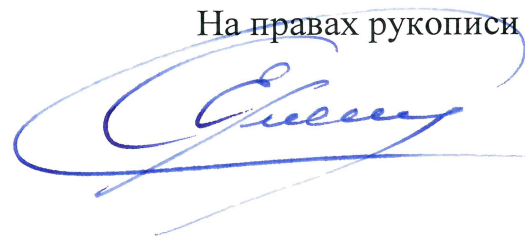


**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
имени Академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения
Российской Федерации.**

На правах рукописи



ЕМЕШКИН

Максим Игоревич

**Сравнительная характеристика левопредсердной и
биатриальной аблации при конкомитантном хирургическом
лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий у
пациентов с приобретенными пороками митрального клапана**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Д.М.Н. Богачев-Прокофьев А. В.

Новосибирск 2018

Оглавление

	Страницы
Список терминологических сокращений.....	3
Введение	4-5
Глава 1. Патофизиологические основы и развитие технологий хирургического лечения предсердных нарушений ритма.....	6-35
1.1 Патофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий.....	6-19
1.2 Обзор методов и технологий фрагментации предсердий.....	20-34
1.3 Дизайн исследования.....	35-38
Глава 2. Материал и методы исследования.....	39-48
2.1 Характеристика обследованных пациентов и критерии отбора исследуемой группы.....	39-44
2.2 Методы клинического исследования.....	45-46
2.3 Методы статистического анализа.....	47-48
Глава 3. Хирургическое лечение пациентов с фибрилляцией предсердий.....	49-67
3.1 Технологические особенности использованной методики фрагментации предсердий.....	49-54
3.2 Непосредственные результаты.....	55-61
3.3 Отдаленные результаты.....	62-67
Обсуждение результатов исследования.....	68-74
Выводы.....	75
Рекомендации для практического здравоохранения.....	76
Указатель литературы.....	77-92
Отечественные источники.....	77-78
Зарубежные источники.....	79-92

Список использованных терминологических сокращений

ФП - Фибрилляция предсердий

РЧА – радиочастотная абляция

КС - коронарный синус

ЛВ - легочная вена

ЛЖ - левый желудочек

ЛП - левое предсердие

МК - митральный клапан

МН - митральная недостаточность

МС - митральный стеноз

ПП - правое предсердие

ЧСС - частота сердечных сокращений

АИК – аппарат искусственного кровообращения

ППДП - продолжительность потенциала действия предсердий

ЭРПП - эффективного рефрактерного периода предсердий

Введение

Нарушения сердечного ритма встречаются у достаточно большой группы населения[10]. Аритмии могут иметь различные последствия, от незначительного влияния на здоровье, до влияния на продолжительность жизни, приводя к её сокращению. Фибрилляция предсердий – наиболее часто встречающееся нарушение ритма среди взрослого населения развитых стран мира. [105,153] В настоящее время фибрилляция предсердий остается одной из актуальных проблем аритмологии. Каждый пятый больной находящийся на лечении в кардиологическом стационаре имеет какую-либо из форм фибрилляции предсердий. [3] Около трети всех госпитализаций по поводу нарушения ритма сердца приходится на её долю и является одним из наиболее распространенных и тяжелых нарушений сердечного ритма. Распространенность ФП за последние 25 лет увеличилась в 6 раз, при этом была выше среди мужчин, чем среди женщин [5].

Данный вид аритмии наиболее часто осложняет течение приобретенного порока митрального клапана. Коррекция порока митрального клапана, в сочетании с конкомитантной хирургической аблацией ФП - эффективно восстанавливает синусовый ритм, по результатам оценки в группе пациентов перенесших вмешательство на открытом сердце [64,136,25,27]. До настоящего времени, при выполнении вмешательств на открытом сердце, нет единого мнения относительно оптимальной схемы нанесения аблационных линий для лечения ФП. Недавние исследования, включая 2 рандомизированных [64,146], показали сопоставимую эффективность как левопредсердной (ЛП), так и биатриальной (БА) схемы аблации [133,15], в то же время другие исследования, включая 2 метаанализа, показали, что БА аблация способствует более длительной свободе от возврата ФП [27,122,22]. Основным ограничением к выполнению БА аблации является более высокий риск имплантации искусственного водителя ритма (ИКС) [133,122, 120]. Некоторые авторы утверждают, что БА аблация может иметь разумный

подход у пациентов с персистирующей или длительно персистирующей ФП [27,65,114].

Согласно последним рекомендациям [91] по ведению ФП, решение о выполнении хирургической аблации (предпочтительно БА), должно быть принято у пациентов, которым выполняется вмешательство на открытом сердце. В нашей клинической практике мы рутинно использовали обе схемы, что дало нам большой клинический опыт и возможность оценить результаты соотношения эффективности и риска сопутствующих осложнений в обеих методиках. Целью настоящего исследования было сравнение клинических результатов ЛП и БА аблации у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП и приобретенным пороком митрального клапана, при конкомитантном выполнении хирургического вмешательства на открытом сердце.

Гипотеза исследования

У пациентов с пороками митрального клапана, осложненных персистирующей и длительно персистирующей фибрилляцией предсердий биатриальная схема аблации является более эффективной в отношении восстановления и сохранения синусового ритма.

Цель исследования

Сравнить клиническую эффективность левопредсердной и биатриальной аблации в хирургическом лечении персистирующей и длительно персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с пороками митрального клапана.

Научная новизна исследования

Произведён сравнительный анализ эффективности биатриальной и левопредсердной методик хирургического лечения ФП у пациентов с приобретенным пороком МК. Оценены непосредственные и отдалённые результаты БА и ЛП схем хирургической аблации, у больных митральными пороками сердца.

Оценена эффективность восстановления и сохранения синусового ритма у пациентов в отдалённом периоде наблюдения, оценка влияния выбранной методики на 30-дневную летальность, отдалённую выживаемость и частоту имплантации искусственного водителя ритма. Влияние каждой из сравниваемых методик на свободу от возврата аритмии на протяжении длительного отдаленного периода наблюдения.

На клинических данных проанализирована взаимосвязь между различными предоперационными факторами и видом выбранной методики фрагментации предсердий на частоту свободы от возврата фибрилляции (ФП), трепетания предсердий (ТП), предсердной тахикардии (ПТ), в отдаленном 5-летнем периоде, а также частотой потребности в имплантации кардиостимулятора и позволяющая уточнить показания к выбранной методике.

Отличия нашего исследования от уже имеющих по данной тематике

- В исследование включены только пациенты с фибрилляцией предсердий, ассоциированной с пороком митрального клапана (исключены пациенты с патологией коронарных артерий, пороками аортального клапана, обструктивной ГКМП, патологией восходящей аорты).
- Включены только пациенты с персистирующей и длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий (исключены пациенты с пароксизмальной формой ФП).
- При выполнении хирургического вмешательства у всех пациентов

использовалась одинаковая технология процедуры аблации (биполярная РЧ аблация в сочетании с нанесением криолинии к фиброзным кольцам митрального и трикуспидального клапанов, исключение ушка ЛП; полностью исключены пациенты с монополярной РЧ аблацией).

Задачи исследования

1. Сравнительно оценить свободу от предсердных тахикардий (ФП,ТП,ПТ) в отдаленном периоде наблюдения и выявить предикторы их рецидива
2. Оценить частоту развития дисфункции синусового узла в зависимости от схемы хирургической аблации, а также проанализировать потребность и факторы риска имплантации ЭКС.
3. Оценить 30-дневную летальность и отдаленную выживаемость (общую и кардиальную)
4. Оценить свободу от церебральных тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде.

Научная и практическая значимость работы

Сравнительный анализ дооперационного статуса и результатов хирургического лечения больных с митральным пороком, осложнённым ФП, позволил выделить группу пациентов, которым предпочтительно выполнение каждой из двух схем аблации.

Построена высокоинформативная статистическая модель, описывающая зависимость успешного восстановления правильного ритма от вида выбранной методики фрагментации предсердий формы фибрилляции предсердий в предоперационном периоде.

Выявлены группы пациентов в которых будет наиболее оптимальное выполнение каждой из применявшихся в исследовании методик с наименьшим процентом послеоперационных осложнений.

Выводы и рекомендации основаны на результатах обработки современными статистическими методами базы данных включающей 898 плановых пациента с приобретенным пороком митрального клапана, осложнённого ФП. Все выводы и рекомендации были опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Полученные результаты позволяют оперирующему хирургу выбрать менее рискованный метод хирургического лечения персистирующей и длительно персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с клапанным пороком митрального клапана, снизить риск хирургического лечения, за счёт использования менее травматичных методик фрагментации предсердий при сохранении высокой эффективности, что даёт возможность более успешно лечить пациентов с митральной патологией осложнённой ФП, которые составляют значительную часть кардиохирургических пациентов.

В целом снижение риска возврата нарушений ритма и потребности в имплантации кардиостимулятора в послеоперационном периоде при оптимальном выборе схемы аблации позволяет более успешно лечить пациентов приобретенной митральной патологией, которые составляют значительную часть кардиохирургических пациентов.

Достоверность выводов и обоснованность выводов и рекомендаций

Результаты воспроизводимы и получены с применением сертифицированного оборудования. Дизайн исследования включал мероприятия по предотвращению предвзятости (систематических ошибок): анализ propensity score matching групп пациентов.

Выводы и рекомендации основаны на результатах статистической обработки базы данных, включающей 588 пациентов, с клапанной патологией сердца и ФП, которым было выполнено хирургическое вмешательство на открытом сердце с конкомитантной аблацией по поводу ФП. При написании выводов и рекомендаций были учтены требования доказательной медицины (достоверность модели оценивалась методом регрессии Кокса, и была

подтверждена методом анализа регрессионных остатков для каждого коварианта, с подходящим преобразованием по времени, вместе с глобальным тестом для модели в целом. Результат (отображен с ДИ 95%), что является свидетельством достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Выводы и рекомендации были заблаговременно опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Использованное оснащение

При обследовании пациентов использовалось следующее оборудование: аппарат для записи ЭКГ «Шиллер Кардиовит» (Schiller Cardiovit) AT-6, с регистрацией 3 стандартных, 3 усиленных и 6 грудных отведений. Холтеровское суточное мониторирование проводилось с использованием портативного аппарата Schiller NT101/200 BR102+ . Регистрировались 2 отведения. Эхокардиографическое и доплеровское исследование проводили на аппаратах «Sonos-5500» Philips и «Vivid 7» General Electrics. Одноплановая ангиографическая установка «Advantex» LCV.

Личный вклад автора в осуществление данного исследования

Автор проанализировал медицинскую документацию, провел статистическую обработку материала, выполнил анализ и дал научную интерпретацию полученных результатов. В соавторстве написал и опубликовал пять печатных работы в журналах, рекомендованных в перечне ВАК, в которых отражены полученные новые научные результаты.

Апробация работы и публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работы в Российских рецензируемых научных изданиях.

1. Богачев-Прокофьев А.В., Емешкин М.И., Афанасьев А.В., Пивкин А.Н., Шарифулин Р.М., Железнёв С.И., Овчаров А.М., Караськов А.М. Сравнительный анализ потребности в имплантации кардиостимулятора при левопредсердной и биатриальной конкомитантной аблации у пациентов с клапанными пороками сердца. //Анналы Аритмологии. 2018. Том 15. № 1. Страницы 24-33.
2. М.И. Емешкин, А.В. Богачев-Прокофьев, А.В. Афанасьев, Р.М. Шарифулин, А.М. Овчаров, А.М. Караськов. Сравнительная эффективность биатриальной и левопредсердной конкомитантной хирургической аблации в лечении фибрилляций предсердий. //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. №5. Страницы: 6-14.
3. С.И. Железнёв, А.В. Богачев-Прокофьев, М.И. Емешкин, А.М. Караськов. Отдаленные результаты хирургического лечения фибрилляции предсердий у больных с приобретенными пороками митрального клапана. //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. № 1. Страницы: 5-10.
4. С.И. Железнев, А. В. Богачев-Прокофьев, А. Н. Пивкин, В. М. Назаров, С. О. Лавинюков, И. В. Иванов, М. И. Емешкин, А. М. Караськов. Сравнительный анализ результатов моно- и биполярной радиочастотной аблации у пациентов с клапанными пороками сердца и фибрилляцией предсердий. //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2012. №4 Страницы: 84-87.
5. С.И. Железнев, А.В. Богачев-Прокофьев, А.Н. Пивкин, В.М. Назаров, М.И. Емешкин, А.М. Караськов. Сравнение результатов конкомитантной процедуры Maze III и радиочастотной аблации предсердий у пациентов с клапанными пороками сердца. //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. №4. Страницы: 9-14.

Исследование выполнено на базе Центра новых хирургических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Результаты работы могут быть успешно внедрены в клиническую практику и рекомендованы для применения в других кардиохирургических стационарах. Основные

результаты диссертации доложены на конгрессе Европейской Ассоциации Кардиоторакальных Хирургов проходившем с 7 по 11 октября 2017 года в городе Вена (Австрия).

Структура и объём диссертации

Диссертация опубликована на 94 страницах машинописного текста в виде специально подготовленной рукописи. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, трёх глав, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 153 источника (из них 14 русскоязычных и 139 зарубежных). Работа содержит 7 таблиц, 21 рисунок, 7 графиков и 1 схему.

Основные положения выносимые на защиту

1. Биатриальная схема аблации позволяет достичь более высокой свободы от возврата предсердных тахикардий (ФП, ТП, ПТ) при одномоментной хирургической коррекции пороков митрального клапана в отдаленном послеоперационном периоде.
2. Биатриальная аблация ассоциирована с более высокой частотой развития дисфункции синусового узла и большей потребностью в имплантации электрокардиостимулятора.
3. Биатриальная и левопредсердная аблация демонстрирует сопоставимо низкие показатели 30-дневной и отдаленной летальности, а также церебральных тромбоэмболических осложнений

1. Патолофизиологические основы и развитие технологий хирургического лечения предсердных нарушений ритма

1.1. Патолофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее значимой по влиянию на качество жизни, заболеваемость и смертность патологией, среди встречаемых в клинической практике. [86, 109] Особенно эта проблема значима в плане ухудшения функции сердца и повышения риска системных эмболий, а также развития инсультов. [74]

Фибрилляция предсердий характеризуется быстрым нерегулярным предсердным ритмом, имеющим различные механизмы его возникновения. Экспериментальные и клинические наблюдения показали, что факторы, повышающие риск возникновения ФП, могут быть различными, а также показали, что основополагающие механизмы ответственные за возникновение и поддержание ФП могут быть многокомпонентными. В связи с этим выделяют несколько теорий объясняющих механизм возникновения ФП.

В общих чертах поддержание ФП может быть разделено на «иерархический» и «анархический» механизмы (рис.1).

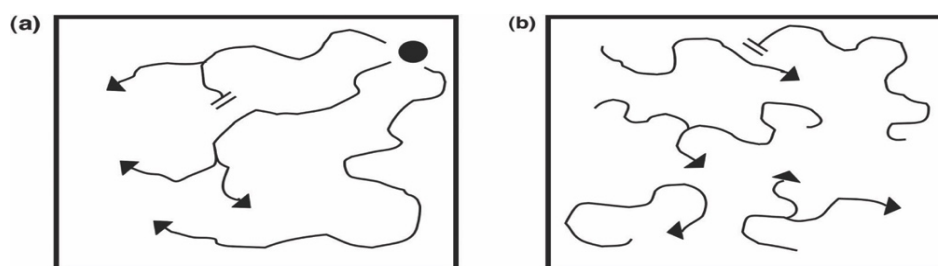


Рис 1. (a) иерархический и (b) анархический механизм поддержания ФП.

В случае «иерархического» механизма, частые импульсы ответственны за «стимуляцию» ФП. По причине генерации пейсмейкером импульсов высокой частоты, после сокращения предсердия не возникает периода расслабления, что приводит к возникновению ФП. Теоретически абляция

пейсмейкера должна привести к прекращению ФП. В случае «анархического механизма» ФП, множественные источники импульсов «анархически» поддерживают ФП и до тех пор, пока достаточное количество таких очагов присутствует одновременно, ФП будет поддерживаться.

Предполагается два основных типа источников: «эктопические очаги» и «волны реентри». В первом случае, некоторые участки ткани миокарда предсердий имеют собственный автоматизм. Впервые в эксперименте данный вид ФП был показан Scherf и соавторы [129] Очаги частых внеочередных сокращений были получены путем введения аконитина в эпикард ушка предсердия, что приводило к возникновению фибрилляторной проводимости во время диастолы предсердия.

Вторым видом источника для ФП являются волны реентри. Впервые описание данного механизма было сделано A.G. Mayer и соавторами в 1906 году, в его классическом эксперименте с кольцами мышечной ткани выделенной из купола медузы (рис 2). [100]

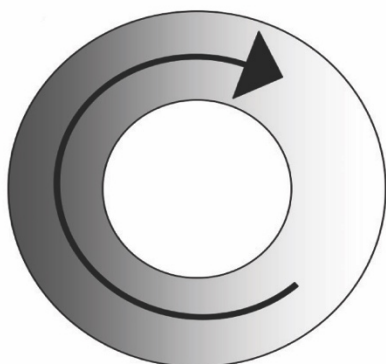


Рис 2. *Анатомически ограниченные кольца: Классический эксперимент Майера с мышечными кольцами медузы.*

Факторы увеличивающие вероятность возникновения данного состояния следующие: большой размер кольца, замедленная скорость проведения волны возбуждения по кругу, и более быстрое время восстановления ткани (т.е. более короткий эффективный рефрактерный период).

Концепция механизма реентри оказала значимое влияние на понимание сердечных аритмий. Так на перфузированном участке миокарда предсердия кролика Allesie и соавторы показал, что волна активации может также идти по кругу и при отсутствии анатомически детерминированного круга. Данный «источник циркуляции возбуждения» показал, что реентри может быть исключительно «функциональным», т.е. циркулировать вокруг линии функционального блока (рис. 3а). [22]

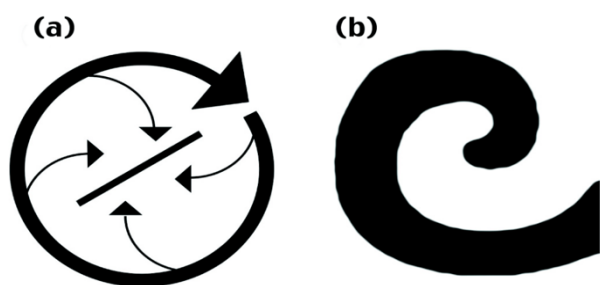


Рис 3. (а) Схематическое изображение формирования центростремительных волн реентри вокруг линии функционального блока. (b) Спиральная волна или ротор.

Альтернативное описание функциональных волн реентри основывается на более общей математической теории «спиральных волн» в возбудимой среде. [121] Данная теория предсказывает существование «роторов» с вихревидной структурой (рис. 3b), поддержание которых серьёзно зависит от кривизны окончания фронта волны возбуждения. Две теории отличаются в зависимости оттого, что происходит в центре циркуляции возбуждения: в случае спиральной волны реентри ядро возбудимо, однако не возбуждено, потому что центральная линия блока, в циркулирующем круге реентри, постоянно поддерживается в рефрактерном состоянии центростремительными волнами циркуляции возбуждения.

В 1924 году Garrey высказал идею, что риск постоянной формы ФП выше если в одно и тоже время присутствует несколько кругов реентри. [58] Основываясь на компьютерной модели, Мое и Ablidskov представили дальнейшее развитие данной идеи предполагая, что волнам реентри не обязательно должны циркулировать вдоль определенного фиксированного круга, но они могут циркулировать вокруг участка рефрактерной ткани, внешне имея хаотичную структуру. [104] Как изображено на рисунке 1: некоторые импульсы могут угасать, в то время как другие разделятся на дочерние или приводить к возникновению нового импульса. ФП будет поддерживаться до тех пор, пока определенное количество волн возбуждения будет присутствовать. Факторы схожие с теми, которые увеличивали вероятность реентри в опыте Maye с кольцами мышечной ткани медузы, формировали множественные волны возбуждения реентри во всем предсердии: уменьшенный ЭРП, уменьшенная скорость проведения и

большой размер субстрата. Клинически гипотеза наличия множественных волн возбуждения реентри подтверждена эффективностью процедуры Maze, при которой предсердие хирургически разделяется на части, которые являются слишком маленькими по размеру для поддержания множественных волн реентри.[42, 44]

В дополнение к этим факторам, проаритмический эффект имеет неоднородность ткани. Особенно при высокой частоте ФП, активационная волна возбуждения будет иметь тенденцию к циркуляции вокруг областей со сравнительно большим эффективным рефрактерным периодом (ЭРП) и медленной скоростью проведения, и по этой причине иметь более извилистый путь. Неоднородная проводимость может присутствовать на очень маленьком участке, потому что электрическая связь между нормальными миоцитами сильнее в продольном направлении чем в поперечном. Расчётные и экспериментальные данные показали, что ослабленная связь от клетки к клетке может привести к возникновению проведения импульса, которое может быть одновременно медленным и очень безопасным (т.е. неспособным к угасанию).[60, 78] Неоднородное распределение участков связей вокруг миоцитов, а также присутствие фиброзной ткани между миоцитами приводит к «неравномерной анизотропии» в проводимости, по данным приводимым Douglas P. Z. [51] Это дает возможность возникновения маленьких «микро» - реентри областей на очень маленьких участках ткани. Возможно, это может объяснить, что ФП может возникать в тонких предсердиях сердца мыши. [50] В большом сердце маленькие очаги микро-реентри будут похожи на эктопические очаги при рассмотрении с расстояния.

Два вида причин представленных выше, эктопические очаги и волны реентри, могут проявлять себя по другому как «водитель» или как «триггер» для ФП. В случае водителя, это длительное присутствие необходимое для поддержания ФП. Если водители или водитель останавливаются, то «иерархическая» форма ФП прекращается. В случае с триггером, его

активность способствует самоподдержанию множественных волн реентри во время диастолы предсердия (являясь «субстратом»).

В последние годы, стало очевидным, что пароксизмальная ФП часто имеет очаговое происхождение источниками которой являются некоторые области в стенке предсердия. Подобные области иногда выявляют в терминальном гребне (*crista terminalis*) либо в верхней или нижней полых венах, однако подобная область наиболее часто локализуется в области лёгочных вен [131]. Это показало, что миокард предсердий в области перехода устья лёгочных вен может демонстрировать локальную активность и может явиться причиной постоянной формы ФП. [87, 127]

Роль лёгочных вен в фибрилляции предсердий

С момента первого описания очаговой активности лёгочных вен у пациентов с ФП, прицельная (точечная) либо циркулярная абляция лёгочных вен стала широко применяться. Несколько исследований проведённых у пациентов с постоянной формой ФП показали, что очаги в лёгочных венах могут быть ответственны за поддержание ФП. [137, 97] Однако, в недавнее исследование показало, что у пациентов с пароксизмальной ФП скопления участков с преимущественной фибрилляторной активностью располагались в лёгочных венах, в то время как у пациентов с постоянной формой ФП подобные участки располагались по всей площади обоих предсердий. [97] Тем не менее, изоляция лёгочных вен у пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП приводит к успешному прекращению ФП у 60-80% пациентов.[80, 17]

Saurabh Kumar с соавтором показали, что ФП могла поддерживаться в области лёгочных вен (ЛВ), изолированной путём абляции, не смотря на то, что остальная ткань предсердия была неспособна поддерживать ФП. Они предположили, что похожие механизмы отвечающие за поддержание ФП в области ЛВ могут иметь триггерную активность либо самоподдерживающиеся «роторы». [93] Не смотря на то, что структурно гетерогенным субстратом,

поддерживающим ФП, может быть механизм «микрореентри» в очень маленьком участке ткани. Другие исследования показали, что полная изоляция области ЛВ после выполнения циркулярной абляции в области устьев ЛВ происходит сравнительно редко. Менее 20% лёгочных вен в случаях проведения их циркулярной абляции были действительно электрически изолированы. [80, 126] Восстановление синусового ритма не было связано с полной изоляцией ЛВ. [79] В связи с этим, вопрос необходимости выполнения полной изоляции ЛВ при лечении ФП. Циркулярная абляция вокруг ЛВ может предотвращать формирование множественных волн реентри в той области ЛП, где наиболее часто они формируются и может иметь эффект подобный процедуре лабиринт, потому что окружающая заднюю стенку левого предсердия масса миокарда составляет 40-50% от всей массы левого предсердия. [79]. ЛВ могут являться анатомическим субстратом для ФП, так как способствуют формированию очагов микрореентри и могут срабатывать как источник способствующий поддержанию ФП.

