

<https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-38-46>

ИЗМЕНЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ БАЛЛОННОЙ КРИОАБЛАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

И.А.Новиков, П.С.Новиков, Н.Ю.Миронов, М.А.Шария, С.Ф.Соколов, Е.Б.Майков

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Цель. Изучение изменений variability ритма сердца (ВРС) с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) в течение 1 года после катетерной криоабляции (КБА) у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП), а также сравнение параметров ВРС в группах больных с эффективной КБА и рецидивами ФП в течение 12 месяцев после абляции.

Методы исследования. В проспективное исследование были включены пациенты с пароксизмальной ФП, которым была выполнена КБА. Кроме стандартных предоперационных методов обследования пациентам было выполнено ХМ-ЭКГ на фоне полной отмены всех антиаритмических препаратов (ААП) с оценкой ВРС. После выполнения КБА пациенты наблюдались в течение 12 месяцев. На контрольных точках 3, 6 и 12 месяцев пациентам выполнялось ХМ-ЭКГ на фоне отмены ААП с оценкой изменений ВРС.

Результаты. Всего в исследование было включено 80 пациентов. Суммарная эффективность составила 71,3%. Анализ ВРС был выполнен у 55 пациентов. Средний возраст составил 61 год, 65,5% - мужчины, всего 97,7% легочных вен было изолировано. Через 1 год наблюдения параметры ВРС (SDNN, RMSSD, ln HF, ln LF, LF/HF), а также показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) значительно отличались от исходных ($p < 0,05$). В группе пациентов без рецидивов ФП показатель ln LF был значительно выше на 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0,05$), показатель минимальной ЧСС был выше на 3 месяца в группе пациентов с рецидивами ФП ($p = 0,033$). По данным многофакторного анализа рецидив ФП в первые 3 месяца после КБА был предиктором рецидива ФП (ОР 7,44, 95% ДИ 2,19-25,25, $p = 0,001$).

Заключение. Выполнение КБА приводит к значимым изменениям параметров ВРС, отражающих смещение вагосимпатического баланса автономной нервной системы, которые сохраняются как минимум в течение года. Степень выраженности этих изменений не разделяет пациентов по риску рецидива ФП. Ранний рецидив ФП (в первые 3 месяца) является независимым фактором риска рецидива ФП в отдаленном периоде после КБА.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; баллонная криоабляция; модуляция автономной нервной системы; variability ритма сердца; вагосимпатический баланс

Конфликт интересов: Майков Е.Б. имеет соглашение о сотрудничестве с компанией Medtronic, участвует в качестве докладчика на мероприятиях финансируемых компанией Medtronic. Новиков И.А. обладатель тревел гранта от компании Medtronic для участия в конференции EHRA 2019. Остальные авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов

Рукопись получена: 29.03.2021 **Исправленная версия получена:** 07.04.2021 **Принята к публикации:** 09.04.2021

Ответственный за переписку: Новиков Иван Андреевич, E-mail: dr.novikov.ia@gmail.com

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых IX Всероссийского съезда аритмологов, проводимого 20-22 мая 2021 года в Санкт-Петербурге

Для цитирования: Новиков ИА, Новиков ПС, Миронов НЮ, Шария МА, Соколов СФ, Майков ЕБ. Изменение вегетативной регуляции сердца после катетерной баллонной криоабляции у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2021;28(1): 38-46. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-38-46>.

AUTONOMIC NERVOUS MODULATION AFTER CRYOBALLOON ABLATION FOR PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

I.A.Novikov, P.S.Novikov, N.U.Mironov, M.A.Shariya, S.F.Sokolov, E.B.Maykov

Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Aim. Aim of our study was the assessment of autonomic nervous system (ANS) modulation by assessment of heart rhythm variation (HRV) using Holter monitoring after single second generation cryoballoon ablation (CBA) for paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Methods. Patients who underwent the CBA for paroxysmal AF were include in this study. At the baseline the Holter monitoring after withdrawal of antiarrhythmic therapy (AAT) with assessment of HRV: SDNN, RMSSD, ln LF, ln LH, LH/HF, mean, minimal and maximal beats per minute (BPM) was perform. Follow-up was based on outpatient clinic visits at 3, 6, and 12 months including Holter monitoring.

Results. Among 80 patients underwent CBA, HRV was assessed in 55 patients (65.5% male, age median 61 years, 97.7% of pulmonary vein have been successful isolated). One year after CBA all HRV parameters and the mean, minimal

and maximal BPM was significantly different from baseline parameters ($p < 0.05$). In the AF recurrence group ln LF was lower at 3-, 6- and 12-month visits ($p < 0.05$) and minimal HR was higher at 3 months (median 58 vs 55.5, $p = 0.033$). Multivariate analysis demonstrated that early recurrence of AF was independent predictor of AF recurrence after CBA (HR 7.44, 95% CI 2.19-25.25, $p = 0.001$).

Conclusion. Our study demonstrated that CBA leads to modulation of ANS which persists for at least 12 months. The early recurrence of AF was only predictor of AF recurrence after CBA.

Key words: atrial fibrillation; cryoballoon ablation; autonomic nervous system modulation; heart rhythm variation; vagosympathetic balance

Conflict of Interests: Maykov E.B. reports receiving speaker and consultation honoraria by Medtronic. Novikov I.A. received a travel grant from Medtronic to participate in the EHRA 2019 conference. Other authors declare no conflict of interests.

Received: 29.03.2021 **Revision received:** 07.04.2021 **Accepted:** 09.04.2021

Corresponding author: Ivan Novikov, E-mail: dr.novikov.ia@gmail.com

This work was presented as part of the competition for young scientists of the IX All-Russian Congress of Arrhythmologists, held on May 20-22, 2021 in St. Petersburg

For citation: Novikov IA, Novikov PS, Mironov NU, Shariya MA, Sokolov SF, Maykov EB. Autonomic nervous modulation after cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(1): 38-46. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-38-46>.

