ablation of atrial flutter on the natural history of subsequent atrial arrhythmias / D. M. Luria, D. O. Hodge, K. H. Monahan [et al.] // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* – 2008. – N 19. – P. 1145–1150. – DOI 10.1111/j.1540-8167.2008.01206.x.

94. Malik, S. Development of a scoring system for atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients: the LADS scoring system / S. Malik, W. J. Hicks, L. Schultz [et al.] // *J. Neurol Sci.* – 2011. – N 301. – P. 27–30.

95. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz // *European Heart Journal*. – 21 July 2013. – Vol. 34, N 28. – P. 2159–2219. – DOI 10.1093/eurheartj/eh151.

96. Marcus, G. M. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans / G. M. Marcus, A. Alonso, C. A. Peralta [et al.] // *Circulation*. – 2010. – N 122. – P. 2009–2015.

97. Maskoun, W. Incidence of Atrial Fibrillation After Atrial Flutter Ablation. ACC / W. Maskoun, M. I. Pino, K. Ayoub // *Clinical Electrophysiology*. – Nov 2016. – N 2 (6). – P. 682–690. –DOI 10.1016/j.jacep.2016.03.014.

98. Matsuo, K. Conduction left-to-right and right-to-left across the crista terminalis / K., Matsuo K. Uno, C. M. Khrestian, A. L. Waldo // *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol*. – 2001. – N 280 (4). – P. H1683–1691.

99. McManus, D. D. Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: Clinical correlates in the community / D. D. McManus, V. Xanthakis, L. M. Sullivan [et al.] // *Circulation*. – 2010. – N 121 (5). – P. 667–674.

100. Melo, Sissy Lara de [et al.] Predictors of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter / Sissy Lara de Melo [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol*. – 2009. – Vol. 93, N 5. – P. 484–489.

101. Milliez, P. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism / P. Milliez, X. Girerd, P. F. Plouin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2005. – N 45 (8). – P. 1243–1248.

102. Mitchell, G. F. Pulse Pressure and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation / G. F. Mitchell, R. S. Vasan, M. J. Keyes [et al.] // *JAMA*. – 2007. – N 297 (7). – P. 709–715. – DOI 10.1001/jama.297.7.709.

103. Mittal, S. Long-term ECG monitoring using an implantable loop recorder for the detection of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter / S. Mittal, E. Pokushalov, A. Romanov [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2013. – N 10 (11). – P. 1598–1604. – DOI 10.1016/j.hrthm.2013.07.044.

104. Mohanty, S. Pulmonary vein isolation to reduce future risk of atrial fibrillation in patients undergoing typical flutter ablation: results from a randomized pilot study (REDUCE AF) / S. Mohanty, A. Natale, P. Mohanty // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2015. – N 26 (8). – P. 819–825. – DOI 10.1111/jce.12688.

105. Moon, J. Prognostic implications of right and left atrial enlargement after radiofrequency catheter ablation in patients with nonvalvular atrial fibrillation / J. Moon, H.-J. Lee, J.-Y. Kim [et al.] // *Korean Circulation Journal.* – 2015. – N 45 (4). – P. 301–309. – DOI 10.4070/kcj.2015.45.4.301.

106. Moreira, W. Can common-type atrial flutter be a sign of an arrhythmogenic substrate in paroxysmal atrial fibrillation? Clinical and ablative consequences in patients with coexistent paroxysmal atrial fibrillation/atrial flutter / W. Moreira, C. Timmermans, H. J. Wellens [et al.] // *Circulation.* – 2007. – N 116. – P. 2786–2792.

107. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go [et al.] // *Circulation.* – 2016. – N 133 (4). – P. e38–360. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000350.

108. Mujović, N. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The MB-LATER clinical score / N. Mujović, M. Marinković, N. Marković [et al.] // *Scientific Reports.* – 2017. – N 7. – P. 40828. – DOI 10.1038/srep40828.

109. Nabar, A. Effect of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. Observations in four patient groups having type I atrial flutter with or without associated atrial fibrillation / A. Nabar, L. M. Rodriguez, C. Timmermans [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1441–1445.

110. Nam, G.-B. Effect of substrate modification in catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: pulmonary vein isolation alone or with complex fractionated electrogram. ablation / G.-B. Nam, E.-S. Jin, H. Choi [et al.] // *Texas Heart Institute Journal.* – 2012. – N 39 (3). – P. 372–379.

