

<https://doi.org/10.35336/VA-1195><https://elibrary.ru/EQSNQY>

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ КРИОБАЛЛОННОЙ ИЗОЛЯЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Г.А.Аванесян, А.Г.Филатов

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ, Россия, Москва, Рублёвское ш., д. 135.*

Цель. Оценить эффективность, а также выявить предикторы рецидива после выполнения криобаллонной изоляции устьев легочных вен (ЛВ) у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы исследования. Всего в исследовании включено 100 больных, соответствовавших критериям отбора. В зависимости от формы и длительности пароксизмов ФП, документированных по данным ЭКГ и холтеровского мониторирования, пациенты были распределены на две группы. В первую группу было включено 57 пациентов с пароксизмальной формой ФП (57%), а во вторую - 43 пациента с персистирующей формой ФП (43%).

Результаты. В ходе проведенного исследования нами были определены критерии достижения наибольшей эффективности во время выполнения криобаллонной абляции: изоляция всех ЛВ; достижение блокады «входа-выхода» (элиминация спайковой активности на диагностическом электроде установленного в ЛВ во время выполнения аппликации), которая регистрировалась при достижении температуры от -30 и более °С; минимальное время аппликации 180 секунд после достижения блокады «входа-выхода».

Разработана электроанатомическая карта-схема левого предсердия (ЛП) с распределением средней амплитудной активности ЛП и ЛВ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Были определены 9 зон с амплитудной активностью, демонстрирующие наличие более выраженных зон с низкoамплитудной активностью у пациентов с персистирующей формой ФП.

Проведенный многофакторный анализ Кокса продемонстрировал наличие предикторов, имеющих независимое влияние на риск рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ: наличие сахарного диабета приводило к увеличению риска рецидива ФП в 2,39, неполная изоляция ЛВ в 3,98 раза, значение индекса объема ЛП $\geq 61,9$ мл/м² в 2,91 раза, значение пиковой предсердной продольной деформации ЛП $\leq 29,3$.

Выводы. Полученные результаты исследования позволяют определить критерии достижения высокой эффективности во время выполнения криобаллонной абляции, а также группу высокого риска развития рецидива. При отборе пациентов для проведения криобаллонной изоляции устьев ЛВ, с целью достижения большей эффективности, стоит учитывать следующие факторы: индексированный объем ЛП по данным мультиспиральной компьютерной томографии, значение пиковой предсердной продольной деформации, наличие сахарного диабета.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; криобаллонная абляция; ремоделирование предсердий; сахарный диабет; левое предсердие; пиковая предсердная продольная деформация

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 11.04.2023 **Исправленная версия получена:** 01.07.2023 **Принята к публикации:** 15.07.2023

Ответственный за переписку: Грайр Араратович Аванесян, E-mail: grair707@mail.ru

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых X Всероссийского съезда аритмологов, проводимого 8-10 июня 2023 года в Москве.

Г.А. Аванесян - ORCID ID 0000-0001-5367-8382, А.Г. Филатов - ORCID ID 0000-0002-7026-7814

Для цитирования: Аванесян ГА, Филатов АГ. Оценка эффективности и выявление предикторов рецидива у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен с различными формами фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии.* 2023;30(4): 13-22. <https://doi.org/10.35336/VA-1195>.

EVALUATION OF EFFICACY AND IDENTIFICATION OF PREDICTORS OF RECURRENCE IN PATIENTS
AFTER PULMONARY VEIN CRYOBALLOON ABLATION

G.A. Avanesyan, A.G. Filatov

FSBI "Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery" of the MH RF, Russia, Moscow, 135 Rublevskoe road.

Aim. To evaluate the effectiveness and identify predictors of recurrence after pulmonary veins (PV) cryoballoon isolation patients with atrial fibrillation (AF).

Methods. In total, the study included 100 patients who met the selection criteria. Depending on the form and duration of AF paroxysms documented by ECG and Holter monitoring, patients were divided into two groups. The first group included 57 patients with paroxysmal AF (57%), and the second group included 43 patients with persistent AF (43%).

Results. As a result of our study, important achievements of the greatest efficiency during cryoballoon ablation were identified: isolation of all PV; achievement of the “input-output” block (elimination of spike activity according to the diagnostic electrode in the PV during application), which was recorded at a temperature of -30 and more °C; the minimum application time is 180 sec after reaching the entry-exit block. An electroanatomical diagram of the left atrium with a high frequency of left atrium and PV activity in patients with paroxysmal and persistent forms of AF was developed. Nine zones with pronounced activity were identified, more pronounced zones with low-amplitude activity in patients with persistent AF. The multivariate Cox analysis showed predictors, an exceptional effect on the risk of AF recurrence after cryoballoon ablation: the presence of diabetes mellitus led to the risk of AF recurrence by 2.39, incomplete isolation of the PV by 3.98 times, the value of left atrial volume index ≥ 61.9 ml/m² in 2.91 times, peak atrial longitudinal strain value of left atrium ≤ 29.3 .

Conclusion. The results of the study allow us to determine the criteria for high efficiency during cryoballoon ablation, as well as a high-risk group for relapse. When selecting patients for cryoballoon control of PV coronavirus, with the achievement of a greater one, possible factors should be considered: indexed volume of left atrium according to multispiral computed tomography, peak atrial longitudinal strain value of left atrium, absence of diabetes mellitus.

Key words: atrial fibrillation; cryoballoon ablation; atrial remodeling; diabetes mellitus; left atrium; peak atrial longitudinal strain

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 11.04.2023 **Revision received:** 01.07.2023 **Accepted:** 15.07.2023

Corresponding author: Grayr Avanesyan, E-mail: grair707@mail.ru

This work was presented as part of the competition for young scientists of the X All-Russian Congress of Arrhythmologists, held on June 8-10, 2023 in Moscow.

G.A.Avanesyan - ORCID ID 0000-0001-5367-8382, A.G.Filatov - ORCID ID 0000-0002-7026-7814

For citation: Avanesyan GA, Filatov AG. Evaluation of efficacy and identification of predictors of recurrence in patients after pulmonary vein cryoballoon ablation. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(4): 13-22. <https://doi.org/10.35336/VA-1195>.

Во всем мире фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённым нарушением ритма сердца у взрослого населения, при этом отмечается тенденция к увеличению распространённости

тахикардии в зависимости от возраста (от 1% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет) [1]. По имеющимся данным на сегодняшний день, около 6 млн. человек страдают ФП в Европе [1]. По расчетным данным в Российской Федерации около 2,5 млн больных имеют различные формы ФП. В структуре заболеваемости на долю пароксизмальной формы ФП приходится около 60-65% пациентов, персистирующую и длительно-персистирующую форму имеют 25-30%, постоянную форму около 10% больных [2]. Согласно данным, впервые опубликованным в аналитическом сборнике «Аритмология - 2021», в 2021 году было выполнено

39000 радиочастотных аблаций для коррекции всех видов нарушений ритма сердца, из них на долю пациентов с различными формами ФП пришлось 16000 интервенционных вмешательств (41%) [3].

