

На правах рукописи

САПЕГИН Андрей Викторович

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ПОРОКАМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И
АТРИОМЕГАЛИЕЙ**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск, 2018

Работа выполнена в центре новых хирургических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель :

д-р медицинских наук, Богачев-Прокофьев Александр Владимирович

Официальные оппоненты:

Гордеев Михаил Леонидович, д-р мед. наук проф., заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; (специальность 14.01.26 сердечно-сосудистая хирургия)

Евтушенко Алексей Валерьевич, д-р мед.наук ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634012, г.Томск, ул.Киевская 111а, (специальность 14.01.26-сердечно-сосудистая хирургия)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27)

Защита состоится **16.05. 2018** года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: v_usoltseva@meshalkin.ru

http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и на сайте http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

Автореферат разослан « 16» апреля 2018года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.063.01
д-р мед. наук

Альсов Сергей Анатольевич

Список условных обозначений

- ВПВ** – верхняя полая вена
- ИК** – искусственное кровообращение
- КДО** – конечно-диастолический объем
- КДР** – конечно-диастолический размер
- КСО** – конечно-систолический объем
- ЛА** – легочная артерия
- ЛВ** – легочные вены
- ЛЖ** – левый желудочек
- ЛП** – левое предсердие
- МК** – митральный клапан
- МПП** – межпредсердная перегородка
- НПВ** – нижняя полая вена
- ОНМК** – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОРИТ** – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПП** – правое предсердие
- ПЖ** – правый желудочек
- ПТ** – предсердная тахикардия
- ПФП** – пароксизмальная фибрилляция предсердий
- РЧ** – радиочастотный
- СР** – синусовый ритм
- СССУ** – синдром слабости синусового узла
- СУ** – синусовый узел
- ТП** – трепетание предсердий
- ТрК** – трикуспидальный клапан
- УО** – ударный объем
- ФВ** – фракция выброса
- ФК** – функциональный класс
- ФП** – фибрилляция предсердий
- ХСН** – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКС - электрокардиостимулятор

ЭДС – электрическая деполяризация сердца

ЭхоКГ - эхокардиография

AATS – Американская ассоциация торакальных хирургов

ACC/AHA – Американский колледж кардиологов/Американская ассоциация сердца

EACTS – Европейское ассоциация кардиоторакальных хирургов

ESC – Европейское общество кардиологов

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

STS – Американское общество торакальных хирургов

WSCTS – Всемирное общество кардиоторакальных хирургов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из самых распространенных аритмий, которая характеризуется хаотическим возникновением электрических импульсов в миокарде предсердий, что приводит к нерегулярным сердечным сокращениям.

По различным данным от 1 до 2% населения Земли страдают этим заболеванием, и с каждым годом их число увеличивается. Число больных ФП в США оценивают более чем в 2,2 миллиона человек, в странах Европейского союза - 4,5 миллиона. Риск развития ФП у мужчин и женщин старше 40 лет составляет 26 и 23% соответственно. ФП выявляется примерно у 6-24% пациентов с инсультом. Распространённость ФП также увеличивается с возрастом, составляя около 8% у пациентов старше 80 лет [Филатов А.Г. и др., 2012; Bai Y. et al., 2017, Rich M. W. Et al., 2009].

Застой крови в предсердиях, возникающий в следствие ФП, и последующее тромбообразование, приводит прежде всего к эмболическим осложнениям. Около 10 % пациентов с ФП перенесли инсульт, около 7 % - инфаркт миокарда [Borowsky L. H. et al., 2017].

Безусловно, ФП, ввиду своей распространенности и опасности осложнений, является экономически значимым заболеванием. Медикаментозное лечение фибрилляции предсердий по-прежнему во всем мире остается дорогостоящим. Особой, с точки зрения затратности, здесь является группа пациентов, подвергшихся вмешательству на сердце. Стоимость диагностики и лечения ОНМК, ассоциированного с ФП для одного пациента достигает 9000 долларов США. [Gage B. F. et al., 1995, Le Heuzey J. Y. et al., 2004, Pink J. et al., 2011]

Современная медицина во многих своих областях направлена на профилактику. Превентивные меры эффективны в группах высокого риска. Так, фибрилляция предсердий развивается у пациентов с пороками

митрального клапана в связи с высокой нагрузкой на стенку левого предсердия. И, несмотря на гемодинамическую коррекцию порока, риск развития ФП остается крайне высоким. Достоверными предикторами возникновения ФП после коррекции порока является исходный размер ЛП более 6,0 см, стенотическое поражение и ревматический генез митрального порока [Sanfilippo A. J. et al., 1990]. При сочетании этих факторов у 80% пациентов возникает ФП в течении первого года после гемодинамической коррекции порока митрального клапана.

Опираясь на вышеизложенное, очевиден вывод: разработка безопасных и эффективных методов профилактики фибрилляции предсердий, является оправданной и актуальной задачей в современных условиях здравоохранения.

ГИПОТЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнение конкомитантной профилактической изоляции задней стенки левого предсердия у пациентов с пороками митрального клапана, осложненными атриомегалией, показывает высокую эффективность (отсутствие ФП/ТП/ПТ) в сравнении с изолированной коррекцией митрального порока при сопоставимых рисках периоперационных осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка безопасности и эффективности профилактической хирургической аблации предсердий при одномоментной коррекции пороков митрального клапана у пациентов с атриомегалией.

В соответствии с целью исследования были определены следующие задачи:

1. Оценка риска развития ФП/ТП/ПТ у пациентов с атриомегалией (более 60 мм) и отсутствием ФП в анамнезе, оперированных по поводу порока митрального клапана в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

2. Провести анализ осложнений раннего и отдаленного послеоперационного периода у пациентов, подвергшихся сопутствующей профилактической изоляции задней стенки левого предсердия в сравнении с изолированной коррекцией митрального порока.
3. Оценка свободы от ФП/ТП/ПТ у пациентов, подвергшихся превентивной аблации предсердий в сравнении с группой изолированной коррекции митрального порока на этапах ближайшего и отдаленного послеоперационного периодов.
4. Провести расчет значимости предикторов развития ФП/ТП/ПТ в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Поставленные цель и задачи определяют научную новизну исследования. На основании анализа полученных результатов впервые:

1. Разработана методика хирургической профилактики фибрилляции предсердий у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией и показана ее безопасность.

2. На основании изучения непосредственных и отдаленных результатов доказано преимущество выполнения превентивной аблации предсердий.

Таким образом обоснована безопасность метода хирургической профилактики фибрилляции предсердий при одномоментной коррекции пороков митрального клапана.

Отличие полученных новых научных результатов от данных, полученных другими авторами

Впервые в мировой практике разработан патофизиологически обоснованный метод хирургической профилактики фибрилляции предсердий

у пациентов с поражением митрального клапана и атриомегалией, показавший свою безопасность.

Существуют различные методики, прежде всего медикаментозные, имеющие своей целью не допустить развитие ФП после операции на сердце. Однако, исследования эффективности данных методик проводились на разнородных группах, прежде всего на больных с ИБС, с коротким сроком наблюдения, и результаты носили противоречивый характер [Johan D. et al., 2005].

Одним из ключевых результатов, в настоящем исследовании является высокая эффективность процедуры профилактической аблации при сопоставимом характере и количестве осложнений с группой пациентов, подвергшихся изолированной коррекции порока митрального клапана.

В настоящем исследовании высокая эффективность хирургической профилактики ФП (свобода от ФП/ТП/ПТ через 12 месяцев составляла 90%) при коррекции пороков митрального клапана подтверждена посредством трехсуточного мониторинга сердечного ритма в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев, что не имеет отражения ни в отечественной, ни зарубежной литературе и позволяет отнести полученные результаты к новым научным данным.

Практическая значимость полученных новых научных знаний

В результате исследования разработан новый подход к профилактике возникновения ФП у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией. Впервые доказана его безопасность, показаны преимущества выполнения превентивной аблации.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в повседневную практику отделения приобретенных пороков сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Достоверность выводов и рекомендаций

Достаточное число клинических наблюдений, проведение научного анализа с использованием современных методов исследования и статистической обработки являются свидетельством высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования.

В основе диссертационной работы лежит материал обследования 140 пациентов с пороками митрального клапана и размером левого предсердия более 60 мм, которым в период с 2010 по 2016 год выполнялась коррекция порока митрального клапана.

Исследование состояло из двух частей. **Первая часть** работы включала анализ частоты развития фибрилляции предсердий у пациентов с пороками митрального клапана, осложненных атриомегалией. В исследование 1 после псевдорандомизации методом propensity score matching включено 100 пациентов: 50 пациентов без анамнеза ФП и 50 пациентов, которым по поводу пароксизмальной ФП выполнялась абляция левого предсердия.