Роль электрического ремоделирования предсердий

У пациентов пароксизмы ФП часто имеют тенденцию становиться длительнее по времени, постепенно приобретая персистирующую либо постоянную форму ФП. Сейчас многие согласны, что «электрическое ремоделирование» играет важную роль в этом процессе: быстрая частота ФП приводит к снижению эффективного рефрактерного периода предсердий, а также к потере его адаптации к ЧСС. [99, 143] Наличие у пациентов электрического ремоделирования является неопровержимым фактом. Некоторые клинические исследования показали, что пациенты с ФП имеют более короткий потенциал активности предсердий, чем у пациентов с синусовым ритмом. [102, 52] В дополнение к укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий, Pyotr G Platonov указывает потерю адаптации к ЧСС в тканях пациентов с ФП на фоне неоднородности миокарда [123]. Trine Krong-Madsen et al. подтвердили данное наблюдение показав

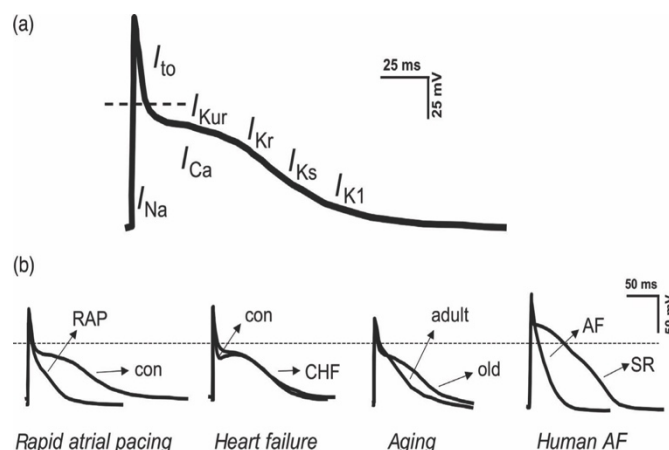
сниженную частотную адаптацию и длительность монофазного частотного потенциала у пациентов с ФП или трепетанием предсердий на фоне неоднородности проводимости миокарда предсердий. [142] Эта потеря частотной адаптации может являться одним из независимых предикторов склонности к ФП [140]. Другие исследования показали не только укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий (ЭРПП), но также и его диспергирование, что может также способствовать формированию персистирующей ФП. [71, 38] Интересно, что некоторые исследования не находят сокращения ЭРПП у пациентов с ФП. [125, 36] Механизм лежащий в основе снижения длительности потенциала действия предположительно проявлялся в степени выраженности или/и фосфорилировании ионных каналов отвечающих за входящие (деполяризация) и исходящие (реполяризация) потоки. Плотность L-типа Ca^{2+} ионных каналов, отвечающих за большинство входящих токов в течение фазы «плато» (невосприимчивости) снижена у пациентов с хронической ФП и в дальнейшем приводит к снижению длительности активного периода. [110]

Таблица 1. Обзор изменения тока ионов на моделях животных и в миоцитах у пациентов с ФП.

	<i>RAP</i>	<i>CHF</i>	<i>Aging</i>	<i>Human AF</i>
I_{CaL}	↓ 61% [30]	↓ 30% [31]	↓ 47% [32]	↓ 63–73% [33-35]
I_{to}	↓ 49% [30]	↓ 50% [31]	↑ 31% [32]	↓ 70% [34, 36]
I_{K1}	↑ 72% [30]	↔ [31]		↑ 102–173% [34, 37, 38]
I_{Na}	↓ 52–68% [39, 40]			↔ [34]
I_{Ks}	↔ [30]	↓ 30% [31]		
I_{Kr}	↔ [41]	↔ [31]		
I_{Kur}		↔ [31]		↓ 55% [36]
I_{KACh}		↓ 45% [42]		↓ 47% [38] or ↑45% [34]
I_{NCX}	↑ 64% [30]	↑ 45% [31]		
I_{KATP}				↓ 53–59% [43]

RAP- ускоренное сокращение предсердий с использованием водителя ритма (на моделях животных). *CHF*- застойная сердечная недостаточность. *Aging*-возрастные изменения. *Human AF*- пациенты с ФП. I_{CaL} - L-тип кальциевых каналов; I_{to} — калиевые каналы выводящие калий из клетки; I_{K1} — калиевые каналы выводящие калий из клетки; I_{Na} — натриевые каналы; I_{Ks} , I_{Kr} , I_{Kur} — медленные, быстрые и ультрабыстрые калиевые каналы; I_{KACh} — ацетилхолин-зависимые калиевые каналы; I_{NCX} — натриево-кальциевого обмена; I_{KATP} — аденозинтранспептидаза-зависимые калиевые каналы.

Рисунок 4. Потенциал действия предсердия на моделях с ФП. (a) Нормальный потенциал действия, показывает вклад тока различных ионов в различные фазы сокращения предсердия на ЭКГ. (b) Эти же фазы на различных патологических моделях (RAP- ускоренное сокращение предсердий путём с использованием водителя ритма (на моделях животных). Heart failure- застойная сердечная недостаточность. Aging - возрастные изменения. Human AF- пациенты с ФП



Часто, ФП может быть остановлена путём назначения препаратов удлиняющих продолжительность потенциала действия предсердий (ППДП). Это показывает, что удлинение ППДП является антиаритмическим механизмом но не показывает какая длительность эффективного рефрактерного периода предсердий способствует устойчивой ФП. Важно, что частота успешного медикаментозного восстановления ритма достаточно высокая у пациентов с недавно возникшей ФП, а её эффективность снижается при длительно существующей ФП. [151, 11, 2, 3] Точная длительность электрического ремоделирования при ФП у людей неизвестна, но на моделях животных в большинстве случаев оно потребовало максимум несколько дней.

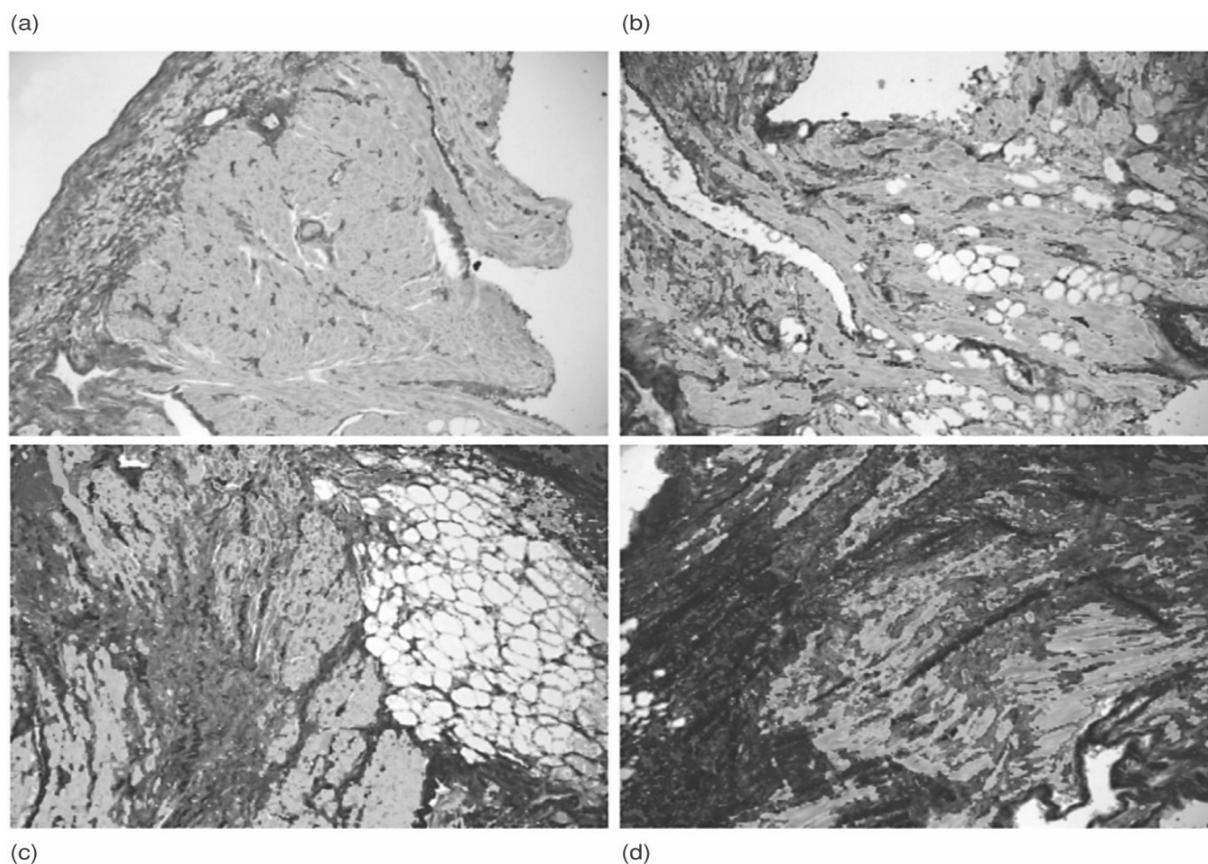
Некоторые исследования показали, что короткая длительность монофазного потенциала действия непосредственно после выполнения кардиоверсии коррелирует с высокой частотой возврата ФП. [102, 46] Вопрос в том как долго этот эффект сохраняется. У большинства пациентов с возвратом пароксизмальной ФП, время длительности синусового ритма между двумя эпизодами ФП может быть достаточным для полного обратного электрического ремоделирования. На моделях животных полное обратное электрическое ремоделирование имело место в течение 2-3 дней сохраняющегося синусового ритма с постепенным удлинением эффективного рефрактерного периода предсердий и прогрессивным возвратом частотной адаптации. [4, 18, 142] Многие клинические исследования показывают, что

после кардиоверсии персистирующей ФП у пациентов, эффективный рефрактерный период предсердий также постепенно увеличивается и полностью возвращается к нормальному в течение нескольких дней [52,7,119]. Некоторые другие исследования показали, что повышенная склонность к ФП, после кардиоверсии, сохраняется 2-4 недели с момента полного обратного ремоделирования. [94, 37] Данное несоответствие показывает, что после кардиоверсии ФП, помимо электрического ремоделирования, имеют влияние другие процессы.

Роль структурных аномалий в ФП

Рассмотрев ранее перечисленное и связав вместе, то по аналогии с экспериментальными моделями животных, в случае ФП у людей также существует «второй фактор» влияющий на её развитие и поддержание. Этот «второй фактор» может подобным образом вызывать изменения в структуре ткани предсердий. В одной группе пациентов с хронической формой ФП, Frustaci et al впервые описали признаки предсердной патологии неизвестного происхождения: некроз миоцитов, миокардит и фиброз, показывающие, что некоторые пациенты без имеющихся клинически выявленных заболеваний сердца, могут страдать по причине этой патологии. [56; 1] Однако большинство пациентов с хронической ФП в возрасте, либо страдают такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как гипертония, ИБС, клапанная патология, либо застойная сердечная недостаточность. На животных моделях сердечной недостаточности, хронической дилатации предсердий и стенокардии, при всех этих заболеваниях были выявлены структурные изменения миокарда предсердий. Схожая ситуация имела и в обследованной группе пациентов. Рисунок 5 показывает пример изменений миокарда предсердий у пациентов с персистирующей или постоянной формой ФП. Рассмотренные изменения в структуре предсердий, как то фиброз и жировая инфильтрация могут провоцировать предсердия к ФП вследствие развития неоднородности проводимости. [98,6]

Рисунок 5. Различная структурная патология предсердий у пациентов с ФП. (a) Область относительно нормального предсердного миокарда. (b) Интерстициальный фиброз и жировая инфильтрация в прилегающих к нормальному миокарду областях, иллюстрирующий структурную неоднородность предсердий у некоторых пациентов. (c) Обширный фиброз с участками жировой инфильтрации у другого пациента. (d) Распространенный фиброз и перестройка волокон у третьего пациента. Все образцы были взяты из ушка правого предсердия у пациентов с ФП, которым была выполнена операция на открытом сердце (АКШ либо коррекция клапанной патологии).



На моделях животных стало очевидным, что ренин-ангиотензиновая система может быть важным медиатором для развития миокардиального фиброза предсердий. [8] Группа исследований показала, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента препятствуют развитию ремоделирования предсердий и могут предотвращать развитие ФП у пациентов со структурными заболеваниями сердца. [71, 14, 62, 108, 147, 9]

Дегенеративные изменения предсердного миокарда развивающиеся с возрастом связаны с высокой частотой случаев ФП. В одной из последних

статей Yung-Kuo Lin и Yi-Ann Chen описали происходящее с возрастом разобщение межклеточной связи миоцитов в сердечной мышце человека [149]. Другие исследователи также указывали о выявленной предсердной патологии ассоциированной с ФП, такой как дегенеративный некроз, фиброз и фиброзно-жировая инфильтрация миокарда. [81] а также приводили доказательства развития фиброза у пациентов с ФП. Признаки структурного ремоделирования миокарда предсердий (фиброз, липоматоз, изолированный амилоидоз предсердий, гипертрофия кардиомиоцитов с явлениями частичной утраты миофибрилл) были выявлены у всех групп пациентов имевших ФП. [12] Becker также сделал вывод, что структурные изменения возникающие в быстрых проводящих путях, таких как пути Бахмана, могут играть решающую роль в патогенезе ФП. У некоторых пациентов имеющих в анамнезе ФП, Becker выявил тотальное замещение путей Бахмана фиброзно-жировой тканью. [29] В дополнение к этим выраженным изменениям, некоторые исследования выявили дегенерацию и апоптоз предсердных миоцитов у пациентов с ФП. [1; 82] Таким образом структурное ремоделирование может быть важным действующим фактором способствующим поддержанию ФП у людей.

Дополнительный существенный фактор изменяющий проводимость при ФП может менять количество коннексина. Некоторые исследования показали изменения в содержании коннексина-40 и коннексина-43 у пациентов с ФП, но исследования были несогласованными. У пациентов с хронической ФП были выявлены и высокие и низкие уровни содержания коннексина-40. [103; 141] Другое исследование выявило высокую неоднородность распределения коннексина-40 в сочетании со снижением коннексина-43. Jiri Benes [84] с сотрудниками доложили, что общий уровень содержания коннексина не коррелировал со скоростью проведения, но более низкий уровень его содержания был связан с более комплексной активацией аритмогенной биоэлектрической активности при ФП. У пациентов подвергшихся операциям на открытом сердце был выявлен высокий уровень коннексина-40

коррелировавший с высокой частотой развития ФП в послеоперационном периоде. [24] Хотя изменённая картина распределения коннексина может играть роль в формировании субстрата для механизма микро-реентри при ФП, его точное влияние требует дальнейшего изучения.

Роль электроанатомического субстрата в возникновении ФП.

Картирование с высоким разрешением у пациентов с ФП является важным инструментом для понимания субстрата ответственного за поддержание аритмии. Konings и сотрудники изучали проводимость в левом предсердии при электрически индуцированной ФП у пациентов подвергнутых хирургическому лечению по поводу WPW синдрома. [92, 111], По результатам исследования, на основании степени сложности предсердной активации, в правом предсердии было впервые классифицировано 3 типа фибрилляции предсердий, как показано на рисунке №6.

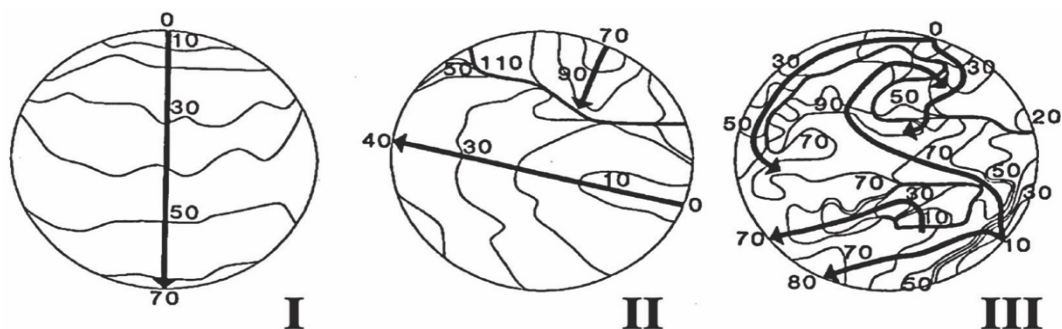


Рисунок 6. Три типа механизмов активации при ФП. Электрод для картирования имел диаметр 3,6 см и устанавливался на свободную стенку правого предсердия (ПП). При I типе ФП свободная стенка ПП активировалась единичным импульсом, формировавшим прямолинейной распространяющуюся волну. Для контраста при III типе фибрилляции присутствует высокая степень диссоциации и ПП активировалось множественными блуждающими волнами.

По направлению от I к III типу частота и аритмичность ФП возрастали, а количество очагов реентри увеличивалось. Более сложные формы ФП характеризовались большим числом и меньшим размером кругов реентри. [92] Морфология монополярных электрограмм в правом предсердии при ФП отражала распространённость различных специфических форм проводимости. Картирование электрограмм фрагментации может в

дальнейшем позволить идентифицировать участки со структурной дислокацией проводимости, участвующих в поддержании хронической ФП. Naoya Oketani с сотрудниками [111] проводили картирование пациентов с персистирующей ФП и показали, что комплексные фракционированные электрограммы встречаются наиболее часто в межпредсердной перегородке, лёгочных венах и в передней стенке лёгочной артерии. Абляция всех областей с имеющимися комплексами фракционированных электрограмм приводит к восстановлению синусового ритма в 82% случаев и его сохранению, по результатам наблюдений в течение 1 года. [112]

Некоторые аспекты собственной предсердной архитектуры, не говоря уже о патологических структурных изменениях, могут играть роль в создании субстрата для развития ФП. Sepideh Sabouri с сотрудниками, выполняя эндо- и эпикардимальное картирование сердца собак показал, что эпикардимальная и эндокардимальная активация может быть заметно отличаться, и эпикардимальный слой играет ведущую роль в распространении предсердной волны при синусовом ритме. [130] При изучении на изолированном правом предсердии овцы, Ali Gharaviri и соавторы показали как эндокардимальная сеть трабекул увеличивает сложность активационных паттернов при ФП. [21]. Houben и соавторы впервые выдвинули предположение, что с потерей однородности в тонком эпикардимальном слое стенки предсердия, трабекулярная эндокардимальная структура может стать доминантной, вследствие чего возникает более беспорядочная по форме и стабильная ФП III типа (рисунок 6). [76]

Роль коронарного синуса в ФП.

В одном из исследований Haissguerre с соавторами одними из первых были выявлены данные подтверждающие роль локализованных очагов активности вызывающих постоянную или персистирующую форму ФП. [69] 60-ти пациентам была выполнена абляция с учётом всех описанных основных очагов: абляция лёгочных вен, линейная абляция, и на основании данных

картирования модификация абляции субстрата ФП предсердий. Используя данную стратегию ФП была остановлена у 87% пациентов, у 7 пациентов сразу восстановился синусовый ритм, у 45 пациентов различные виды предсердной тахикардии. Интересно, что у пациентов с ФП, сохранившейся в послеоперационном периоде, местами игравшими роль в её поддержании были: передняя поверхность левого предсердия (основание ушка), коронарный синус и лёгочные вены. Xiaomeng Yin в своем недавнем исследовании подтвердил роль коронарного синуса в поддержании персистирующей ФП, а также показал что он является одним из основных предикторов эффективности восстановления синусового ритма при катетерной абляции в отдаленном периоде. [150]

Анатомические исследования показали, что миокард правого предсердия простирающийся вдоль коронарного синуса, окружает его на различном расстоянии от устья и дистально соединяется с миокардом левого предсердия. [40] Данная мускулатура электрически соединена с правым и левым предсердием и формирует нижнюю межпредсердную связь. [55]

Клинические исследования показали, что нижняя межпредсердная связь также имеется и в области устья коронарного синуса и тоже имеет важное значение в механизме формирования предсердной аритмии. [118, 49, 117] Структура этих участков является местом локализации эктопических очагов для инициации, а также поддержания ФП. [113; 106] Oral с соавторами описали эти источники интермиттирующей активности внутри коронарного синуса при ФП. [116] На основании этого была разработана схема нанесения абляционных линий для изоляции этих очагов, путём катетерной абляции. Изоляция коронарного синуса, для выполнения абляции множественных мышечных соединений между ним и левым предсердием, требует проведения абляционной линии вдоль нижней стенки левого предсердия, а затем в обратном направлении от ЛП с внутренней стороны от коронарного синуса.

1.2 Обзор методов и технологий хирургической и нехирургической фрагментации предсердий.

В 1980 James Cox с сотрудниками описал процедуру изоляции левого предсердия, которая была способна ограничить фибрилляцию предсердий и восстановить нормальный ритм у значительного числа пациентов [45].

Данная процедура была значительно эффективна в восстановлении регулярного вентрикулярного ритма и не требовала в дальнейшем имплантации постоянного водителя ритма. Интересно, что она также приводила восстановлению нормальной внутрисердечной гемодинамики у пациентов с сохранённой левожелудочковой функцией. Это обусловлено тем, что сокращение правого предсердия и правого желудочка синхронизируются в результате процедуры. Следствием этого является нормализация правожелудочкового выброса обеспечивающего нормальный приток к левой половине сердца. Хотя левое предсердие изолировано, оно всё же может служить в качестве кондуита, обеспечивающего приток крови к левому желудочку, изгнанной правыми отделами сердца, а соответственно и адекватный сердечный выброс. К сожалению, по причине того, что левое предсердие могло продолжать фибриллировать после выполнения данной процедуры, риск возникновения системной эмболии не устранялся данной методикой.

Другим действенным методом имевшимся в наличии в начале 80-х была хирургическая абляция пучка Гиса и имплантация кардиостимулятора. Подобный подход сейчас не применяется, на данный момент использование трансвенозной катетерной РЧ абляции является очень эффективным способом. [59] Он был разработан в основном для контроля симптомов, преимущественно относящихся к желудочковой гипервозбудимости, трепетанию и тахикардии, индуцированных кардиомиопатей, но не повышающих риск тромбоэмболии и снижения сердечного выброса.

Таким образом возникла необходимость разработать более эффективный хирургический метод лечения фибрилляции предсердий решающий следующие задачи: (1) устранение фибрилляции предсердий и восстановление синусового ритма, (2) сохранение атриовентрикулярной синхронизации, (3) восстановление транспортной функции предсердий и (4) устранение риска тромбоэмболических осложнений.

Концепция разработанной процедуры базировалась на основе результатов, полученных в эксперименте на различных моделях собак в лабораторных условиях Вашингтонского Университета города Сент-Луис. В общих чертах она заключалась в выполнении хирургических разрезов выполнявшихся на предсердиях, с целью блокировать способность предсердий к фибрилляции. [32, 132, 33, 138, 85]

Исходно электрофизиологические исследования показали, что причиной трепетания предсердий является наличие большого круга реентри в правом предсердии циркулирующего вокруг оснований верхней и нижней полых вен. Предложенный механизм для ФП был схожим и это был большой круг макро-реентри вокруг устья ушка левого предсердия и устьев 4 лёгочных вен. [32, 33] Основываясь на этих находках первая хирургическая процедура представляла из себя рассечение предсердий, включавшая в себя выполнение разреза на дорсальной части предсердий от основания трикуспидального клапана до основания митрального клапана, с последующим его ушиванием. Подобная процедура была выполнена впервые в 1986 г. и у пациента ,в послеоперационном периоде, сохранялся синусовый ритм в течение 5 месяцев сопровождавшийся значительным улучшением общего состояния. Не смотря на неудачу данной процедуры в отношении окончательного прекращения ФП, начальный успех доказал, что путем хирургического воздействия на предсердия возможно остановить ФП. Стало понятно, что выполнение электрофизиологического картирования у пациентов с ФП должно значительно улучшить понимание механизмов лежащих в её основе.

При компьютерном сопоставлении данных полученных при картировании у человека, и животных в эксперименте, была получена более полная картина механизмов трепетания и фибрилляции предсердий. Документально было подтверждено, что все виды мерцания и фибрилляции предсердий имеют три основных компонента: (1) круг(и) макро-реентри, (2) пассивная предсердная проводимость в участках предсердий не вовлеченных в круг(и) макро-реентри и (3) атриовентрикулярное соединение.