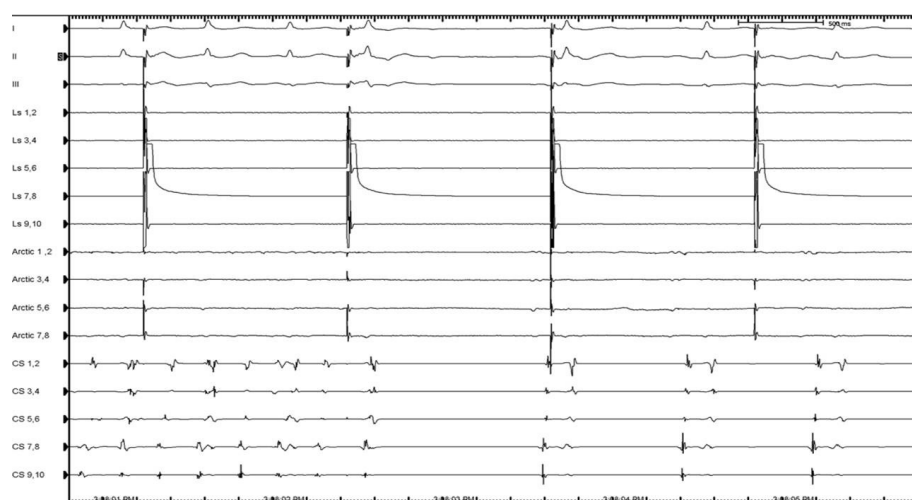


Рис. 1. Регистрация электрических потенциалов с диагностического электрода установленного в правую нижнюю легочную вену в момент купирования фибрилляции предсердий при выполнении криобаллонной аблации, где I, II, III и V1 отведения поверхностной ЭКГ, электрограммы с электрода, находящегося в коронарном синусе (CS1-10), в правой нижней легочной вене (Arctic1-8) и с электрода установленного в области проекции диафрагмального нерва (Ls1-10).

Течение ФП при отсутствии адекватного медикаментозного и/или интервенционного лечения приводит к развитию целого ряда грозных осложнений, которые способствуют увеличению риска развития летального исхода. Лечение пациентов с ФП заключается в использовании комбинации двух основных направлений: назначение адекватной медикаментозной терапии и выполнение хирургического и/или интервенционного вмешательства.

Согласно современным рекомендациям МЗ РФ «золотым стандартом» в лечении пациентов с различными формами ФП является выполнение изоляции устьев легочных вен (ЛВ). Двумя наиболее часто используемыми источниками энергии, для достижения изоляции ЛВ, являются радиочастотная и криоэнергии; хотя другие источники энергии активно исследуются на предмет их эффективности и безопасности [2]. Все это еще раз подчеркивает актуальность усовершенствования и развития новых методов интервенционного лечения ФП.

Целью данного исследования является оценка эффективности, а также выявление предикторов рецидива после выполнения криобаллонной изоляции устьев (КБИ) легочных вен у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровое проспективное контролируемое исследование было включено 100 пациентов с различными формами ФП в период с 2021 по 2022 год включительно. Диагноз ФП выставлялся по наличию клинической симптоматики и документированного па-

роксизма при выполнении ЭКГ и/или суточного холтеровского мониторирования. Показание к выполнению КБИ устьев ЛВ устанавливались согласно современным клиническим рекомендациям МЗ РФ [2].

Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет с документированными пароксизмами ФП, с отсутствием кардиальной патологии, требующей хирургического лечения, а также с адекватной антикоагулянтной и антиаритмической терапией. Критерии исключения из исследования: наличие явных противопоказаний к выполнению КБИ (пациенты в остром и подостром периоде инфаркта миокарда, а также с декомпенсированной сердечной недостаточностью, пациенты с декомпенсированными сопутствующими заболеваниями и т.д.), ранее выполненные хирургические вмешательства на сердце, неадекватный прием антикоагулянтной терапии и наличие признаков фрагментированного или флотирующего тромба в левом предсердии (ЛП).

Электроанатомическое вольтажное картирование ЛП и КБИ устьев ЛВ

Всем пациентам в условиях рентгеноперационной под контролем флюороскопии осуществлялся доступ к сердцу по методике Сельдингера с выполнением катетеризации левой подключичной и дважды правой бедренной вены. После чего проводилось электрофизиологическое исследование сердца. Оценка электрической активности в ЛП осуществлялась с использованием нефлюороскопической системы навигации Carto 3 (Biosense Webster, США). Под контролем флюороскопии с помощью интродьюсера, установленного в левую подключичную вену, был проведен 10-полюсный диагностический электрод, который позиционировался в коронарный синус, после чего под контролем флюороскопии с помощью интродьюсера, установленного через правую бедренную вену, был проведен 4-полюсный диагностический электрод, который позиционировался в верхушку правого желудочка.

Исходно была проведена регистрация базовых интервалов. При наличии исходно синусового ритма проводилось выполнение стандартного протокола электрофизиологического исследования сердца, состоящего из регистрации параметров предсердного, предсердножелудочкового и внутрижелудочкового проведения. Под контролем внутрисердечного ультразвукового исследования осуществлялся доступ в ЛП с использованием пункции межпредсердной перегородки трансептальной иглой. В полость ЛП проводился многополюсный диагностический электрод PentaRay (Biosense Webster, США) для выполнения высокоплотного электроанатомического вольтажного картирования. Параметры картирования были установлены в диапазоне 0,1-0,5 мВ. Амплитуда ниже 0,1 мВ расценивалась как зона демаркации «рубцовой» ткани.

Таблица 1.

Клинико-anamnestические данные пациентов

	Пароксизмальная ФП (n=57)	Персистирующая ФП (n=43)	P
Возраст, лет	61 [51-67]	58 [54-61]	0,202
Мужской пол, n (%)	25 (43,9)	13 (30,2)	0,165
Рост, см	172 [164-178]	176 [170-181]	0,079
Масса тела, кг	90 [80-98]	90 [84-99]	0,144
ИМТ, кг/м ²	30 [28-33]	31 [27-35]	0,480
ДАА ФП, мес.	14,3±2,8	27,7±3,68	0,001
ХСН 2 ФК, n (%)	9 (20,9)	17 (29,8)	0,459
ХСН 3 ФК, n (%)	2 (4,7)	1 (1,8)	
СД, n (%)	13 (22,8)	8 (18,6)	0,609
АГ, n (%)	46 (80,7)	28 (65,12)	0,341
ИБС, n (%)	38 (66,6)	33 (76,7)	0,202
ХБП, n (%)	14 (24,5)	20 (46,5)	0,202
ХОБЛ, n (%)	0 (0)	1 (2,3)	0,430

Примечание: здесь и далее ФП - фибрилляция предсердий; ИМТ - индекс массы тела; ДАА - длительность аритмического анамнеза; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФК - функциональный класс; СД - сахарный диабет; АГ - артериальная гипертензия; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ХБП - хроническая болезнь почек; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких.