Вторая часть работы состояла в оценке безопасности и эффективности превентивной абляции левого предсердия. После включения в данное исследование пациенты случайным образом разделены на 2 группы:

1. Тестируемая группа, в которой, в дополнение к коррекции порока митрального клапана, выполнялась конкомитантная абляция левого предсердия.
2. Контрольная группа, пациенты которой получили изолированное вмешательство на митральном клапане.

После включения в исследование пациенты наблюдались в сроки 3, 6, 9, 12 месяцев.

Статистическая обработка проводилась современными статистическими методами. Результаты представлены в виде средних значений, абсолютных чисел и процентных отношений. Псевдорандомизация проведена методом propensity score matching с использованием способов Kernel и поиска ближайшего соседа. Сравнение количественных характеристик оценивалось при помощи t-критерия Стьюдента. Для сравнения качественных характеристик использовался метод χ^2 . Метод Каплан-Майера использовался для оценки безопасности, где отображалось количество больших кардиоваскулярных событий, а также эффективности, когда оценивалась кумулятивная частота развития ФП/ТП/ПТ, достоверность при этом оценивалась по результатам log-rank test. Для расчета значимости предикторов развития ФП/ТП/ПТ в отдаленном периоде использовался метод mixed-model с поправкой коэффициента правдоподобия для малых выборок. Статистически значимой разницей считалась при $p < 0,05$, что соответствует общепринятым значениям, используемых в медико-биологических исследованиях. Все статистические расчеты производились с помощью программного пакета Statistica 10.1 (Stat-Soft® Inc., USA).

Материально-техническое обеспечение

Всем пациентам старше 45 лет и по показаниям при наличии факторов риска выполнялись селективная коронарография.

Электрокардиограммы регистрировались на аппарате «Hellige Multi Scriptor» Elema (Швеция). Запись ЭКГ выполнялась в трех стандартных (W. Einthoven), трех усиленных униполярных (E. Goldberger) и шести униполярных грудных отведениях (F. Wilson). Анализировался ритм, атриовентрикулярная и внутрижелудочковая проводимость по ветвям пучка Гиса, наличие гипертрофии.

Холтеровское мониторирование проводили с использованием комплекса «Кардиотехника» 4000 (Инкарт, Санкт-Петербург). Мониторирование ЭКГ проводилось в течение 24 либо 72 часов в зависимости от сроков наблюдения,

всем больным рекомендовался определенный режим дня, с обязательным отходом ко сну в 23 часа и подъемом в 7 часов, что фиксировалось в индивидуальных дневниках.

Рентгенографию грудной клетки проводили в трех стандартных проекциях: фронтальной, 1-ой косой (переднеправой), 2-ой косой (переднелевой) на аппарате «АБРИС» (ЗАО МГП Абрис).

Ультразвуковое исследование выполнялось на эхокардиографах «iE 33» фирмы «Philips» и «Vivid 7» фирмы «GeneralElectric», имеющих датчики со сменной частотой сканирования от 2.25 МГц, 3.5 МГц до 5.0 МГц. Чреспищеводная ЭхоКГ на эхокардиографах «iE 33» фирмы «Philips» и «Vivid 7» фирмы «GeneralElectric», с взрослыми мультиплановыми датчиками с частотой сканирования 5.0, 6.5 и 7 МГц и шириной головки датчика 7 и 9 мм.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликовано 3 работы в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России:

1. А.В. Богачев–Прокофьев, А.В. Сапегин, А.Н. Пивкин, Р.М. Шарифулин, А.В. Афанасьев, М.А. Овчаров, А.М. Караськов Оценка частоты возникновения фибрилляции предсердий у больных с пороками митрального клапана и атриомегалией. *Анналы аритмологии* 2017. Том 14. - Номер 2
2. Богачев-Прокофьев, А. В., Сапегин, А. В., Пивкин, А. Н., Шарифулин, Р. М., Афанасьев, А. В., Овчаров, М. А., Караськов, А. М. Среднеотдаленные результаты профилактической аблации предсердий у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией: пилотное рандомизированное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*, (2017). 21(2), 98-107.
3. Богачев-Прокофьев А.В., Сапегин А.В., Пивкин А.Н. Шарифулин Р.М., Афанасьев А.В., Овчаров М.А., Караськов А.М. Профилактическая аблация предсердий у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией. Пилотное рандомизированное исследование. *Вестник аритмологии*, 2017, 90, 24-32

Основные положения диссертации доложены на:

1. AATS Mitral Conclave, April 23-24, 2015. Is It Justifiable Preventive Af Ablation In Patients With Rheumatic Mitral Valve Lesion And Left Atrial Enlargment? Bogachev-Prokophiev, S. Zheleznev, A. Sapegin, A. Pivkin, A. Afanasiev, A. Karaskov.
2. XX всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Оценка возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с ревматическими пороками митрального клапана и атриомегалией. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Сапегин А.В., Пивкин А.Н., Афанасьев А.В., Караськов А.М.
3. 26th World Congress OF THE WSCTS. 8-11 September 2016 Cape Town, South Africa. Preventive AF Ablation In Patients With Rheumatic Mitral Valve Lesion And Left Atrial Enlargement. Bogachev-Prokophiev A., Sapegin A., Zheleznev S. Pivkin A., Sharifulin R., Afanasyev A., Karaskov A.
4. XXII всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Профилактическая абляция предсердий у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией. Пилотное рандомизированное исследование. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Сапегин А.В., Пивкин А.Н., Афанасьев А.В., Караськов А.М.

Личный вклад автора в получение новых научных результатов

Автор настоящего исследования принимал непосредственное участие в обследовании, хирургическом лечении, послеоперационном ведении больных. Самостоятельно провел анализ 140 историй болезни, на основании которых создал базу данных. Самостоятельно проводил анкетирование и дистанционный опрос больных, а также обработал данные отдаленного периода при повторном поступлении пациентов в клинику. Провел статистическую обработку материала и анализ полученных данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена в классическом стиле на 96 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 127 отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 22 рисунками и диаграммами, содержит 17 таблиц.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Пациенты с атриомегалией (более 60 мм) и отсутствием анамнеза ФП, подвергшиеся хирургическому лечению порока митрального клапана, относятся к группе крайне высокого риска развития ФП/ТП/ПТ в сроки до 12 месяцев после вмешательства.

2. Процедура хирургической профилактики фибрилляции предсердий является технически легко выполнимой и безопасной операцией.

3. Выполнение превентивной изоляции задней стенки левого предсердия показывает достоверно более высокую свободу от ФП/ТП/ПТ в сравнении с изолированной коррекцией митрального порока на всех этапах послеоперационного наблюдения.

4. Основную роль в развитии ФП/ТП/ПТ у пациентов с поражением митрального клапана и атриомегалией в средне-отдаленном периоде играют: дооперационный размер левого предсердия, возраст пациента, мужской пол и отсутствие профилактической изоляции задней стенки левого предсердия.

5. Процедура превентивной аблации обуславливает снижение показателей транспортной функции левого предсердия в раннем послеоперационном периоде с последующим ее восстановлением к 12 месячному сроку после операции.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работа состояла из двух исследований. Исследование 1 имело своей целью оценку частоты возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией без анамнеза ФП в течение 12 месяцев после вмешательства на митральном клапане. Исследование 2 было разработано для подтверждения гипотезы о преимуществе выполнения превентивной аблации предсердий при сопоставимости рисков периоперационных осложнений в сравнении с изолированным вмешательством на митральном клапане.

Дизайн исследования 1

Цель исследования: провести сравнительную оценку свободы от ФП у пациентов с атриомегалией и пороками МК в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде в группах пациентов с пароксизмальной ФП и без истории ФП в анамнезе.

Проведен ретроспективный анализ данных 234 пациентов, оперированных в клинике нашего Института за период 2010-2014 с пороками митрального клапана как на фоне исходного синусового ритма, так и с пароксизмальной ФП.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Выраженный порок митрального клапана, потребовавший хирургического лечения;
2. Размер левого предсердия по данным трансторакальной ЭхоКГ более 60 мм;

Критериями исключения являлись:

1. Сопутствующее вмешательство на аортальном клапане;
2. Сопутствующее вмешательство на коронарных артериях;
3. Сопутствующая редукция полости левого предсердия;
4. Пациенты с персистирующей и длительно персистирующей ФП

Первичной конечной точкой исследования являлась свобода от ФП/ТП/ПТ в сроки до 12 месяцев после вмешательства. Вторичной конечной точкой были большие кардиоваскулярные события в сроки до 12 месяцев после операции (инфаркт миокарда, эмболические события, летальный исход, реоперация).

Методом Propensity score matching было сформировано 50 пар в зависимости от наличия ФП: группа СР (синусового ритма) (n=50) – пациентов, имевших синусовый ритм на момент поступления и отсутствие пароксизмов ФП в анамнезе, и группа ПФП (пароксизмальной ФП) (n=50) – пациенты с пароксизмальной ФП, подвергшиеся конкомитантной аблации предсердий (**рис. 1**).