Была разработана хирургическая процедура способствующая предотвращению любого и всех кругов макро-реентри, которые могут потенциально возникнуть в предсердиях. Разработанная процедура позволяла импульсам генерируемым синоатриальным узлом распространяться через оба предсердия. Данная техника, давшая возможность достигнуть поставленных задач, основанная на принципе лабиринта, была названа процедура «лабиринт» (Maze). [42; 43] Процедура «Maze» была впервые клинически применена 25 сентября 1987 года в госпитале города Барнс, Сент-Луис штата Миссури США. [43] Процедура «Maze-1» в позднем послеоперационном периоде имела 2 проблемы: (1) неспособность к генерации адекватной синусовой тахикардии в ответ на физическую нагрузку и (2) дисфункция левого предсердия. Таким образом разработанная методика была дважды модифицирована в процедуру «Maze-3». Модифицированная схема фрагментации ассоциировалась с высокой частотой случаев восстановления синусового ритма и улучшением транспортной функции левого предсердия, также сохранения их функции в течение длительного послеоперационного периода. В дополнение ко всему методика «Maze-3» была технически проще выполняемая, в отличие от «Maze-1, -2». [89, 145]

Данная модификация процедуры была выполнена у сотен пациентов и была доказанно более высокоэффективна, по сравнению с методом катетерной абляции при ФП. [66, 34, 134; 13] В одном из последних докладов Gomes с соавторами показал великолепные отдалённые результаты у пациентов которым была выполнена процедура лабиринт в изолированном

виде либо в комбинации с другими вмешательствами на сердце, у пациентов со структурными заболеваниями сердца [66].

Несмотря на великолепный успех данной методики, она до сегодняшнего дня хирургами широко не применяется, по причине достаточно высокой технической сложности при её выполнении. Также это связано с высокой частотой осложнений связанных с процедурой, таких как послеоперационные кровотечения и высокой частотой потребности в имплантации кардиостимулятора. Как результат, только небольшое количество хирургов выполняет данную процедуру и имеет достаточный опыт, что привело к поиску менее инвазивной или более простой методики для лечения данной группы аритмий.

Исследование ФП продолжало эволюционировать и было достигнуто лучшее понимание патофизиологии аритмии. Основной целью исследований явилось выявление особенностей предсердного ремоделирования на фоне ФП и электрофизиологических основ аритмии. Разработка новых систем картирования привела к лучшему пониманию электрофизиологии связанной с ФП. В 1998 Michael Haissaguerre с коллегами из Бордо (Франция), опубликовали ключевую работу, описывающую схему аритмогенных очагов являющихся источником возникновения ФП. [70] Они исследовали пациентов с пароксизмальной ФП и обнаружили, что легочные вены являются важным источником эктопических очагов, иницирующих быструю пароксизмальную ФП и выдвинули гипотезу, что эти очаги вероятно будут ответственны при лечении с помощью РЧ абляции. Основываясь на этих находках была разработана новая стратегия нефармакологического лечения: изоляция лёгочных вен. Сейчас известно, что лёгочные вены имеют важную роль в патофизиологии ФП, но некоторые пациенты демонстрировали значительно более сложную схему аритмии и решение проблемы в определённых случаях не ограничивалось только изоляцией лёгочных вен. [54, 23]

В конце 90-х годов были выполнены первые несколько случаев криоабляции по схеме лабиринт. Целью криоабляции было заменить

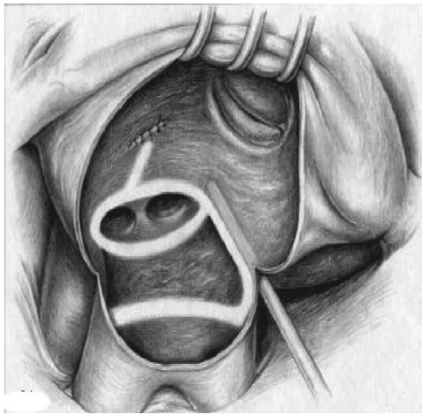


Рисунок 7. Пример раздельной изоляции лёгочных вен каждой половины ЛП (показано белой линией).

хирургическое рассечение трансмуральными абляционными линиями с целью создания блока проведения импульсов. В 1999 полная процедура лабиринт была выполнена с использованием криотермальной энергии в качестве абляционной методики. Годом позже процедура лабиринт 3 была модифицирована в лабиринт 4 (Cox-Maze 4), дополненная изоляцией лёгочных вен каждой половины, в отличие от оригинальной методики. [47]

(Рисунок 7). Данная модификация для процедуры лабиринт-3 была основана на данных опубликованных Haissaguerre. [70] Криодеструкция по схеме лабиринт была также выполнена как минимально инвазивная через правую переднюю торакотомию. Новые устройства способствовали возникновению новых хирургических процедур в лечении ФП использующих различные абляционные протоколы.

Использование различных энергетических источников в лечении ФП.

В последние 10 лет наблюдается усиление тенденции как замене хирургических разрезов нанесением абляционных линий. Были разработаны и продолжают активно разрабатываться различные приборы использующие различные энергетические источники для выполнения абляции. Принципом всех этих новых технологий является замена хирургических разрезов линиями трансмуральной абляции тканей, блокирующей проведение импульсов. С использованием абляционных устройств по существу принцип процедуры лабиринт блокировать круги реентри сохранен. Хирургическая процедура лабиринт с рассечением тканей и их последующим ушиванием заменена

более простой в техническом плане и может быть выполнена с использованием менее инвазивных инструментов.

1. Криоабляция: Использует криотермальную энергию в хирургии аритмий и не нова для хирургов. [28] По этой причине не удивительно, что криоэнергия была широко адаптирована хирургами при выполнении хирургической абляции ФП. В криохирургическом варианте разрезы на предсердии стандартной процедуры лабиринт были заменены линейной криодеструкцией. Криохирургическая процедура в конечном счёте короче по времени и технически проще в исполнении. Используется хирургические разрезы, либо криодеструкция при выполнении процедуры лабиринт, это необходимо лишь для того чтобы получить трансмуральное повреждение стенки предсердия для предотвращения в дальнейшем возврата ФП. Использование криодеструкции имеет 2 важных преимущества. Первое, криоабляция не нарушает архитектуру ткани и имеет ограниченный потенциал для эндокардиального повреждения, следовательно исключено повреждение окружающих тканей за счёт высушивания или термического повреждения. Помимо этого глубина повреждения может быть визуально проконтролировано. Сверх того, при криоабляции более эффективно достигается трансмуральное повреждение. За время использования криоабляции, в течение последних лет, получены хорошие результаты, с доказанной клинической безопасностью методики для пациентов.



Рисунок 8. Внешний вид моно- и биполярного электродов фирмы Medtronic.

2. Радиочастотная абляция: РЧ энергия началась использоваться в качестве энергетического источника в лечении ФП путем нанесения абляционных линий на миокарде предсердий. Монополярный радиочастотный инструмент был разработан для надежности в нанесении трансмурального повреждения, специально для использования на

бьющемся сердце. [148] На данный момент существует три вида электродов для выполнения РЧА абляции: монополярный (стандартный), орошаемый(охлаждаемый), биполярный (рис. 8). Монополярный: самый простой способ использования данного вида энергии. При использовании данного вида электрода, энергия фокусируется на аблируемой поверхности и распространяется через тело пациента уходя через заземлённый электрод, который формирует второе поле. Выполнение левопредсердной РЧА модификации лабиринт требует 15-20 минут, в то время как хирургический вариант требует 1 час. В данном случае тепло распространяется по телу из одной точки, а области электрода температура 80-90°C, что может привести к повреждению близлежащих тканей, например пищевода, что является одним из наиболее часто встречающихся осложнений. [124] Использование биполярных электродов даёт возможность получить более быстрое и контролируемое повреждение, а также выполнять одномоментную линейную абляцию ткани менее чем за 10 секунд. В одной из последних статей, под авторством Hiromitsu Kawasaki с сотрудниками, посвященной использованию биполярных электродов, показано, что при использовании биполярной РЧА абляция чаще достигается трансмуральное повреждение и более узкий участок ткани повреждается, а также отсутствуют осложнения типичные для применения монополярного электрода. [73]



Рисунок 9. Внешний вид аппликатора для выполнения микроволновой абляции.

3. Микроволны: Микроволны — это электромагнитные волны генерируемые с очень большой частотой. Как результат ткань подверженная их воздействию нагревается и развивается её некроз. [84].

Микроволновый катетер представляет из себя гибкий катетер который содержит в себе антенну, монополярную или спиралевидную, располагающуюся на пластиковой ручке

разработанную для направленного излучения на цель и защиты прилежащих тканей (Рис 9).

Последний доклад, сделанный на основе изучения трупов пациентов, которым в своё время была выполнена микроволновая эпикардальная абляция, подтвердил, что у всех пациентов не было получено трансмурального повреждения миокарда в результате воздействия. [19]

4. Сфокусированный ультразвук высокой интенсивности (СУВИ):



Рисунок 10. Аппликаторы для выполнения ультразвуковой абляции.

технология, которая использует ультразвуковую энергию для селективного разрушения биологической ткани на глубине не вызывая повреждения анатомических структур. Была разработана медицинская абляционная система для осуществления доставки СУВИ энергии для абляции сердечной ткани. Система состоит из абляционной контрольной системы (АКС), генератора, группы одноразовых девайсов

(Рис. 10) и набора дополнительных приспособлений. АКС основан на базе микропроцессора и подаёт энергию ультразвука на ультразвуковой трансдьюсер. [53]

Клинический опыт с использованием данного прибора довольно ограничен.

5. Лазер: Лазерная энергия представляет собой высокоэнергетические

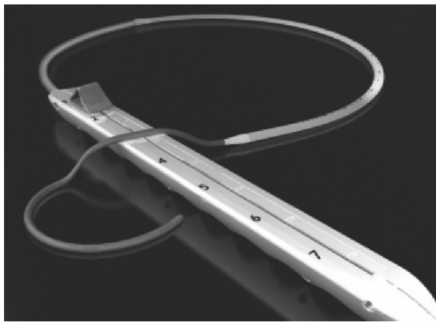


Рисунок 11. Аппликатор для лазерной абляции.

световые волны доставляемые к месту воздействия по оптоволоконному каналу с излучающим наконечником (Рис. 11). Луч испускаемый излучающим наконечником зонда может регулироваться по мощности, времени и энергии воздействия. Однако все лазерная абляция основана на генерации тепла, эффект

воздействия на ткань зависит от длины волны используемого лазера. Клинический опыт ограничен. [88].

Клинические факторы, влияющие на модифицированные хирургические процедуры лечения ФП

Большинство проблем, с которыми сталкивались, когда процедура «лабиринт» была разработана, сейчас повторно встречаются у пациентов подвергшимся упрощенным процедурам. Поэтому лучшая классификация кандидатов для процедуры может улучшить наше понимание патофизиологии ФП и в будущем улучшит результаты модифицированных процедур.

Перед модернизацией процедуры лабиринт вносимые изменения должны быть обсуждены и исследованы на предмет их возможного влияния на результат хирургического лечения у каждого пациента:

- 1 Какой вид фибрилляции предсердий?
- 2 Как долго длится фибрилляция предсердий? Другими словами, ожидаем ли мы значительное ремоделирование ткани предсердия?
- 3 Каковы размеры левого и правого предсердия?
- 4 Имеется ли какое-либо другое органическое заболевание сердца, как то ишемическая болезнь сердца или ревматическая болезнь сердца?
- 5 Мы будем иметь дело с изолированной процедурой лабиринт для лечения только ФП или комбинированную процедуру в которой мы ожидаем использование АИКа.

6 Имеются ли тромбы в ушке левого предсердия или открытое овальное окно, что является ограничением к выполнению процедуры на работающем сердце.

Понятно, что только небольшой процент пациентов с длительной фибрилляцией предсердий может стать кандидатами для выполнения им классической процедуры «лабиринт» на открытом сердце. Однако, большинство из нас выполняет абляционную процедуру с помощью специальных приборов, которая менее комплексная и технически более простая в исполнении. Следовательно цель дискуссии относительно сложности процедуры «лабиринт» должна быть акцентирована от её технической сложности к повреждению в целом связанному с ней.

Продолжаются усилия снизить инвазивный недостаток процедуры лабиринт, но с осторожностью и без риска в случае успеха.

Хирургия при ФП должна включать процесс принятия решения, как перед выполнением любого другого хирургического вмешательства. Таким образом, сочетание всех этих компонентов и понимание важности каждого из них, может способствовать большой вероятности успеха хирургической процедуры. Становится понятно различие между большой группой хирургических пациентов и пациентами, являющимися хорошими кандидатами для выполнения чрезкожной абляции. Большинство пациентов, которые были успешно вылечены при помощи катетерной абляции электрофизиологами - это пациенты имевшие пароксизмальную форму фибрилляции предсердий и небольшие размеры левого и правого предсердий.

Современная хирургия фибрилляции предсердий должна включать различные хирургические подходы, дающие различные варианты процедур пациентам.

Хирургические альтернативы в лечении фибрилляции предсердий

Выполняя хирургическую абляцию при фибрилляции предсердий кардиохирурги имеют различные варианты выполнения процедуры. Традиционная процедура «Cox-Maze III» является золотым стандартом

лечения ФП и дает возможность достичь, стернотомным доступом, полной изоляции, нанесением биатриально расположенных линий фрагментации, процедура занимает от 45 до 60 минут времени искусственного кровообращения. [42] Данная процедура обычно выполняется конкомитантно с другими вмешательствами на сердце, такими как, коррекция порока митрального клапана или коронарное шунтирование. С течением накопления опыта по мере выявления более новых триггеров ФП, произошло развитие альтернативных аблационных модальностей (Cox-Maze IV) с использованием различных энергетических источников.

С целью уменьшения времени выполнения процедуры, вероятности развития послеоперационной брадиаритмии и уменьшения количества наносимых линий повреждения, более новые техники ограничили схему нанесения аблационных линий только левым предсердием. [68, 120] Тем не менее, некоторые исследования показали, что левопредсердная схема фрагментации менее эффективна чем биатриальная схема, особенно когда присутствуют правопредсердные триггеры ФП. [115] Следовательно, по причине отсутствия окончательного мнения по данному вопросу, Phan с соавторами [122] и Zheng с соавторами [152], независимо друг от друга, провели соответствующий мета-анализ в 2014 году, но они получили разные результаты. В первом исследовании авторы показали, что БА фрагментация более эффективна по сравнению с ЛП схемой и, что частота потребности в имплантации ЭКС была выше в БА когорте, чем в ЛП. Тем не менее Zheng с соавторами показали, что БА и ЛП схема имеют сопоставимую эффективность. В течение последних двух лет, несколько других исследований [120, 101, 72, 95, 67] в которых сравнивались БА и ЛП методики лечения ФП показали спорные результаты.

Так в исследовании Pecha с соавторами [120] включавшем 594 пациента, где сравнивались результаты БА(n=131) и ЛП(n=463) схемы конкомитантной фрагментации предсердий. Исследователи приводят данные, что БА схема фрагментации была ассоциирована с большей частотой потребности в

имплантации кардиостимулятора, чем ЛП схема (6,3% против 13,6%; $p=0,028$), в то время как по эффективности восстановления синусового ритма обе группы не имели достоверной разницы. В другом исследовании Zheng с соавторами [151], включавшем 2075 пациентов, которым выполнялась ЛП и БА процедура «Лабиринт» (ЛПМ и БАМ), также отсутствуют различия по частоте восстановления синусового ритма ($p=0,163$), риска летального исхода ($p=0,233$), цереброваскулярных осложнений ($p=0,493$) и послеоперационных кровотечений ($p=0,374$). В то же время в группе БАМ имелась достоверно более низкая частота возникновения трепетания предсердий в отдаленном периоде ($p=0,046$). Непп с соавторами [72] проводили анализ результатов процедуры «Cox-Maze IV» у 576 пациентов на протяжении 12 лет отдаленного наблюдения. Группа с ЛП фрагментацией предсердий составляла 44 пациента, БА фрагментацией 532 пациента. В данном исследовании выявили, что БАМ имеет наибольшую эффективность в лечении ФП, особенно в отношении пациентов с персистирующей и длительно имеющейся ФП. Hong Liu Lin с соавторами анализировали результаты 197 пациентов с коррекцией ревматического клапанного порока и конкомитантной РЧА по БА и ЛП схеме, по результатам 12 месячного наблюдения. [95] В исследовании не выявлено отличий по эффективности восстановления и сохранения синусового ритма между группами (87,39% против 86,49% соответственно). Gualis с сотрудниками проводили анализ результатов фрагментации предсердий у 150 человек по БА(63 пациента) и ЛП(83 пациента) схеме, с применением криоабляции. [67] Длительность отдаленного наблюдения составляла 36 месяцев. В исследовании отмечается, что по истечении 12 месячного периода наблюдения, отличия между группами по возврату предсердных нарушений ритма приобретают достоверно значимые различия ($p<0.05$). По результатам проводимого исследования независимым фактором влияющим на частоту возврата ФП явилась ЛП схема фрагментации предсердий. Следует отметить, что во всех исследованиях посвященных сравнительному анализу ЛП и БА схемы фрагментации предсердий имелся ряд особенностей: имелось

значительное отличие по количеству пациентов обеих групп [120, 72], либо короткий период отдаленного наблюдения [95, 67], либо отсутствие разделения пациентов по типу ФП [120, 101, 72, 95, 67].

В одном из последних исследований основанных на мета-анализе данных имеющихся исследований посвященный сравнению БА и ЛП методик был выполнен Hongtu с соавторами [75]. Данное исследование включило три рандомизированных и 18 ретроспективных исследований, суммарная выборка которых составляла 3609 пациентов, где сравнивали эффективность и безопасность БА и ЛП техник. По результатам исследований не было выявлено значимых отличий между методиками по частоте восстановления синусового ритма, но группа с БА фрагментацией имела более высокую вероятность сохранения синусового ритма через 6 месяцев наблюдения. Также было выявлено, что при БА и ЛП методиках имелась схожая частота летальности и цереброваскулярных осложнений, в БА группе имелась более высокая частота имплантации кардиостимулятора.

Обобщенный анализ пациентов, с восстановленным синусовым ритмом в послеоперационном периоде, показал, что нет отличий между группами. Однако, несколько последних исследований [48,146,139] показали, что БА уступает более полной ЛП выполнявшейся ранее. Пациенты в ЛП группе имели более короткий период пережатия аорты и длительность искусственного кровообращения чем в БА группе. Более того, техника использовавшаяся при аблации ФП широко варьируется, даже в одинаковых по процедуре группах, и если различные схемы аблационных линий были включены, результат мог показать что процедура была более эффективна. В противоположность, некоторые исследования показали, что БА схема превосходит ЛП по эффективности восстановления синусового ритма [133,90,120,115,101,67,39,20,107,35,63]. Данные результаты обусловлены главным образом тем, что в группе БА имелось большее повреждение тканей и более частое повреждение проводящей системы. Тем не менее, все эти исследования имели группу ограничений. Первое, некоторые пациенты

принимали антиаритмические препараты (включая амиодарон) периоперационно и продолжали их принимать до момента операции, и в нескольких исследованиях данный аспект был достаточно рассмотрен. Второе, размер выборки в большинстве статей был маленький (менее 150 пациентов), что снижает достоверность этих исследований. Третье, длительный контроль ритма пациентов в течение всего периода наблюдения не был представлен. В дополнение ко всему, только несколько исследований были рандомизированными. В мета-анализе представленном Hongmi и соавторами [75], в отличие от предыдущих обзоров, как указывают авторы, в анализ были включены более объёмные исследования. В данном исследовании также было выделено 2 подгруппы исследования рандомизированные и нерандомизированные, а также в отдельную категорию были выделены исследования с большими и малыми выборками пациентов. Это было сделано с целью снижения влияния неоднородности выборки на конечную оценку объединенного эффекта. В результате исследования авторами было показано, что БА схема фрагментации повышает риск имплантации ЭКС. Также исследование показывает тот факт, что ЛП схема снижает время длительности окклюзии аорты и искусственного кровообращения. Не было выявлено различий по частоте риска развития цереброваскулярных событий, а также летальности в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Таким образом, в результате исследования Hongmi и соавторами были получены следующие основные результаты: (1) ЛП и БА схема имели эквивалентную эффективность по восстановлению синусового ритма, (2) БА схема была ассоциирована с более высокой частотой сохранения синусового ритма в течение первых 6 месяцев наблюдения. Одним из основных результатов исследования, в отличие от предыдущих, явилось то, БА схема, в отличие от ЛП, более эффективно восстанавливает синусовый ритм. Полученный результат обусловлен значительным отличием в электрической активности между пациентами с хронической и пароксизмальной ФП. Так Lazar с соавторами [96] показали, что между левым и правым предсердием имеется

градиент по частоте сокращений только у пациентов с пароксизмальной ФП, но не у пациентов с персистирующей формой ФП. Это побудило их предположить, что поддержание персистирующей или хронической ФП может в меньшей степени зависеть задней стенки ЛП. В дополнение к этому Sanders с сотрудниками [128] предположили, что у пациентов с пароксизмальной ФП, доминантные источники аритмогенной активности наиболее часто располагаются в лёгочных венах. В противоположность, у пациентов с перманентной ФП, доминантные аритмогенные зоны часто локализуются в предсердиях, включая стенки правого предсердия. Неудивительно, что пациента с персистирующей или длительно персистирующей ФП наиболее часто выполняется БА схема фрагментации, что может оказывать на клинические результаты [39].

Таким образом с момента разработки Джеймсом Коксом концепции Maze она претерпела ряд изменений и на данный момент применяется с использованием альтернативных источников энергии и различными видами модификации.

На современном этапе имеется два основных подхода к хирургическому лечению ФП при открытых кардиохирургических вмешательствах: **первый** – подразумевает применение полной биатриальной схемы фрагментации приближенной к оригинальной методике; **второй** – ограничивается нанесением только левопредсердных линий фрагментации.

Исходя из противоречивых данных, полученных разными авторами исследований, посвященных этой тематике остается не решенным вопрос какая же из методик более эффективна и безопасна.

2. Материал и методы исследования

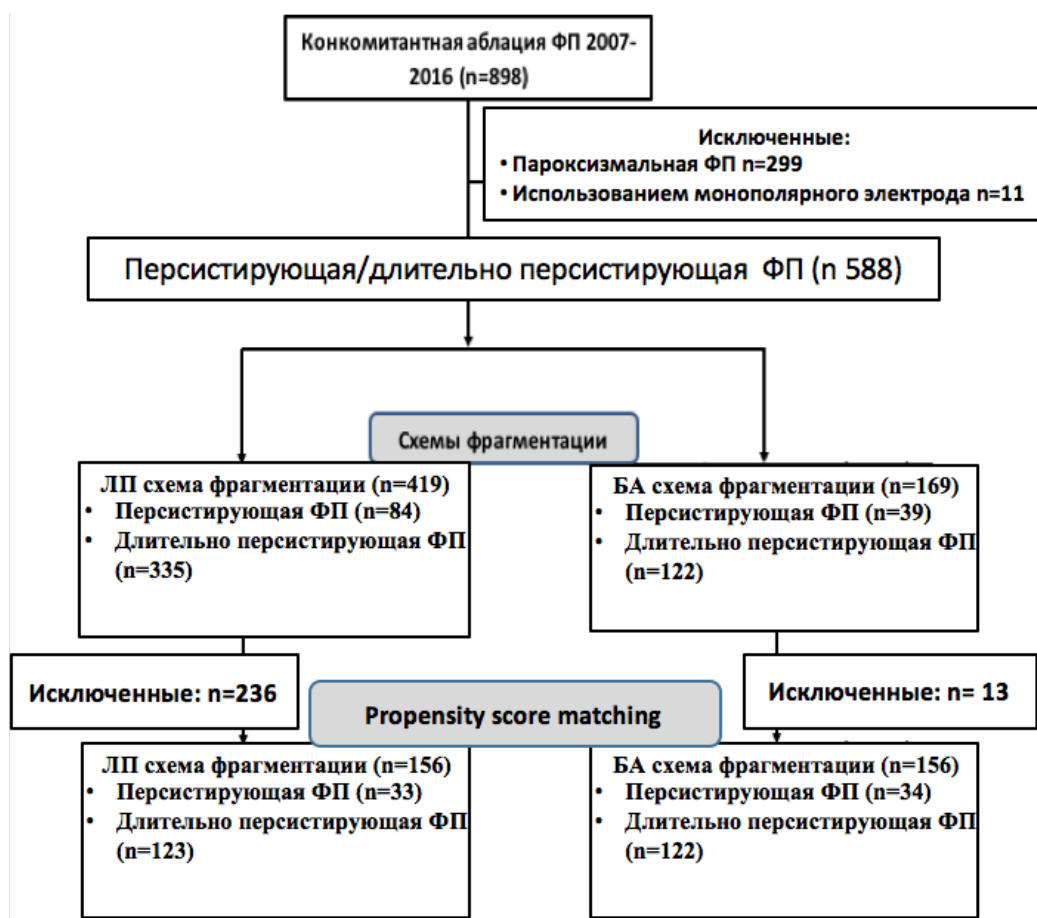
2.1 Характеристика обследованных пациентов

В данной работе представлены результаты ретроспективного анализа базы данных сплошной выборки пациентов с приобретенными пороками митрального клапана осложнёнными персистирующей или длительно персистирующей фибрилляцией предсердий подвергнутых конкомитантному хирургическому лечению. Подбор сравниваемых групп осуществлялся с применением статистического анализа propensity score matching методом «ближайший сосед» в соотношении 1:1.