После выполнения картирования многополюсный электрод был заменен на криобаллон Arctic Front Advance Pro (Medtronic, США) с диагностическим циркулярным электродом Achive (Medtronic, США). Этот электрод позиционировался внутрь ЛВ для регистрации электрических потенциалов. Далее проводилась поочередная КБИ устьев ЛВ с оценкой элиминации электрических потенциалов на диагностическом электроде в ЛВ (рис. 1). При КБИ правых ЛВ проводилась стимуляция диафрагмального нерва, с целью избежания пареза диафрагмального нерва.

Конечные точки

Первичная конечная точка - частота развития транзиторной ишемической атаки/острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов в течение 24 месяцев после операции.

Вторичные конечные точки:

- частота не летальных госпитальных осложнений (кровотечение, тампонада, перфорация стенок сердца, повреждение пищевода);
- развитие рецидива ФП в течение 12 месяцев после операции;
- повторная абляция по поводу рецидива ФП у пациентов в течении 24 месяцев после операции.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.28.0.1 (разработчик - IBM Corporation). Собранный материал исследования был подвержен параметрическому и непараметрическому анализу. С помощью описательных статистик, количественные данные были проанализированы на соответствие нормального распределения. Были созданы вариационные ряды, которые объединили полученные в результате исследования данные, после чего в них был проведен расчет на «среднее \pm стандартное отклонение» ($M \pm SD$), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Распределения, которые отличались от нормального, были описаны с использованием критерия Крускала-Уоллеса для непараметрических выборок и с использованием медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$).

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска

наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-anamnestические данные пациентов

Период наблюдения составил от 4 до 17 месяцев (средний период наблюдения составил $8,4 \pm 2,6$ месяцев). Трехмесячный период после КБИ, во время которого рецидив аритмии не учитывался, являлся слепым периодом. Все пациенты были на стандартной (исходной) антиаритмической и антикоагулянтной терапии. Данный промежуток был рекомендован для исключения оценки раннего рецидива аритмий, связанных с возникновением воспалительной реакции и образованием отека миокарда в области выполнения деструкции ткани ЛП. Рецидив аритмии верифицировался по результатам

Таблица 2.

Клинико-инструментальные данные пациентов

	Пароксизмальная (n=57)	Персистирующая (n=43)	P
Эхокардиография			
КДР ЛЖ, мм	48 [46-53]	50 [48-54]	0,277
КСР ЛЖ, мм	34 [30-36]	34 [32-40]	0,462
КДО ЛЖ, мл	118 [101-130]	124 [108-139]	0,094
КСО ЛЖ, мл	48 [42-56]	48 [37-54]	0,673
ФВ ЛЖ, %	60,0 [57,0-63,1]	61,2 [57,5-64,2]	0,324
УО ЛЖ, мл	67,4 [63,8-75,3]	66,6 [63,0-77,7]	0,643
ПЗР ЛП, мм	46 [44-47]	44 [43-46]	<0,001
PALS ЛП	29,9 [28,6-31,3]	25,6 [24,8-27,4]	<0,001
СК в ушке ЛП, см/с	33 [28-37]	35 [29-41]	0,375
Мультиспиральная компьютерная томография			
ККР ЛП, мм	63 [64-69]	67 [61-65]	0,017
ПЗР ЛП, мм	43 [39-46]	45 [41-50]	0,080
МЛР ЛП, мм	64 [58-69]	70 [63-74]	0,001
Объем ЛП, мл*	110 [102-118]	137 [130-154]	<0,001
ИОЛП, мл/м ²	56 [51,6-61,5]	67,8 [63,9-73,1]	<0,001
РС ПВЛВ, мм	20 [17-22]	20 [20-23]	0,078
РС ПНЛВ, мм	17 [16-20]	20 [18-22]	<0,001
РС ЛВЛВ, мм	18 [16-20]	19 [17-21]	0,092
РС ЛНЛВ, мм	17 [16-18]	19 [17-21]	0,253
Вестибюль ЛВ, n (%)	15 (34,9)	15 (26,3)	0,355

Примечание: здесь и далее ЛЖ - левый желудочек; КДР - конечно диастолический размер; КСР - конечно систолический размер; КДО - конечно диастолический объем; КСО - конечно систолический объем; ФВ - фракция выброса; УО - ударный объем; ПЗР - переднезадний размер; ЛП - левое предсердие; PALS (peak atrial longitudinal strain) - пиковая предсердная продольная деформация; СК - скорость кровотока; ККР - краниокаудальный размер; МЛР - медиолатеральный размер; ИОЛП - индекс объема ЛП; ПВЛВ - правая верхняя легочная вена; ПНЛВ - правая нижняя легочная вена; ЛВЛВ - левая верхняя легочная вена; ЛНЛВ - левая нижняя легочная вена; * - с учетом ушка.

ЭКГ в 12 отведениях и/или холтеровского мониторинга ЭКГ. Учитывался только первый случай рецидива аритмии в течение периода наблюдения.

Всего в исследовании включено 100 больных, соответствовавших критериям отбора. В зависимости от формы и длительности пароксизмов ФП, документированных по данным ЭКГ и холтеровского мониторинга, пациенты были распределены на две группы. В первую группу включено 57 пациентов с пароксизмальной формой ФП, а во вторую - 43 пациента с персистирующей формой ФП.

Из 57 пациентов, вошедших в первую группу, 25 (43,9%) были мужчины. Средний возраст пациентов

составил 61 [51-67] год. Анамнез пароксизмальной формы ФП (время от первого пароксизма до поступления в стационар) в среднем составил $14,3 \pm 2,8$ мес. В данной группе пациентов отмечались короткие (до 7 суток) пароксизмы ФП, которые легко купировались с помощью антиаритмической терапии.

Среди 43 пациентов, вошедших во вторую группу, 13 (30,2%) были мужчины. Средний возраст составил 58 [54-61] лет. Анамнез персистирующей формы ФП в среднем составил $27,7 \pm 3,68$ мес. В данной группе пациентов отмечались пароксизмы длительностью до 1 года, со средней продолжительностью последнего «персистирующего» пароксизма $7,3 \pm 1,54$ месяца, помимо этого, отмечалось наличие рефрактерности к проводимой антиаритмической терапии (табл. 1).

Всем пациентам, на амбулаторном этапе и через 6-9 месяцев, выполнялся стандартный набор клинико-инструментальных исследований: электрокардиографическое исследование, холтеровское мониторирование, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ЛП и ЛВ.