Катетерная абляция является основным методом немедикаментозного лечения фибрилляции предсердий (ФП). В российских и зарубежных рекомендациях выполнение катетерной абляции больным с пароксизмальной ФП имеет наивысший уровень рекомендаций [1, 2]. Катетерная баллонная криоабляция (КБА) является одним из двух основных методов катетерного эндокардиального лечения ФП, эффективность которого сопоставима с радиочастотной катетерной абляцией (РЧА) и варьирует от 64,5 до 87% [3-6]. Известно, что влияние автономной нервной системы (АНС) сердца в ряде случаев может иметь существенное значение в патогенезе ФП. В норме сердечная деятельность регулируется как центральной нервной системой, так и АНС. Кроме этого, некоторые ученые выделяют метасимпатическую нервную систему [7]. АНС представляет собой разветвленную сеть нервных ганглиев, расположенных в пространстве между эпикардиальным жиром и полостью перикарда, а также - рядом со связкой Маршалла [8]. Одни группы нервных ганглиев

сердца, объединенные в сплетения, имеют определенную локализацию, например вокруг легочных вен (ЛВ) расположение других ганглиев, иннервирующих различные отделы сердца сильно варьирует (рис. 1) [9]. В инициации и поддержании ФП играют роль оба отдела вегетативной нервной системы (НС), но ведущую - парасимпатический [10].

Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) является одним из методов неинвазивной оценки активности различных компонентов симпатической и парасимпатической НС [11, 12]. Данная методика позволяет оценить изменение вагосимпатического баланса АНС в том числе и после выполнения катетерной абляции при ФП. Исследование С. Pappone et al. продемонстрировало значительное снижение парасимпатической активности после выполнения циркулярной радиочастотной изоляции устьев ЛВ по данным оценки ВРС [13]. В дальнейшем, работы, посвященные оценке отдаленных результатов РЧА устьев ЛВ, подтвердили значительное изменение параметров ВРС, которое сохранялось в течение как минимум 1 года после абляции.

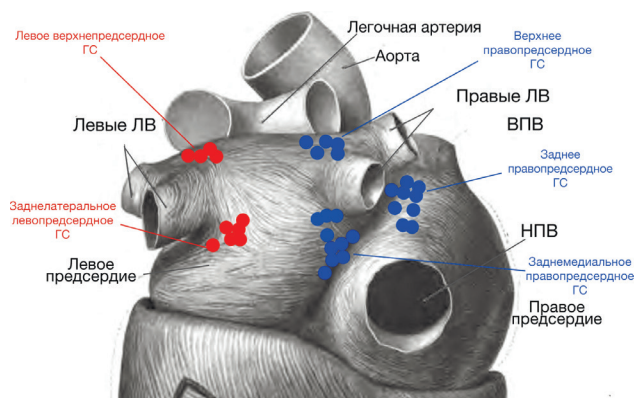


Рис. 1. Схематическое изображение локализации парасимпатических ганглионарных сплетений в левом и правом предсердиях, где ГС - ганглионарное сплетение; ЛВ - легочные вены; ВПВ - верхняя полая вена; НПВ - нижняя полая вена. Адаптировано из J.Sobotta Atlas and text-book of human anatomy, 1994.

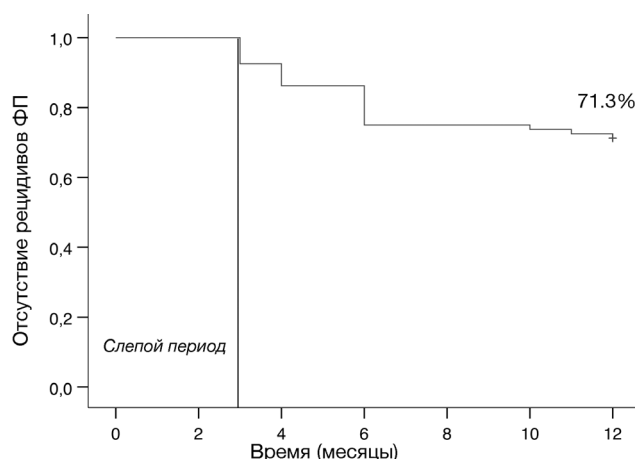


Рис. 2. Отсутствие рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) после выполнения баллонной криоабляции (кривая Каплана-Мейера).

Кроме того, в группе больных с эффективной аблацией наблюдалось более выраженное снижение параметров ВРС, которые отражали снижение парасимпатических вегетативных влияний на сердце [14]. Изучалась и потенциальная роль целенаправленных катетерных воздействий в области парасимпатических ганглиев для лечения ФП. Сравнение радиочастотной изоляции ЛВ и комбинированной стратегии (изоляция ЛВ в сочетании с аблацией парасимпатических ганглиев) при пароксизмальной ФП, продемонстрировало определенное преимущество комбинированной стратегии [15]. Несколько работ обнаружили значительное изменение показателей ВРС ритма сердца у пациентов через 3-6 месяцев после выполнения КБА [16, 17]. Оценка изменений вагосимпатического баланса АНС и его связь с эффективностью аблации была проведена в ретроспективном исследовании S.Yanagisawa et al. В этом исследовании как после РЧА, так и после КБА отмечалось значимое изменение вагосимпатического баланса АНС. При этом снижение активности парасимпатической НС оказалось предиктором эффективности вмешательства [18]. Однако данные проспективных исследований, которые бы оценивали отдаленные изменения активности АНС у пациентов с пароксизмальной ФП после выполнения КБА, в настоящее время отсутствуют.