Рисунок 1



Рисунок 1. Включение пациентов в исследование 1.

В обеих группах выполнена гемодинамическая коррекция порока митрального клапана согласно 2014 EACTS/ESC руководству по

ведению пациентов с клапанными пороками сердца. Критериями исключения из исследования была сопутствующая патология аортального клапана или коронарных артерий.

Абляция выполнялась посредством неорошаемого радиочастотного электрода-зажима по схеме: изоляция правых и левых легочных вен отдельными коллекторами, изоляция ушка ЛП, изоляция задней стенки ЛП (box-lesion), линии к митральному клапану и ушку ЛП. Ушко ЛП выключено из кровотока двурядным непрерывным швом снаружи.

Клиническая характеристика пациентов

После проведения Propensity score matching анализа ни по одному из исходных дооперационных параметров не было получено достоверных различий. (табл. 1).

У всех пациентов диагностирован порок МК. В обеих группах вмешательство на митральном клапане выполнено согласно показаний. Пациенты второй группы подверглись конкомитантной процедуре абляции левого предсердия по поводу ФП.

Таблица 1

	Группа СР (n=50)	Группа ПФП (n=50)	P	Difference
Возраст, лет	51,5±7,4	49,8±8,1	0,154	0,571
Женщин, n	32 (64%)	34 (68%)	0,673	-0,075
Размер ЛП, мм	64,2±3,4	63,8±2,1	0,230	1,041
Протезирование МК, n	46 (92%)	43 (86%)	0,337	-0,052
Пластика МК, n	4 (8%)	7 (14%)	0,337	0,052
Продолжительность ФП, месяцев		24,5±12,1	-	-
ФВ ЛЖ, %	55,7±4,2	54,9±3,3	0,122	0,751
Сахарный диабет, n	3 (6%)	2(4%)	0,646	0,921
NYHA				
II, n	25 (50%)	27 (54%)	0,688	-0,051
III, n	15 (30%)	17 (34%)	0,668	0,064
Этиология				
Ревматический порок, n	39	35	0,361	0,042
Дегенеративный порок, n	10	13	0,475	0,150
ИЭ, n	1	2	0,342	0,041
Характер поражения митрального клапана				
Стеноз, n	37	33	0,382	-0,052
Недостаточность, n	10	15	0,248	0,036
Сочетанное поражение, n	3	2	0,646	0,215

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов.

МК – митральный клапан, ЛП – левое предсердие, ФП – фибрилляция предсердий, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, NYHA – New-York Heart Association, ИЭ – инфекционный эндокардит.

Дизайн исследования 2

Цель исследования: провести оценку безопасности и эффективности процедуры хирургической профилактики фибрилляции предсердий у пациентов с атриомегалией и пороками МК в ближайшем послеоперационном периоде в сроки до 12 месяцев после вмешательства.

Данное исследование является проспективным пилотным простым слепым рандомизированным.

Рисунок 2

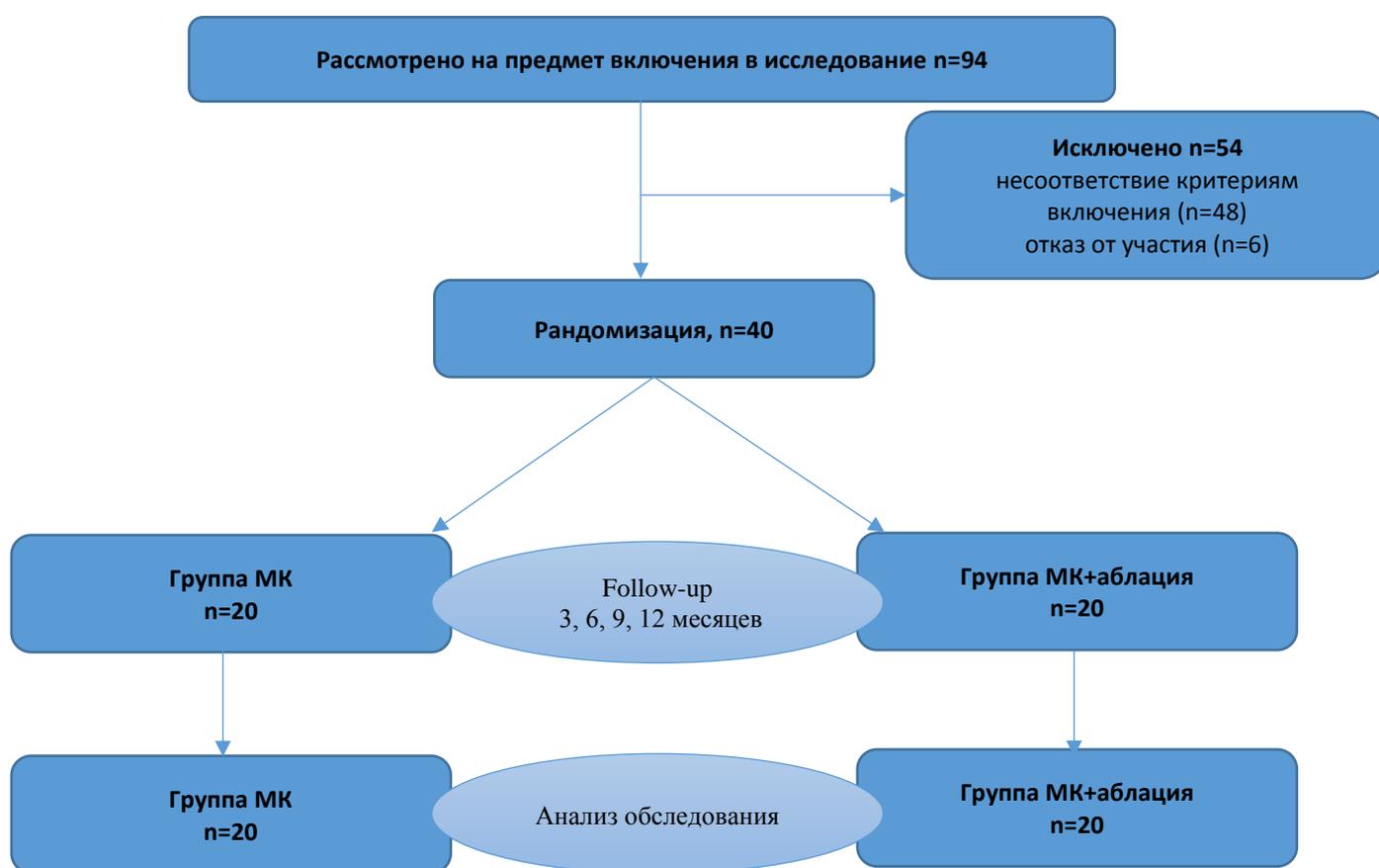


Рисунок 2. Включение пациентов в исследование 2.
МК – митральный клапан.

В исследование были включены 40 пациентов (рис. 2), оперированных в клинике нашего Института за период с января 2015 – по май 2016 соответствующих критериям включения:

1. Гемодинамически значимый порок митрального клапана, требующий хирургической коррекции;
2. Дилатация левого предсердия ≥ 60 мм (по данным ЭхоКГ);
3. Синусовый ритм на момент операции и отсутствие документированных пароксизмов ФП в анамнезе.

Критериями исключения являлись:

1. Гемодинамически значимое поражение аортального клапана;
2. Поражение коронарного русла, требующее вмешательства;
3. Отказ от участия в исследовании.

Первичная конечная точка исследования была комбинированной, включающей в себя: 30-дневную летальность и серьезные события послеоперационного периода (инфаркт миокарда, ОНМК, кровотечения, повторная госпитализация, реоперация)

Вторичной конечной точкой были свобода от ФП/ПТ/ТП в сроки 3, 6, 9, 12 месяцев после операции, а также транспортная функция предсердий.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены все пациенты с митральным пороком и дилатацией левого предсердия более 6,0 см. Все пациенты имели синусовый ритм на момент операции, не имели документированной ФП в анамнезе. Всем пациентам по показаниям выполнено вмешательство на митральном клапане.

Средний возраст пациентов составил $48,9 \pm 10,05$ (23-69 лет). Произведена сравнительная оценка осложнений и сохранности синусового ритма в сроки до 12 месяцев после операции.

Методом простой рандомизации больные разделены на две группы: **МК+абляция** группа (n=20) – пациенты, подвергшиеся процедуре хирургической профилактики предсердий, **МК** группа (n=20) – пациенты

контрольной группы, получившие изолированное вмешательство на митральном клапане.

Ни по одному из исходных дооперационных параметров не было получено достоверных различий (табл. 2).