Результаты клинико-инструментальных исследований представлены в табл. 2. При анализе дооперационных данных по ЭхоКГ было выявлено значимое различие парастернального (переднезаднего) размера ЛП между пациентами с пароксизмальной и персистирующей формами ФП 46 [44-47] и 44 [43-46] ($p < 0,001$). При измерении пиковой предсердной продольной деформации (peak atrial longitudinal strain, PALS) ЛП было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,001$). У пациентов с пароксизмальной формой PALS составил 29,9 [28,6-31,3], а с персистирующей 25,6 [24,8- 7,4].

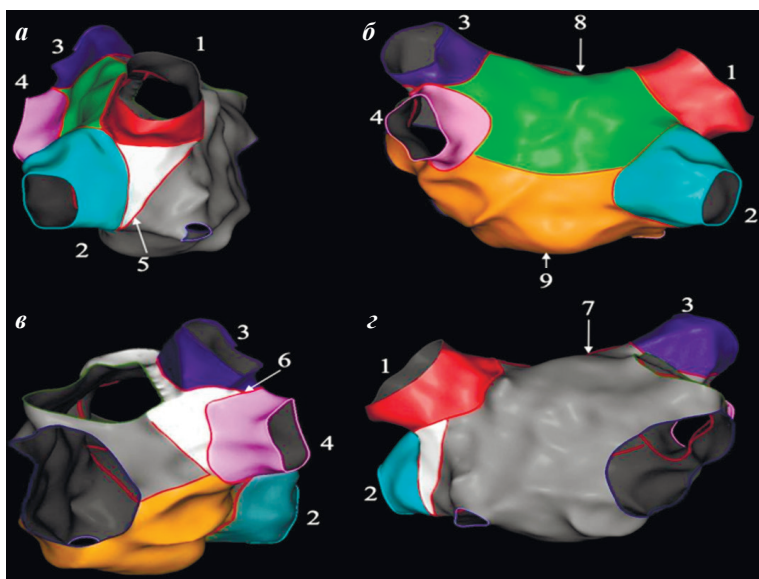


Рис. 2. Карта-схема деления левого предсердия на 9 зон (а - правая боковая, б - задняя, в - левая боковая, г - прямая проекции), где 1 - ПВЛВ (красным цветом), 2 - ПНЛВ (бирюзовый цвет), 3 - ВЛВ (синий цвет), 4 - ЛНЛВ (розовый цвет), 5 - область перехода ЛВ справа (белый цвет), 6 - область перехода ЛВ слева (белый цвет), 7 - передняя стенка ЛП (серый цвет), 8 - задняя стенка ЛП (оранжевый цвет), 9 - крыша ЛП (зеленый цвет).

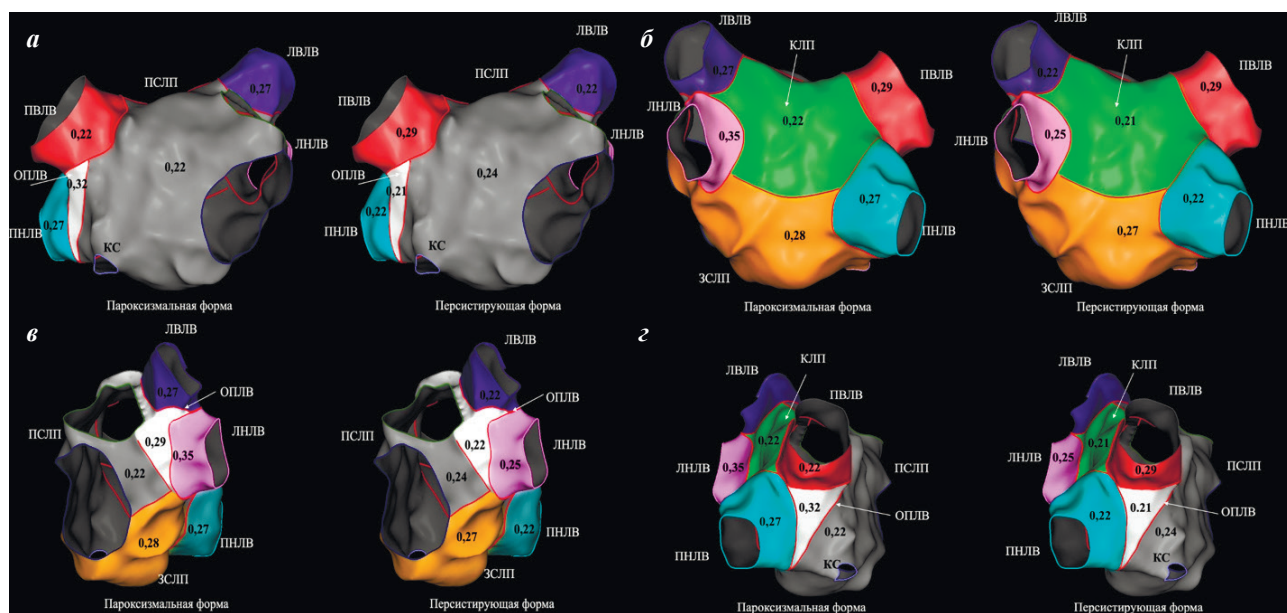


Рис. 3. Электроанатомическая карта-схема voltaжной активности ЛП и ЛВ, где а - прямая, б - задняя, в - левая боковая, г - правая боковая проекции.

При анализе данных, полученных при выполнении МСКТ ЛП и ЛВ, были установлены достоверные различия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП по следующим параметрам:

- краниокаудальный 63 [64-69] и 67 [61-65] мм и медиолатеральный 64 [58-69] и 70 [63-74] мм размер ЛП ($p=0,011$ и $p=0,001$ соответственно);
- объем ЛП с ушком 110 [102-118] и 137 [130-154] мл ($p < 0,001$);
- индексированный объем ЛП 56 [51,6-61,5] и 67,8 [63,9-73,1] мл/м² ($p < 0,001$);
- диаметр сечения правой нижней ЛВ 17 [16-20] и 20 [18-22] мм ($p=0,001$).

Анализ результатов КБИ устьев ЛВ

Как отмечалось выше, 100 пациентам (38 мужчин / 62 женщины) была выполнена КБИ устьев ЛВ. Пациенты были распределены на две группы. В первую группу вошли 57 пациентов с пароксизмальной формой ФП (57%), а во вторую - 43 пациента с персистирующей (43%) формой ФП. Во время выполнения КБИ устьев ЛВ было изолировано 389 (97,2%) из 400 лёгочных вен.

В 11 ЛВ (2,8%) не удалось позиционировать криобаллон в ЛВ, что в свою очередь было связано с анатомическими особенностями расположения ЛВ. Из них в 9 случаях (82%) невозможно было провести криобаллон в правую нижнюю ЛВ; в 1 случае (9%) в правую верхнюю ЛВ и в 1 случае (9%) в левую нижнюю ЛВ.