Целью нашего исследования было изучение изменений ВРС с помощью холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) в течение 1 года после КБА у пациентов с пароксизмальной ФП, а также сравнение параметров ВРС в группах больных с эффективной КБА и рецидивами ФП в течение 12 месяцев после аблации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены пациенты с пароксизмальной формой ФП, у которых имелись показания к проведению КБА согласно текущим международным и национальным рекомендациям [2]. Критерием невключения в исследование была невозможность отмены антиаритмической терапии (ААТ), препятствующей оценке показателей ВРС, до и после вмешательства.

Предоперационное обследование включало: общий

и биохимический анализы крови, анализ гормонов щитовидной железы, 12 канальную ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию сердца с контрастированием для оценки объема левого предсердия (ЛП) и анатомии ЛВ.

Всем пациентам до КБА проводилось ХМ-ЭКГ на фоне отмены всех антиаритмических препаратов, бета-блокаторов и дигоксина на промежуток времени, равный 5 периодам полувыведения лекарственных препаратов, пациенты получавшие амиодарон включались в исследование, если последний прием препарата был более чем за 3 месяца до включения. По результатам ХМ-ЭКГ проводилась оценка следующих параметров ВРС: SDNN (стандартное отклонение длительности RR интервалов), RMSSD (среднеквадратичная разность между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R), ln HF (высокочастотный компонент спектра), ln LF (низкочастотный компонент спектра).

Таблица 1.

Демографические, клинические и интраоперационные показатели пациентов

	Все пациенты (n=55)	Рецидив фибрилляции предсердий		p
		Есть (n=13)	Нет (n=42)	
Возраст, лет	61 [34; 79]	65 [44; 79]	60 [34; 70]	0,148
Мужчины, n (%)	36 (65,5)	6 (46,2%)	30 (71,4)	0,094
ИМТ, кг/м ²	28 [22; 40]	29 [23; 34]	27,5 [22; 40]	0,571
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1 [0;6]	2 [0; 6]	1 [0; 5]	0,122
МДП, часы	18 [1; 132]	18 [1; 36]	18 [1;132]	0,763
Неэффективные ААП, n	1 [0; 4]	2 [1; 3]	1 [0; 4]	0,185
Кардиоверсии, n (%)	8 (14,5)	1 (7,7)	7 (16,7)	0,423
ГБ, n (%)	39 (70,9)	9 (69,2)	30 (71,4)	0,879
Сахарный диабет, n (%)	6 (10,9)	3 (23,1)	3 (7,1)	0,107
ХИБС, n (%)	4 (7,3)	2 (15,4)	2 (4,8)	0,197
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,8)	0	1 (2,4)	0,574
Инсульт, n (%)	2 (3,6)	1 (7,7)	1 (2,4)	0,371
ТИА, n (%)	1 (1,8)	0	1 (2,4)	0,574
Объем ЛП (ЭхоКГ), мл	59 [35; 100]	60 [35; 80]	56,5 [35; 100]	0,19
Передне-задний размер ЛП, см	3,8 [3; 4,8]	4 [3; 4,4]	3,7 [3; 4,8]	0,436
Объем ЛП (МСКТ), мл	70 [35; 150]	70 [35; 116]	70 [50; 150]	0,741
Общий вестибулярный ЛВ, n (%)	16 (29,1)	6 (46,2)	10 (23,8)	0,121
иАПФ/Сартаны, n (%)	37 (67,3)	8 (61,5)	29 (69)	0,614
Бета-блокаторы, n (%)	24 (43,6)	3 (23,1)	21 (50)	0,087
Интраоперационные показатели				
Изоляция ЛВ, n (%)	97,7	96,2	98,2	0,371
ИЛВ+РЧА КТИ, n (%)	14 (25,5)	2 (15,4)	12 (28,6)	0,34
Осложнения, n (%)	1 (1,8)	0	1 (2,4)	0,574

Примечание: ИМТ - индекс массы тела; МДП - максимальная длительность пароксизма; ААП - антиаритмические препараты; ГБ - гипертоническая болезнь; ХИБС - хроническая ишемическая болезнь сердца; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ЛП - левое предсердие; ЭхоКГ - эхокардиография, МСКТ- мультиспиральная компьютерная томография; ЛВ - легочные вены; иАПФ- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИЛВ - изоляция легочных вен; РЧА КТИ - радиочастотная аблация кавотрикуспидального истмуса.