Таблица 2

	МК+абляция (n=20)	МК (n=20)	P
Возраст, лет	54,10±10,39	57,18±7,28	0,284
Женщин, n	11	12	0,880
Размер ЛП, мм	66±4,3	69±5,2	0,054
ФВ ЛЖ, %	67,1±6,47	70,8±5,63	0,061
Сахарный диабет, n	2 (10%)	3 (15%)	0,632
Заболевания щитовидной железы, n	2 (10%)	1 (5%)	0,548
NYHA			
II, n	14 (70%)	16 (80%)	0,465
III, n	6 (30%)	4 (20%)	0,465
Этиология			
Ревматический порок, n	11 (55%)	12 (60%)	0,749
Дегенеративный порок, n	8 (40%)	6 (30%)	0,507
ИЭ, n	1 (5%)	2 (10%)	0,548
Характер поражения митрального клапана			
Стеноз, n	7 (35%)	7 (35%)	0,999
Недостаточность, n	9 (45%)	8 (40%)	0,749
Сочетанное поражение, n	4 (20%)	5 (25%)	0,705

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов.

ЛП – левое предсердие, МК – митральный клапан, ТрК – трикуспидальный клапан, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, РЧА – радиочастотная абляция, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, NYHA – New York Heart Association, ИЭ – инфекционный эндокардит.

ОЦЕНКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С ПОРОКАМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И АТРИОМЕГАЛИЕЙ

При анализе интраоперационных данных (табл.3) значимо различались время окклюзии аорты и общее время ИК, что обусловлено временем, затраченным на выполнение левопредсердной абляции в группе пароксизмальной ФП.

Таблица 3

	группа СР	группа ПФП	Р
Время пережатия аорты, мин	49,9±7,5	63,1±8,2	<0,001
ИК, мин	65,4±10,3	78,5±14,6	<0,001
ИВЛ, часов	7,7±5,1	6,4±3,6	0,144
Инотропная поддержка п	16 (32,0%)	17 (34,0%)	0,831
Время в ОРИТ, дней	1,7±1,3	1,8±1,1	0,678
Временная ЭКС, п	11 (22,0%)	23 (46,0 %)	0,013

Таблица 3. Интраоперационные данные.

ИК - искусственное кровообращение, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЭКС – электрокардиостимуляция.

Госпитальной летальности в обеих группах не было. Несмотря на более продолжительное время ИК и пережатия аорты в группе ПФП, не было отмечено достоверной межгрупповой разницы ни по одному из осложнений периоперационного периода. (табл. 4)

Таблица 4

	группа СР	группа ПФП	Р
Смертность, п (%)	0	0	0,999
ОНМК/ТИА, п (%)	1 (2%)	0	0,314
Реоперация ввиду кровотечения, п (%)	0	1 (2,0%)	0,314
Острая почечная недостаточность, п (%)	0	1 (2,0%)	0,314
Хирургическая инфекция, п (%)	1 (2,0%)	0	0,314
Экссудативный перикардит, п (%)	1 (2,0%)	2 (4,0%)	0,557
Экссудативный плеврит, п (%)	4 (8,0%)	12 (24,0%)	0,029
Ранние пароксизмы ФП, п (%)	28 (56,0%)	10 (20,0%)	<0,001
Имплантация ЭКС, п (%)	2 (4,0%)	0	0,153
Срок госпитализации, дней	12,75±1,2	14,75±2,5	0,999

Таблица 4. Характеристика осложнений госпитального этапа.

В раннем послеоперационном периоде отмечено наиболее частое возникновение пароксизмов ФП среди пациентов СР группы: 28 (56,0%) пациентов в сравнении с 10 (20,0%) пациентами ПФП группы ($p=0.001$).

Восстановление ритма проводилось медикаментозно (кордарон), при неэффективности медикаментозной кардиоверсии применялась электроимпульсная терапия.

В 2 (7,1%) случаях среди пациентов СР группы возникла брадисистолическая форма ФП, по поводу которой имплантированы постоянные ЭКС в режиме стимуляции VVI. В одном случае (3,5%) пациент от восстановления правильного ритма отказался. Остальные 47 пациентов на

момент выписки имели синусовый ритм. Среди всех пациентов ПФП группы на момент выписки был восстановлен синусовый ритм.

На этапах отдаленного наблюдения обследованы 100% пациентов из обеих групп. Обследование проводилось как при очной консультации, так и с помощью анализа данных, полученных при дистанционном обследовании (телефонный контакт с пациентом) на этапах 6 и 12 месяцев после оперативного лечения.

Выживаемость в течение 12 месяцев достоверно не отличалась между группами (log-rank test, $p = 0,73$) и составила 96,0% для группы СР и 98,0 % для группы ПФП (рис. 3).

Рисунок 3

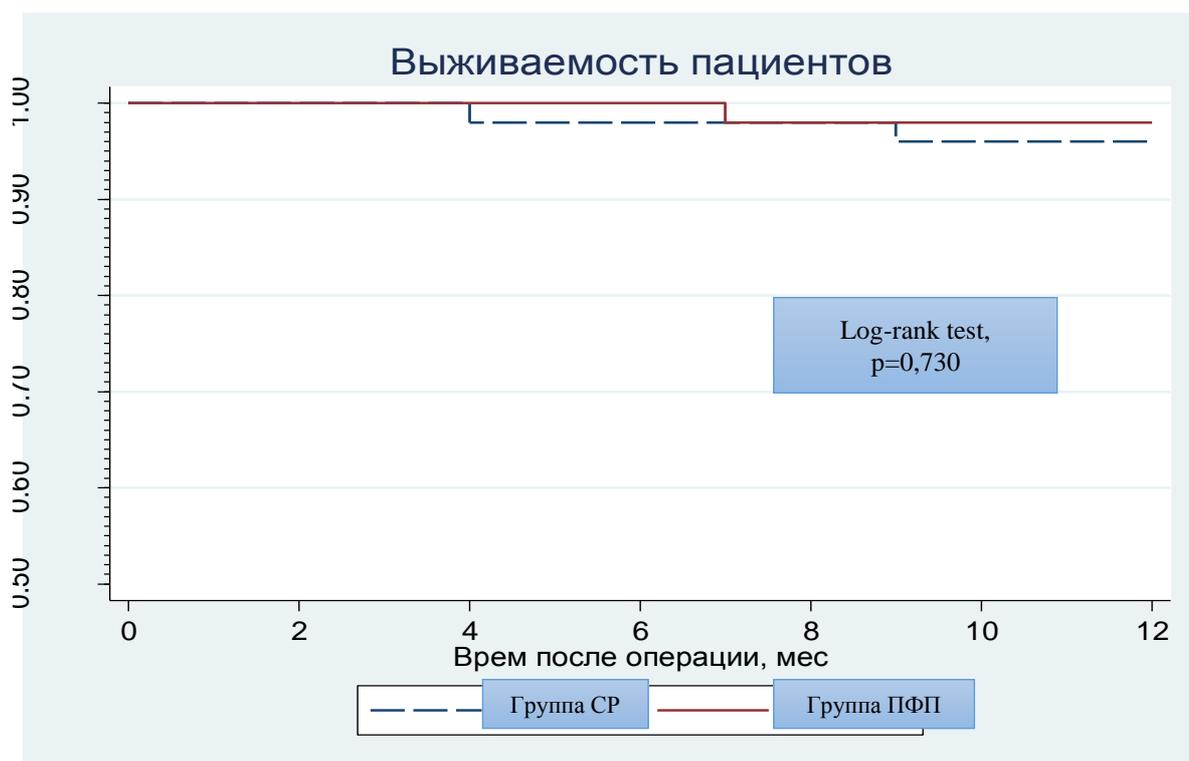


Рисунок 3. Актуарная кривая выживаемости пациентов.

В 2 случаях среди пациентов СР группы причиной летального исхода на отдаленном этапе являлось ОНМК по ишемическому типу на фоне ФП. Среди пациентов П группы летальный исход обусловлен тромбозом механического протеза в митральной позиции на фоне неадекватной антикоагулянтной терапии (неоднократно регистрировались значения МНО менее 2,0).

Повторные вмешательства на клапанах сердца не выполнялись в обеих группах.

Характер эмболических осложнений показан в таблице 5.

Таблица 5

Эмболические осложнения	Сроки наблюдения			
	1-3 мес	3-6 мес	6-9 мес	9-12 мес
ОНМК	-	2 (группа СР)	1 (группа СР)	-
Эмболия сетчатки	1 (группа ПФП)	-	-	-

Таблица 5. Характеристика эмболических осложнений.

Свобода от ФП/ТП/ПТ оценивалась по данным односуточного холтеровского мониторирования через 6 и 12 месяцев после операции. На момент анализа сердечного ритма через 6 месяцев после операции в СР группе 50,0% и 94,0 % пациентов в группе ПФП были свободны от ФП/ТП/ПТ (рис. 5). На сроке наблюдения 12 месяцев свобода от ФП/ТП/ПТ составила 20,0% и 92,0% в СР и ПФП группах соответственно ($p < 0,001$).