111. Navarrete, A. Ablation of atrial fibrillation at the time of cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter without documented atrial fibrillation derives a better

long-term benefit / A. Navarrete, F. Conte, M. Moran [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – N 22 (1). – P. 34–38. – DOI 10.1111/j.1540-8167.2010.01845.x.

112. Ogunsua, A. A. Atrial fibrillation and hypertension: mechanistic, epidemiologic, and treatment parallels / A. A. Ogunsua, A. Y. Shaikh, M. Ahmed, D. D. McManus // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal.* – 2015. – N 11 (4). – P. 228–234. – DOI 10.14797/mdcj-11-4-228.

113. Olsson, L. G. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program / L. G. Olsson, K. Swedberg, A. Ducharme [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – N 47. – P. 1997–2004.

114. Ortiz, J. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter. Insights into mechanisms / J. Ortiz, S. Niwano, H. Abe [et al.] // *Circ. Res.* – 1994. – N 74 (5). – P. 882–894.

115. Ozcan, C. Incidence and predictors of atrial fibrillation and its impact on long-term survival in patients with supraventricular arrhythmias / C. Ozcan, J. B. Strom, J. B. Newell [et al.] // *Europace.* – 2014. – N 16. – P. 1508–1514.

116. Patel, M. R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] ; ROCKET AF Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – N 365 (10). – P. 883–891.

117. Patton, K. K. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: The cardiovascular health study / K. K. Patton, P. T. Ellinor, S. R. Heckbert [et al.] // *Circulation.* – 2009. – N 120. – P. 1768–1774.

118. Paydak, H. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of type I atrial flutter: Time to onset, determinants, and clinical course / H. Paydak, J. Kall, M. Burke [et al.] // *Circulation.* – 1998. – N 98. – P. 315–322.

119. Perez, F. J. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis / F. J. Perez, C. M. Schubert, B. Parvez [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2009. – N 2. – P. 393–401.

120. Philippon, F. The risk of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial flutter / F. Philippon, V. J. Plumb, A. E. Epstein, G. N. Kay // *Circulation*. – 1995. – N 92. – P. 430–435.

121. Pizzale, S. Frequency and predictors of tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with persistent atrial flutter / S. Pizzale, R. Lemery, M. S. Green [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2009. – N 25. – P. 469–72.

122. Poty, H. Radiofrequency catheter ablation of type 1 atrial flutter. Prediction of late success by electrophysiological criteria / H. Poty, N. Saoudi, A. Abdel Aziz // *Circulation*. – 1995. – N 92 (6). – P. 1389–1392.

123. Rienstra, M. Novel Risk Factors for Atrial Fibrillation: Useful for Risk Prediction and Clinical Decision-Making? / M. Rienstra, D. D. McManus, E. J. Benjamin // *Circulation*. – 2012. – N 125 (20). – P. e941–e946. – DOI 10.1161/ CIRCULATIONAHA.112.112920.

124. Roithinger, F. X. What is the relationship of atrial flutter and fibrillation? / F. X. Roithinger, M. D. Lesh // *Pacing and Clinical Electrophysiology* – 1999. – N 22. – P. 643–654. – DOI 10.1111/j.1540–8159.1999.tb00506.x.

125. Romero, J. Atrial fibrillation inducibility during cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter ablation as a predictor of clinical atrial fibrillation. A meta-analysis / J. Romero, J. C. Diaz, L. Di Biase [et al.] // *J. Interv. Card Electrophysiol.* – 2017. – N 48(3). – P. 307–315. – DOI 10.1007/s10840-016-0211-9.

126. Romero, J. Atrial fibrillation inducibility during cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter ablation for the prediction of clinical atrial fibrillation / J. Romero, R. Estrada, A. Holmes [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – N 240. – P. 246–250.

127. Ruilope, L. M. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients / L. M. Ruilope, R. E. Schmieder // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – N 21 (5). – P. 500–508.

128. Saoudi, N. Catheter ablation of the atrial myocardium in human type I atrial flutter / N. Saoudi, G. Atallah, G. Kirkorian, P. Touboul // *Circulation*. – 1990. – N 81. – P. 762–771.

129. Schnabel, R. B. Development of a risk score for atrial fibrillation (FramingAm. Heart Study): a community-based cohort study / R. B. Schnabel, L. M. Sullivan, D. Levy [et al.] // *Lancet*. – 2009. – N 373 (9665). – P. 739–745. – DOI 10.1016/S0140-6736(09)60443-8.