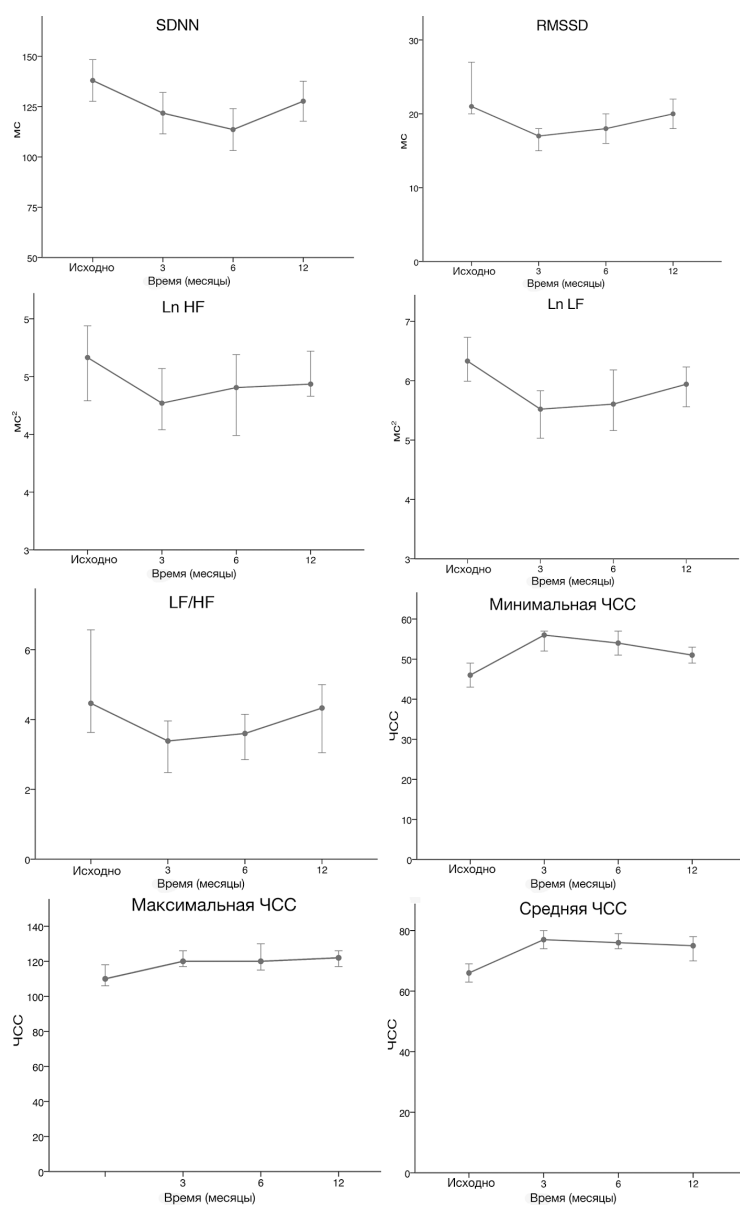


Рис. 3. Динамика показателей ВРС после КБА (здесь и далее медианы, минимальные и максимальные значения).

спектра) и LF/HF (отношение высокочастотного к низкочастотному компоненту спектра) в соответствии с рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [19]. Показатели RMSSD и ln HF отражают активность парасимпатической нервной системы [20]. Показатель ln LF по данным некоторых работ может отражать как активность симпатической, так и парасимпатической НС [12, 21]. Соотношение LF/HF позволяет судить о вагосимпатическом балансе [22, 23].

Пациенты с длительными эпизодами ФП при ХМ-ЭКГ (более 10% от общей продолжительности записи) и частой экстрасистолой (более 5% от общего числа сердечных сокращений) были исключены из анализа ВРС.

КБА выполнялась в условиях общей анестезии. Для венозного доступа дважды проводилась пункция бедренной вены, в полость коронарного синуса устанавливался катетер CS (EP-XT, Boston Scientific, MN, USA). Трансептальная пункция выполнялась под контролем чреспищеводной эхокардиографии с помощью трансептальной иглы (BRK-1, St. Jude Medical, MN, USA), гепарин в дозе 100 Ед/кг вводили непосредственно после пункции межпредсердной перегородки, далее целевой уровень активированного времени свертывания крови (АСТ) поддерживался в пределах 300-350 мс.

Регистрация потенциалов ЛВ осуществлялась с помощью циркулярного катетера Achieve 20 мм (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). КБА выполнялась с использованием управляемого интродьюсера 12-Fr FlexCath Advance (Medtronic, Minneapolis,

Таблица 2.

Показатели variability ритма сердца (ВРС) до и после выполнения криобаллонной абляции (КБА)

	До КБА	Через 3 мес.	p_1	Через 6 мес.	p_2	Через 12 мес.	p_3
SDNN, мс	133 [82; 217]	109[63; 202]	0,001	109[63; 240]	<0,001	123[68; 244]	0,018
RMSSD, мс	21 [11; 148]	16 [9; 125]	<0,001	19 [10; 104]	0,001	19 [10; 149]	<0,001
ln LF, мс²	6,37 [4,58; 8,16]	5,26 [3,3; 7,49]	<0,001	5,57 [3,99; 7,54]	<0,001	5,88 [3,95; 7,26]	<0,001
ln HF, мс²	4,52 [3,08; 7,9]	4,22 [2,64; 7,51]	<0,001	4,38 [3,22; 7,14]	0,006	4,43 [3; 5,69]	0,003
LF/HF	4,76 [0,97; 14,25]	3,31 [0,31; 23,02]	<0,001	3,52 [0,24; 21,49]	0,003	4,31 [0,7; 23,46]	0,005
ЧСС _{ср} , уд/мин	66 [46; 85]	77 [64; 94]	<0,001	76 [59; 91]	<0,001	75 [59; 88]	<0,001
ЧСС _{мин} , уд/мин	47 [34; 62]	56 [42; 73]	<0,001	54 [39; 70]	<0,001	52 [39; 70]	<0,001
ЧСС _{макс} , уд/мин	110 [83; 146]	120 [101; 178]	<0,001	120 [94; 182]	0,002	122 [87; 167]	0,001

Примечание: здесь и далее SDNN (стандартное отклонение длительности RR интервалов); мс - миллисекунды; RMSSD - среднеквадратичная разность между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR; ln HF - высокочастотный компонент спектра; ln LF - низкочастотный компонент спектра; и LF/HF - отношение высокочастотного к низкочастотному компоненту спектра; ЧСС_{ср}, ЧСС_{мин} и ЧСС_{макс} - средняя, минимальная и максимальная частота сердечных сокращений; p_1 , p_2 и p_3 - достоверность различий показателей через 3, 6 и 12 месяцев в сравнении с исходными.

MN, USA) и баллонного катетера 28-мм Arctic Front Advance (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). КБА выполнялась по протоколу, предусматривающему однократное воздействие 240 с. без дополнительных воздействий в области ганглионарных сплетений или задней стенки ЛП. Изоляция правых ЛВ осуществлялась при непрерывной стимуляции диафрагмального нерва.