В период между январем 2007 и декабрем 2016 - 898 плановым пациентам, с клапанной патологией сердца и, документально подтверждённой ФП, было выполнено хирургическое вмешательство на открытом сердце с конкомитантной аблацией по поводу ФП.

Критериями включения были: показание к выполнению коррекции клапанной патологии митрального клапана в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Кардиологов и Европейской Ассоциации по кардиоторакальным хирургам [148]. Наличие персистирующей или длительно персистирующей ФП. Возраст старше 18 лет. Выполнение Конкомитантной аблации предсердий. Критериями исключения были: наличие пароксизмальной ФП; малоинвазивное вмешательство на митральном клапане; ранее имплантированный ЭКС; использование монополярного электрода (схема 1).

Схема 1. Алгоритм отбора пациентов для включения в исследование.



Блок-схема отбора пациентов включенных в исследование. ФП, фибрилляция предсердий; ЛА, левопредсердная; БА, биатриальная.

После применения критериев включения и исключения в исследовании приняли участие 588 пациентов (65.5%), из которых 123 (20.9%) имели персистирующую ФП, и 465 (79.1%) имели длительно персистирующую форму ФП. Пациенты были разделены в соответствии с выбранной методикой фрагментации предсердий : ЛП абляция выполнена у 419 (73,1%) пациентов и БА абляция у 169 (28,7%) пациентов.

- Первичной конечной точкой была свобода от возврата аритмии (СВА).
- Вторичные конечные точки включали: 30-дневную летальность, отдалённую выживаемость и частоту имплантации искусственного водителя ритма.

Основные демографические характеристики пациентов включенных в исследование до проведения статистического анализа «propensity score matching» приведены по группам, в зависимости от выбранной методики аблации, в таблице 2.

Таблица 2. Базовые демографические характеристики до проведения псевдорандомизации пациентов сгруппированных в зависимости от выбранной схемы фрагментации предсердий (ЛП и БА).

Характеристика	ЛП группа	БА группа	d	Значение p
Количество пациентов	419	169		
Возраст, лет	55.0±9.5	54.9±9.9	-0.4	0.968
Мужской пол	213 (50.8)	107 (63.3)	25.4	0.006
Гипертензия	175 (41.8)	64 (37.9)	-7.9	0.385
Порок АоК	137 (32.7)	52 (30.8)	-4.1	0.651
Порок МК	358 (85.4)	151 (89.3)	11.8	0.209
стеноз	110 (26.3)	46 (27.2)	2.2	0.811
недостаточность	143 (34.1)	54 (32.0)	-4.6	0.614
стеноз и недостаточность	105 (25.1)	51 (30.2)	11.4	0.204
Функциональная ТрН	267 (63.7)	122 (72.1)	18.2	0.050
Поражение коронарного русла	95 (22.7)	45 (26.6)	9.2	0.309
III или IV класс по NYHA	350 (83.5)	148 (87.6)	11.5	0.219
Тип ФП				
Персистирующая	84 (20.0)	39 (23.1)	7.4	0.415
Длительно персистирующая	335 (80.0)	130 (76.9)	-7.4	0.415
Длительность ФП, мес.	28.5±31.4	27.6±33.7	-2.9	0.747
Размер ЛП, см	6.5±0.9	6.6±0.9	7.5	0.419
ФВ, %	58.5±11.4	56.7±10.8	-15.8	0.087
Пластика МК	89 (21.2)	50 (29.6)	19.2	0.031
Протезирование МК	263 (62.8)	103 (60.9)	-3.7	0.681
Вмешательство на АоК	106 (25.3)	42 (24.9)	-1.0	0.910
Пластика ТК	233 (55.6)	107 (63.3)	15.7	0.087
КШ	51 (12.2)	21 (12.4)	0.8	0.932
Тип аблации ФП				
Криоаблация	148 (35.3)	23 (13.6)	-52.1	<0.001
Биполярная РЧА	271 (64.7)	146 (86.4)	52.1	<0.001

Тип электрода для РЧА				
“Орошаемый”	48 (11.5)	17 (10.1)	-4.5	0.626
“Сухой”	223 (53.2)	129 (76.3)	49.8	<0.001
Хирурги				
Хирург 1	96 (22.9)	33 (19.5)	-8.3	0.370
Хирург 2	131 (31.2)	78 (46.2)	30.9	0.001
Хирург 3	100 (23.9)	34 (20.1)	-9.0	0.328
Хирург 4	92 (22.0)	24 (14.2)	-20.2	0.032

Данные представлены в виде значения $\pm$ стандартное отклонение или n (%). ЛП, левопредсердная; БА, биатриальная; d, стандартное отклонение; АоК, аортальный клапан; МК, митральный клапан; ТрН, трикуспидальная недостаточность; ФП, фибрилляция предсердий; ФВ, фракция выброса; АоК, аортальный клапан; ТК, трикуспидальный клапан; КШ, коронарное шунтирование; РЧА, Радиочастотная абляция.

Медикаментозная терапия

Поддерживающая антиаритмическая терапия состояла из кордарона 300 мг интраоперационно плюс 600-900 мг после процедуры, затем 200 мг в день в течение 3 месяцев после этого. Антиаритмические препараты I/III класса отменялись по прошествии 3-х месячного восстановительного периода после операции у пациентов со стабильным синусовым ритмом, подтвержденным 24-часовым Холтеровским мониторингом. У пациентов с ФП, проводилась электрическая кардиоверсия с последующим продлением приема кордарона до 6 месяцев. Однако все пациенты принимали бета-блокаторы как часть стандартной терапии застойной сердечной недостаточности (не по поводу нарушения ритма) в дополнение к ингибиторам АПФ. Пациенты с возвратом ФП после 6 месяцев были переведены, с их согласия, на ритм-контролируемую терапию. У всех пациентов с трепетанием предсердий нами выполнялось эндокардиальное электрофизиологическое картирование с последующей катетерной аблацией. Пациенты с трепетанием предсердий после неудачной попытки катетерной аблации получали ритм-контролирующую терапию с бета-блокаторами.

Решение о прекращении антикоагулянтной терапии варфарином у пациентов без механических протезов принималось по результатам

проведения эхокардиографии (отсутствие реканализации ушка ЛП, наличие транспортной функции предсердий) и при отсутствии пароксизмов ФП по результатам 24-часового Холтеровского мониторирования проводимого на 6 месяц после операции. Пациентам с механическими протезами клапанов пожизненно продолжалась антикоагулянтная терапия.

Показания к имплантации кардиостимулятора

Показаниям к имплантации кардиостимулятора включали симптоматический синдром слабости синусового узла (ритм менее 60 ударов в минуту без адекватной адаптации к физической активности) и некоторые нарушения предсердно-желудочковой проводимости. Если на ЭКГ невозможно было идентифицировать Р-зубцы, в таком случае мы использовали дополнительные правые отведения V3R-V6R, также нами проводилось 24-часовое Холтеровское мониторирование (у некоторых пациентов мог иметься короткий период синусового ритма, тем не менее большую часть времени у них имелся узловой ритм). Если использование правых отведений V3R-V6R на ЭКГ и Суточный мониторинг ЭКГ не помогал нам выявить зубцы Р, узловой ритм менее 60 ударов в минуту и наличие у пациентов симптоматики (одышки) на фоне физических нагрузок и/или пауз более чем 3,5 секунды по данным Холтеровского мониторинга, нами принималось решение об имплантации ИКС.

Оценка сердечного ритма

Пациенты в отдаленном периоде обследовались в нашем амбулаторном отделении или кардиологическом отделении по месту жительства, планово на 3, 6 и 12 месяц после операции, а затем ежегодно. Первичной точкой срыва ритма в отдаленном периоде была определена как любой документированный эпизод ФП, трепетания предсердий, а также эпизод предсердной тахикардии длительность более 30 секунд по прошествии 3-х месячного периода после

операции. У всех пациентов сердечный ритм оценивался с применением 24-часового Холтеровского мониторирования. Если поздний возврат нарушений ритма был зарегистрирован в течение периода наблюдения, значит первичная контрольная точка исследования была установлена (неуспешность лечения) и в дальнейшем Холтеровское мониторирование использовалось с целью скрининга. Пациенты с поздним возвратом нарушений в последующем направлялись для электрической кардиоверсии или катетерной абляции. Если пациент считался неподходящим для восстановления ритма, то ему назначалась медикаментозная ритм-контролирующая терапия. Если пациент был не в состоянии выполнять ежегодные посещения клиники, то отслеживание выполнялось посредством телефонного опроса. Когда мы не могли связаться с пациентом, то пациент считался потерянным для дальнейшего наблюдения, а дата последнего контакта с пациентом считалась последней доступной точкой наблюдения данного пациента. Период отдаленного наблюдения был закрыт в марте 2017. На момент окончания наблюдения у нас имелись данные Холтеровского мониторинга 80% всех пациентов.

2.2 Методы клинического исследования

Электрокардиографическое исследование проводили на аппарате «Шиллер Кардиовит» (Schiller Cardiovit) AT-6, с регистрацией 3 стандартных, 3 усиленных и 6 грудных отведений. На дооперационном этапе уделялось большое внимание на выявление признаков слабости синусового узла, гипертрофии предсердий, замедленного внутрипредсердного проведения, ускоренного предсердно-желудочкового проведения, наличие гипертрофии желудочков сердца, частоту сокращений желудочков во время приступов ФП, и наконец, выраженности f волн мерцания в отведениях II, III, AVR, AVL, и V1. В раннем послеоперационном периоде у всех больных осуществлялся ЭКГ мониторинг. Каждые 12 часов записывались на плёнку стандартные, усиленные и 6 грудных отведений ЭКГ. В дальнейшем регистрация ЭКГ производилась с периодичностью 1 раз в 1-3 суток. А при срыве ритма экстренно в любое время. Всем больным перед выпиской в обязательном порядке проводили электрокардиографическое исследование.

Холтеровское суточное мониторирование проводилось с использованием портативного аппарата Schiller NT101/200 BR102+ . Регистрировались 2 отведения. Первое отведение формировалось 2-мя электродами, которые накладывались так, чтобы красный электрод помещался у левого края грудины в области прикрепления II ребра, а желтый электрод на уровне пятой рёберной дуги, по левой передне-подмышечной линии. Электроды для второго отведения фиксировали так, чтобы зелёный электрод находился у правого края грудины, а белый на уровне пятой рёберной дуги по правой передне-подмышечной линии. Электрод заземления помещался в любой позиции. Запись проводилась всем пациентам как на дооперационном этапе, так и в послеоперационном периоде. При затруднении в анализе записи имелась возможность оценить отдельные комплексы в развёрнутом виде.

Эхокардиографическое и доплеровское исследование проводили на аппаратах «Sonos-5500» Philips и «Vivid 7» General Electrics в соответствии с рекомендациями по номенклатуре и стандартизации двухкамерной эхокардиографии и доплеровских исследований Американской ассоциации по эхокардиографии. Для визуализации полостей сердца, внутрисердечных структур в двухкамерном режиме использовали стандартные позиции датчика согласно рекомендациям вышеуказанной ассоциации. Для доплеровской оценки потоков через митральный и трёхстворчатый клапаны в импульсном режиме контрольный объём устанавливали в полости желудочка на уровне апикальных участков створок клапана. Результаты исследования оформляли и документировали, при необходимости в том числе и на термохимической бумаге. Анализировали не менее 4 последовательных сердечных циклов с расчётом средних значений.

При оценке диастолической функции левого и правого желудочка, а также для оценки предсердного вклада в их наполнение использовали доплерограммы потоков через митральный и трикуспидальный клапан с расчётом следующих параметров: пиковой (максимальной) скорости пассивного диастолического потока $V_{peak\ E}$, времени ускорения потока E , времени замедления потока E , интеграла потока E , пиковой скорости потока $A - V_{peak\ A}$, времени ускорения потока A , интеграла потока A , а также соотношения пиковых скоростей потоков E и A , и соотношения интегралов потоков E и A .

С целью исключения поражения коронарного русла, всем пациентам старше 40 лет, перед операцией выполнялась коронарография.

2.3 Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился с применением STATA версии 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Непрерывные данные представлены как значение $\pm$ стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением и медиана (25-27-й процентиля) для показателей с ненормальным распределением. Категориальные данные описаны как абсолютные числа и относительные частоты.

Перед выполнением псевдорандомизации обе группы (ЛП и БА) было выполнено сравнение обеих групп с использованием t-теста (для критериев с нормальным распределением) или U- тест Манна-Уитни (для критериев имеющих ненормальное распределение) для непрерывных данных, а также Кси-квадрат тест Пирсона с (N-1)/N коррекцией факторов для категориальных переменных.

После псевдорандомизации, сравнение различий между группами проводилось с использованием парного t-теста или знакового рангового теста Вилкокса для непрерывных данных, а для категориальных данных использовался тест МакНемара (McNemar test). С использованием многофакторного логистического регрессивного анализа (multiple logistic regression), для каждого пациента была выполнена псевдорандомизация, с определением вероятности что пациенту была выполнена БА методика.

С использованием регрессивного «метода k-ближайших соседей» (k-nearest neighbors algorithm, k-NN), без замены, и с применением сопоставления статистики с точностью до 5 цифр, были отобраны пациенты статистически сопоставимые как один к одному. Соотношение между переменными до и после псевдорандомизации было оценено с точки зрения процентного отклонения статистики (показатели процентной доли). Для оценки общей выживаемости и выживаемости среди пациентов среди пациентов без возврата ФП был использован метод Каплана-Мейера, а результат отображен с 95% доверительным интервалом.

Сравнительный анализ кривых выживаемости проводился с помощью стратифицированного по соответствующим парам лог-рангового критерия. После псевдорандомизации, для выявления независимого предиктора имплантации постоянного водителя ритма, был выполнен анализ методом одномерной и многомерной логистической регрессии. Для выявления предикторов позднего возврата ФП был использован стратифицированный по парам коэффициент регрессии пропорциональных рисков Кокса (регрессия Кокса).

Для оценки достоверности модели, полученной методом регрессии Кокса, был выполнен анализ регрессионных остатков для каждого коварианта, с подходящим преобразованием по времени, вместе с глобальным тестом для модели в целом. Критерием включения для регрессионной модели в целом было значение $p \leq 0.200$ или клиническая значимость, а ограничением возврата пошагового алгоритма было значение $p < 0.100$. Результат логистического регрессивного анализа выражен в виде отношения шансов (OR; odds ratios), а результаты регрессионного анализа Кокса в виде отношения рисков (HR; Hazard ratio), оба отображены с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимым значение p принято $< 0,05$.

3. Хирургическое лечение пациентов с фибрилляцией предсердий

3.1 Технологические особенности использованных методик фрагментации предсердий

Во всех процедурах доступ выполнялся через срединную стернотомию со стандартным искусственным кровообращением и умеренно гипотермией (33-34 °С). Для защиты миокарда использовалась холодовая кристаллоидная кардиopleгия (Кустодиол Kohler Pharma, Alsbach-Hahnlein, Germany) с антеградной подачей раствора.

Выбор схемы нанесения абляционных линий проводился исходя из предпочтения оперирующего хирурга. Использовались биполярная радиочастотная абляция и/или криоабляция. Связка Маршала рассекалась с использованием электрокоагуляции. Левопредсердные линии абляции наносились в соответствии со схемой «Cox Maze IV», которая включала круговую изоляцию лёгочных вен и нанесение эндо-эпикардальных соединительных линий между участками миокардиальной ткани в основании и нижней части задней стенки обеих лёгочных вен (box lesion). Абляция вокруг устьев правой и левой лёгочных вен ушком левого предсердия выполнялись эпикардially, обычно до пережатия аорты. Абляционная линия соединяющая устье левой верхней лёгочной вены и основание ушка левого предсердия выполнялась эндокардиально. Линии повреждения в правом предсердии включали линии верхней и нижней полой вены, линии к фиброзному кольцу трикуспидального клапана на 12 часов и латеральная линия. Во всех случаях ушко левого предсердия (ЛП) легировалось с помощью двухслойного шва нитью полипропилен 3/0. Контроль герметизации ушка левого предсердия проводился с применением чрезпищеводной эхокардиографии (ЧПЭХОКГ). Успешное (полное) закрытие, по результатам ЧПЭХО КГ, выглядело как отсутствие кровотока через наложенный шов, а остаточный диаметр культи менее 10 мм. Начиная с 2005 года мы рутинно выполняем абляцию правого предсердия после

снятия окклюзии с аорты на работающем сердце, пока идет реперфузия миокарда.

Аблационные линии наносятся с помощью сухого биполярного электрода (Isolator Synergy; AtriCure, Inc., Cincinnati, OH, USA) или орошаемого биполярного электрода (CardioBlate; Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). Нанесение каждой аблационной линии с помощью биполярного электрода проводилось по 6-10 раз и/или наносилась криоаблационная линия повреждения с применением «CryoICE» криоаблационного аппликатора (AtriCure), со временем экспозиции 2 минуты. С 2012 года у нас появилась система для криоаблации на основе оксида азота CryoIce (AtriCure), с этого времени мы используем или исключительно криотермальную энергию или комбинацию биполярной радиочастотной аблации с криотермальной энергией, для нанесения линий аблации в области фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапанов. При использовании изолированной криотермальной энергия, изоляция лёгочных вен и задней стенки левого предсердия производилась единым блоком. Для аблации истмуса левого предсердия, эпикардальное повреждение вокруг коронарного синуса дополнялось эндокардиальным в соответствующей области.

Рисунок 12. Абляция правых лёгочных вен.

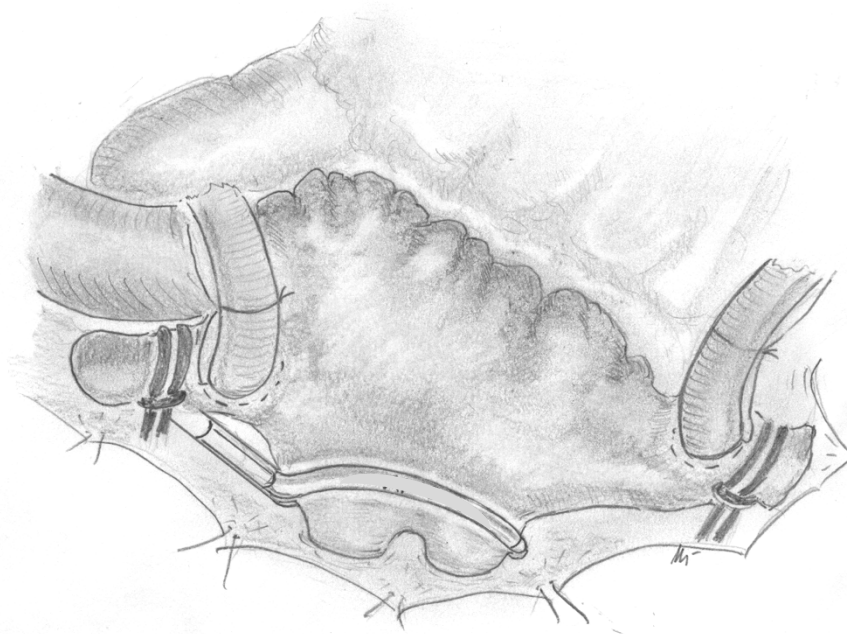


Рисунок 13. Абляция левых лёгочных вен.

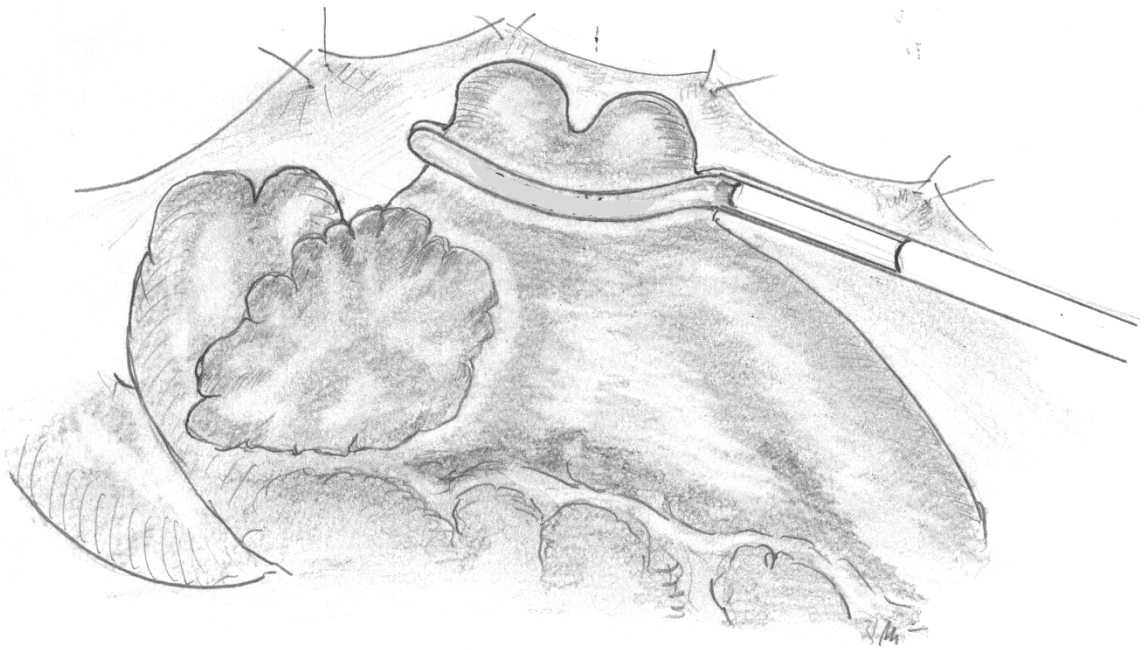


Рисунок 14. Изоляция ушка левого предсердия.

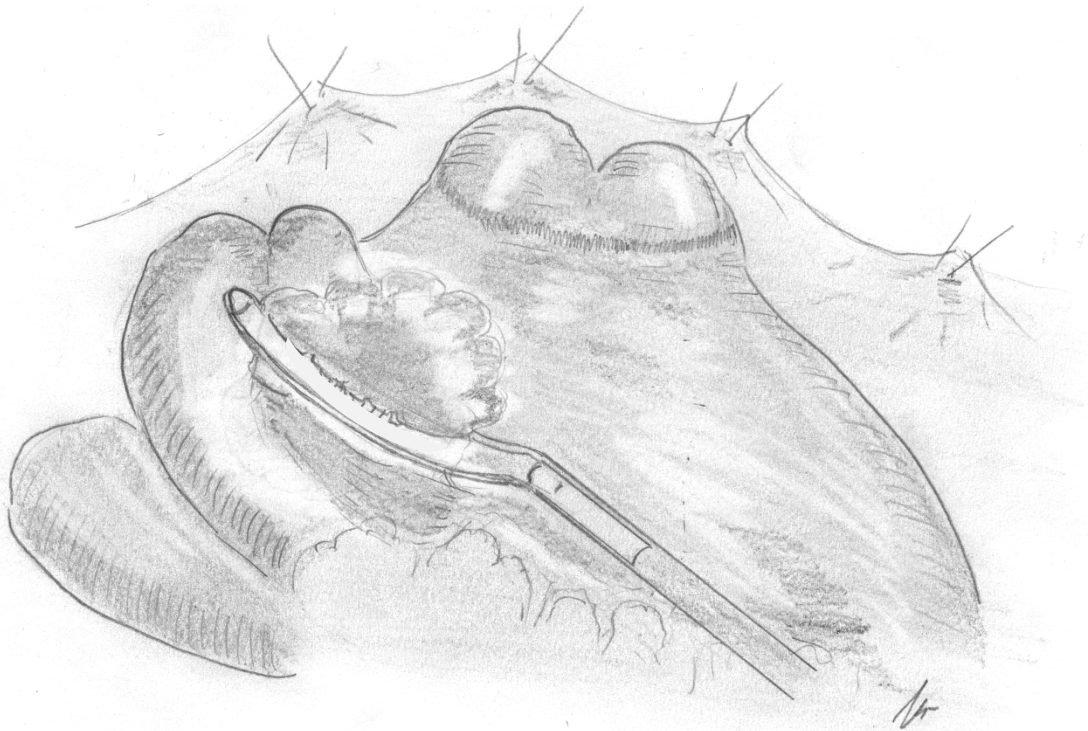


Рисунок 15. Аблационная линия к фиброзному кольцу трикуспидального клапана от верхнего правопредсердного доступа.