Рисунок 4

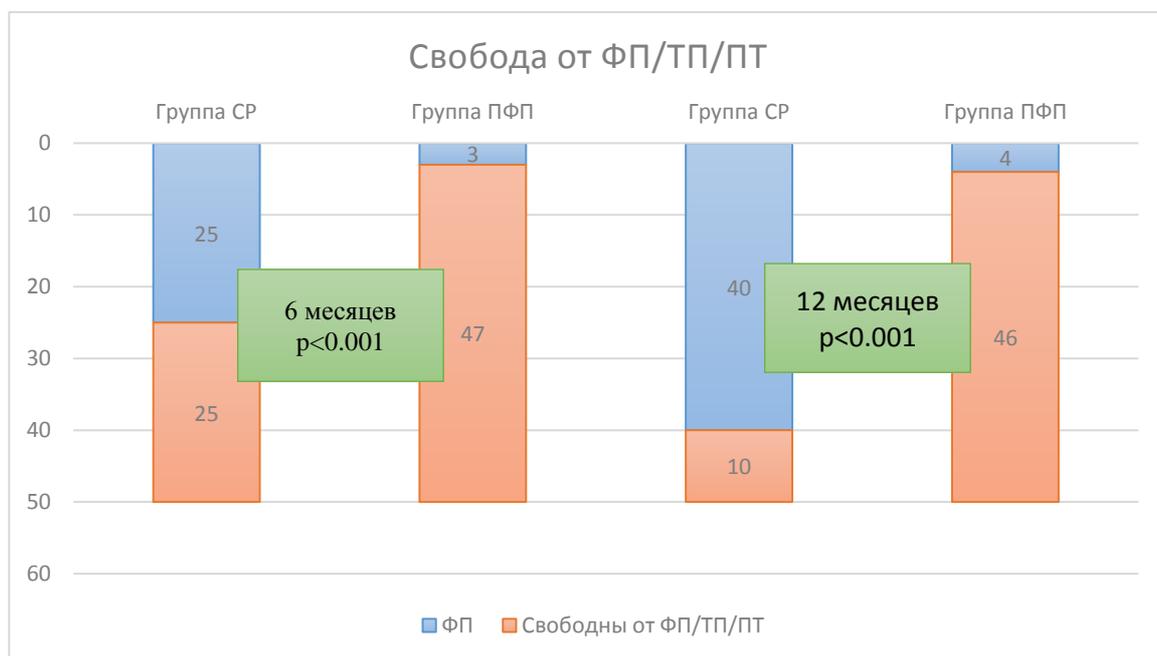


Рисунок 4. Свобода от ФП/ТП/ПТ в группах СР и ПФП в сроки 6 и 12 месяцев после вмешательства.

Пациенты СР группы, имевшие пароксизмы ФП на госпитальном этапе, а также все пациенты, подвергшиеся аблации (ПФП группа), в течение первых 3 месяцев получали антиаритмическую терапию амиодароном ($n=76$), а при наличии противопоказаний (2 больных) - принимали β -адреноблокаторы.

Через 3 месяца после операции, при сохранности синусового ритма, следовала отмена антиаритмической терапии.

На основании проведенного исследования было показано, что пациенты с поражением митрального клапана и атриомегалией подвержены крайне высокому риску развития впервые возникшей ФП в раннем и позднем послеоперационном периоде несмотря на отсутствие анамнеза данной аритмии.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ АБЛАЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И АТРИОМЕГАЛИЕЙ

Конкомитантная процедура хирургической профилактики ФП и клапанной коррекции выполнялась в условиях искусственного кровообращения и умеренной гипотермии (33°C). С целью кардиopleгии использовался раствор «Кустодиол» (Dr. F.KOHLER CHEMIE, GmbH, Германия). На современном этапе возможно выполнять данные вмешательства по двум основным методикам в зависимости от вида доступа (стернотомный или миниинвазивная правосторонняя боковая торакотомия по IV межреберью). Процедуры аблации выполнялась с использованием неорошаемых радиочастотных зажимов либо криодеструктора (AtriCure, Inc., Cincinnati, OH, USA). Схемы аблации представлены на рисунке 5.

Профилактическая аблация предсердий является технически легко выполнимой процедурой. На современном этапе развития кардиохирургии возможно выполнить ее с помощью различных подходов – посредством стернотомного и миниинвазивного доступов. Возможно использование различных видов аблационных устройств.

Процедуре хирургической профилактики ФП подверглись 20 пациентов. У 7 пациентов группы МК+аблация и 5 пациентов группы МК вмешательство выполнено из минидоступа 35 и 25 % соответственно ($p=0,490$).

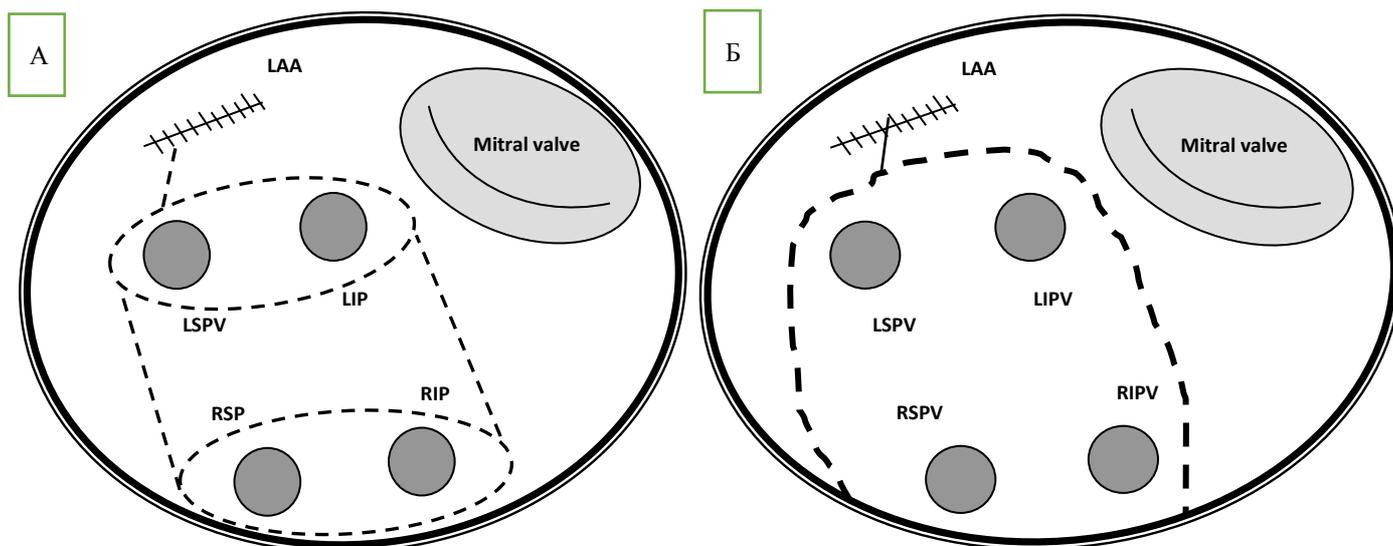


Рисунок 5. А)Схема радиочастотной абляции левого предсердия. Б)Схема криоабляции левого предсердия.

LAA – ушко левого предсердия, Mitral valve – митральный клапан, lsPV – левая верхнедолевая легочная вена, liPV – левая нижнедолевая легочная вена, rsPV – правая верхнедолевая легочная вена, riPV – правая нижнедолевая легочная вена.

Анализируя интраоперационные данные становится очевидной межгрупповая разница во времени искусственного кровообращения и пережатия аорты, что обусловлено временем, затраченным на выполнение левопредсердной абляции. По характеру сопутствующих вмешательств группы не различались (табл. 6).

Таблица 6

	МК+абляция (n=20)	МК (n=20)	P
Протезирование МК, n	10 (50%)	9 (45%)	0,751
Пластика МК, n	10 (50%)	11 (55%)	0,751
Пластика ТрК, n	4 (20%)	6 (30%)	0,465
Иссечение предаортальной мембраны, n	1 (5%)	0	0,311
Пластика ДМПШ, n	2 (10%)	1 (5%)	0,548
РЧА легочной артерии, n	1 (5%)	0	0,311
Время пережатия аорты, мин	100,1±31,9	68,9±13,8	< 0,001
ИК, мин	162,7±58,6	109,6±32,6	0,001
ИВЛ, часов	11,5±9,7	15,8±13,9	0,263
Инотропная поддержка, n	13 (65%)	10 (50%)	0,337
Время инфузии инотропов, ч	3,3±0,7	4,1±1,8	0,071
Отделяемое по дренажам за 12 часов, мл	320±27	307±35	0,196
Время в ОРИТ, дней	2,6±0,9	2,45±1,63	0,720
Временная ЭКС, n	12 (60%)	7 (35%)	0,113

Таблица 6. Данные периоперационного периода.