В случае, если после первого воздействия не удавалось достигнуть изоляции ЛВ, выполнялось повторное трехминутное воздействие. Критерием изоляции ЛВ было наличие так называемого блока «входа и выхода» импульса, которое оценивалось через 20 минут после окончания воздействия. У пациентов с сопутствующим клинически значимым типичным трепетанием предсердий (ТП) выполнялась РЧА катотрикуспидального истмуса. Антикоагулянтная терапия возобновлялась при достижении стойкого гемостаза не позднее, чем через 3 часа после окончания операции.

ААТ назначалась с учетом предшествующего опыта и продолжалась в течение 3-х месяцев с последующей отменой. Антикоагулянтная терапия продолжалась не менее 2 месяцев. Решение о продолжении постоянной терапии принималось на основании оценки риска тромбоэмболических осложнений согласно шкале CHA₂DS₂-VASc [2].

Все пациенты наблюдались в течение 1 года после операции. ХМ-ЭКГ с оценкой показателей ВРС проводилось на 1-е сутки после операции, через 3, 6 и 12 месяцев после выполнения КБА на фоне полной отмены антиаритмических препаратов, а также бета-блокаторов. Также в ходе очного приема проводился опрос о наличии симптомов аритмии. Рецидивом считались любые предсердные тахикардии продолжительностью более 30 с. после окончания трехмесячного «слепого» периода. Ранними рецидивами ФП считались приступы, которые регистрировались в первые 3 месяца после КБА.

Для статистического анализа полученных данных использовался пакет программ SPSS Statistics

Таблица 3.

Показатели ВРС исходно и после выполнения КБА между группами пациентов в зависимости от наличия рецидивов ФП

		До КБА	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
SDNN, мс	ФП+	137 [84; 190]	101 [63; 202]	112 [65; 240]	125 [68; 244]
	ФП-	130 [82; 217]	115 [77; 192]	109 [63; 166]	121,5 [73; 203]
	p*	0,905	0,215	0,886	0,649
RMSSD, мс	ФП+	20 [13; 37]	15 [9; 27]	14,5 [10; 70]	18 [11; 32]
	ФП-	22,5 [11; 148]	17 [9; 125]	18 [12; 104]	19 [10; 149]
	p*	0,093	0,116	0,13	0,819
ln LF, мс ²	ФП+	6,04 [4,76; 7,32]	4,71 [3,3; 7,11]	5,16 [3,99; 7,06]	5,47 [3,95; 7,26]
	ФП-	6,64 [4,58; 8,16]	5,59 [3,56; 7,49]	5,94 [4,45; 7,54]	6,04 [4,41; 7,17]
	p*	0,91	0,02	0,047	0,029
Δln LF**, мс ²	ФП+	-	1,11[-0,38; 2,21]	0,66 [-0,33; 2,21]	0,65 [-0,53; 1,93]
	ФП-	-	1,12[-1,71; 3,19]	0,76 [-1,60; 2,57]	0,87 [-1,76; 2,36]
	p*		0,656	0,976	0,734
ln HF, мс ²	ФП+	4,3 [3,74; 5,96]	3,91 [3; 5,21]	3,91 [3,22; 6,10]	4,32 [3,37; 5,36]
	ФП-	4,73 [3,08; 7,90]	4,32 [2,64; 7,51]	4,43 [3,26; 7,14]	4,47 [3; 5,69]
	p*	0,178	0,056	0,135	0,267
LF/HF	ФП+	4,6 [2,04; 14,25]	2,3 [0,99; 23,02]	3,25 [0,24; 21,49]	2,92 [0,7; 23,46]
	ФП-	4,93 [0,97; 14,06]	3,48 [0,31; 10,38]	3,68 [0,89; 12,78]	4,48 [0,99; 11,66]
	p*	0,708	0,104	0,698	0,083
ЧСС _{ср} , уд/мин	ФП+	69 [53; 84]	82 [68; 94]	76,5 [66; 91]	74 [63; 87]
	ФП-	65,5 [46; 85]	77 [64; 92]	76 [59; 91]	76,5 [59; 88]
	p*	0,326	0,297	0,446	0,326
ЧСС _{мин} , уд/мин	ФП+	48 [39; 62]	58 [44; 73]	55 [39; 70]	53 [39; 63]
	ФП-	46,5 [34; 62]	55,5 [42; 67]	52 [41; 67]	51 [39; 66]
	p*	0,321	0,033*	0,349	0,28
ЧСС _{макс} , уд/мин	ФП+	113 [83; 138]	127 [106; 151]	123,5 [105; 138]	120 [93; 151]
	ФП-	109,5 [85; 146]	120 [101; 178]	120 [94; 182]	123,5 [87; 161]
	p*	0,706	0,158	0,681	0,457

Примечание: ФП- и ФП+ - подгруппы больных с отсутствием и наличием рецидива аритмии, * - между подгруппами, ** - разница с исходным значением.

версия 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). В связи с отсутствием нормального распределения показателей, которое определялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, количественные данные выражались в виде медиан, минимального и максимального значения. Для сравнения количественных показателей между группами использовался U-критерий Манна-Уитни. При сравнении показателей ВРС исходно и через 1 год применялся T-критерий Уилкоксона. Категориальные показатели выражались в абсолютных числах и процентах. Для оценки разницы категориальных переменных использовался критерий Хи-квадрат Пирсона. Для оценки эффективности КБА и графической иллюстрации была построена кривая Каплана-Мейера. Для выявления независимых предикторов рецидива ФП проводился однофакторный и многофакторный анализ с использованием регрессии Кокса. Критерием статистической значимости было выбрано значение $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 80 человек, суммарная эффективность КБА при наблюдении в течение 12 месяцев (после слепого периода 3 месяца) соста-