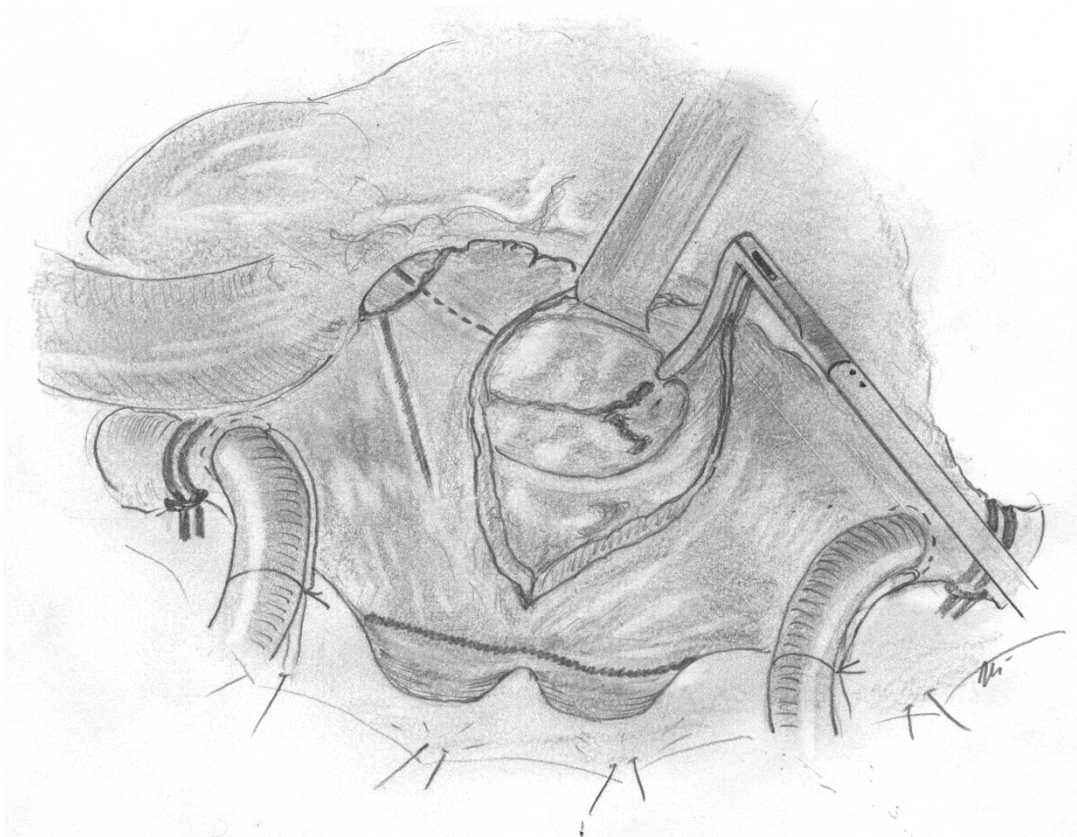


Рисунок 16. Аблационная линия к фиброзному кольцу Трикуспидального клапана от вершины ушка правого предсердия.



Рисунок 17. Абляционная линия к нижней полой вене.

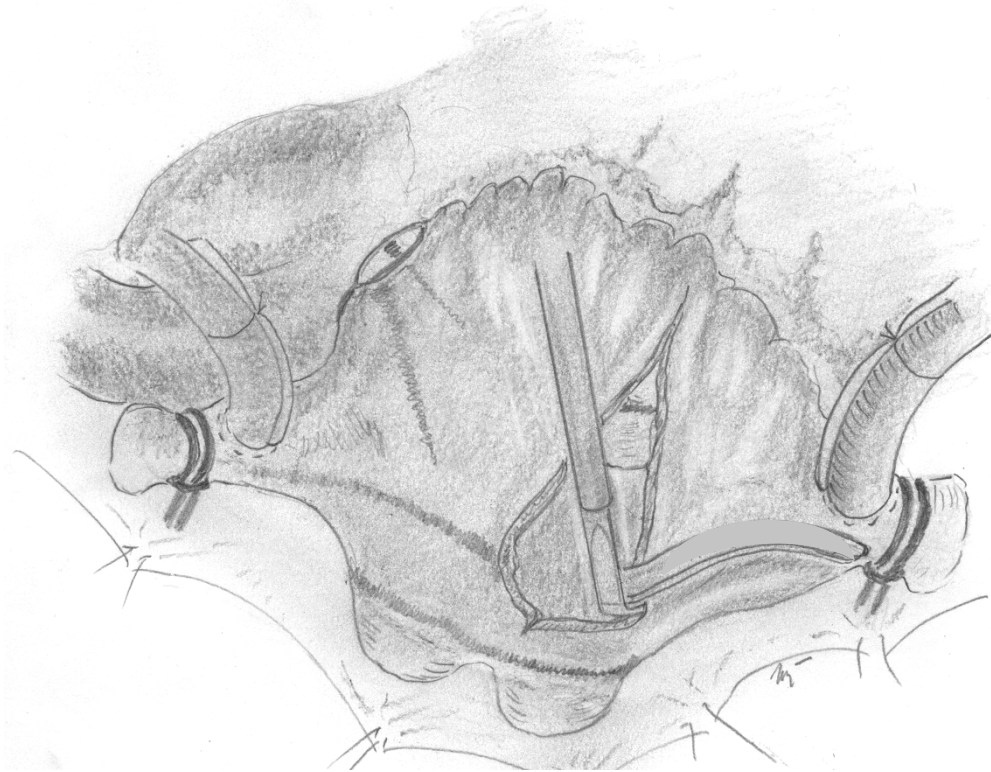


Рисунок 18. Абляционная линия по крыше левого предсердия (roof line).

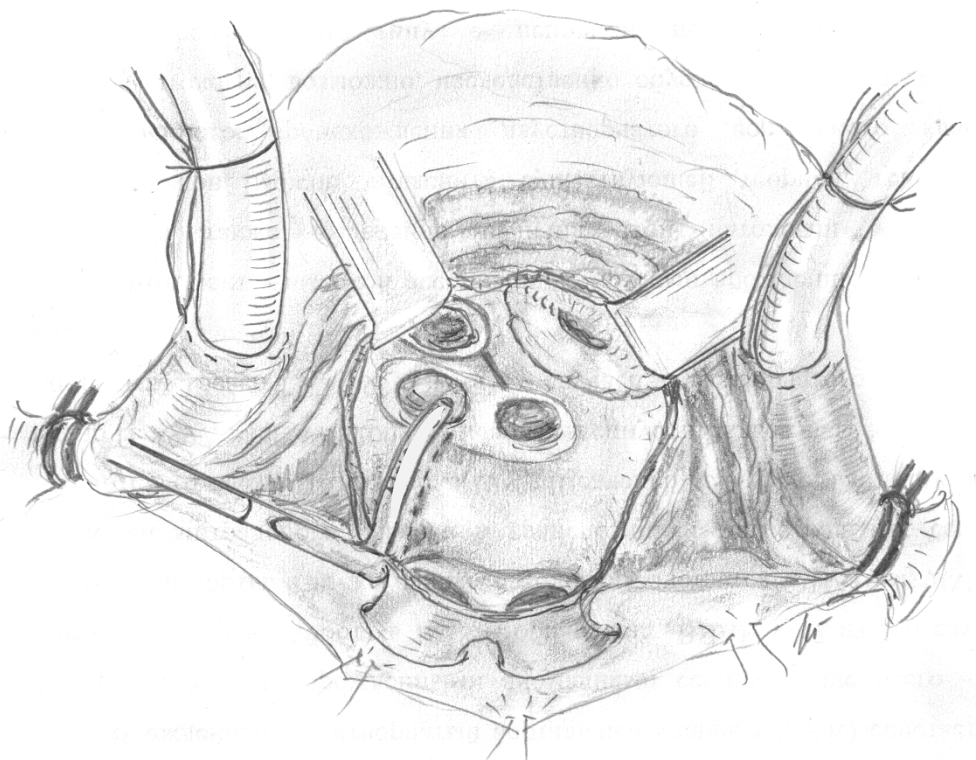


Рисунок 19. Абляционная линия к митральному клапану (mitral line).

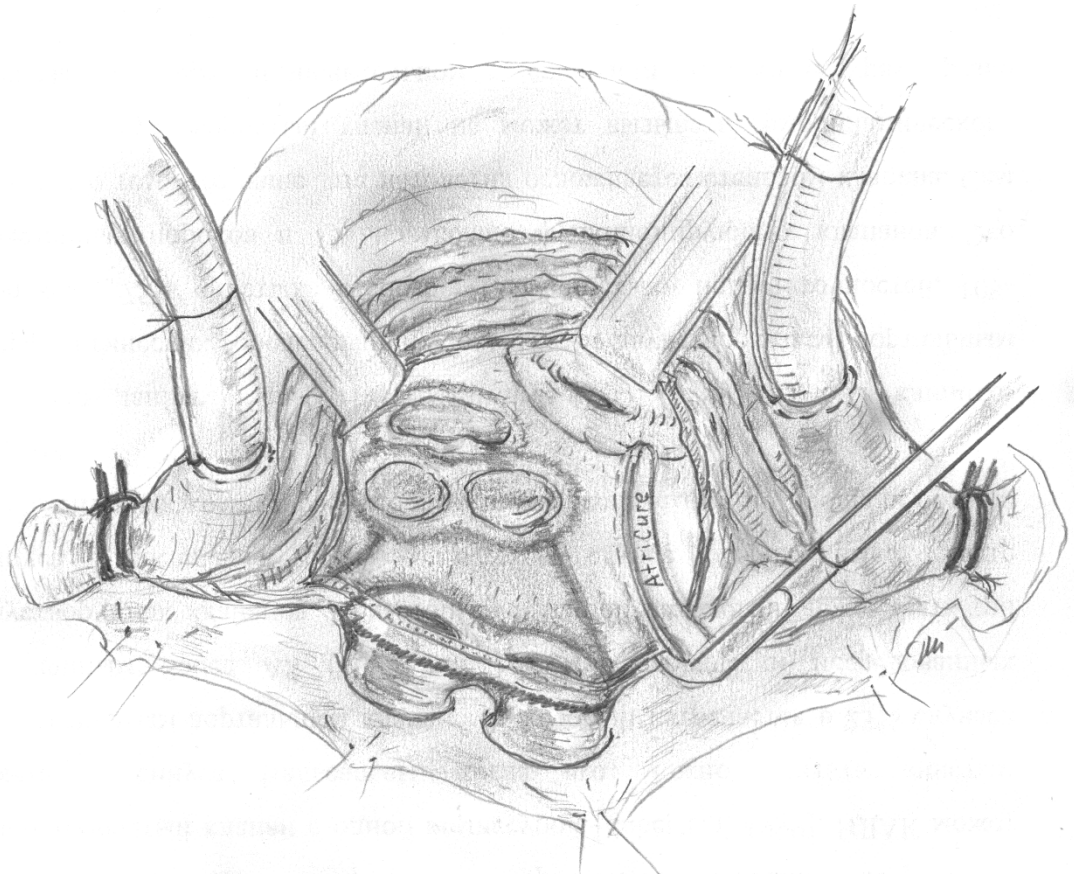
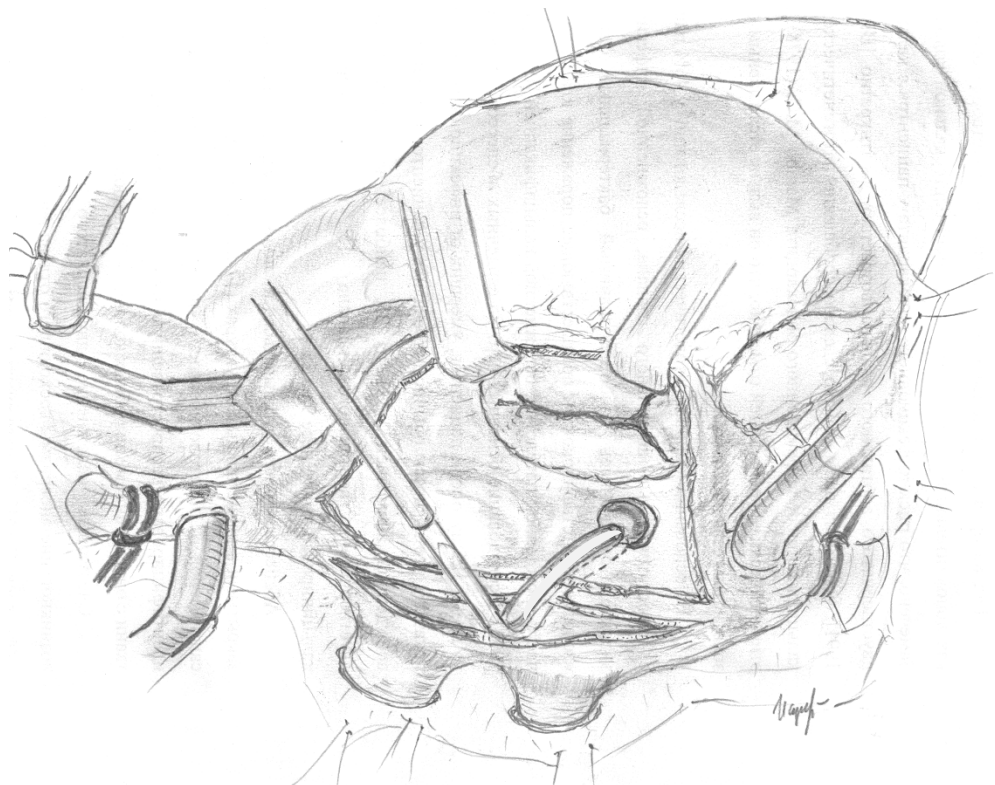


Рисунок 20. Абляционная линия по межпредсердной перегородке к устью коронарного синуса.



3.2 Непосредственные результаты

До проведения propensity score matching

Базовые демографические и эхокардиографические данные и периоперационные данные представлены в ранее приводившейся таблице 2. До propensity score matching среди пациентов ЛП группы было больше женщин и большему количеству пациентов была выполнена криоабляция (35,3% против 13,6%), в то же время в группе с БА большему количеству пациентов было выполнено вмешательство на митральном клапане (29,6% против 21,2%) и радиочастотная абляция (86,4% против 64,7%). Тем временем, до propensity score matching, группы не имели различий по длительности пребывания в стационаре (таблица 3), показателю 30-дневной летальности (2,3% против 0,6%, $p=0,146$), или основным показателям к имплантации кардиостимулятора (дисфункция синусового узла). Частота имплантации кардиостимулятора в раннем послеоперационном периоде была выше в БА группе (16,6% против 6,4%, $p<0.001$).

Таблица 3. Послеоперационные показатели до проведения propensity score matching у пациентов разделённых в соответствии с выбранной схемой фрагментации предсердий (ЛП против БА).

Характеристика	ЛП группа	БА группа	Значение p
Количество пациентов	419	169	
Длительность ПНС	9 (6–11)	10 (6–12)	0.294
ЭКС	27 (6.4)	28 (16.6)	< 0.001
ДСУ	17 (4.0)	16 (9.5)	0.010
ПДАВУ	10 (2.4)	12 (7.1)	0.006
30-дневная летальность	10 (2.4)	1 (0.6)	0.146
Длительность наблюдения, мес.	32.3±31.2	40.7±36.6	0.003

ЛП, левопредсердная; БА, биатриальная; ПНС, послеоперационное нахождение в стационаре; ЭКС, имплантация кардиостимулятора; ДСУ, дисфункция синусового узла; ПДАВУ, полная дисфункция атриовентрикулярного узла.

После проведения propensity score matching

Для уменьшения различия между группами и расчета количества осложнений был выполнен propensity score matching, таким образом было получено 2 группы (ЛП и БА) в каждой по 156 пациентов.

После проведения propensity score matching анализа, БА и ЛП группа значительно отличались по длительности искусственного кровообращения ($102 \pm 68,8$ против $126,6 \pm 83,7$ минут; разница составляет 24,2 минуты; $p=0,006$) и длительности окклюзии аорты ($77,2 \pm 51,6$ против $92,3 \pm 56,4$ мин; разница составляет 15,1 минуты; $p=0,014$). С другой стороны после propensity score matching отличий не было: по оперирующему хирургу, используемому электроду для аблации, конкомитантной процедуре (коронарная хирургия, 12,2% против 12,8%, $p=0,865$; коррекция трикуспидального клапана, 64,1% против 62,2%, $p=0,726$; таблица 3), источнику энергии (только криотермальная энергия, 15,4% против 19,2%, $p=0,371$; во всех случаях, радиочастотная аблация с использованием или без криотермальных аблационных линий), длительность нахождения в стационаре, длительность отдаленного наблюдения, или 30-дневная летальность (1,9% против 0,6%; $p=0,617$) (таблица 5). Тем не менее, значительно более высокая частота имплантации кардиостимулятора была выявлена в БА группе (17,3% против 3,8%; $p<0,001$).

Таблица 4. Базовые демографические характеристики после propensity score matching пациентов сгруппированных в зависимости от выбранной схемы фрагментации предсердий (ЛП и БА).

Характеристика	ЛП группа	БА группа	d	Значение p
Количество пациентов	156	156		
Возраст, лет	$54 \pm 10,0$	$55,3 \pm 10,0$	8,7	0,441
Мужской пол	98(62,8)	94(60,3)	-5,3	0,643

Гипертензия	63(40,4)	60(38,5)	-3,9	0,729
Порок АоК	45(28,8)	48(30,8)	4,2	0,711
Порок МК	143(91,7)	139(89,1)	-8,7	0,444
• стеноз	40(25,6)	44(28,2)	5,8	0,611
• недостаточность	54(34,6)	50(32,1)	-5,4	0,632
• Стеноз и недостаточность	49(31,4)	45(28,9)	-5,6	0,623
Функциональная ТрН	111(71,2)	113(71,8)	1,4	0,901
Поражение коронарного русла	40(25,6)	41(26,3)	1,5	0,898
III или IV класс по NYHA	133(85,4)	136(87,2)	5,6	0,624
Тип ФП				
персистирующая	33(21,2)	34(21,8)	1,6	0,891
Длительно персистирующая	123(78,8)	122(78,2)	-1,6	0,891
Длительность ФП, месяцев	30,7±33,6	28,3±34,6	-6,9	0,541
Размеры ЛП, см	6,7±1,0	6,6±0,9	-0,6	0,597
ФВ, %	58,0±11,5	57,1±10,7	-7,8	0,489
Пластика МК	45(28,8)	42(26,9)	-4,3	0,706
Протезирование МК	98(62,8)	98(62,8)	0,0	1,000
Вмешательство на АоК	34(21,8)	40(25,6)	9,0	0,426
Пластика ТК	100(64,1)	97(62,2)	-4,0	0,726
КШ	19(12,2)	20(12,8)	1,9	0,865
Тип аблации ФП				
• криоаблация	24(15,4)	30(19,2)	10,1	0,371
• биполярная РЧА	134(85,2)	133(85,3)	-1,8	0,756
Тип электрода для РЧА				
• «Орошаемый»	22(14,1)	17(10,9)	-9,7	0,394
• «Сухой»	112(71,8)	116(74,4)	5,8	0,611
Хирурги				
• Хирург 1	34(21,8)	32(20,5)	-3,1	0,782
• Хирург 2	64(41,0)	67(43,0)	3,9	0,732
• Хирург 3	32(20,5)	33(21,1)	1,6	0,890
• Хирург 4	26(16,7)	24(15,4)	-3,5	0,759

Данные представлены в виде значения ± стандартное отклонение или n (%). ЛП, левопредсердная; БА, биатриальная; d, стандартное отклонение; АоК, аортальный клапан; МК, митральный клапан; ТрН, трикуспидальная недостаточность; ФП,

фибрилляция предсердий; ФВ, фракция выброса; АоК, аортальный клапан; ТК, трикуспидальный клапан; КШ, коронарное шунтирование; РЧА, Радиочастотная абляция.

Таблица 5. Послеоперационные показатели после propensity score matching у пациентов разделённых в соответствии с выбранной схемой фрагментации предсердий (ЛП против БА).

Характеристика	ЛП группа	БА группа	Значение p
Количество пациентов	156	156	
Длительность ПНС	9(6-12)	9(6-11)	0,812
ЭКС	6(3,8)	27(17,3)	<0,001
ДСУ	1(0,6)	16(10,3)	<0,001
ПДАВУ	5(3,2)	11(7,0)	0,211
30-дневная летальность	3(1,9)	1(0,6)	0,617
Длительность наблюдения, мес.	37,3±34,1	37,1±34,2	0,520

ЛП, левопредсердная; БА, биатриальная; ПНС, послеоперационное нахождение в стационаре; ЭКС, имплантация кардиостимулятора; ДСУ, дисфункция синусового узла; ПАВД, полная дисфункция атриовентрикулярного узла.

Показания к имплантации постоянного кардиостимулятора включали симптоматический синдром слабости синусового узла (узловой ритм с ЧСС менее 60 ударов в минуту или устойчивый синусовый ритм с отсутствием адекватной адаптации ЧСС на физическую нагрузку) и серьёзные нарушения предсердно-желудочковой проводимости (подробно указаны в приложенных данных). В группе пациентов с БА аблацией основным показанием к имплантации ЭКС была дисфункция синусового узла (0,6% против 10,3% для ЛА и БА групп соответственно, ретроспективно; $p < 0,001$), не смотря на это между группами не было выявлено значимых различий по частоте развития полной АВ блокады (3,2% против 7,0%, ретроспективно; $p = 0,211$). Средний срок имплантации кардиостимулятора был 10-14 дней после процедуры. Одно и многовариантный анализ методом логистической регрессии показал, что БА абляция (OR=5,75, 95% ДИ = 2,16-15,29, $p < 0,001$) и длительность ФП (OR=1,01, 95% ДИ = 1,00-1,02 $p = 0,039$) влияли на частоту имплантации постоянного ЭКС (таблица 6).

В связи с выявленным фактором исходной длительности ФП влияющим на потребность в ЭКС с целью выявления конкретных показателей этого критерия - мы провели ROC- анализ. По данным ROC- анализа мы не смогли определить точную цифру исходной длительности ФП влияющей на потребность в ЭКС, так как не получили точки отсечения на кривой (график 1). По данным таблицы (расположена под графиком) площадь под кривой менее 0,8.

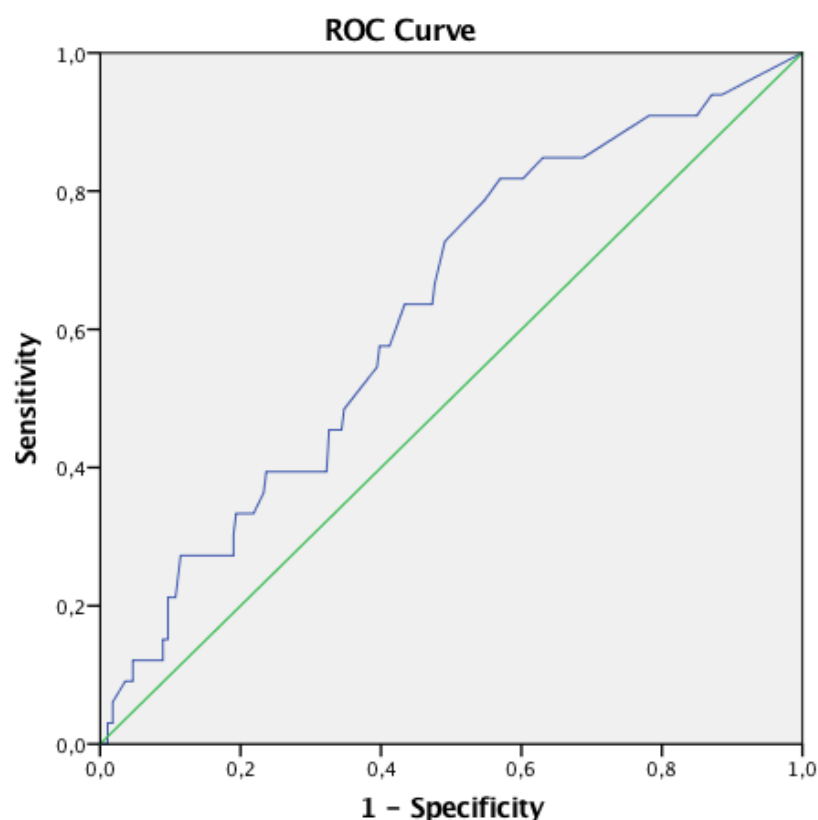
Таблица 6. Логистическая регрессионная модель для оценки рисков имплантации ЭКС.