ИК-искусственное кровообращение, МК – митральный клапан, ИК – искусственное кровообращение, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЭКС – электрокардиостимуляция.

Таблица 7

	TnI исходно	TnI После операции	TnI 5 часов	TnI 24 часа	P
МК+абляция	13,4±4,2	19259,2±2668,6	26645,3±4007,5	9688,8±2051,3	<0,001
Группа МК	11,5±3,8	15568,7±1842,5	20436,2±2785,1	9725,7±1763,8	<0,001
p	0,302	0,002	0,0008	0,966	

Таблица 7. Динамика уровня тропонина I. МК – митральный клапан.

При внутригрупповом сравнении уровня тропонина I как показателя повреждения миокарда в обеих группах отмечалось нарастание уровня с пиком, приходящимся на 5 часов после операции, с постепенным его спадом к концу первых суток. Однако отмечено статистически значимое увеличение его количества в группе МК+абляция, что обусловлено повреждением предсердного миокарда при процедуре превентивной абляции (**табл. 7**).

Госпитальной летальности в обеих группах не было. Несмотря на более продолжительное время ИК и пережатия аорты в МК+абляция, не было отмечено достоверной межгрупповой разницы ни по характеру, ни по количеству осложнений периоперационного периода (**Табл. 8**).

Таблица 8

	МК+абляция (n=20)	МК (n=20)	P
ОНМК/ТИА, n (%)	0	1 (5%)	0,311
Реооперация ввиду кровотечения, n (%)	1(5%)	1 (5%)	0,999
Острая почечная недостаточность, n (%)	0	1 (5%)	0,311
Хирургическая инфекция, n (%)	1 (5%)	0	0,311
Экссудативный перикардит, n (%)	1 (5%)	2 (10%)	0,548
Экссудативный плеврит, n (%)	4 (20%)	3(15%)	0,677
Ранние пароксизмы ФП, n (%)	3 (15%)	9 (45%)	0,038
Имплантация ЭКС, n (%)	0	1(5%)	0,311
Срок госпитализации, дней	16,2±4,9	17,1±4,5	0,548

Таблица 8. Осложнения ближайшего периоперационного периода.

МК – митральный клапан, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий, ЭКС – электрокардиостимулятор.

В 2 случаях в связи с развившимся кровотечением выполнялся хирургический гемостаз: в группе МК+абляция источником кровотечения

являлся прорезавшийся шов в месте установки дренажа левого желудочка, в группе МК – шов ушка левого предсердия. Таким образом, источники кровотечения не связаны с процедурой аблации.

Не получено разницы и в темпе отделяемого по дренажам в первые 12 часов после вмешательства.

В раннем послеоперационном периоде отмечено наиболее частое возникновение пароксизмов ФП среди пациентов МК группы: 9 (45%) пациентов в сравнении с 3 (15%) пациентами МК+аблация группы ($p=0,009$).

Восстановление ритма проводилось медикаментозно (внутривенное введение амиодарона), при неэффективности медикаментозной кардиоверсии, у 1 пациента в группе МК ($p=0,311$) применялась электроимпульсная терапия.

На момент выписки у всех, за исключением 1 пациента МК+аблация группы, был восстановлен синусовый ритм. У 1 (5%) пациента МК группы в связи с развившейся брадиформой ФП был имплантирован постоянный ЭКС в режиме стимуляции VVI.

Пациентам обеих групп, имевшим пароксизмы ФП на госпитальном этапе на срок до 3 месяцев после операции была назначена антиаритмическая терапия: амиодарон у 3 пациентов группы МК+аблация и 6 пациентов группы МК соответственно ($p=0,256$), соталол у 2 пациентов группы МК ($p=0,146$).

Отдаленное наблюдение проводилось в сроки 3, 6, 9, 12 месяцев после операции. Обследование проводилось как при очной консультации, так и с помощью анализа данных, полученных при дистанционном обследовании (телефонный контакт с пациентом, эхокардиография, консультация кардиолога).

Отдаленной летальности не было в обеих группах. Проведена оценка больших кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений, которые включали в себя: инфаркт миокарда, инсульт, госпитализации, связанные с декомпенсацией сердечной недостаточности, повторные операции по поводу кардиальной патологии. Получена достоверная разница по большим

кардиоваскулярным осложнениям между двумя группами, свобода от которых составила 82% в МК группе и 90% в группе МК+абляция ($p < 0,001$). (Рис. 6, 7).

Рисунок 6

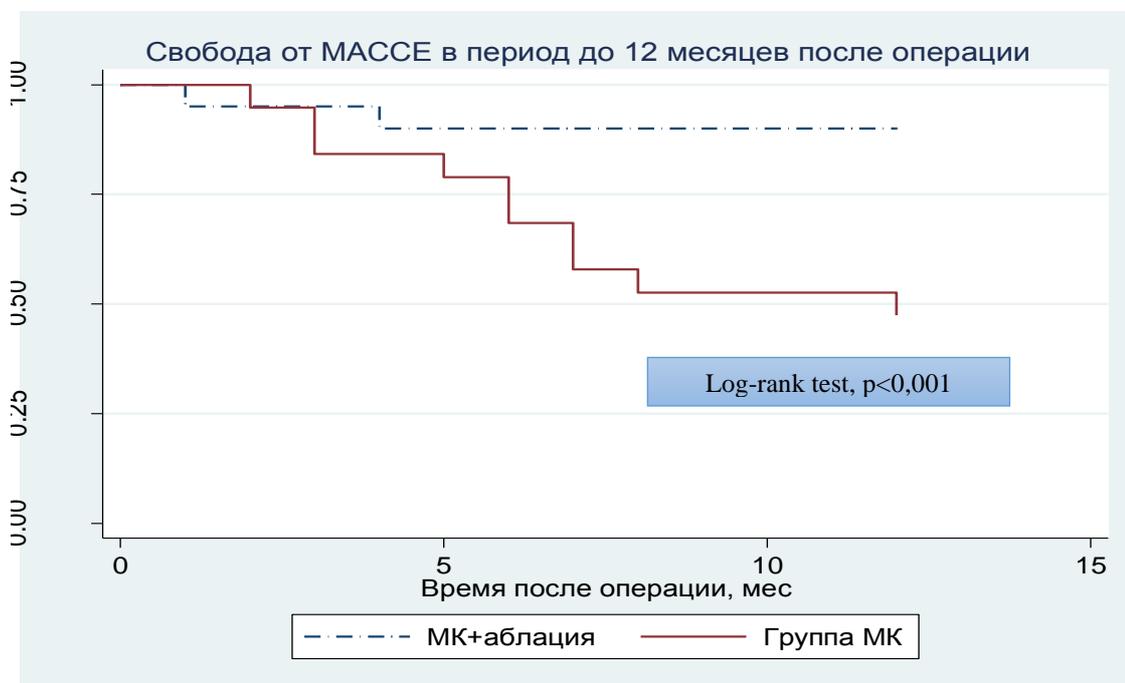


Рисунок 6. Большие кардиоваскулярные события (MACCE).
МК – митральный клапан, MACCE – Major Adverse Cardiac and Cerebral vascular Events.

Рисунок 7

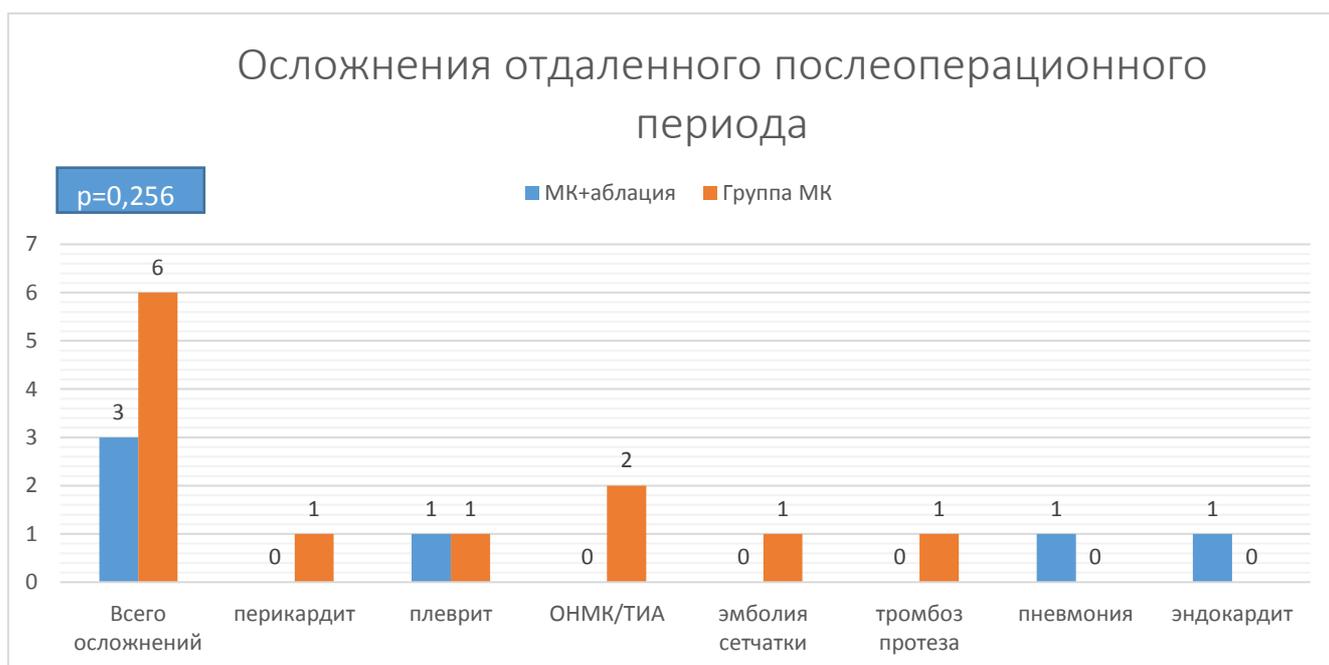


Рисунок 7. Осложнения отдаленного послеоперационного периода.
МК – митральный клапан, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий.