Период наблюдения составил от 4 до 17 месяцев (средний период наблюдения составил $6,4 \pm 2,8$ месяцев). Удержание синусового ритма после выполнения КБИ при пароксизмальной форме составило 78,2%, а при персистирующей форме 55,8%.

При анализе данных, полученных при выполнении КБИ устьев ЛВ, были установлены достоверные различия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП между следующими показателями: средней длительностью операции 90 ± 16 и 100 ± 13 минут (медиана 90 [90-100] и 100 [90-110] минут), средней длительностью основного этапа операции (левопредсердный этап) 35 ± 11 и 40 ± 15 минут (медиана 35 [30-40] и 40 [35-45] минут) ($p=0,001$ и $p=0,001$ соответственно).

Анализ результатов интраоперационного высокоплотного картирования

Для оценки эффективности и выявления предикторов рецидива аритмии, нами разработана электроанатомическая карта-схема ЛП с распределением средней амплитудной активности ЛП и ЛВ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. ЛП при этом было разделено на 9 зон (рис. 2, 3).

Нами был проведен анализ средней амплитудной активности в различных зонах миокарда ЛП по вышеописанной карте-схеме, в результате были выявлены статистически достоверные различия между пациентами с пароксизмальной и персистирующей формами ФП в следующих показателях (табл. 3):

- в зоне 4 средняя амплитуда составила 0,32 [0,22-0,35] и 0,25 [0,14-0,32] мВ ($p=0,025$);
- в зоне 5 - 0,32 [0,22-0,39] и 0,21 [0,21-0,24] мВ ($p < 0,001$);
- в зоне 6 - 0,29 [0,24-0,37] и 0,22 [0,21-0,29] мВ ($p < 0,001$);
- в зоне 9 - 0,22 [0,21-0,32] и 0,21 [0,18-0,24] мВ ($p=0,009$).

Анализ клинико-anamnestических данных в группе с рецидивом аритмии

Все пациенты в отдаленном периоде с документированным рецидивом аритмии были приглашены на второй этап лечения по поводу ФП. Нами был проведен анализ клинико-инструментальных показателей в группе с наличием и отсутствием рецидива аритмии.

Стоит отметить, что в группе рецидива не было выявлено статистически значимого различия по клинико-anamnestическим показателям. У пациентов с персистирующей формой частота рецидива выше, чем у пациентов с пароксизмальной формы ФП (19 из 43 (44,2%) и 13 из 57 (22,8%) пациентов соответственно) (табл. 4). При анализе данных по результатам ЭхоКГ основные различия в группе рецидива и без были представлены в значении PALS 27,0 [24,6-28,2] и 29,4 [27,3-31,1] ($p < 0,001$). При выполнении МСКТ ЛП и ЛВ, были выявлены статистически значимые различия в группе рецидива и без по следующим показателям: в объеме ЛП с ушком 128 [119-159] и 116 [102-130] мл и в индексированном объеме ЛП 69,0 [65,3-72,6] и 58,4 [56,2-60,6] мл/м² ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

При анализе данных было установлено, что во время выполнения КБИ у 17 пациентов в группе рецидива (53,5%) отмечалась индукция сопутствующего нарушения ритма сердца, при этом на долю типичного трепетания пришлось 6 (35,3%) пациентов, на атипичное левопредсердное трепетание - 9 (52,4%), синусовая брадикардия - 2 (11,8%). У пациентов с сопутствующими аритмиями риски развития рецидива тахикардии были выше в 2,579 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,078-6,169).

Таблица 3.

Интраоперационные показатели во время КБИ

	Пароксизмальная ФП (n=57)	Персистирующая ФП (n=43)	P
ДО, мин.	90 [90-100]	100 [90-110]	<0,001
ДОЭ, мин.	35 [30-40]	40 [35-45]	<0,001
ИВВ, n (%)	52 (91,2)	38 (88,4)	0,741
Амплитудная активность ЛП			
Зона 1, мВ	0,29 [0,24-0,36]	0,29 [0,21-0,33]	0,474
Зона 2, мВ	0,27 [0,22-0,32]	0,22 [0,19-0,31]	0,566
Зона 3, мВ	0,27 [0,19-0,31]	0,22 [0,17-0,29]	0,282
Зона 4, мВ	0,32 [0,22-0,35]	0,25 [0,14-0,32]	0,025
Зона 5, мВ	0,32 [0,22-0,39]	0,21 [0,21-0,24]	<0,001
Зона 6, мВ	0,29 [0,24-0,37]	0,22 [0,21-0,29]	<0,001
Зона 7, мВ	0,22 [0,21-0,32]	0,24 [0,21-0,33]	0,637
Зона 8, мВ	0,28 [0,24-0,37]	0,27 [0,22-0,35]	0,287
Зона 9, мВ	0,22 [0,21-0,32]	0,21 [0,18-0,24]	0,009

Примечание: ДО - длительность операции; ДОЭ - длительность основного этапа, ИВВ - изоляция всех вен.

Согласно разработанной нами карте-схеме вольтажной активности, во время выполнения второго этапа, всем пациентам с наличием рецидива тахикардии было выполнено высокоплотное электроанатомическое вольтажное картирование ЛП. При анализе полученных данных было выявлено, что у всех пациентов в группе рецидива отмечается наличие зоны прорыва импульса ($p < 0,001$).

Основные участки зон прорыва импульса в ЛП были следующие:

1. в зоне 5 (в области перехода правой верхней ЛВ в правой нижней ЛВ) - 20 (60%) пациентов;
2. в зоне 4 (в области передней стенки левой нижней ЛВ) - 10 (30 %);
3. в зоне 6 (в области перехода левой верхней ЛВ в левой нижней ЛВ) - 2 (10%).

Прогнозирование рецидива ФП после КБА

В результате оценки вероятности развития рецидива ФП после КБА ЛВ в зависимости от значений индексированного объема ЛП (ИОЛП) и значений PALS с помощью ROC-анализа, были получены следующие кривые (см. рис. 4).

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площади под кривой AUC, равным $0,78 \pm 0,06$ (95% ДИ: 0,68-0,89; $p < 0,001$). Пороговое значение ИОЛП в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $61,9 \text{ мл/м}^2$. При значении ИОЛП $61,9 \text{ мл/м}^2$ и выше прогнозировался высокий риск развития рецидива ФП после КБА ЛВ. Чувствительность модели при выбранном значении ИОЛП в точке cut-off составила 87,5%, специфичность - 63,2%.

Пороговое значение PALS в точке cut-off составило 29,3. Пациенты со значением PALS менее 29,3 характеризовались более высоким риском рецидива ФП после КБА ЛВ, чем пациенты со значением PALS более 29,3. Чувствительность полученной модели при выбранном значении PALS в точке cut-off составила 93,8%, а специфичность - 61,5%.