Фактор риска	Одновариантная модель		Многовариантная модель $\chi^2=18,95$; $p<0,001$	
	OR(95%ДИ)	значение p	OR(95%ДИ)	значение p
БА схема фрагментации	5,23(2,09-13,07)	<0,001	5,75(2,16-15,29)	<0,001
Возраст	1,03(0,99-1,08)	0,088	1,03(0,98-1,07)	0,228
Мужской пол	0,95(0,46-2,00)	0,907	-	-
Гипертензия	1,15(0,55-2,39)	0,709	-	-
ПКА	0.75 (0.31–1.79)	0.512	-	-
Порок АоК	0.60 (0.25–1.46)	0.258	-	-
МН	1.00 (0.46–2.15)	1.000	-	-
МС	1.41 (0.65–3.05)	0.382	-	-
ТрН	1.54 (0.65–3.70)	0.328	-	-
НУНА III или IV ФК	0.69 (0.26–1.77)	0.440	-	-
Длительно персист-я ФП	1.26 (0.50–3.19)	0.627	1.23 (0.45–3.33)	0.690
Длительность ФП	1.01 (1.00–1.02)	0.050	1.01 (1.00–1.02)	0.039
Размеры ЛП	0.93 (0.63–1.37)	0.713	0.99 (0.64–1.54)	0.963
ФВ	0.97 (0.94–0.99)	0.035	0.97 (0.93–1.00)	0.059
Криоабляция	1.62 (0.69–3.82)	0.269	2.06 (0.66–6.41)	0.212
Разделение по хирургам	1.02 (0.88–1.18)	0.785	1.03 (0.88–1.21)	0.719
Биполярная РЧА	1.25 (0.42 – 3.74)	0.684	3.63 (0.82–16.05)	0.089

Биполяр Medtronic	0.20 (0.26–1.49)	0.116	0.07 (0.01 – 1.72)	0.226
Биполяр AtriCure	1.43 (0.66–3.12)	0.368	0.27 (0.07–1.03)	0.055

OR, отношение шансов; 95%ДИ, 95% доверительный интервал; БА, биатриальная; ЛП, левое предсердие; ПКА, поражение коронарных артерий; АоК, аортальный клапан; МН, митральная недостаточность; МС, митральный стеноз; ТрН, трикуспидальная недостаточность; ФК, функциональный класс; ФП, фибрилляция предсердий; ФВ, фракция выброса левого желудочка; РЧА, радиочастотная абляция.

График 1. График кривой ROC – анализа потребности в имплантации ЭКС после операции в зависимости от исходной длительности ФП. Area- площадь под кривой (менее 0,8).

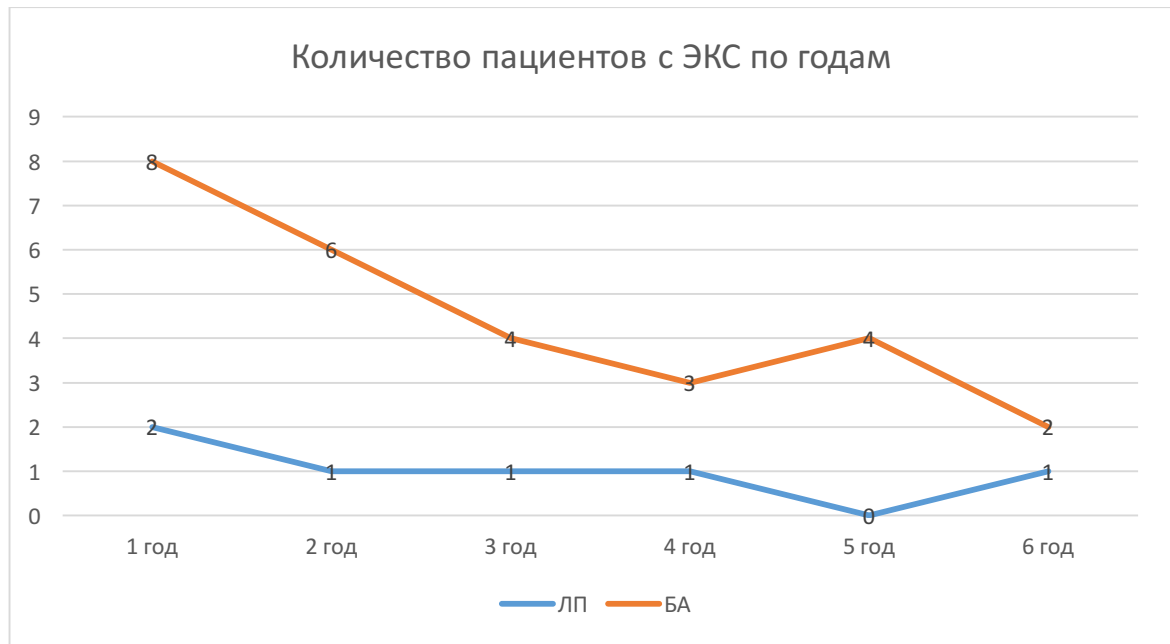


Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): AF_dur				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,627	,049	,017	,531	,724

По результатам исследования нами выявлена закономерность снижения частоты дисфункции синусового узла по мере увеличения количества выполненных операций с применением БА схемы аблации. На момент начала применения БА схемы фрагментации в течение первого года потребность в

ЭКС по поводу дисфункции синусового узла была наиболее высокой. В дальнейшем по мере накопления опыта количество таких пациентов постепенно снижалось.

График 2. Потребность в имплантации ЭКС в зависимости от схемы аблации по годам.



3.3 Отдаленные результаты

Средняя продолжительность отдаленного наблюдения пациентов составила $37,3 \pm 34,1$ и $37,1 \pm 34,2$ месяца в группах ЛА и БА соответственно. Антикоагулянтная терапия была продолжена в послеоперационном периоде по причине имплантации механического протеза клапана, возврата нарушений ритма предсердий или другим показаниям у 107 и 101 пациента в ЛП и БА группах соответственно ($p=0,361$). Не смотря на это 1,5% пациентов (три и два пациента соответственно) продолжили антикоагулянтную терапию по причине неполного закрытия ушка левого предсердия. Пациентам, которым была прекращена антикоагулянтная терапия, была выполнена ЧПЭХО до и после отмены. Не было обнаружено новых фистул через линию шва. Во всех случаях диаметр культи ЛП был менее 5 мм. В течении всего периода наблюдения, геморрагические осложнения были зарегистрированы у 8 (5,1%) и 11 (7,1%) пациентов из ЛП и БА групп соответственно ($p=0,646$).

После propensity score matching групп отсутствовало какое-либо различие по общей 5-летней выживаемости (График 3; $93,5 \pm 2,2\%$ с 95% ДИ= $87,3-96,7\%$ против $92,8 \pm 2,9\%$ с 95% ДИ= $84,5-96,8\%$; лог-ранк тест, $p=0,998$), 5-летней выживаемости по свободе от смерти ассоциированной с сердечными осложнениями (График 4; $95,1 \pm 2,0\%$ с 95% ДИ= $89,3-97,8\%$ против $98,4 \pm 1,1\%$ с 95% ДИ= $93,9-99,6\%$; лог-ранк тест $p=0,101$) или 5-летней свободе от тромбоэмболических осложнений (График 7; $97,1 \pm 2,8\%$ с 95% ДИ= $81,4-99,6\%$ против $96,2 \pm 2,7\%$ с 95% ДИ= $85,2-99,1\%$; лог-ранк тест $p=0,309$). В ЛП группе свобода от возврата предсердных нарушений ритма среди пациентов не принимавших антиаритмическую медикаментозную терапию (график 5) составила $97,5 \pm 1,4\%$ (95% ДИ= $92,4-99,2\%$), $91,8 \pm 2,9\%$ (95% ДИ= $84,1-95,9\%$) и $85,3 \pm 4,5\%$ (95% ДИ= $73,7-92,0\%$) в течение одного, 3-х и 5-ти летнего отдаленного периода соответственно. В БА группе эти показатели составили $98,2 \pm 1,2\%$ (95% ДИ= $93,2-99,6\%$), $93,6 \pm 2,6\%$ (95% ДИ= $86,2-97,1\%$) и $91,9 \pm 3,1\%$ (95% ДИ= $83,2-96,1\%$) соответственно.

Дополнительно проведен mixed effect model анализа относительно свободы от возврата ФП (ВФП) в различные временные точки, и были отображены в виде отдельных столбцов по видам выбранных схем фрагментации предсердий для каждого периода наблюдения (графике 4). В течение первых 5 лет наблюдения между группами не имелось отличия по частоте возврата предсердных тахикардий, различия появились только на 6 год наблюдения ($p=0,023$ для 6 года наблюдения), для mixed effect model $OR=2,15$ ($1,09-6,82$; $p=0,018$). Межгрупповое различие по свободе от возврата предсердных тахикардий имели статистически достоверное отличие (лог-ранк тест $p=0,049$), пациенты в группе с БА фрагментацией имели меньшую частоту ВФП. Анализ регрессии пропорциональных рисков Кокса (таблица 7) подтвердил, что невыполнение дополнительных линий аблации в правом предсердии было ассоциировано с первичной конечной точкой исследования ($OR = 3,26$; 95% ДИ=1,33-7,99).

На конечном сроке отдаленного наблюдения 18 пациентов ЛП группы и 8 пациентов БА группы имели поздний ВФП. Не смотря на это, у 3 пациентов из группы ЛП аблации наблюдалось типичное трепетание предсердий, которое было успешно восстановлено в синусовый ритм с применением катетерной аблации. Типичного трепетания предсердий не было зарегистрировано в группе БА аблации. Атипичное трепетание предсердий наблюдалось у трёх и четырех пациентов в группе ЛП и БА, соответственно. Не смотря на то, что у 2 пациентов из каждой группы имелась неэффективная линия аблации в области крыши ЛП (использовалась только криотермальная энергия), получилось успешно восстановить правильный ритм с использованием катетерной аблации. Трое пациентов (один из ЛП и два из БА группы) имели неполную линию аблации к митральному клапану; не смотря на это у 1 из них удалось восстановить правильный ритм, у 2-х остальных не отмечено восстановления синусового ритма. Оставшиеся 12 пациентов из ЛП группы и 4 пациента из БА группы сохранили длительно персистирующую ФП в отдаленном периоде. Анализ записи данных ЭКС показал, что у всех 16

пациентов с полной АВ-блокадой имелась полная зависимость от кардиостимулятора в течение всего периода отдаленного наблюдения, тем не менее у 4 (из БА группы) из 17 пациентов, которым были имплантированы ЭКС по причине СССУ, к моменту выписки из стационара произошло восстановление синусового ритма.

График 3. Кривая общей выживаемости среди пациентов после проведения propensity score matching по группам в соответствии с выбранной схемой фрагментации (ЛП против БА). ЛП, левопредсердная; БА, биатриальная.

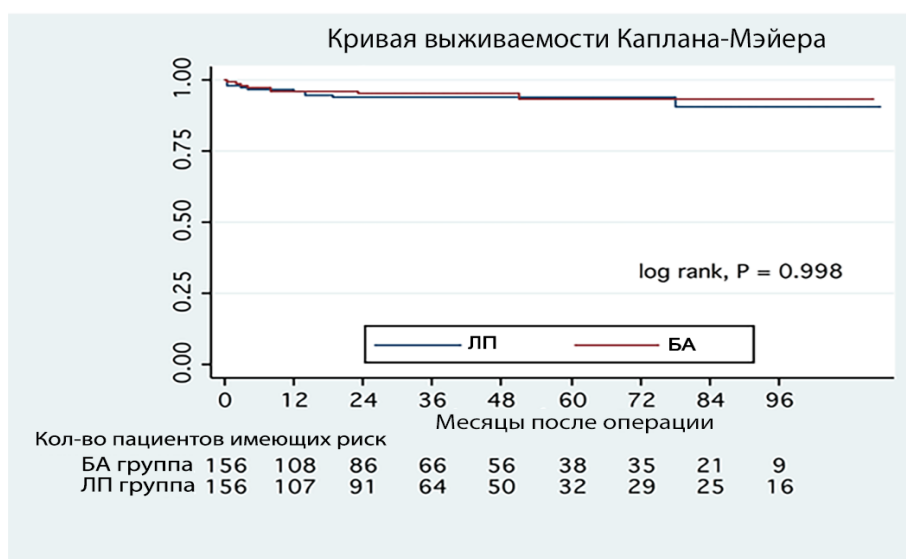


График 4. Кривая выживаемости по кардиальным причинам среди пациентов после проведения propensity score matching по группам в соответствии с выбранной схемой фрагментации (ЛП против БА). ЛП, левопредсердная; БА, биатриальная также.

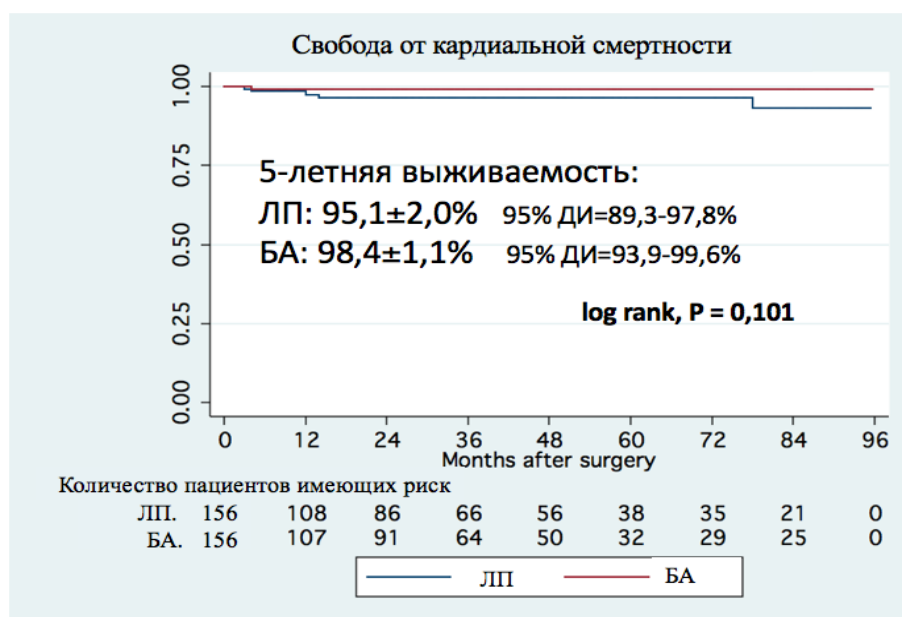


График 5. Кривая свободы от возврата предсердных нарушений ритма среди пациентов после проведения propensity score matching по группам в соответствии с выбранной схемой фрагментации (ЛП против БА). Возврат включал фибрилляцию предсердий, трепетание или тахикардию. ЛП, левопредсердная; БА, биатриальная.

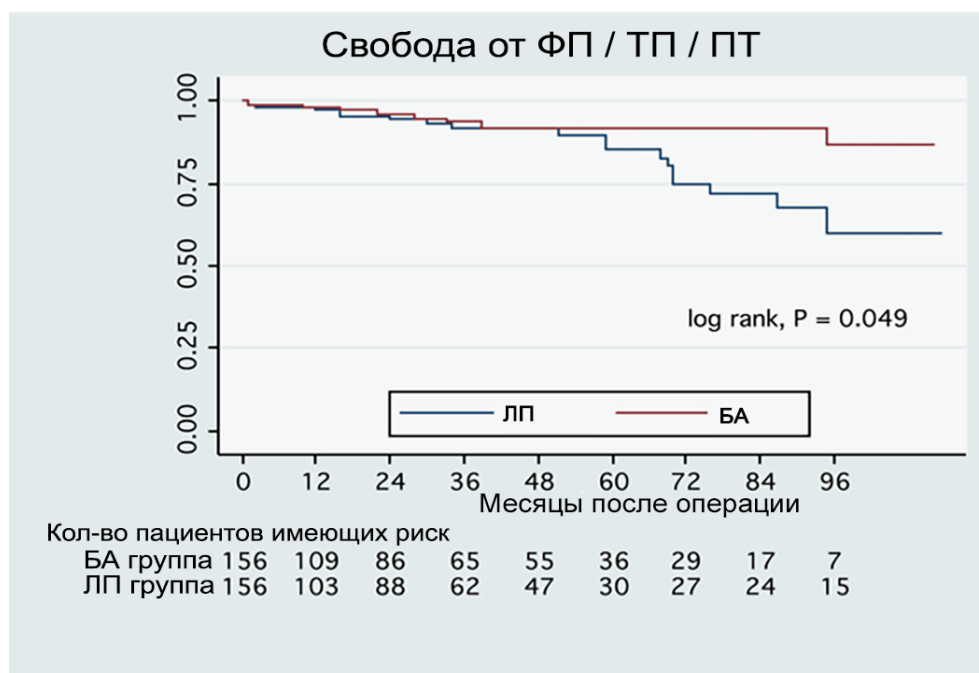


График 6. Свобода от возврата предсердных нарушений ритма в отдаленном периоде наблюдения среди пациентов в процентном соотношении в соответствии с выбранной схемой фрагментации (ЛП против БА).

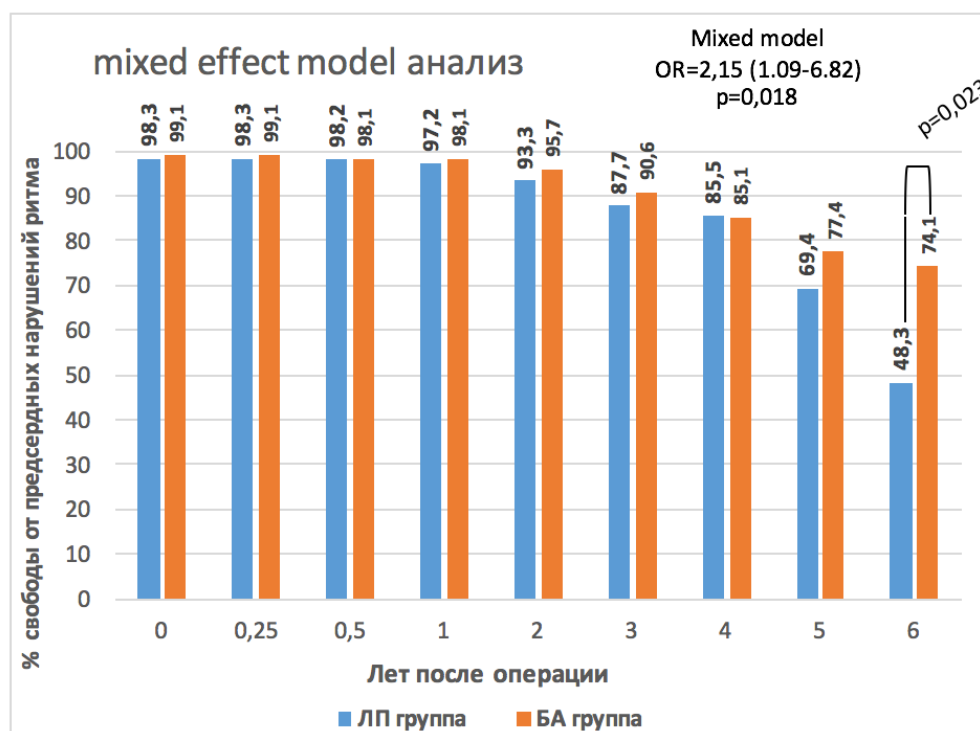
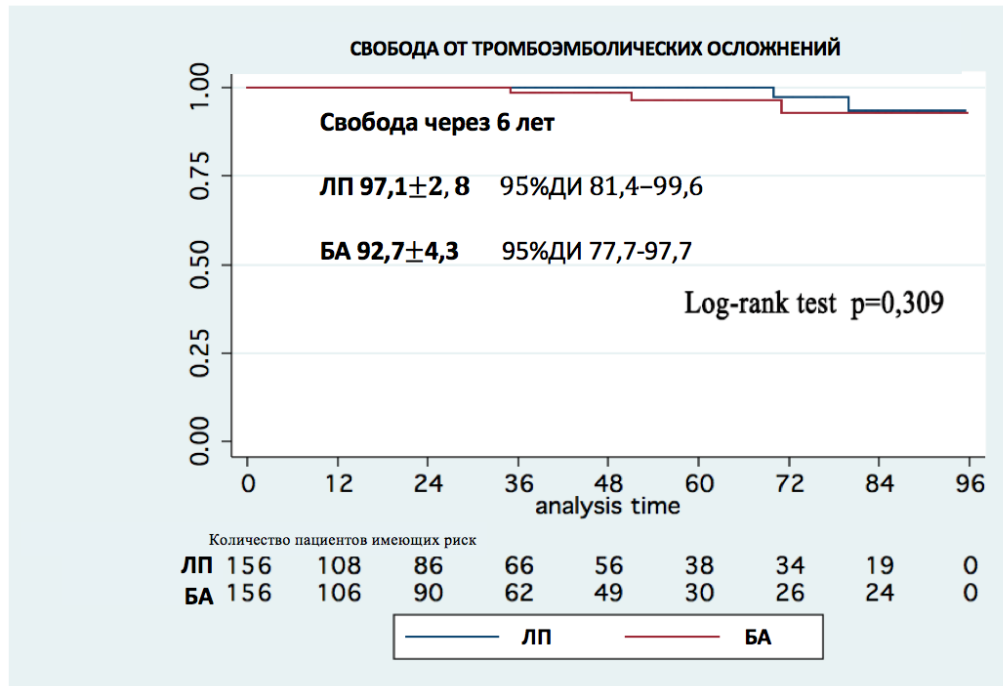


График 7. Свобода от тромбоэмболических осложнений.**Таблица 7.** Модель пропорциональных рисков Кокса по возврату фибрилляции предсердий, трепетания предсердий или тахикардии после propensity score matching.

Фактор риска	Одновариантная модель		Многовариантная модель $\chi^2=29.0$; $p=0.010$	
	HR(95%ДИ)	значение p	HR(95%ДИ)	значение p
ЛП схема фрагментации	3.12 (1.35–7.19)	0.008	3.26 (1.33–7.99)	0.010
Возраст	1.00 (0.96–1.05)	0.785	-	-
Мужской пол	2.27 (0.98–5.24)	0.056	2.07 (0.84–5.11)	0.116
Гипертензия	2.90 (1.31–6.40)	0.007	1.96 (0.83–4.63)	0.124
ПКА	1.35 (0.56–3.27)	0.501	-	-
Порок АоК	0.77 (0.33–1.85)	0.560	-	-
МН	1.21 (0.52–2.83)	0.657	-	-
МС	0.72 (0.30–1.75)	0.463	-	-
ТрН	0.60 (0.24–1.49)	0.288	-	-
НУНА III или IV ФК	1.77 (0.42–7.50)	0.438	-	-

Персист-я ФП	2.38 (0.96–5.89)	0.062	2.04 (0.75–5.55)	0.162
Длительность ФП, мес	1.00 (0.99–1.01)	0.513	1.00 (0.99–1.01)	0.655
Размеры ЛП	1.34 (0.92–1.95)	0.130	1.31 (0.89–1.93)	0.172
ФВ	1.00 (0.97–1.04)	0.909	-	-
Криоабляция	3.32 (1.01–10.92)	0.047	3.64 (0.70– 18.85)	0.124
Биполярная РЧА	0.32 (0.12–0.87)	0.025	0.81 (0.16–4.11)	0.805
Биполяр Medtronic	0.56 (0.17–1.93)	0.332	0.38 (0.07–2.04)	0.260
Биполяр AtriCure	1.18 (0.49–2.80)	0.703	0.60 (0.15–2.37)	0.469
Разделение по хирургам	1.08 (0.93–1.26)	0.301	1.06 (0.90–1.25)	0.479

HR, коэффициент рисков; 95%ДИ, 95% доверительный интервал; ЛП левое предсердие; ПКА, поражение коронарных артерий; АоК, аортальный клапан; МН, митральная недостаточность; МС, митральный стеноз; ТрН, трикуспидальная недостаточность; ФК, функциональный класс; ФП, фибрилляция предсердий; ФВ, фракция выброса левого желудочка; РЧА, радиочастотная абляция.

Обсуждение результатов исследования

Ключевым результатом нашего исследования явился факт, что биатриальная схема аблации позволяет достичь более высокой свободы от возврата предсердных тахикардий (ФП, ТП, ПТ) при одномоментной хирургической коррекции пороков митрального клапана в отдаленном послеоперационном периоде, но в то же время, дополнительные линии аблации в области правого предсердия связаны с большей частотой развития необратимой дисфункции синусового узла в раннем послеоперационном периоде, что отразилось в значительно большей частоте имплантации постоянного ЭКС.

Возврат предсердной аритмии

В актуальных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов Европы [91] указано, что БА схема фрагментации предсердий может быть более эффективной, чем ЛП схема у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП. Отдельные исследования включающие псевдорандомизированные группы, рандомизированные исследования, а также метаанализ ориентированы на получение данных подтверждающих данные рекомендации.