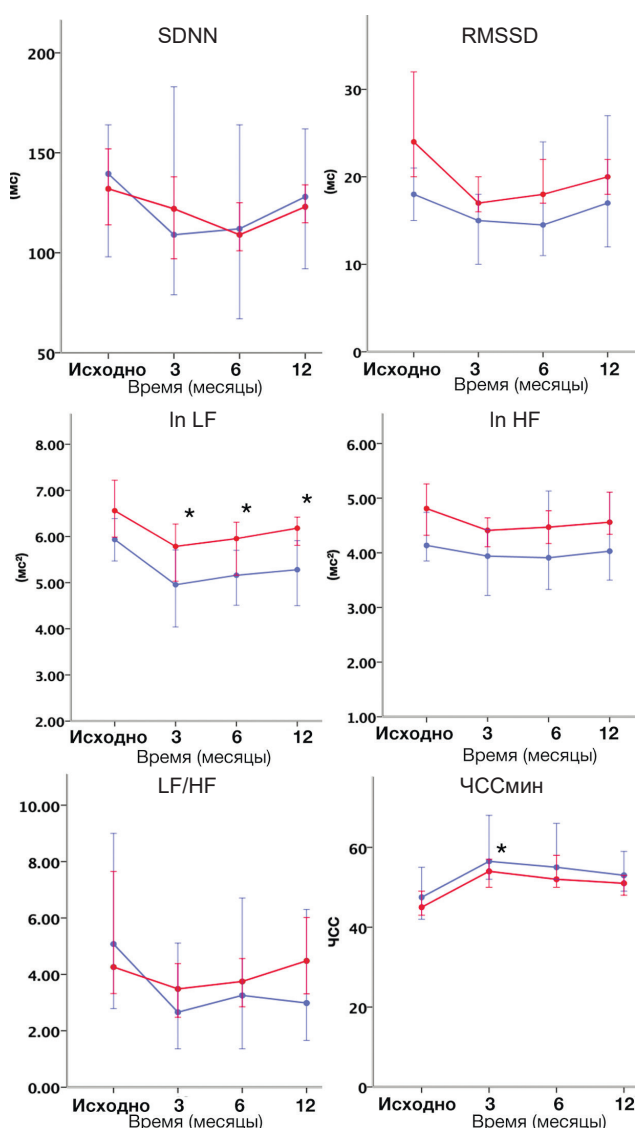


Рис. 4. Изменение параметров ВРС в зависимости от наличия (●) или отсутствия (●) рецидивов ФП.

вила 71,3% (рис. 2). У 55 пациентов была выполнена оценка динамики показателей ВРС.

В табл. 1 представлены демографические, клинические и интраоперационные показатели пациентов. В общей группе пациентов преобладали мужчины, наиболее частым сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь, размеры левого предсердия были в пределах нормы. Значимых различий показателей между группами выявлено не было.

В группе пациентов, у которых была проведена оценка ВРС, суммарно в течение всего периода наблюдения симптомные рецидивы ФП отмечались у 13 пациентов, эффективность КБА составила 76,4%. В ходе КБА 97,7% вен было изолировано с достижением стойкого блока входа и выхода. Зарегистрирован 1 случай пареза диафрагмального нерва при воздействии в правой верхней ЛВ на фоне постоянной стимуляции диафрагмального нерва. В дополнение к КБА одномоментно 25 пациентам с типичным ТП была выполнена РЧА кавотрикуспидального истмуса с достижением двунаправленного блока во всех случаях. В связи с рецидивами ФП в период наблюдения дополнительно РЧА ЛВ была выполнена 6 пациентам (10,9%), у всех пациентов дополнительная абляция выполнялась не ранее чем через 9 месяцев, медиана составила 11 месяцев. Во время выполнения КБА не было зарегистрировано ни одного случая синусовой брадикардии и атриовентрикулярной блокады, требующих экстренной стимуляции.

Параметры ВРС до и после КБА среди всех пациентов, включенных в исследование, представлены в рис. 3 и табл. 2. После выполнения КБА было отмечено значительное изменение показателей ВРС (SDNN, RMSSD, ln HF, ln LF, LF/HF) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с исходными параметрами. Как видно из табл. 2 и рис. 3, эти изменения ВРС сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

В табл. 3 представлены изменения ВРС в группах больных в зависимости от наличия или отсутствия рецидивов ФП после КБА (после окончания слепого периода) в течение 12 месяцев наблюдения. Исходно значения различия ln LF между группами не достигли статистической разницы (что может быть обусловлено малой выборкой пациентов), однако после выполнения КБА в группе с рецидивом ФП показатель ln LF был значительно ниже, чем в группе без рецидивов аритмий на всем протяжении периода наблюдения (3 месяца $p=0,02$; 6 месяцев $p=0,047$; 12 месяцев $p=0,029$). Учитывая исходные различия показателя ln LF, было проведено сравнение динамики значений относительно исходного (Δ ln LF), которое продемонстрировало отсутствие значимых различий. Также в группе с рецидивами было зарегистрировано достоверно более высокая минимальная ЧСС на контрольной точке 3 месяца (медиана 58 против 55,5; $p=0,033$). Показатели RMSSD, SDNN, а также ln HF и показатель LF/HF в группах больных статистически значимо не отличались (рис. 4).

При использовании однофакторного регрессионного анализа было обнаружено, что показатели ln LF

на 3 месяце (ОР 0,48, 95% ДИ 0,25-0,91; $p=0,024$), минимальная ЧСС (ОР 1,11, 95% ДИ 1,02-1,21, $p=0,015$), а также ранние рецидивы ФП в первые 3 месяца (ОР 6,96, 95% ДИ 2,13-22,78, $p=0,001$) оказались независимыми предикторами рецидива аритмии. По данным многофакторного регрессионного анализа только ранний рецидив в первые 3 месяца был независимым фактором риска рецидива ФП (ОР 7,44, 95% ДИ 2,19-25,25, $p=0,001$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании представлены результаты анализа ВРС, которые отражают изменение вагосимпатического баланса АНС у пациентов с пароксизмальной ФП после выполнения КБА, а также дана оценка возможного влияния этих изменений на эффективность криобаллонной абляции.