При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса наличие сахарного диабета (отношение рисков (ОР): 2,87; ДИ: 1,41-5,84) и сопутствующая аритмия кроме ФП (ОР: 2,30; ДИ: 1,14-4,63), неполная изоляция ЛВ во время КБА (ОР: 5,53; ДИ: 2,57-11,87), наличие прорыва при высокоплотном картировании (ОР: 5,78, ДИ: 10,57-21,54), а также PALS $\leq 29,3$ (ОР: 2,44; ДИ: 1,12-5,29) и ИОЛП $\geq 61,9 \text{ мл/м}^2$ (ОР: 3,65; ДИ: 1,60-8,45) продемонстрировали наиболее сильную ассоциацию с развитием рецидива ФП (табл. 5).

Все клинико-anamnestические и инструментальные предикторы, которые были статистически значимы в однофакторной модели ($p < 0,05$), впоследствии путем пошагового отбора (методом исключения Вальда) включены в многофакторный анализ. Характеристики каждого из предикторов, вошедших в модель Кокса, представлены в табл. 6.

Таблица 4.

Сравнение клинико-анимистических и инструментальных у пациентов с наличием или отсутствием рецидива

	Наличие рецидива (n=32)	Отсутствие рецидива (n=68)	P
Мужской пол, n (%)	14 (43,8)	24 (35,3)	0,415
Возраст, лет	58 [55-62]	60 [53-65]	0,571
Рост, см	172 [168-175]	175 [172-177]	0,141
Масса тела, кг	90 [80-98]	90 [84-99]	0,897
ИМТ, кг/м ²	31 [29-33]	31 [30-32]	0,949
Пароксизмальная ФП	13 (40,6)	44 (64,7)	0,023
Персистирующая ФП	19 (59,4)	24 (35,3)	
Эхокардиография			
ПЗР ЛП, мм	44 [44-46]	45 [43-46]	0,275
PALS ЛП	27,0 [24,6-28,2]	29,4 [27,3-31,1]	<0,001
СК в ушке ЛП, см/с	36 [30-40]	33 [28-40]	0,491
Мультиспиральная компьютерная томография			
ПЗР ЛП, мм	44 [39-50]	45 [41-50]	0,429
МЛР ЛП, мм	65 [62-69]	66 [64-68]	0,886
ККР ЛП, мм	64 [61-67]	65 [63-66]	0,721
Объем ЛП, мл*	128 [119-159]	116 [102-130]	<0,001
ИОЛП, мл/м ²	69,0 [65,3-72,6]	58,4 [56,2-60,6]	<0,001
Амплитудная активность ЛП и ЛВ			
Зона 1, (мВ)	0,29 [0,26-0,32]	0,29 [0,27-0,31]	0,997
Зона 2, (мВ)	0,24 [0,20-0,29]	0,27 [0,21-0,33]	0,247
Зона 3, (мВ)	0,22 [0,20-0,25]	0,24 [0,22-0,26]	0,330
Зона 4, (мВ)	0,32 [0,21-0,37]	0,28 [0,19-0,32]	0,359
Зона 5, (мВ)	0,23 [0,22-0,38]	0,24 [0,21-0,34]	0,262
Зона 6, (мВ)	0,27 [0,21-0,38]	0,27 [0,22-0,33]	0,638
Зона 7, (мВ)	0,31 [0,21-0,36]	0,22 [0,21-0,29]	0,033
Зона 8, (мВ)	0,27 [0,23-0,31]	0,29 [0,24-0,39]	0,352
Зона 9, (мВ)	0,22 [0,21 -0,25]	0,22 [0,21-0,29]	0,617
ЗПК, n (%)	32 (100,0)	0 (0,0)	<0,001
Отсутствие ИВВ, n (%)	8 (25,0)	2 (2,9)	<0,001
Наличие ИВВ, n (%)	24 (75,0)	66 (97,1)	
Наличие СНРС, n (%)	17 (53,5%)	19 (27,9)	0,031
1. ТП, n (%)	6 (26,1)	17 (73,9)	<0,001
2. ЛТП, n (%)	9 (100,0)	0 (0,0)	<0,001
3. СБ, n (%)	2 (66,7)	1 (33,3)	-

Примечание: ЗПК - зоны прорыва при картировании; СНРС - сопутствующие нарушения ритма сердца во время КБА; ТП - трепетание предсердий; ЛТП - левопредердное трепетание; СБ - синусовая брадикардия.

В результате многофакторного анализа Кокса предикторами, имеющими независимое влияние на риск рецидива ФП после КБИ ЛВ оказались наличие сахарного диабета, неполная изоляция ЛВ и значение ИОЛП $\geq 61,9$ мл/м². Данные предикторы, вошедшие в модель, характеризовались прямой связью с риском рецидива ФП. Так, наличие сахарного диабета и неполная изоляция ЛВ приводили к увеличению риска рецидива ФП в 2,39 и 3,98 раза, соответственно. В то же время значение ИОЛП $\geq 61,9$ мл/м² также приводило к увеличению риска рецидива ФП в 2,91 раза.

Учитывая полученное пороговое значение ИОЛП $\geq 61,9$ мл/м² в результате анализа ROC кривых, а также его независимое влияние на риск рецидива ФП нами был проведен анализ вероятности рецидива ФП по методу Каплана-Мейера для пациентов, у которых ИОЛП менее 61,9 мл/м² и для тех пациентов, у которых ИОЛП была более или равно 61,9 мл/м² (рис. 5). Свобода от рецидива ФП после КБИ ЛВ в течение периода наблюдения после КБИ ЛВ составила 78,1% для группы пациентов ИОЛП $< 61,9$ мл/м² и 44,0% для группы пациентов с ИОЛП $\geq 61,9$ мл/м².

Согласно представленным данным, среднее время, свободное от рецидива ФП, в группе пациентов с ИОЛП $\geq 61,9$ мл/м² составило $34,05 \pm 1,81$ недель (95% ДИ: 30,50-37,60 недель). У пациентов с ИОЛП $< 61,9$ мл/м² средний срок сохранения синусового ритма был выше и составил $37,77 \pm 1,11$ недели (95% ДИ: 35,58-39,95 недель). Данные различия по частоте выживания с течением времени, оцененные с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, были статистически значимыми ($p=0,001$).

Учитывая полученное пороговое значение PALS $\leq 29,3$ в результате анализа ROC кривых, а также его независимое влияние на риск рецидива ФП нами был проведен анализ по методу Каплана-Мейера. Кривые Каплана-Мейера, показывающие кумулятивную частоту рецидива ФП в каждой точке времени после базовой, изображены отдельно для тех пациентов, у которых PALS менее 29,3 и для тех пациентов, у которых PALS была более или равно 29,3 (рис. 5). Свобода от рецидива ФП после КБИ ЛВ в течение периода наблюдения составила 53,8% для группы пациентов PALS $\leq 29,3$ и 84,0% для группы пациентов с PALS $> 29,3$ мл/м². Риски развития рецидива уменьшались при наличии значения PALS ЛП $> 29,3$ в 6,707 раза.