В недавнем исследовании включающем анализ с применением propensity score matching БА и ЛП процедуры (n=93 в каждой группе), Ad с соавторами [15] получил сопоставимый результат при 2-х летней свободе от возврата ФП (75% против 86%, $p=0,13$), так же как по свободе от тромбоэмболическим осложнениям (инсульт и транзиторная ишемическая атака), что может быть обусловлено ограниченной выборкой малого размера и малой вероятностью событий в данной группе. Наше исследование выявило достоверные преимущества между группами по свободе от возврата ФП на

протяжении 5 летнего наблюдения (85% против 92%, $p=0.049$). Отличие наших результатов от наблюдений полученных Ad с соавторами [15], вероятно, связаны с разницей в изучаемой группе пациентов и клинической картиной. В частности нами были включены в исследование относительно более молодые пациенты в изучаемой популяции и в целом меньшее количество мужчин; более того это были отличия в длительности ФП и преобладании различных типов ФП, так же как и вид использованной конкомитантной процедуры. Ad и соавторы сделали вывод, что выбор в пользу ЛП аблации представляется разумным только у пациентов с более коротким периодом дооперационной ФП и с более меньшим размером ЛП (т.е., пациенты без факторов риска возврата ФП в отделенном периоде), что совпадает с результатами наших наблюдений. Тем не менее полученные нами результаты показали, что БА процедура предпочтительнее у пациентов с традиционными предикторами рецидива ФП.

При анализе подгрупп пациентов с ЛП и БА схемой фрагментации предсердий (86 в каждой группе), Soni и соавторы [133] не выявили каких-либо отличий в течение 1 года наблюдения по возврату ФП (76,1% против 80,0%). В то время как Soni с соавторами включали различные схемы нанесения разрезов в каждой подгруппой (например лёгочные вены, митральный клапан, и ушко ЛП), мы использовали стандартизированный протокол (описанный ранее) для каждой схемы фрагментации у всех зарегистрированных пациентов. Более того, Soni и соавторы не выполняли тщательного анализа ритма с Использованием Холтеровского мониторирования или непрерывного мониторинга. Мы убеждены, что адекватный отдаленный и соответствующий мониторинг является ключом для раскрытия потенциальных различий и предупреждения завышения показателей успеха.

Churyla и соавторы [41] доложили о результатах исследования 147 пар пациентов полученных методом propensity score matching, которым были выполнены ЛП и БА при лечении различных типов ФП при выполнении

коррекции митрального порока. В отличие от нашего исследования они не обнаружили значительных различий между ЛП и БА по свободе от ФП (69% против 79%, $p=0,09$) в отдаленном периоде. Тем не менее, Churyla и соавторы включали в исследование пациентов с пароксизмальной формой ФП ($>40\%$ в каждой группе), которые в большей степени способствовали получению в обеих выборках хороших и сопоставимых результатов в трехлетнем периоде наблюдения. Авторы предполагают что БА процедура может быть полезна у пациентов высокой группы риска, но не находят различий между группами при выполнении анализе подгрупп включающих только пациентов с длительно персистирующей ФП (66% против 71%, $p=0,51$), что может быть объяснено недостаточным размером выборки и маленькой частотой событий (нами были проанализировано в каждой группе 58 и 53 пациентов, соответственно).

В проспективном рандомизированном исследовании проведенном Wang с коллегами [146] включавшем пациентов с перманентной ФП (ЛП, $n=149$; БА, $n=150$) и также показавшем преимущества одной техники над другой; в частности на момент окончания периода отдаленного наблюдения, синусовый ритм сохранялся в 85,2% и 84,1% случаев, соответственно ($p=0,87$).

Мета-анализ проведенный Phan с соавторами [122] показал более высокую частоту сохранения синусового ритма для пациентов с БА аблацией на протяжении 6 месяцев (64% против 74%, $p=0,03$) и 12 месяцев после процедуры (70% против 77%, $p=0,005$). Однако, отсутствовали какие-либо значимые отличия после 1 года наблюдений (59% против 64%, $p=0,87$). В противоположность этому, мета-анализ проведенный Barret и Ad в 2006 году показал, что БА аблация способствует более высокой частоте свободы от ФП на протяжении 1, 2 и 3 лет после процедуры: $88,9\pm 8,2\%$ против $75,9\pm 8,4\%$ ($p=0,001$), $85,8\pm 5,0\%$ против $74,5\pm 1,9\%$ ($p=0,001$), и $87,1\pm 4,7\%$ против $73,4\pm 0,0\%$ ($p=0,001$), соответственно [27].

Представленное исследование включило пациентов с одинаковым риском по отдаленному возврату ФП (пациенты с пароксизмальной ФП были

исключены из анализа), более того послеоперационная терапия проводилась в соответствии с единым протоколом для пациентов после хирургического лечения ФП. Что очень важно, нами было показано, что в обеих группах ЛП и БА методик имелась низкая 30-дневная послеоперационная летальность, высокая свобода от тромбоэмболических событий, и приемлемую среднесрочную выживаемость и свободу от кардиальной летальности. Ключевой результат нашего исследования заключается в том, что БА хирургическая абляция приводит к более высокой частоте свободы от возврата ФП в отдаленном 5-летнем периоде. Руководства 2017 года (Экспертное заключение по проведению катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий, Общества сердечного ритма (HRS), Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA), Европейского общества нарушений ритма сердца (ECAS), Азиатского общества сердечного ритма (APHRS), Латиноамериканской ассоциации электрофизиологии и кардиостимуляции (SOLAECE). Практическое клиническое руководство по хирургическому лечению фибрилляции предсердий европейского общества торакальных хирургов) [16,26] говорят, что пациентам с сопутствующей патологией (длительная ФП, увеличенные размеры ЛП) должна быть выполнена БА абляция. Другим интересным результатом является то, что в позднем отдаленном периоде возврат ФП происходил более чем через 5 лет после хирургического вмешательства, предполагается, что эффективность изолированной ЛП абляции очень ограничена по времени в данной сложной группе пациентов. Поскольку нами было выявлено, что биатриальная схема фрагментации эффективна в отношении среднесрочных и отдаленных результатов, мы предполагаем, что правопредсердная абляция может играть ключевую роль в снижении риска позднего ВФП, особенно у пациентов с длительно персистирующей ФП.

Потребность в имплантации кардиостимулятора

Систематический обзор базы данных Cochrane и анализ данных полученных из базы данных Общества Торакальных Хирургов [77] показал, что конкомитантная хирургия ФП приводит к высокой частоте имплантации ЭКС (относительный риск, 1,69; 95%ДИ=1,12-2,54; HR=1,26, 95%ДИ=1,07-1,49; соответственно). Однако, в соответствии с опытом Inova Fairfax Hospital [57], частота имплантации ЭКС после выполнения процедуры Лабиринт значительно снизилась в последнее время и в данный момент сравнилась с таковой у пациентов, которым не выполнялась хирургическая абляция.

Churyla и соавторы [41] показали, что отсутствует разница в частоте имплантации ЭКС (12% против 12%, $p=0,57$) у пациентов с дисфункцией атриовентрикулярного узла. Gillinov и соавторы [65] в своих результатах исследования также указывают, что отсутствует какая-либо разница между ЛП и БА подгруппами (10 пациентов, 14,9%; 16 пациентов, 24,2%; $p=0,22$) по частоте имплантации ЭКС. Среди этих пациентов показанием к имплантации ЭКС было полная атриовентрикулярная блокада в 53,9% случаев и дисфункция синусового узла в 34,6% случаев (11,5% неизвестная причина).

Wang с сотрудниками [146] наблюдал, что БА схема была ассоциирована с большей частотой случаев имплантации ЭКС в раннем послеоперационном периоде (6,0% против 9,3%, $p=0,03$). К сожалению данное исследование включало некоторые ограничения, такие как недооценка распространенности ФП, длительности приёма антиаритмических препаратов и проведение дополнительной линии абляции в области правого истмуса у всех пациентов с ЛП схемой абляции.

Аналогично результатам нашего исследования, в работе Soni с соавторами [133] показано, что БА схема фрагментации была ассоциирована с более высокой частотой случаев имплантации ЭКС (7,5% против 16,5%, $p=0,02$) в том числе по причине дисфункции синусового узла (3,7% против 12,1%, $p<0,01$), что не зависимо от других операционных факторов. В

недавнем мета-анализе [122] частота имплантации ЭКС в группе ЛП и БА соотносилась как 5,4% и 7,0%, соответственно ($p=0,008$).

В то время как БА схема фрагментации может улучшить результаты восстановления ритма, ожидаемая польза в виде свободы от возврата ФП может представляться неочевидной, ввиду более высокой частотой имплантации ЭКС по причине дисфункции синусового узла. В нашем исследовании мы не рассматривали вопрос последствий имплантации ЭКС. Ad и соавторы [15] по результатам своего исследования сообщили, что имплантация ЭКС после процедуры «Cox-Maze» не была связана с увеличением частоты случаев ранних или поздних осложнений, или возвратом предсердных нарушений ритма.

Мы считаем что использование изолированной левопредсердной фрагментации может быть оправдано у пациентов с непродолжительным анамнезом фибрилляции предсердий, в случаях, когда риск имплантации ЭКС превышает ожидаемую пользу долгосрочного удержания синусового ритма. В данный момент мы выполняем фрагментацию предсердий по БА схеме у пациентов с длительно персистирующей ФП, трепетание предсердий или при наличии показаний для вмешательства на трикуспидальном клапане. Также следует отметить, что ни одна из наносимых линий аблации в обеих группах не проходила в зоне проводящих путей, поэтому достоверно не влияла на частоту развития нарушений АВ проводимости. Нами выявлена закономерность снижения частоты дисфункции синусового узла по мере увеличения количества выполненных операций с применением БА схемы аблации по мере накопления опыта хирургов и изменения линии аблации к верхней полой вене, а также исключения линии аблации правого предсердия за счет чего практически полностью исключен фактор повреждения синусового узла. (график 2 страница 61).

Ограничения исследования

В представленном исследовании имелось некоторое количество ограничений, которые должны быть озвучены. Во первых, наши результаты ограничены задачами и недостаточной объективностью связанными с ретроспективным дизайном исследования. Исследование имело строгие критерии критерии исключения и включения в исследование. Более того у 20% пациентов не удалось получить данные Холтеровского мониторирования в отдаленном периоде. Также мы использовали 24-часовой вместо постоянного циклического непрерывного или 72-часового Холтеровского мониторинга. На результаты также могут влиять следующие факты: 80% пациентов оперировалось 4-мя хирургами и использовалось 2 типа источников энергии. При использовании propensity score matching мы добивались минимизации эффекта смещения, смещающих факторов и вариативность хирургов. Наконец, отсутствовала возможность в определенные временные точки собирать информацию о ритме для проведения подходящей статистики для повременного анализа.

Результаты нашего анализа говорят о том, что БА абляция должна выполняться у определённой группы пациентов с высоким риском возврата ФП; однако данное утверждение требует дальнейшего подтверждения в проспективном рандомизированном исследовании с адекватным размером выборки.

Выводы

4. Биатриальная схема аблации снижает риск развития предсердных тахикардий (ФП, ТП, ПТ) в 3,2 раза (HR 3.26 (1.33–7.99); $p=0,010$)
Предполагается, что в данной сложной группе пациентов, эффективность изолированной ЛП аблации ограничена по долговечности.
5. Биатриальная аблация сопровождается более высокой частотой развития дисфункции синусового узла (0,6% против 10,3%; $p<0,001$), и сопряжена с большей потребностью в имплантации ЭКС (3,8% против 17,3%; $p<0,001$).
Схема аблации достоверно не влияет на частоту развития нарушений АВ проводимости (ЛП 3,2% против БА 7,0%, $p=0,211$).
6. Биатриальная аблация требует более продолжительного времени ИК и ишемии миокарда, однако без достоверного влияния на 30-дневную летальность (1,9% против 0,6%; $p=0,617$) и отдаленную выживаемость ($97,1\pm 2,8\%$ и $96,2\pm 2,7\%$, соответственно, $p = 0.629$)
7. В отдаленном послеоперационном периоде в обеих группах имела высокая свобода от тромбоэмболических событий ($97,1\pm 2,8\%$ и $96,2\pm 2,7\%$, ЛП и БА соответственно), при отсутствии межгрупповых различий ($p=0,309$).

Рекомендации для практического здравоохранения

- Пациентам с пороками митрального клапана осложнёнными длительно персистирующей формой ФП предпочтительно выполнение биатриальной схемы аблации предсердий
- Целесообразно выполнение правопредсердных линий аблации на параллельном искусственном кровообращении с целью уменьшения длительности ишемии миокарда.
- Использование изолированной левопредсердной фрагментации может быть оправдано у пациентов с непродолжительным анамнезом фибрилляции предсердий, в случаях, когда риск имплантации ЭКС превышает ожидаемую пользу долгосрочного удержания синусового ритма.
- При выполнении БА аблации следует уделить особое внимание правильности нанесения аблационной линии к ВПВ - наносить ниже crista terminalis максимально близко и параллельно межпредсердной борозде (рисунок 21).

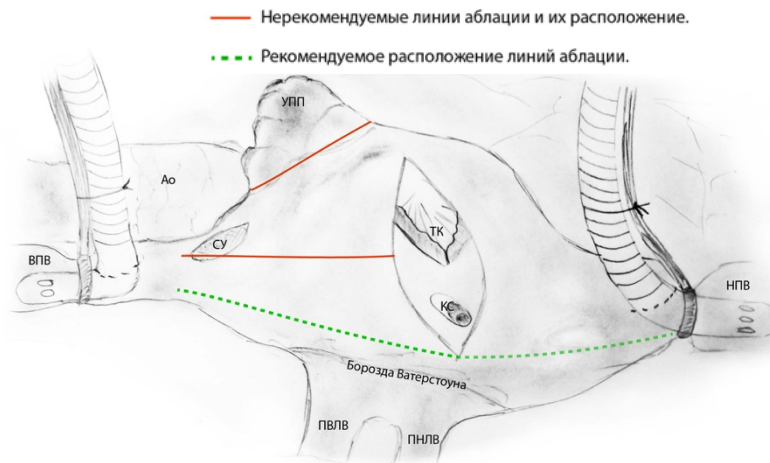


Рисунок 21. Указаны рекомендуемые и не рекомендуемые к выполнению линии аблации правого предсердия в зоне расположения синусового узла, а также указано оптимальное их расположение. ВПВ-верхняя полая вена; НПВ-нижняя полая вена; СУ-вероятное расположение синусового узла; ПВЛВ-правая верхняя легочная вена; ПНЛВ- правая нижняя легочная вена; Ао-аорта. УПП-ушко правого предсердия; ТК-трикуспидальный клапан; КС-коронарный синус.

Список использованной литературы.

Русскоязычные источники

[1] Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Стукалова О.В., Миронова Н.А., Каштанова С.Ю., Терновой С.К., Голицын С.П. Мерцательная аритмия как следствие и причина структурных изменений предсердий. // Кардиология, 11, год 2014; страницы: 57-64

[2] Аракелян М.С., Потешкина Н.Г., Могутова П.А. Современный взгляд на проблему фибрилляции предсердий и ее рецидивирования. Клиницист № 3, 2011; 10-18.

[3] Бокарев И.Н., Беспалова А.В.. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией). //Клиническая медицина, № 10; год 2013; страницы: 61-66.

[4] Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д.. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы. //Анналы аритмологии Т. 11, № 1; Год 2014; страницы: 4-14.

[5] Буланова Н. А., Стажадзе Л.Л., Алексеева Л. А., Дубровина Е.В., Дорофеева Е.В. Распространенность фибрилляции предсердий у больных, наблюдаемых в условиях поликлиники.//Кардиология. Год 2011; Т. 51; №12; страницы. 29-35.

[6] Григориади Н.Е., Василец Л.М., Туев А.В., Косарева П.В., Латышева С.Э., Гордийчук Р.Н. , Щербенев В.М. Особенности мофрометрических показателей и иммуногистохимических параметров фиброза и воспаления в ушках предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий различной этиологии.// Журнал: современные проблемы науки и образования. Год 2014; Номер 3; Страница 459.

[7] Громыко Т.Ю., Сайганов С.А. Ремоделирование левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий при различных методах восстановления синусового ритма.//Вестник Северо-Западного

государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Том: 9; Номер: 2; Год: 2017; Страницы: 51-59.

[8] Драпкина О.М., Драпкина Ю.С.. Фиброз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Реалии и перспективы. //Артериальная гипертензия. Том 18, № 5; год 2012; страницы: 449-458.

[9] Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на процессы ремоделирования миокарда и риск фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. //Клиницист No3–4'2012; 73-79.

[10] Затонская Е. В., Матюшин Г. В., Гоголашвили Н. Г. Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца.//Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(3); 403-408.

[11] Сапельников О. В., Латыпов Р. С., Гришин И. Р., Партигулова А. С., Акчури Р. С.. Фибрилляция предсердий. Инвазивное лечение или фармакотерапия? //Журнал: Доктор.ру №2 (70) — 2012 год; 5-10.

[12] Сухачева Т.В., Васковский В.А., Ревшвили А.Ш., Серов Р.А. Морфологические особенности миокарда ушек предсердий у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий. //Архив патологии. Том: 79; Номер: 4; Год: 2017; Страницы: 3-12.

[13] Суханов С.Г., Арутюнян В.Б., Чрагян В.А., Панин Д.В. Среднесрочные результаты 100 операций "лабиринт-3" при патологии митрального клапана. //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. Том: 16; Номер: 6; Год: 2015; Страницы: 34-40.

[14] Татарский Б.А, Серебряков Н. В., Татарский Р. Б. Использование прямого блокатора ренина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики рецидивирования фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии. //Сердце: журнал для практикующих врачей. Том: 9 Номер: 6 Год: 2010 Страницы: 360-365.

Иностранные источники

- [15] Ad N, Holmes SD, Lamont D, Shuman DJ. Left-sided surgical ablation for patients with atrial fibrillation who are undergoing concomitant cardiac surgical procedures.// The Annals of Thoracic Surgery. - 2017; 103:58–65.
- [16] Ad N, Damiano RJ, Badhwar V, Calkins H, La Meir M, Nitta T et al. Expert consensus guidelines: examining surgical ablation for atrial fibrillation.//The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2017;153:1330–54.
- [17] Abdurrahim Çolak, MD; Ugur Kaya, MD; Munacettin Ceviz, MD; Necip Becit, MD; Hikmet Kocak, MD. The Mid-Term Results of Patients who Underwent Radiofrequency Atrial Fibrillation Ablation Together with Mitral Valve Surgery. Braz J Cardiovasc Surg 2016;31(4):304-308.
- [18] Abed HS1, Wittert GA. Obesity and atrial fibrillation. Obes Rev. 2013 Nov;14(11):929-38. doi: 10.1111/obr.12056.
- [19] Accord RE, van Suylen RJ, van Brakel TJ, Maessen JG. Post-mortem histologic evaluation of microwave lesions after epicardial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. // The Annals of Thoracic Surgery. - 2005; 80: 881–887.
- [20] Albage A., Peterffy M., and Kallner G., Learning what works in surgical cryoablation of atrial fibrillation: results of different application techniques and benefits of prospective follow-up. // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. - vol. 13, no. 5, pp. 480–484, 2011.
- [21] Ali Gharaviri Sander Verheule Jens Eckstein Mark Potse Pawel Kuklik Nico H.L. Kuijpers Ulrich Schotten. How disruption of endo-epicardial electrical connections enhances endo-epicardial conduction during atrial fibrillation.//EP Europace, Volume 19, Issue 2, 1 February 2017, Pages 308–318, <https://doi.org/10.1093/europace/euv445>.
- [22] Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The «leading circle» concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle.//Circulation Research 1977; 41(1):9-18.
- [23] Aman Chugh, MD. When and how to target atrial fibrillation sources outside the pulmonary veins: A practical approach.//Heart Rhythm. December 2017; Volume 14, Issue 12, Pages 1890–1895.

[24] Ashraf Mostafa, Mohamed A. EL-Haddad, Maithili Shenoy, Tushar Tuliani. Atrial fibrillation post cardiac bypass surgery.//Avicenna Journal of Medicine, Jul-Sep 2012; Vol 2; Issue 3.

[25] Badhwar V, Rankin JS, Ad N, Grau-Sepulveda M, Damiano RJ, Gillinov M et al. Surgical ablation of atrial fibrillation in the United States: trends and propensity matched outcomes.//The Annals of Thoracic Surgery 2017;104:493–500.

[26] Badhwar V, Rankin S, Damiano RJ, Gillinov AM, BakaeenFG, Edgerton JR et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 clinical practise guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation.//The Annals of Thoracic Surgery 2017;103:329–41.

[27] Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis.//The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2006;131:1029–35.

[28] Baust JM, Robilotto A, Guerra P, et al. Assessment of a novel cryoablation device for the endovascular treatment of cardiac tachyarrhythmias.//SAGE Open Medicine. 2018;6:2050312118769797. doi:10.1177/2050312118769797.

[29] Becker AE. How structurally normal are human atria in patients with atrial fibrillation? Heart Rhythms 2004; 1(5): 627-631.

[149] [30] Benussi S, Nascimbene S, Galanti A, Fumero A, Dorigo E, Zerbi V et al. Complete left atrial ablation with bipolar radiofrequency.//European Journal of Cardiothoracic Surgery 2008;33:590–5.

[31] Benussi S, Galanti A, Nascimbene S, Fumero A, Dorigo E, Zerbi V, Alfieri O. Complete right atrial ablation with bipolar radiofrequency. //The Annals of Thoracic Surgery 2009;87:1573–6.

[32] Boineau J.P., Mooney C., Hudson R. et al. Observation on re-entrant excitation pathways and refractory period distribution in spontaneous and experimental atrial flutter in dog. In: Kulbertus HE, ed. Re-Entrant Arrhythmias. University Park Press, Baltimore, MD, 1977:79-98.

[33] Boineau JP, Schuessler RB, Mooney C et al. Natural and evoked atrial flutter due to circus movement in dog.//American Journal of Cardiology 1980; 45:1167-1181.

[34] Boulad N, Shammass NW, Early G, et al. Ten-year outcome of intraoperative treatment of atrial fibrillation using radiofrequency ablation.//Therapeutics and Clinical Risk Management. 2017;13:1233-1237. doi:10.2147/TCRM.S136173.

- [35] Breda J. R., Breda A. S., R. G. Ragoonette, Machado L.N., de Matos L.L., Meneghini A., Pires A.C. "Comparison of uniatral and biatrial radiofrequency ablation procedures in atrial fibrillation: Initial results."//Heart Surgery Forum, vol. 14, no. 5, pp. E271–E275, 2011.
- [36] Brian R. Weil and Cevher Ozcan. Cardiomyocyte Remodeling in Atrial Fibrillation and Hibernating Myocardium: Shared Pathophysiologic Traits Identify Novel Treatment Strategies?//Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015, Article ID 587361, 8 pages.
- [37] Brisinda D, Venuti A, Iantorno E, Efremov K, Cataldi C, Sorbo AR, Fioravanti F and Fenici R. Discriminant Analysis of Heart Rate Variability after Electrical Cardioversion Predicts Atrial Fibrillation Recurrence.//International Journal of Clinical Cardiology. 2014, 1:2.
- [38] Carballo Sebastian, Pfenniger Anna, Carballo David, Garin Nicolas, James W Richard, Mach François, Shah Dipen and Kwak R Brenda. Differential Association of Cx37 and Cx40 Genetic Variants in Atrial Fibrillation with and without Underlying Structural Heart Disease.//International Journal of Molecular Science. - 2018, 19, 295.
- [39] Calo L., Lamberti F., Loricchio M. L. et al., "Left atrial ablation versus biatrial ablation for persistent and permanent atrial fibrillation. A prospective and randomized study." //Journal of the American College of Cardiology. vol. - 47, № 12, pp. 2504–2512, 2006.
- [40] Chauvin M, Shah DC, Haissaguerre M, Marcellin L, Brechenmacher C. The anatomic basis of connection between the coronary sinus musculature and the left atrium in human.//Circulation 2000;101:647-652.
- [41] Churyla A, Iddriss A, Andrei AC, Kruse J, Malaisrie SC, Passman R et al. Biatrial or left atrial lesion set for ablation during mitral surgery: risks and benefits.//The Annals of Thoracic Surgery 2017;103:1858–65.
- [42] Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Je et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure.//The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1991; 101(4):569-583.
- [43] Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation: IV. Surgical technique.//The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1991; 101:584-592.
- [44] Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update.//Journal of the American Medical Association 1991; 266(14):1976-1980.