Экспериментальные исследования показали, что область соединения ЛП и ЛВ имеет достаточно выраженную иннервацию как холинергическими, так и адренергическими нервными окончаниями [24].

Работы по изучению роли парасимпатического отдела АНС при ФП на собаках показали, что повышение активности нервных окончаний блуждающего нерва приводило к возникновению ФП [10]. Одним из механизмов этого процесса является изменение рефрактерности ЛП из-за увеличения активности ацетилхолин-чувствительных калиевых каналов, представленных только в кардиомиоцитах предсердий (I_{KACH}) [25]. Сравнительный анализ показателей ВРС у здоровых добровольцев и пациентов с пароксизмальной ФП обнаружил у первых более высокий уровень парасимпатической активности [26]. Однако причиной ФП может быть не столько «изолированная» активация блуждающего нерва, но и сопутствующая активность симпатического звена АНС, либо дисбаланс между ними [27].

Наше исследование продемонстрировало, что выполнение КБА ЛВ приводит к значимому изменению вагосимпатического баланса АНС со снижением активности парасимпатического звена, что отражает динамика параметров ВРС (рис. 3). В течение 12 месяцев после выполнения КБА наблюдалась тенденция к восстановлению параметров ВРС до исходного уровня, однако значимая разница по сравнению с исходными значениями сохранялась вплоть до окончания периода наблюдения. Эти данные подтверждают результаты единичных ранее выполненных исследований как у больных после РЧА, так и КБА ЛВ у больных с ФП [18, 28].

Особый интерес, в связи с этим, представляют работы по изучению влияния изменений вагосимпатического баланса на эффективность изоляции ЛВ. По данным оценки показателей ВРС с помощью коротких записей ЭКГ, изменение ва-

госимпатического баланса АНС (прирост ЧСС покоя более чем на 20% от исходного) не влияло, как и в нашей работе, на эффективность КБА [28]. В исследовании S.Yanagisawa et al. показатель ln HF, отражающий активность парасимпатической НС, был значимо выше у пациентов с рецидивами ФП и являлся независимым фактором риска рецидива по данным многофакторного анализа. Однако в это исследование были включены пациенты, которым выполнялась как КБА, так и РЧА ЛВ, что позволило увеличить количество пациентов, но при этом сделало выборку более гетерогенной. В нашем исследовании отсутствие прогностической значимости показателя ln HF в отношении риска рецидива ФП может быть связано с несколькими причинами. Выполнение 24 часового мониторинга ЭКГ не позволяет исключить влияния целого ряда внешних факторов (таких, как курение, потребление кофе, уровень физической нагрузки и др.), что может вносить существенные искажения в результаты оценки ВРС. При этом оценка ВРС с помощью коротких записей ЭКГ является более стандартизированной методикой, лишенной вышеперечисленных недостатков. Кроме того, в нашей работе не проводился отбор пациентов, у которых повышенная активность парасимпатической системы могла бы быть одной из ведущих патогенетических основ возникновения ФП [29]. С нашей точки зрения, КБА у этой категории больных вероятно могла бы иметь более высокую эффективность. Изучение исходов КБА у больных с так называемой «вагозависимой» ФП является отдельной задачей будущих исследований.

Кроме этого, по нашим данным после выполнения КБА показатели ln LF были значимо выше у

Таблица 4.

Результаты анализа факторов риска рецидива ФП

Показатель	ОР (95% ДИ)	p
Однофакторный анализ		
Возраст, лет	1,04 (0,98-1,12)	0,151
Пол, мужской	0,39 (0,13-1,17)	0,095
Индекс массы тела, кг/м ²	1,01 (0,89-1,14)	0,825
Продолжительность ФП, лет	1,00 (0,99-1,01)	0,278
Общий вестибюль ЛВ	2,39 (0,80-7,13)	0,117
Диаметр ЛП, см	1,58 (0,41-6,05)	0,504
Гипертоническая болезнь	1,12 (0,34-3,65)	0,845
Сахарный диабет	3,296 (0,90-12,06)	0,072
Ранний рецидив ФП, месяц	6,96 (2,13-22,78)	0,001
ln LF через 3 мес. после КБА, мс ²	0,48 (0,25-0,91)	0,024
ln HF через 3 мес. после КБА, мс ²	0,51 (0,23-1,13)	0,101
ЧССмин через 3 мес. после КБА, уд/мин	1,11 (1,02-1,21)	0,015
Многофакторный анализ		
Ранний рецидив ФП, месяц	7,44 (2,19-25,25)	0,001
ln LF через 3 мес. после КБА, мс ²	0,62 (0,23-1,63)	0,334
ЧССмин через 3 мес. после КБА, уд/мин	1,06 (0,96-1,18)	0,218

Примечания: ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал

пациентов без рецидивов ФП. Но учитывая исходные различия между группами, анализ показателя $\Delta \ln LF$ показал отсутствие разницы между группами. В экспериментальной работе на собаках выполнение парасимпатической денервации приводило к значимому снижению показателя LF [21]. Исходно показатели RMSSD, $\ln LF$ и $\ln HF$ были выше в группе пациентов с эффективной КБА, однако статистическая значимость достигнута не была. Вместе с тем эти различия могут указывать на более высокий тонус парасимпатической НС, в группе пациентов без рецидивов ФП. Несмотря на наличие статистической значимости различий между группами по показателю $\ln LF$ после выполнения КБА судить о снижении активности парасимпатической или симпатической НС с помощью этого показателя следует с осторожностью из-за противоречивых данных исследований [20].