Помимо этого, нами был проведен регрессионный анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера в зависимости от формы ФП. Полученные данные свидетельствуют о том, что при комбинации этих факторов при пароксизмальной форме частота рецидива возрастает в 5,8 раз, а при персистирующей форме в 18,53 раза (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день ФП остается самой распространенной аритмией среди взрослого населения и является актуальной

проблемой в системе здравоохранения. Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении, имеется ряд нерешенных вопросов, связанных с увеличением эффективности в лечении и выявлении ранних предикторов рецидивирования пароксизмов.

По данным мировой литературы развитие ФП часто связано с различной сопутствующей патологией:

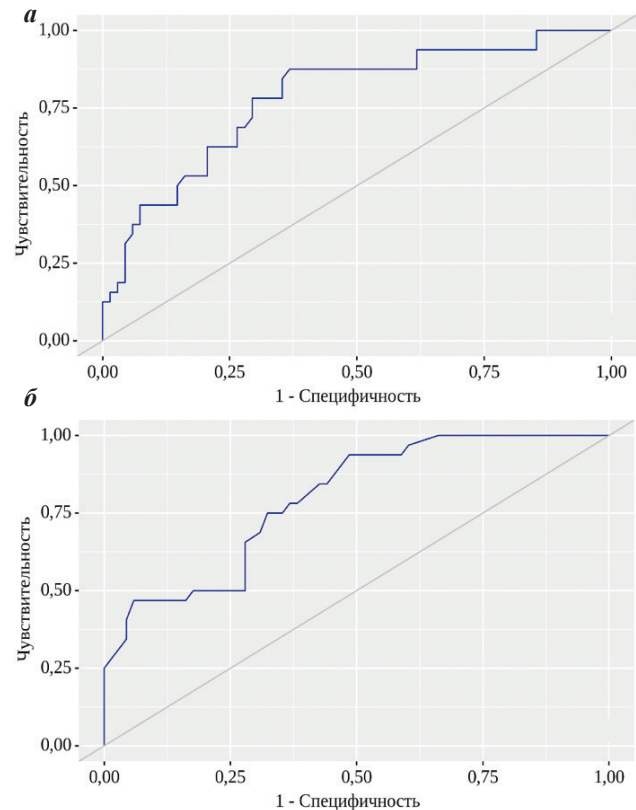


Рис. 4. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности рецидива ФП от индексированного объема левого предсердия (а) и пиковой предсердной продольной деформации (б).

Таблица 5. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития рецидива ФП

	B	ОР	95% ДИ	p
Возраст	0,41	0,99	0,95-1,03	0,41
Пол, мужской	-0,58	0,56	0,28-1,12	0,10
ИМТ	0,002	1,002	0,92-1,09	0,97
Персистирующая ФП	1,02	1,96	0,97-3,98	0,011
Наличие ИБС	-0,61	0,54	0,22-1,32	0,18
Наличие СД	1,05	2,87	1,41-5,84	0,004
Наличие СНРС	0,83	2,30	1,14-4,63	0,02
СК в ушке ЛП	0,0002	1,00	0,95-1,05	0,99
PALS $\leq 29,3$	0,89	2,44	1,12-5,29	0,02
ИОЛП $\geq 61,9$ мл/м ²	1,30	3,65	1,60-8,45	0,002
Отсутствие ИВВ	1,71	5,53	2,57-11,87	$< 0,0001$
Наличие ПВК	3,32	5,78	10,57-21,54	$< 0,0001$

Примечание: здесь и далее ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; ПВК - прорывы при высокоплотном картировании.

сахарным диабетом, ожирением, гипертонией, сердечной недостаточностью и гипертиреозом. Данная коморбидная составляющая играет огромную роль в возникновении рецидива в раннем и отдаленном периоде после коррекции тахикардии. При анализе зарубежных исследований было выявлено, что при наличии диабета риск развития рецидива ФП увеличивается на 35-60%, артериальной гипертензии - на 30-45%, сердечной недостаточности - на 45-65% [1, 4].

Наши результаты были сопоставимы с данными исследования, проведенного коллективом авторов под руководством D.Guckel. В это исследование был включен 531 пациент с пароксизмальной и персистирующей формой ФП, которым была выполнена КБИ. У 140 (26%) пациентов был документирован рецидив аритмии. В результате многофакторного регрессионного анализа, было установлено, что наличие сахарного

Таблица 6.

Характеристики предикторов, вошедших в многофакторную модель Кокса

Предиктор	ОР	95% ДИ	p
Наличие СД	2,39	1,14-4,98	0,02
Отсутствие ИВВ	3,98	2,24-10,82	<0,001
ИОЛП $\geq 61,9$ мл/м ²	2,91	1,24-6,85	0,01

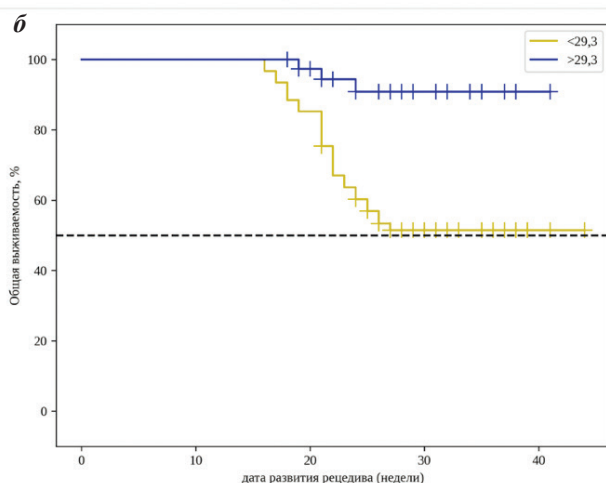
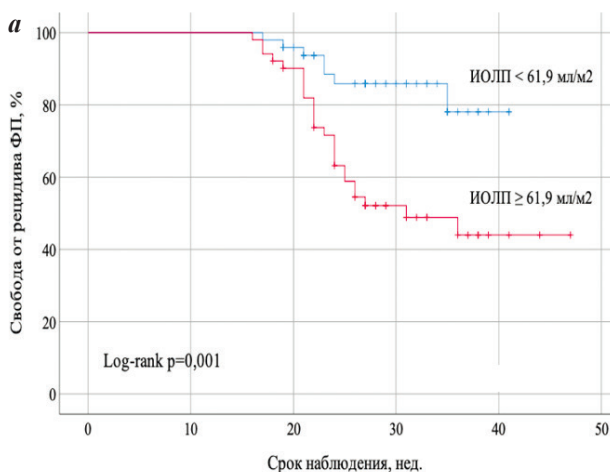


Рис. 5. Свобода от рецидива ФП после КБИ ЛВ в течение периода наблюдения в зависимости от индексированного объема левого предсердия (а) и пиковой предсердной продольной деформации (б).

