

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н.МЕШАЛКИНА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Цароев Башир Салманович

**Сравнение комбинированной и криоабляции в хирургическом лечении  
непароксизмальных форм фибрилляции предсердий при открытых  
кардиохирургических вмешательствах**

3.1.15 Сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович

Новосибирск, 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1. Эпидемиология и клиническая значимость фибрилляции предсердий .....	11
1.1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий в общей популяции и среди кардиохирургических пациентов.....	11
1.1.2. Клиническая значимость ФП и ее влияние на исходы кардиохирургических вмешательств .....	12
1.1.3. Обоснование необходимости хирургического лечения ФП во время кардиохирургических операций .....	14
1.2. Патофизиология фибрилляции предсердий .....	16
1.2.1. Электрофизиологические механизмы возникновения и поддержания ФП... ..	16
1.2.2. Структурное и электрическое ремоделирование предсердий.....	18
1.3. Методы хирургического лечения фибрилляции предсердий .....	20
1.3.1. Историческая перспектива: операция «лабиринт» .....	20
1.3.2. Физические принципы работы радиочастотной энергии .....	22
1.3.3. Физические принципы работы криогенной энергии.....	24
1.4. Системный обзор и мета-анализ литературы.....	26
1.4.1 Дизайн систематического обзора .....	26
1.4.2 Результаты систематического обзора .....	26
1.4.3. Мета-регрессия. сравнение рча и криоаблации .....	29
1.4.4. Дополнительные факторы, влияющие на эффективность аблации.....	30
1.4.5. Ограничения исследования и перспективы.....	31
1.5. Заключение .....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	34
2.1. Дизайн исследования .....	34
2.2. Конечные точки исследования .....	35
2.3. Хирургические детали .....	36
2.4. Статистический анализ.....	39

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	43
3.1. Демографические и клинические характеристики исследования.....	43
3.2. Результаты псевдорандомизации .....	47
3.3. Госпитальные результаты .....	49
3.4. Рецидив предсердной тахикардии .....	51
3.5. Повторные госпитализации из-за нарушения синусового ритма .....	54
3.6. Имплантация постоянного кардиостимулятора.....	56
3.7. Ишемический инсульт .....	57
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	59
4.1. Эффективность контроля ритма .....	61
4.2. Повторные госпитализации .....	65
4.3. Имплантация постоянного кардиостимулятора.....	67
4.4. Ишемический инсульт .....	69
4.5. Ограничения исследования .....	72
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	74
5.1. Вывод исследования .....	74
5.2. Практические рекомендации .....	74
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	77

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой значимую медицинскую, социальную и экономическую проблему современного здравоохранения, особенно среди пациентов сердечно-сосудистого профиля. Распространенность ФП в общей популяции составляет 2-4%, с отчетливой тенденцией к увеличению этого показателя с возрастом [35, 122]. Особую группу составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими хирургического лечения, среди которых распространенность ФП достигает 30-40%, а при митральных пороках — до 60% [87].

Наличие ФП у кардиохирургических пациентов ассоциировано с повышенным риском периоперационных осложнений, ухудшением отдаленных результатов лечения и снижением долгосрочной выживаемости [14, 105]. Это обуславливает необходимость коррекции ФП одновременно с основным кардиохирургическим вмешательством, что нашло отражение в современных клинических рекомендациях, присваивающих данному подходу высокий класс рекомендаций (I-IIa) [2, 66, 112, 119]. В настоящее время для хирургического лечения ФП используется целый ряд технологий абляции, основанных на различных физических принципах. Наибольшее распространение в клинической практике получили две технологии: радиочастотная абляция (РЧА) и криоабляция [1, 4]. Обе эти технологии продемонстрировали высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности в многочисленных исследованиях, однако вопрос о их сравнительной эффективности остается открытым [15, 84]. В реальной клинической практике при использовании РЧА для лечения ФП во время кардиохирургических операций почти всегда применяется дополнительная криоабляция для создания линий вблизи клапанов. Поэтому термин «радиочастотная абляция» в контексте хирургического лечения ФП подразумевает «комбинированную абляцию» и наоборот.

## **Степень разработанности темы исследования**

Существующие исследования, сравнивающие технологии радиочастотной и криоабляции, преимущественно фокусируются на катетерных методах лечения или изолированно на том или ином источнике энергии для хирургической абляции ФП [19, 30]. Данные о сравнительной эффективности РЧА и криоабляции в контексте сочетанных кардиохирургических вмешательств ограничены и противоречивы, что создает существенный пробел в научном знании и клинической практике. С целью улучшения долгосрочных результатов хирургической абляции предсердий представляется особенно актуальным сравнение долгосрочных клинических исходов после одномоментной абляции предсердий с использованием комбинированной энергии или криоабляции.