Свобода от ФП/ТП/ПТ оценивалась по данным трехсуточного мониторинга ЭКГ на этапах наблюдения 3, 6, 9 и 12 месяцев (Рис. 8).

Рисунок 8

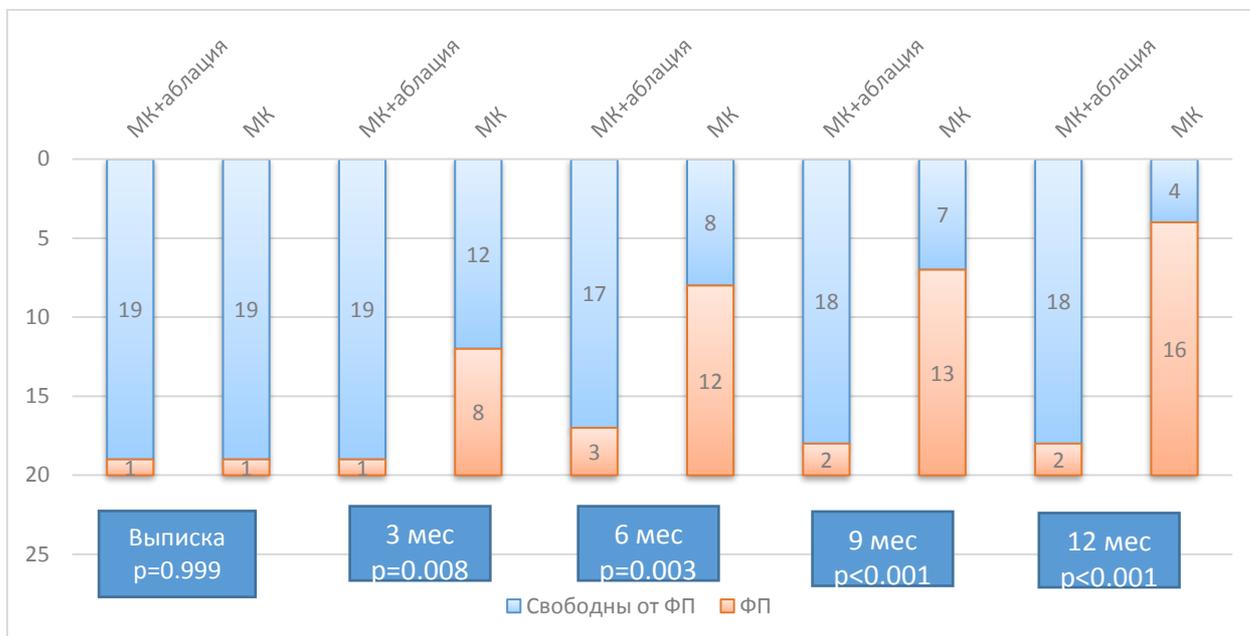


Рисунок 7. Свобода от ФП/ТП/ПТ в сроки до 12 месяцев после вмешательства.

ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ПТ – предсердная тахикардия, МК – митральный клапан.

По данным анализа кумулятивных показателей развития ФП/ТП/ПТ получено преобладание в группе МК (log-rank test, $p<0,001$) (рис. 9).

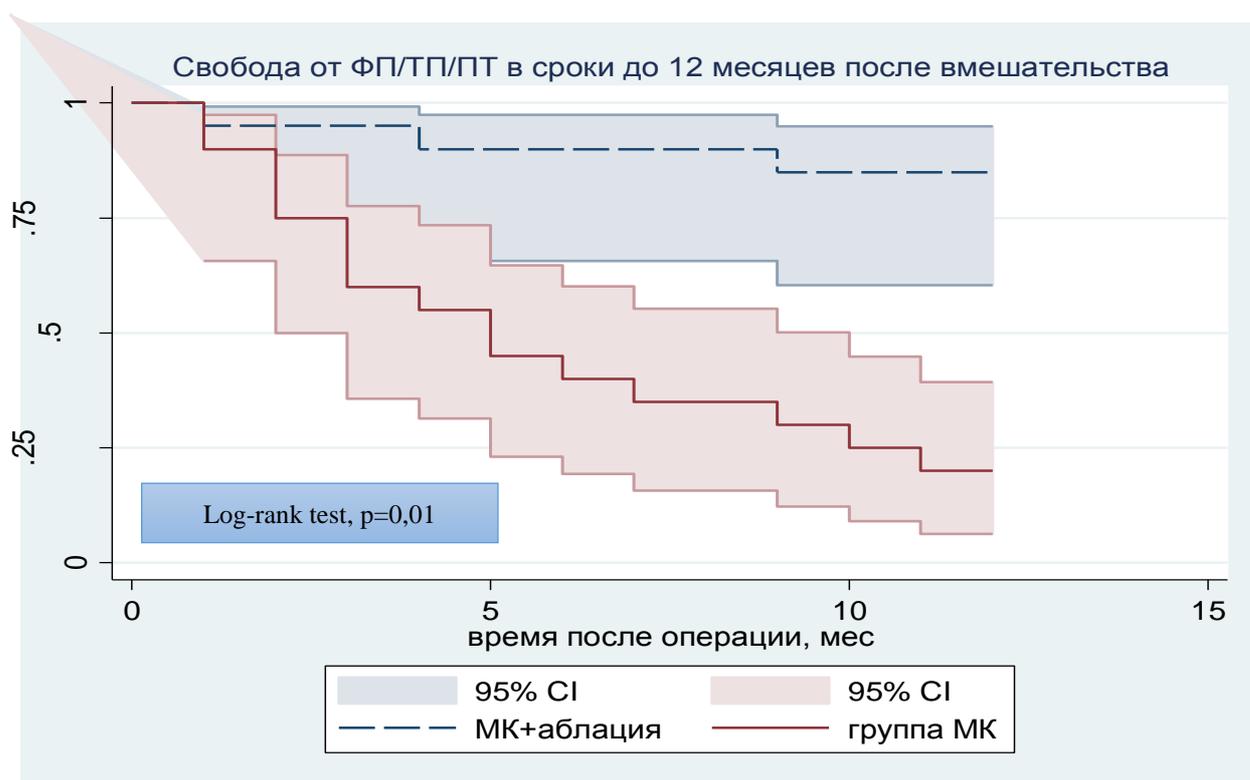


Рисунок 9. Кумулятивные показатели свободы от ФП/ТП/ПТ в сроки до 12 месяцев после вмешательства.

ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ПТ – предсердная тахикардия, МК – митральный клапан.

Анализ предикторов развития ФП производился по методике mixed-model с ограничением коэффициента правдоподобия для малых выборок. Были оценены следующие факторы: отсутствие превентивной аблации, пол, возраст пациентов, этиология порока, характер гемодинамических нарушений на МК (стеноз или недостаточность), размер левого предсердия, фракция выброса левого желудочка, наличие сопутствующей патологии трехстворчатого клапана, давление в легочной артерии.

Было показано (Табл. 9), что предикторами развития ФП на этапе 12 месячного периода являлись: исходный размер левого предсердия, возраст, отсутствие превентивной аблации, мужской пол пациента, фракция выброса левого желудочка, исходная митральная регургитация. При многофакторном анализе в качестве предиктора развития ФП играло роль только отсутствие профилактического вмешательства ОР 1,5 ДИ (1,35-1,64), $p<0,001$

Таблица 9

Предиктор	ОР	ДИ	Р
Размер ЛП	0,978	0,969 – 0,987	< 0,001
Возраст	1,004	1,001 – 1,007	0,009
Мужской пол	1,212	1,084 – 1,356	0,001
Абляция	0,682	0,617 – 0,753	< 0,001
Давление ЛА	1,003	0,998 – 1,009	0,198
ФВ левого желудочка	0,986	0,976 – 0,996	0,049
Ревматический порок	0,938	0,767 – 1,148	0,538
Дегенеративный порок	0,916	0,707 – 1,186	0,508
ИЭ	1,017	0,792 – 1,307	0,890
Протезирование МК	1,357	0,740 – 1,678	0,372
Вмешательство на ТрК	1,093	0,961 – 1,474	0,174
Стеноз МК	1,097	0,853 – 1,412	0,467

Таблица 10. Предикторы развития ФП в послеоперационном периоде.