130. Schnabel, R. B. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community / R. B. Schnabel, M. G. Larson, J. F. Yamamoto [et al.] // *Circulation*. – 2010. – N 121. – P. 200–207.

131. Schnabel, R. B. Validation of an atrial fibrillation risk algorithm in whites and African-Americans / R. B. Schnabel, T. Aspelund, G. Li [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – N 170. – P. 1909–1917.

132. Seara, J. G. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter / J. G. Seara, S. R. Roubin, F. G. Sampedro [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2014 Jul. – N 103 (7). – P. 543–552.

133. Shimizu, A. Onset of induced atrial flutter in the canine pericarditis model / A. Shimizu, A. Nozaki, Y. Rudy, A. L. Waldo // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991 Apr. – N 17 (5). – P. 1223–1234.

134. Shin, S. H. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation / S. H. Shin, M. Y. Park, W. J. Oh [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – N 21 (6). – P. 697–702. – DOI 10.1016/j.echo.2007.10.022.

135. Shotan, A. Atrial fibrillation and long-term prognosis in patients hospitalized for heart failure: results from heart failure survey in Israel (HFSIS) / A. Shotan, M. Garty, D. S. Blondhein [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – N 31. – P. 309–317.

136. Singh, B. N. A third class of anti-arrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscles, of MJ 1999 and AH 3474 / B. N. Singh, E. M. Vaughan Williams // *Br. J. Pharmacol.* – 1970. – N 39. – P. 675–687.

137. Steinberg, J. S. Prophylactic pulmonary vein isolation during isthmus ablation for atrial flutter: the PReVENT AF Study I. / J. S. Steinberg, A. Romanov, D. Musat [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2014. – N 11 (9). – P. 1567–1572. – DOI 10.1016/j.hrthm.2014.05.011.

138. Stewart, S. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study / S. Stewart, C. Hart, D. Hole, J. McMurray // *Heart*. – 2001. – N 86 (5). – P. 516–521. – DOI 10.1136/heart.86.5.516.

139. Tsai, C. T. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation / C. T. Tsai, F. T. Chiang, C. D. Tseng [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – N 55 (8). – P. 758–770.

140. Tsang, T. S. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women / T. S. Tsang, B. J. Gersh, C. P. Appleton [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – N 40. – P. 1636–1644.

141. Vaughan Williams, E. M. Classification of antiarrhythmic drugs / E. M. Vaughan Williams // *Symposium on Cardiac Arrhythmias* / eds. Sandoe E., Flensted-Jensen E., Olsen K. H. – Elsinore, Denmark : Astra, 1970.

142. Vaziri, S. M. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study / S. M. Vaziri, M. G. Larson, E. J. Benjamin, D. Levy // *Circulation*. – 1994 Feb. – N 89 (2). – P. 724–730.

143. Waldo, A. L. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter: mechanisms and clinical implications / A. L. Waldo, G. K. Feld // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – N 51. – P. 779–786.

144. Waldo, A. L. Spontaneous onset of type I atrial flutter in patients / A. L. Waldo, T. B. Cooper // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – N 28 (3). – P. 707–712.

145. Watson, R. M. Atrial flutter. I. Electrophysiologic substrates and modes of initiation and termination / R. M. Watson, M. E. Josephson // *Am. J. Cardiol.* – 1980 Apr. – N 45 (4). – P. 732–741.

146. Whelton, P. K. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. Nov 13.

147. Wójcik, M. Repeated catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome? / M. Wójcik, A. Berkowitsch, H. Greiss [et al.] // *Circ. J.* 2013. – N 77 (9). – P. 2271–2279.

148. Wong, J. A. Modifiable risk factors predict incident atrial fibrillation and heart failure / J. A. Wong , D. Conen , J. S. Healey [et al.] // *Open Heart* 2020. – N 7. – P. e001092. – DOI 10.1136/openhrt-2019-001092.

149. Wu, J. H. Association of plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: The cardiovascular health study / J. H. Wu, R. N. Lemaitre, I. B. King [et al.] // *Circulation.* – 2012. – N 125. – P. 1084–1093.

150. Zuo, M. L. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke / M. L. Zuo, S. Liu, K. H. Chan [et al.] // *J. Interv Card Electrophysiol.* – 2013. – N 37. – P. 47–54.