- [45] Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB et al. Electrophysiologic basis, surgical development and clinical results of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. In: Karp RB& Wechsler AS, eds.//Advances in Cardiac Surgery 1995, Vol. 6. Mosby-Year book, St louis, 1996:1.
- [46] Danina M Muntean, Zsófia Kohajda, Tamás Fazekas and Norbert Jost. Atrial Remodeling in Permanent Atrial Fibrillation: Mechanisms and Pharmacological Implications. //Journal of Clinical nad Experimental Cardiology 2013, 4:11
- [47] Deneke T, Khargi K, Grewe PH et al. Left atrial versus bi-atrial maze operation using intraoperatively cooled tip radiofrequency ablation in patients undergoing open heart surgery. Journal of the American College of Cardiology 2002; 39: 1644–1650.
- [48] T. Deneke, K. Khargi, D. Voss et al., “Long-term sinus rhythm stability after intraoperative ablation of permanent atrial fibrillation,” Pacing and Clinical Electrophysiology, vol. 32, no. 5, pp. 653–659, 2009.
- [49] Di Biase L, Bai R, Mohanty P, et al. Atrial fibrillation triggers from the coronary sinus: comparison between isolation versus focal ablation. Heart Rhythm 2011; 8:S78.
- [50] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clinical Epidemiology. 2014;6:213-220. doi:10.2147/CLEP.S47385. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor- β 1. Cardiovascular Research, Volume 99, Issue 4, 1 September 2013, Pages 769–779, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt074>
- [51] Douglas P. Zipes & Jose Jalife Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 5th Edition. 2009; 269-278.
- [52] Eva A. H. Lanters, Denise M. S. van Marion, Charles Kik, Herman Steen, Ad J. J. C. Bogers, Maurits A. Allessie, Bianca J. J. M. Brundel and Natasja M. S. de Groo. HALT & REVERSE: Hsf1 activators lower cardiomyocyt damage; towards a novel approach to REVERSE atrial fibrillation. Lanters et al. J Transl Med (2015) 13:347.
- [53] El Arid, JM., Sénage, T., Toquet, C. et al. Human comparative experimental study of surgical treatment of atrial fibrillation by epicardial techniques. J Cardiothorac Surg (2013) 8: 140.
- [54] Farrell M, Yoneda Z, Montgomery J, et al. Non-pulmonary vein mediated atrial fibrillation: A novel sub-phenotype. Bishopric NH, ed. PLoS ONE. 2017;12(9):e0184354. doi:10.1371/journal.pone.0184354.

- [55] Farhood Saremi, Benjamin Thonar, Taraneh Sarlaty, Irene Shmayevich, Shaista Malik, Clyde W. Smith, Subramaniam Krishnan, Damián Sánchez-Quintana, Navneet Narula. Posterior Interatrial Muscular Connection between the Coronary Sinus and Left Atrium: Anatomic and Functional Study of the Coronary Sinus with Multidetector CT. *Radiology*: Volume 260: Number 3—September 2011.
- [56] Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, Belocci F, Fenici R, Melina D. Cardiac biopsy in patients with «primary» atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest* 1991; 1000(2): 303-306.
- [57] Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, Welke KF, Ferguson TB Jr, O'Brien SM et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *The Annals of Thoracic Surgery* 2008;85:909–14.
- [58] Garrey WE. Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 1924;4(4):215-250.
- [59] Gareth J Wynn, Moutaz El-Kadri, Iram Haq, Moloy Das, Simon Modi, Richard Snowdon, Mark Hall, Johan EP Waktare, Derick M Todd, Dhiraj Gupta. Long-term outcomes after ablation of persistent atrial fibrillation: an observational study over 6 years. *Open Heart* 2016;3:e000394. doi:10.1136/openhrt-2015-000394
- [60] Gary Tse, Jie Ming Yeo. Conduction abnormalities and ventricular arrhythmogenesis: The roles of sodium channels and gap junctions. G. Tse, J.M. Yeo / *IJC Heart & Vasculature* 9 (2015) 75–82
- [61] Gemel, J., Levy, A. E., Simon, A. R., Bennett, K. B., Ai, X., Akhter, S., & Beyer, E. C. Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2014, 159–168. <http://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.08.021>
- [62] Gerald V. Naccarelli, MD, FACC Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) Trial. *Circulation Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:43-51.
- [63] Guillaume S.C. Geuzebroek, Philippe K.E.W. Ballaux, Norbert M. van Hemel, Johannes C. Kelder and Jo J.A.M.T. Defauw, “Medium-term outcome of different surgical methods to cure atrial fibrillation: Is less worse?” *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, vol. 7, no. 2, pp. 201–205, 2008.
- [64] Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ Jr, Moskowitz AJ, Voisine P et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015;372:1399–1409.

- [65] Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, Rajeswaran J, Svensson LG, Navia JL et al. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006;82:502–13; discussion 513–514.
- [66] Gomes GG, Gali WL, Sarabanda AVL, da Cunha CR, Kessler IM, Atik FA. Late Results of Cox Maze III Procedure in Patients with Atrial Fibrillation Associated with Structural Heart Disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;109(1):14-22. doi:10.5935/abc.20170082.
- [67] J. Gualis, M. Castañõ, J. M. Martí nez-Comendador et al., “Biatial vs. isolated le atrial cryoablation for the treatment of long-lasting permanent atrial brillation. Midterm recurrence rate,” *Archivos de Cardiolog ía de Mé xico*, vol. 86, no. 2, pp. 123– 129, 2016.
- [68] Guden M, Akpınar B, Sanisoglu I, Sagbas E, Bayındır O. Intraoperative saline-irrigated radiofrequency modified Maze procedure for atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2002; 74:S1301 – 1306.
- [69] Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M et al. Catheter ablation of long lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:1125-1137.
- [70] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation be ectopic beats originating in the pulmonary vein. *N Engl J Med* September 3, 1998; 339(10):659-666.
- [71] Hany S. Abed, B Pharm, Chrishan S. Samuel, Dennis H. Lau, Darren J. Kelly, PhD, Simon G. Royce, PhD, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, Vol 10, No 1, January 2013; 90-100.
- [72] Henn M. C., Lancaster T. S., Miller J. R. et al., “Late outcomes a er the Cox maze IV procedure for atrial brillation,” e *Journal of oracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 150, no. 5, pp. 1168–1176, 1178.e1161-1162, 2015.
- [73] Hiromitsu Kawasaki, Etsuro Suenaga, Jun Takaki and Nagi Hayash. Radiofrequency ablation for atrial fibrillation using only a bipolar device. *Cardiovascular and Thoracic Open*. 2016, Volume 2: 1–5.
- [74] Hiorsava K. Sekiguchi M. Kimata S. Kaneko N. Nakamura K. Et al. Natural history of atrial fibrillation. *Heart Vessels* 1987; 2(Suppl): 14-23.
- [75] Hongmu Li, Xifeng Lin, Xun Ma, et al., “Biatial versus Isolated Left Atrial Ablation in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 3651212, 14 pages, 2018.

[76] Houben RP, de Groot NM, Smeets JL, Becker AE, Lindemans FW, Allessie MA. S-wave predominance of epicardial electrograms during atrial fibrillation in humans: indirect evidence for a role of the thin subepicardial layer. *Heart Rhythms* 2004; 1(6): 639-647.

[77] Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei A-C, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie CS. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; doi:10.1002/14651858.CD011814.pub2.

[78] Hugues Abriel Cardiac Sodium Channel Disorders, An Issue of Cardiac Electrophysiology Clinics, 1st Edition 2014; 657-664.

[79] Hye Jin Hwang, MD; Jung Myung Lee, MD; Boyoung Joung, MD, PhD; Byung-Ho Lee, MD; Jin-Bae Kim, MD, PhD; Moon-Hyoung Lee, MD, PhD; Yangsoo Jang, MD, PhD; Sung Soon Kim, MD, PhD. Atrial Electroanatomical Remodeling as a Determinant of Different Outcomes Between Two Current Ablation Strategies: Circumferential Pulmonary Vein Isolation Vs Pulmonary Vein Isolation. *Clin. Cardiol.* 33, 3, E69 – E74 (2010). DOI:10.1002/clc.20567

[80] James R. Edgerton, Cecile Mahoney, BS, Michael J. Mack, Karen Roper, and Morley A. Herbert. Long-term monitoring after surgical ablation for atrial fibrillation: How much is enough? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* c July 2011; 162-165.

[81] Jayaprakash Shenthara M.D., D.M. Saligrama R. K. M.D. Mukund A. Prabhu M.D., D.M. Maneesh K. Rai M.D., et al. Histopathological Study of Left and Right Atria in Isolated Rheumatic Mitral Stenosis With and Without Atrial Fibrillation. *J. Of cardiovascular electrophysiology.* Volume27, Issue9; September 2016; Pages 1047-1054.

[82] Jianzhou Chen, Jun Xie, Guannan Li, Guixing He, Wei Tan, Suhui Zhu, Qinhua Chen, Han Wu, Xinlin Zhang, Lian Wang, Biao Xu. Endoplasmic reticulum stress associated apoptosis implicated in atrial brillation. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(2):1652-1659.

[83] Jiri Benes Jr., Grazia Ammirabile, Barbora Sankova, Marina Campione, Eliska Krejci, Alena Kvasilova , David Sedmera. The role of connexin40 in developing atrial conduction. *FEBS Letters* 588 (2014) 1465–1469.

- [84] Jönsson A, Lehto M, Ahn H, et al. Microwave Ablation in Mitral Valve Surgery for Atrial Fibrillation (MAMA). *Journal of Atrial Fibrillation*. 2012;5(2):432. doi:10.4022/jafib.432.
- [85] Joshua Xu, Jessica G. Y. Luc, Kevin Phan. The Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Journal of Thoracic Disease*, Vol 8, No 9 September 2016.
- [86] Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamarra PM. Epidemiological features of the atrial fibrillation in the Framingham study. *N. Engl J Med* 1982;306:1018-22.
- [87] Kentaro Hayashi, MD, Yoshimori An, MD, Michio Nagashima, MD, Kenichi Hiroshima, MD, Masatsugu Ohe, MD, PhD, Yu Makihara, MD, Kennosuke Yamashita, et. al Importance of nonpulmonary vein foci in catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, Vol 12, No 9, September 2015; 1918-1924.
- [88] Khurram IM., Catanzaro JN., Zimmerman S., Zipunnikov V., et al. MRI Evaluation of Radiofrequency, Cryothermal, and Laser Left Atrial Lesion Formation in Patients with Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015 Nov;38(11):1317-1324.
- [89] Kik C, Bogers AJJC. Maze Procedures for Atrial Fibrillation, From History to Practice. *Cardiology Research*. 2011;2(5):201-207. doi:10.4021/cr79w.
- [90] Kim JB, Bang JH, Jung SH, Choo SK, Chung CH, Lee JW. Left atrial ablation in the surgical treatment of atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011;92:1397–405.
- [91] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
- [92] Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allesie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89(4): 1665-1680.
- [93] Kumar S, Michaud G. Pulmonary vein isolation in the treatment of atrial fibrillation. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2016;7; 47-60.
- [94] Li-Wei Lo, Shih-Ann Chen. Cardiac Remodeling After Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of Atrial Fibrillation*. Jun-Jul, 2013; Vol-6; Issue-1; pp. 36-42.
- [95] Liu H., Chen L., Xiao Y. et al., “Early efficacy analysis of biatrial ablation versus single and simplified right atrial ablation for atrial fibrillation treatment in patients with

rheumatic heart disease,” *Heart, Lung and Circulation*, vol. 24, no. 8, pp. 789–795, 2015.

[96] Lazar S., Dixit S., Marchlinski F. E., Callans D. J., and Gerstenfeld E. P., “Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans,” *Circulation*, vol. 110, no. 20, pp. 3181–3186, 2004.

[97] Magnani S, Muser D, Chik W, Santangeli P. Adjunct ablation strategies for persistent atrial fibrillation—beyond pulmonary vein isolation. *J Thorac Dis* 2015;7(2):178-184. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.25

[98] Mark P.V. Begieneman, Liza Rijvers, Bela Kubat, Walter J. Paulus, Alexander B.A. Vonk, Albert C. van Rossum et al. Atrial Fibrillation Coincides with the Advanced Glycation End Product Nε -(Carboxymethyl)Lysine in the Atrium. *The American Journal of Pathology*, Vol. 185, No. 8, August 2015.

[99] Martin Aguilar, Xiao Yan Qi, Hai Huang, Philippe Comtois, and Stanley Nattel. Fibroblast Electrical Remodeling in Heart Failure and Potential Effects on Atrial Fibrillation. *Biophysical Journal* 107(10) 2444–2455.

[100] Mayer AG. Rhythmical Pulsation in Scyphomedusae. *Carnegie Institute of Washington*, Washington, DC, 1906:1062.

[101] Meng Z., Dong J., and Jiang F., “Batrial ablation versusle atrial ablation with bipolar system in the surgical treatment of atrial brillation with mitral valve diseases,” *Chinese Journal of oracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 30, pp. 482–485, 2014.

[102] Michael R. Franz, Sameer M. Jamal and Sanjiv M. Narayan. The role of action potential alternans in the initiation of atrial fibrillation in humans: a review and future directions. *Europace* (2012) 14, v58–v64

[103] Michelle M Jennings, J Kevin Donahue. Connexin Remodeling Contributes to Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*. Aug-Sep, 2013; Vol-6; Issue-2: 65-71.

[104] Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58(1):59-70

[105] Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *Journal of Geriatric Cardiology : JGC*. 2017;14(3):195-203. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011.

[106] Morita H1, Zipes DP, Morita ST, Wu J. The role of coronary sinus musculature in the induction of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012 Apr;9(4):581-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.11.041.

[107] McCarthy P. M., Kruse J., Shalli S. et al., “Where does atrial fibrillation surgery fail? Implications for increasing effectiveness of ablation,” *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 139, no. 4, pp. 860–867, 2010.

[108] Namsik Y., Jeong G. C., Kye H. K., Keun HO P., Doo S. S., Hyun Ju Y., Young Joon H., Hyung W. P., Ju Han K., Youngkeun Ahn, Myung Ho J. and Jong Chun P. Beneficial effects of an angiotensin-II receptor blocker on structural atrial reverse-remodeling in a rat model of ischemic heart failure. *Experimental and therapeutic medicine* 5: 1009-1016, 2013.

[109] Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415:219-226.

[110] Niels Voigt, Dobromir Dobrev Ion Channel Remodelling In Atrial Fibrillation. *European Cardiology - Volume 7 Issue 2;2011:7(2):97-103.*

[111] Naoya Oketani, MD, Hitoshi Ichiki, MD, Yasuhisa Iriki, MD, Hideki Okui, MD, Ryuichi Maenosono, Fuminori Namino, Yuichi Ninomiya, Sanemasa Ishida, MD, Shuichi Hamasaki, MD, Chuwa Tei, MD. Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping with or without pulmonary vein isolation. *Journal of Arrhythmia* 28 (2012) 311–323.

[112] Naoya Oketani, MD, Julien Seitz, MD, Miguel Salazar, MD, Andrea Pisapia, MD, Jerome Kalifa, MD, PhD, Jaap Jan Smit, MD, Koonlawee Nademanee, MD, FHRS. Ablation of complex fractionated electrograms is useful for catheter ablation of persistent atrial fibrillation: Protagonist point of view. *Heart Rhythm journal*, October 2016; Volume 13, Issue 10, Pages 2098–2100.

[113] Naseer Ahmed, Alessio Rungtatscher, Daniele Linardi, Giulio Molon, Giovanni Battista Luciani, Giuseppe Faggian. PP-158 Coronary Sinus Can Be Target for Permanent Atrial Fibrillation Ablation Therapy? *The American Journal of Cardiology*. June 2, 2016, Volume 117, Supplement 1, Page S98.

[114] Onorati F, Mariscalco G, Rubino AS, Serraino F, Santini F, Musazzi A et al. Impact of lesion sets on mid-term results of surgical ablation procedure for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:931–940.

[115] Onorati F., Esposito A., Messina G., di Virgilio A., and Renzulli A., “Right isthmus ablation reduces supraventricular arrhythmias after surgery for chronic atrial fibrillation.”//*The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 85, no. 1, pp. 39–48, 2008.

[116] Oral H, Ozaydin M, Chug A et al. Role of the coronary sinus in maintenance of atrial fibrillation.//*The Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. - 2003;14:1329-1336.

[117] Pasquale Santangeli, M.D.; David Lin, M.D. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: have we achieved cure with pulmonary vein isolation?//*Methodist Deakey Cardiovascular Journal*. 2015 Apr-Jun; 11(2): 71–75. doi: 10.14797/mdcj-11-2-71.

[118] Pasquale Santangeli, MD, PhD, Francis E. Marchlinski, MD, FHRS. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non–pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. //*Heart Rhythm*. Vol 14, No 7, July 2017.

[119] Patrick Müller, Fabian Schiedat, Johannes-Wolfgang Dietrich, Dong-In Shin, Kaffer Kara, Andreas Mügge, Thomas Deneke. Reverse atrial remodeling in patients who maintain sinus rhythm after electrical cardioversion: evidence derived from the measurement of total atrial conduction time assessed by PA-TDI interval.// *The Journal of Echocardiography*. December 2014, Volume 12, Issue 4, pp 142–150.

[120] Pecha S, Schäfer T, Yildirim Y, Ahmadzade T, Willems S, Reichenspurner H, Wagner FM. Predictors for permanent pacemaker implantation after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation.//*The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;147:984–988.

[121] Peterson AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle.//*Circulation Res* 1993; 72(3):631-650.

[122] Phan K, Xie A, Tsai YC, Kumar N, La Meir M, Yan TD. Batrial ablation versus left atrial concomitant surgical ablation for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis.//*Europace* 2015;17:38–47.

[123] Platonov Pyotr G. Atrial fibrosis: an obligatory component of arrhythmia mechanisms in atrial fibrillation?//*Journal of Geriatric Cardiology* (2017) 14: 233–237.

[124] Qumseya BJ, Kusumoto F, Wolfson H. Esophageal Injury Following Left Atrial Ablation.//*Gastroenterology & Hepatology*. 2012;8(6):414-416.

[125] Roy M. John, MBBS, PhD; Saurabh Kumar, BSc(Med)/MBBS, PhD. Sinus Node and Atrial Arrhythmias.//*Circulation*. 2016;133:1892–1900.

[126] Ru-Hong Jiang and Chen-yang Jiang. Pulmonary Vein Reconnection in Patients With and Without Atrial Fibrillation Recurrence After Ablation. //*Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology* Volume 2, Issue 4, August 2016; 484–486. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.05.004

- [127] Saagar Mahida, Frédéric Sacher, Nicolas Derval, Benjamin Berte, Seigo Yamashita, Darren Hooks, Arnaud Denis, Sana Amraoui, Meleze Hocini, Michel Haissaguerre, Pierre Jaïs. Science Linking Pulmonary Veins And Atrial Fibrillation.//*Arrhythmia & Electrophysiology Review* Volume 4 Issue 1 Spring 2015; 40-43.
- [128] Sanders P., Berenfeld O., Hocini M. et al., “Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans.”//*Circulation*, vol. 112, no. 6, pp. 789–797, 2005.
- [129] Scherf D., Romano F.J., Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation.// *The American Heart Journal*. - 1948; 36(36): 241-251.
- [130] Sepideh Sabouri, Elhacene Matene, Alain Vinet, Louis-Philippe Richer, Rene Cardinal, J. Andrew Armour, Pierre Page, Teresa Kus, Vincent Jacquemet. Simultaneous Epicardial and Noncontact Endocardial Mapping of the Canine Right Atrium: Simulation and Experiment.//*Plos one*. March 2014; Volume 9; Issue 3; e91165.
- [131] Shoei K. Stephen Huang, John M. Miller. Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias, 3rd Edition. 2014; 234-264.
- [132] Smith PK, Holman WL, Cox JL. Surgical treatment of supraventricular tachyarrhythmias.//*Surgical Clinics of North America* 1985; 65:553-570.
- [133] Soni LK, Cedola SR, Cogan J, Jiang J, Yang J, Takayama H, Argenziano M. Right atrial lesions do not improve the efficacy of a complete left atrial lesion set in the surgical treatment of atrial fibrillation, but they do increase procedural morbidity. //*The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013;145:356–63.
- [134] Steinberg JS, Palekar R, Sichrovsky T, Arshad A, Preminger M, Musat D, Shaw RE, Mittal S. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation.//*Heart Rhythm*. 2014 May;11(5):771-6. doi:10.1016/j.hrthm.2014.02.003.
- [135] Stephanie C. Choisy, Shang-Jin Kim, Jules C. Hancox, Sandra A. Jones & Andrew F. James. Effects of candesartan, an angiotensin II receptor type I blocker, on atrial remodeling in spontaneously hypertensive rats.//*Physiological Reports*. 2015. Vol. 3. Iss. 1. e12274.
- [136] Stulak JM, Suri RM, Burkhardt HM, Daly RC, Dearani JA, Greason KL et al. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure?//*The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;147:1478–86.

[137] Taijiro Sueda, MD, PhD, Naomichi Uchida, MD, PhD, Taiichi Takasaki, MD, PhD, Shinya Takahashi, MD, PhD, Tatsuya Kurosaki, MD, PhD, Keihiro Katayama, MD, and Katsuhiko Imai, MD, PhD. Long-Term Results after the Box Pulmonary Vein Isolation Procedure for Chronic Atrial Fibrillation in Mitral Valve Surgery. //Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2012. 18. Pages 101–108. doi: 10.5761/atcs.oa.11.01733.

[138] Taijiro Sueda History and development of surgical procedures for atrial fibrillation.// Surgery Today; December 2015, Volume 45, Issue 12, pp 1475–1480

[139] Takami Y., Yasuura K., Takagi Y. et al., “Partial maze procedure is effective treatment for chronic atrial fibrillation associated with valve disease.”//Journal of Cardiac Surgery. Vol. 14, no. 2, pp. 103–108, 1999.

[140] Trayanova Natalia A. Mathematical Approaches to Understanding and Imaging Atrial Fibrillation Significance for Mechanisms and Management. //Circulation Res. 2014;114:1516-1531.

[141] Tribulova N., Benova T. Egan, Szeiffova B. Bacova, Viczenczova C., Barancik M. New aspects of pathogenesis of atrial fibrillation: remodeling of intercalated discs. //Journal of physiology and pharmacology. 2015; 66, 5; 625-634.

[142] Trine Krogh-Madsen, Geoffrey W. Abbott, David J. Christini. Effects of Electrical and Structural Remodeling on Atrial Fibrillation Maintenance: A Simulation Study. //PLOS Computational Biology , February 2012; Volume 8, Issue 2.

[143] Ulrich Schotten, Sander Verheule, Paulus Kirchhof, Andreas Goette. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. //Physiology. Rev 91: 265–325, 2011; doi:10.1152/physrev.00031.2009.

[144] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).// European Journal of Cardiothoracic Surgery. 2012;42:S1–44.

[145] Vinay Badhwar, MD, J. Scott Rankin, MD, Ralph J. Damiano, Jr, MD, A. Marc Gillinov, MD, Faisal G. Bakaeen, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. //The Annals of Thoracic Surgery. - 2017; 103:329–41.

[146] Wang J, Meng X, Li H, Cui Y, Han J, Xu C. Prospective randomized comparison of left atrial and biatrial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation. // *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2009; 35:116–122.

[147] Wei-wei Wang, Fei-long Zhang, Jian-hua Chen, Xue-hai Chen, Fa-yuan Fu, Mi-rong Tang, Liang-long Chen. Telmisartan reduces atrial arrhythmia susceptibility through the regulation of RAS–ERK and PI3K–Akt–eNOS pathways in spontaneously hypertensive rats. // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. - 2015, 93(8): 657-665.

[148] Wei-zhao Huang, Ying-meng Wu, Hong-yu Ye, Hai-ming Jiang. Comparison of the Outcomes of Monopolar and Bipolar Radiofrequency Ablation in Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. // *Chinese Medical Sciences Journal*. Volume 29, Issue 1, March 2014, Pages 28-32.

[149] Yung-Kuo Lin, Yi-Ann Chen, Ting-I Lee, Yao-Chang Chen, Shih-Ann Chen, Yi-Jen Chen. Aging Modulates the Substrate and Triggers Remodeling in Atrial Fibrillation. // *Circulation Journal*. - 2018; 82: 1237–1244

[150] Yin, X., Zhao, Z., Gao, L., Chang, D., Xiao, X., Zhang, R., ... Xia, Y. (2017). Frequency Gradient Within Coronary Sinus Predicts the Long-Term Outcome of Persistent Atrial Fibrillation Catheter Ablation. // *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2017; 6(3), e004869. doi.org/10.1161/JAHA.116.004869.

[151] Zdenk Stárek, Frantiek , Jirí Jez, Jirí Wolf and Miroslav Novák. Hybrid Therapy in the Management of Atrial Fibrillation. // *Current Cardiology Reviews*, 2015, 11, 167-179.

[152] Zheng S., Zhang H., Li Y., Han J., Jia Y., and Meng X., “Comparison of left atrial and biatrial maze procedure in the treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis of clinical studies,” *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2016. Vol. 64, no. 8, Article ID 143952oc, pp. 661–671.

[153] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. // *Clinical Epidemiology*. - 2014; 6:213-220. doi:10.2147/CLEP.S47385.