По данным многофакторного анализа (табл. 4) ранние рецидивы были независимым фактором риска развития рецидивов ФП после КБА, что согласуется с результатами ранее выполненных исследований и мета-анализа [30, 31].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование имеет несколько ограничений. Одним из них является размер выборки. Пациентам суточное мониторирование ЭКГ выполнялось в амбулаторных условиях, что не позволяет исключить влияние различных социально-бытовых факторов (уровень физической активности, стресса, прием кофе или курение). Контрольную точку 6 месяцев суммарно прошли 46 пациентов, это было обусловлено эпидемиологической обстановкой из-за COVID-19. Контрольные точки 3 и 12 месяцев прошли все включенные в исследование пациенты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение КБА приводит к значимым изменениям параметров ВРС, отражающих смещение вагосимпатического баланса АНС, которые сохраняются как минимум в течение года. Степень выраженности этих изменений не разделяет пациентов по риску рецидива ФП. Ранний рецидив ФП в нашем исследовании (в первые 3 месяца) оказался единственным независимым фактором риска рецидива ФП в отдаленном периоде после КБА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2020 Доступно из: https://doi.org/cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1. [Atrial fibrillation and atrial flutter. Clinical recommendation. Ministry of Health of Russian Federation. 2020 (In Russ)] Available from: https://doi.org/cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1.
3. Takarada K, Overeinder I, de Asmundis C, et al. Long-term outcome after second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation - a 3-years follow-up. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(1): 93-100. <https://doi.org/10.1007/s10840-017-0237-7>.
4. Su W, Orme GJ, Hoyt R, et al. Retrospective review of Arctic Front Advance Cryoballoon Ablation: a multicenter examination of second-generation cryoballoon (RADI-COOL trial). *J Interv Card Electrophysiol*. 2018 ;51(3): 199-204. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0335-1>.
5. Mikhaylov EN, Lebedev DS, Pokushalov EA, et al. Outcomes of cryoballoon ablation in high- and low-volume atrial fibrillation ablation centres: a russian pilot survey. *Biomed Res Int*. 2015;12: 591603. <https://doi.org/10.1155/2015/591603>.
6. Kuck KH, Brugada J, F rnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602014>.
7. Ноздрачев АД Краткая ретроспектива отечественной физиологии вегетативной нервной периферии. *Вестник РФФИ*. 2017;1: 139-55. [Nozdrachev A.D. Brief retrospective review of the russian physiology of the autonomic nervous periphery. *RFBR Journal*. 2017;1: 139-55 (In Russ)].
8. Hasan W. Autonomic cardiac innervation: development and adult plasticity. *Organogenesis*. 2013;9(3): 176-93. <https://doi.org/10.4161/org.24892>.
9. Sobotta J. Atlas and text-book of human anatomy. Philadelphia: Saunders; 1914. Available from: <http://10.5962/bhl.title.30272>.
10. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, et al. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*. 2005;2(6): 624-31. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.02.012>.
11. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248: H151-H153. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151>.
12. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2): 178-93. <https://doi.org/10.1161/01.res.59.2.178>.
13. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3): 327-34. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000112641.16340.C7>.
14. Kang K-W, Kim TH, Park J, et al. Long-term changes in heart rate variability after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: 1-year follow-up study with irrigation tip catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(7): 693-700. <https://doi.org/10.1111/jce.12398>.
15. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24): 2318-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.053>.

16. Oswald H, Klein G, Koenig T. et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010;29(1): 57-62. <https://doi.org/10.1007/s10840-010-9491-7>.
17. Kanda S, Amino M, Sakama S, et al. Relation between autonomic nervous activity after pulmonary vein isolation and recurrence in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Tokai J Exp Clin Med.* 2018;43(4): 153-60.
18. Yanagisawa S, Inden Y, Fujii A, et al. Assessment of autonomic nervous system modulation after novel catheter ablation techniques for atrial fibrillation using multiple short-term electrocardiogram recordings. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;51(1): 35-44. <https://doi.org/10.1007/s10840-017-0295-x>.
19. Макаров ЛМ, Комолятова ВН, Куприянова ОО и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014;(2): 6-71. [Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OA, et al. National russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(2):6-71. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-6-71>.
20. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal.* 1996;17: 354-81. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868>.
21. Randall DC, Brown DR, Raisch RM, et al. SA nodal parasympathectomy delineates autonomic control of heart rate power spectrum. *Am J Physiol.* 1991;260H: 985-8. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.260.3.H985>.
22. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84(2): 482-92. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.2.482>.
23. Balocchi R, Cantini F, Varanini M, et al. Revisiting the potential of time-domain indexes in short-term HRV analysis. *Biomed Tech.* 2006;51(4): 190-3. <https://doi.org/10.1515/BMT.2006.034>.
24. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, et al. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1): 132-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.054>.
25. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol.* 1997;273: H805-16. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.2.H805>.
26. Таджиева НИ, Мазыгула ЕП, Белов БС и др. Вариабельность ритма сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий различной этиологии. Кардиология. 2005;45(1): 29-35. [Tadjieva NI, Mazygula EP, Belov BS, et al. Heart rhythm variation in patient with paroxysmal atrial fibrillation different etiology. *Kardiologia.* 2005;45(1): 29-35 (In Russ)].
27. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3): 483-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.030>.
28. Miyazaki S, Nakamura H, Taniguchi H, et al. Autonomic nervous system modulation and clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(9): 1015-20. <https://doi.org/10.1111/jce.13262>.
29. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(10): 999-1007. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00474.x>.
30. Quan D, Huang H, Kong B, et al. Predictors of late atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based pulmonary vein isolation: a meta-analysis. *Kardiol Pol.* 2017;75(4): 376-85. <https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0186>.
31. Andrade JG, Khairy P, Macle L, et al. Incidence and significance of early recurrences of atrial fibrillation after cryoballoon ablation: insights from the multicenter Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP AF) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(1): 69-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000586>.