диабета увеличивало риск развития рецидива аритмии в 4,3 раза. В частности, в группе рецидива, у 43% пациентов с персистирующей формой отмечалось наличие сахарного диабета [5].

Одной из основных целей проводимого нами исследования являлось выявление критериев эффективности при выполнении КБИ. Каждому пациенту на догоспитальном периоде были выполнены инструментальные методы обследования включающие в себя ЭКГ, суточное холтеровское мониторирование, ЭхоКГ, МСКТ ЛП и ЛВ. Актуальность проведения данных методов обследования была подтверждена при анализе данных мировой литературы.

Коллективом авторов под руководством В.Evranos было проведено исследование 170 пациентов, которым была выполнена КБИ. Средний период наблюдения $12 \pm 3,6$ месяцев. У 36 пациентов (21,2%) отмечался рецидив тахикардии. По данным ЭхоКГ было установлено, что в группе рецидива отмечался значительно больший индексированный объем ЛП (>40 мл/м²) в сравнении с группой без рецидива аритмии (от 28 до 34 мл/м²) [6].

В 2020 году J.Maier с соавторами провели исследование, в котором оценили регрессионный анализ Кокса. В результате проведенного анализа было выявлено, что увеличение ИОЛП связано с увеличением риска рецидива ФП у пациентов после КБИ (ОР: 1,022, 95% ДИ: 1,013-1,031, $p < 0,001$). В группе с отсутствием рецидива ИОЛП по данным ЭхоКГ составил 43,3 мл/м², в отличие от группы с рецидивом - 51,99 мл/м² [7].

В 2021 году А.Motos с соавторами провели исследование, основной целью которого являлась оценка дополнительного прогностического значения изменения функциональной сократимости ЛП с использованием предсердной продольной деформации. Были проанализированы данные 172 пациентов с различными формами ФП, которым выполнялась процедура КБИ. У 50 (29%) отмечался рецидив аритмии. При анализе полученных данных, было выявлено, что значение PALS ≤ 17 имело самое высокое прогностическое значение для рецидива ФП (ОР: 9,45, 95% ДИ: 3,17-28,13, $p < 0,001$) [8].

Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение объема ЛП имеет прямую корреляционную связь с длительностью и частотой пароксизмов тахикардии. Суммируя результаты, полученные по данным ЭхоКГ и МСКТ можно заключить, что изменение таких параметров как размер и объем ЛП, значение PALS является прогностически наиболее значимым для возникновения анатомического и функционального ремоделирования предсердий.

В проведенном мета-анализе С.Wu и соавторы имели схожие с нашим исследованием результаты. В исследовании коллег проводилась оценка эффективности выполнения первым этапом радиочастотной или КБИ. Было установлено, что основным критерием достижения эффективности во время выполнения КБИ является достижение блокады «входа-выхода». Помимо этого, одним из положительных моментов при выполнении КБИ являлось снижение времени флюороскопии. Стоит отметить, что существенных различий между выполнением первым этапом радиочастотной

или КБИ в раннем периоде наблюдения не было, однако в долгосрочном периоде (средний срок $7,5 \pm 5,6$ месяцев) при повторной госпитализации, частота рецидива в группе с КБИ была меньше в 1,74 раза [9].

Ремоделирование предсердий считается одним из ключевых факторов в возникновении рецидива ФП. В данном исследовании мы стремились оценить анатомо-функциональные и электрические изменения предсердий у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Стоит отметить, что совокупность таких факторов, как увеличение размеров ЛП, снижение его сократительной способности, персистенция аритмии обуславливает анатомическое и механическое ремоделирование ЛП. Длительные пароксизмы ФП приводят к истощению Na/K насоса, что в свою очередь ведет к истончению мембраны кардиомиоцитов. Все это способствует к укорочению эффективного рефрактерного периода ЛП и в дальнейшем вносит дополнительный вклад в развитие электрического ремоделирования ЛП, что в свою очередь приводит к частым рецидивам, а также поддержанию пароксизмов ФП [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования нами были определены критерии достижения эффективности КБИ: изоляция всех ЛВ; достижение блокады «входа-выхода» (элиминация спайковой активности на диагностическом электроде установленном в ЛВ во время выполнения аппликации), которая регистрировалась при достижении температуры от -30 и более $^{\circ}\text{C}$; минимальное время аппликации 180 секунд после достижения блокады «входа-выхода». При отборе пациентов для проведения КБИ устьев ЛВ, с целью достижения большей эффективности, стоит учитывать следующие факторы: индексированный объем ЛП по данным МСКТ $\leq 61,9$ мл/м², значение пиковой предсердной продольной деформации $\geq 29,3$, отсутствие сахарного диабета. Полученные результаты исследования позволяют определить критерии достижения высокой эффективности во время выполнения КБИ, а также группу высокого риска развития рецидива.

ЛИТЕРАТУРА

- 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 for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4594. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
- Аритмология - 2021. Нарушения ритма сердца и проводимости / Е. З. Голухова, Е. Б. Милюевская, А. Г. Филатов [и др.]. - Москва : Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, 2022. - 120 с. [Arrhythmology - 2021. Heart rhythm and conduction disorders / E.Z. Golukhova, E.B. Milievskaia, A.G. Filatov [et al.]. - Moscow : National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev, 2022. - 120 p. (In Russ.)]
- Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(5): 634-638. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.10.025>
- Guckel D, Isgandarova K, Bergau L, et al. The Effect of Diabetes Mellitus on the Recurrence of Atrial Fibrillation after Ablation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(21), 4863. <https://doi.org/10.3390/jcm10214863>.
- Evrano B, Kocyigit D, Gurses KM et al. Increased left atrial pressure predicts recurrence following successful cryoablation for atrial fibrillation with second-generation cryoballoon. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2016;46(2): 145-151. <https://doi.org/10.1007/s10840-016-0107-8>.
- Maier J, Blessberger H, Nahler A, et al. Cardiac Computed Tomography-Derived Left Atrial Volume Index as a Predictor of Long-Term Success of Cryo-Ablation in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2020;140: 69-77. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.061>.
- Motoc A, Luchian ML, Scheirlynck E, et al. Incremental value of left atrial strain to predict atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation. *PloS One*. 2021;16(11): e0259999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259999>.
- Wu C, Li X, Lv Z, et al. Second-generation cryoballoon versus contact force radiofrequency ablation for atrial fibrillation: an updated meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2021;11(1): 17907. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96820-8>.
- Shen MJ, Arora R, Jalife J (2019). Atrial Myopathy. *JACC. Basic To Translational Science*. 2019; 4(5): 640-654. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.05.005>.