ЛП – левое предсердие, ЛА – легочная артерия, ИЭ – инфекционный эндокардит, МК – митральный клапан, ТрК – трикуспидальный клапан, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Суммарное количество госпитализаций к окончанию годового периода наблюдения по поводу ФП составило: в МК+абляция группе – 1, в МК группе – 6 соответственно ($p=0,0375$).

Изучение транспортной функции предсердий проводилось у пациентов обеих групп до операции, на момент выписки и через 12 месяцев после вмешательства на фоне синусового ритма (у пациентов с пароксизмальной ФП вне пароксизма). На основании скорость-временных интегралов VTI была рассчитана контрактильная фракция левого предсердия (**рис. 10**).

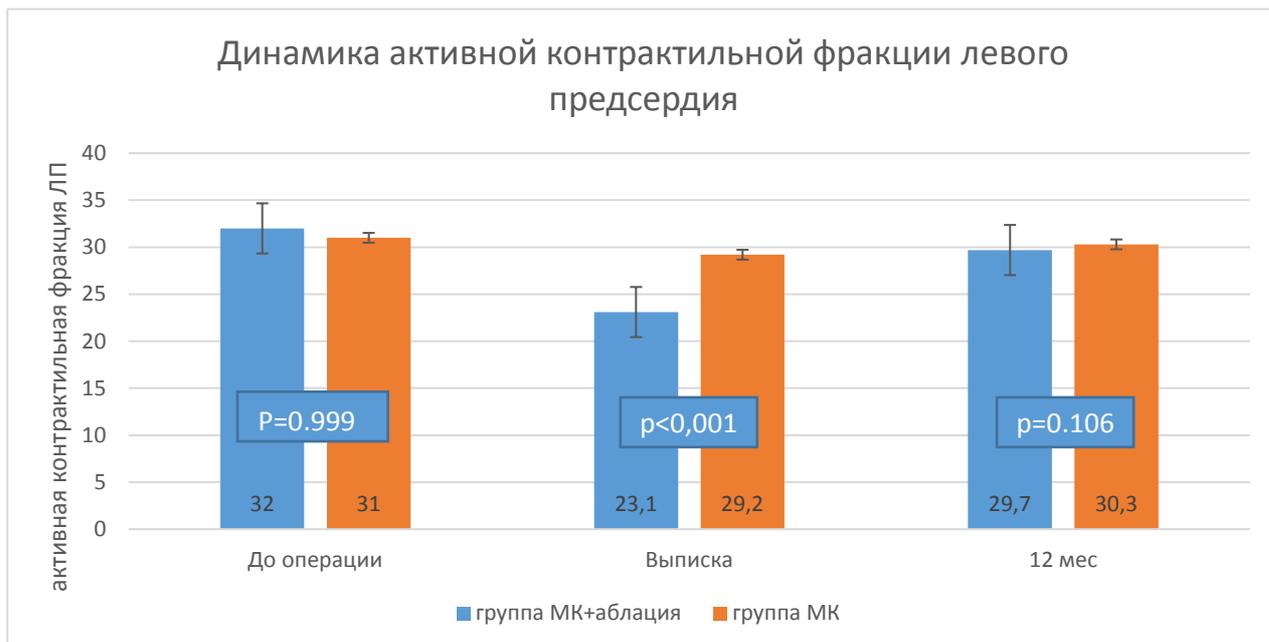


Рисунок 9. Динамика активной контрактальной фракции ЛП по группам

Статистически значимые различия активной контрактальной фракции ЛП между группами обнаружены на момент выписки, на дооперационном и годовом этапах наблюдения таковых не было, что обусловлено отсутствием абляции в группе МК. При проведении дисперсионного анализа повторных наблюдений выявлено наличие статистически значимых различий между средними значениями данного параметра - отмечено статистически значимое снижение активной контрактальной фракции в раннем послеоперационном периоде с возвращением этих параметров к исходному уровню в отдаленном периоде ($p < 0,001$)

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с атриомегалией (левое предсердие более 60 мм) и отсутствием анамнеза ФП, подвергающиеся изолированной коррекции порока митрального клапана, имеют высокий риск возникновения ФП/ТП/ПТ в течение первого года после операции (Hazard Ratio 8,75 CI (3,27-52,77), $p=0,012$).
2. Выполнение сопутствующей профилактической аблации предсердий достоверно увеличивает время пережатия аорты (на $31,2 \pm 18,1$ мин) и значительно повышает уровень маркеров повреждения миокарда, однако не влияет на тридцатидневную летальность и частоту периоперационных осложнений.
3. Выполнение профилактической аблации предсердий достоверно сопряжено с меньшим риском (Hazard Ratio 1,88 CI (1,53-2,56), $p=0,024$) больших кардиоваскулярных осложнений на этапах отдаленного наблюдения в сравнении с группой пациентов, получивших изолированную коррекцию митрального порока.
4. Выполнение профилактической аблации у пациентов с поражением митрального клапана и атриомегалией показывает достоверное преимущество (Hazard Ratio 1,91 CI (1,57-2,53), $p=0,019$) в свободе от ФП/ТП/ПТ в сравнении с группой изолированной коррекции порока митрального клапана на всех этапах отдаленного наблюдения.
5. Достоверными предикторами развития ФП/ТП/ПТ являются: исходный размер левого предсердия ($p<0,001$), отсутствие превентивной аблации ($p<0,001$) и мужской пол пациента ($p=0,001$).
6. Процедура превентивной аблации достоверно снижает показатели транспортной функции левого предсердия в раннем послеоперационном периоде с последующим ее восстановлением до нормальных значений на этапе 12-месячного наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с отсутствием анамнеза фибрилляции предсердий, которым планируется коррекция порока митрального клапана, осложненного атриомегалией целесообразно выполнение превентивной абляции предсердий по схеме: изоляция устьев легочных вен и задней стенки ЛП.
2. При использовании в качестве меры профилактики радиочастотной абляции, с целью уменьшения времени окклюзии аорты, изоляцию коллекторов легочных рекомендуется выполнять в условиях параллельного искусственного кровообращения.
3. После выполнения процедуры абляции и восстановления сердечной деятельности во всех случаях необходимо выполнять электрофизиологический контроль изоляции ЛВ и задней стенки ЛП.

Публикации

1. А.В. Богачев–Прокофьев, А.В. Сапегин, А.Н. Пивкин, Р.М. Шарифулин, А.В. Афанасьев, М.А. Овчаров, А.М. Караськов Оценка частоты возникновения фибрилляции предсердий у больных с пороками митрального клапана и атриомегалией. *Анналы аритмологии* 2017. Том 14. - Номер 2
2. Богачев-Прокофьев, А. В., Сапегин, А. В., Пивкин, А. Н., Шарифулин, Р. М., Афанасьев, А. В., Овчаров, М. А., Караськов, А. М. Среднеотдаленные результаты профилактической аблации предсердий у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией: пилотное рандомизированное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*, (2017). 21(2), 98-107.
3. Богачев-Прокофьев А.В., Сапегин А.В., Пивкин А.Н. Шарифулин Р.М., Афанасьев А.В., Овчаров М.А., Караськов А.М. Профилактическая аблация предсердий у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией. Пилотное рандомизированное исследование. *Вестник аритмологии*, 2017, 90, 90-101
4. Караськов, А. М., Железнев, С. И., Рогулина, Н. В., Сапегин, А. В., Одаренко, Ю. Н., Левадин, Ю. В., Барбараш, Л. С. (2017). Отечественный биологический протез нового поколения «юнилайн» в хирургии митрального порока: первый опыт. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 59(2), 98-104.
5. Богачев-Прокофьев, А. В., Кудрявцев, А. С., Ленко, Е. В., Сапегин, А. В., Овчаров, М. А., Субботовский, А. П. (2016). Одноэтапная симультанная операция при миксоидной лейомиоме с внутривенным распространенным лейомиоматозом: наблюдение из клинической практики. *Акушерство и гинекология*, (12), 143-147.
6. Караськов, А., Астапов, Д., Демидов, Д., Семенова, Е., Исаян, М., Сапегин, А., Сластин, Я. (2016). Каркасные биопротезы в аортальной позиции: анализ непосредственных результатов на основе ретроспективного исследования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 5(2), 14-19.