## **Гипотеза исследования**

Использование комбинированной абляции показывает более высокую эффективность в свободе от предсердных тахикардий в сравнении с криоабляцией при одномоментном хирургическом лечении непароксизмальных форм ФП при открытых кардиохирургических вмешательствах.

## **Цель исследования**

Сравнить отдаленную эффективность комбинированной радиочастотной и криоабляции с изолированной криоабляцией у пациентов с непароксизмальными формами ФП, подвергающихся одномоментному кардиохирургическому лечению.

## **Задачи исследования**

1. Сравнить эффективность двухпредсердной комбинированной аблации с двухпредсердной изолированной криоаблацией в отношении свободы от предсердных тахикардий при одномоментном вмешательстве на сердце у пациентов с непароксизмальной ФП.

2. Сравнить безопасность двухпредсердной комбинированной аблации с двухпредсердной изолированной криоаблацией в течение госпитального периода.

3. Оценить влияние метода энергетического воздействия на частоту повторных госпитализаций, связанных с нарушениями ритма сердца, частоту имплантации постоянного кардиостимулятора и частоту ишемических инсультов в отдаленном послеоперационном периоде.

## **Научная новизна**

В данном исследовании впервые проведен сравнительный анализ долгосрочных клинических исходов после хирургической двухпредсердной аблации одномоментно с кардиохирургическим вмешательством с использованием комбинированной или криогенной энергии у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основе полученных данных выявлен наиболее эффективный источник энергии для выполнения одномоментной двухпредсердной аблации, выявлены предикторы рецидива предсердных тахикардий, повторных госпитализаций, ишемического инсульта, имплантации постоянного электрокардиостимулятора в отдаленном периоде. Результаты проведенных исследований были внедрены в

клиническую практику кардиохирургического отделения №3 ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Был проведен ретроспективный анализ 453 пациентов с персистирующей или длительно персистирующей формами ФП, подвергшихся двухпредсердной аблации во время плановых кардиохирургических вмешательств с ноября 2007 по декабрь 2022 года. Было сформировано две группы: комбинированной энергии (биполярная радиочастотная аблация с криоаблацией) и изолированной криоаблации. Для уравнивания ковариат был применен метод сопоставления по индексу склонности (псевдорандомизация), после чего в каждой группе осталось по 157 пациентов. Для анализа результатов использовались различные статистические методы: смешанные логистические регрессионные модели для оценки рецидивов предсердных тахикардий, модели повторяющихся событий для анализа госпитализаций, связанных с нарушениями ритма, и модели конкурирующих рисков (регрессия Файна-Грея) для оценки свободы от имплантации кардиостимулятора и ишемических инсультов, где смерть рассматривалась как конкурирующий риск.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Использование двухпредсердной комбинированной аблации при одномоментном кардиохирургическом вмешательстве у пациентов с непароксизмальными формами ФП обеспечивает значимое снижение частоты рецидивов предсердных тахикардий в отдаленном периоде по сравнению с использованием изолированной криоаблацией.

2. Использование комбинированной аблации для лечения непароксизмальных форм ФП при одномоментном вмешательстве на сердце имеет сопоставимый процент осложнений по сравнению с использованием изолированной аблацией предсердий.

3. Метод комбинированной энергии значительно снижает частоту повторных госпитализаций, связанных с нарушениями ритма сердца, что свидетельствует о более высокой клинической эффективности данной методики.

4. Использование комбинированной энергии ассоциировано с меньшей кумулятивной частотой ишемических инсультов в отдаленном периоде, что является важным преимуществом метода с точки зрения профилактики тромбоэмболических осложнений.

5. Метод энергетического воздействия не влияет на частоту имплантации постоянного кардиостимулятора в отдаленном периоде после биатриальной аблации, что свидетельствует о сопоставимой безопасности обоих методов в отношении сохранения функции проводящей системы сердца.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

В основе выполненной работы лежит обширный клинический материал, уникальный обобщённый опыт одного из ведущих кардиохирургических центров страны, применение современных методов статистического анализа и строгое соблюдение международных стандартов проведения научных исследований. По теме диссертации опубликованы две статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень, утверждённый Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации ключевых результатов кандидатских и докторских диссертаций, а также в журналах, индексируемых в международных библиографических базах и системах цитирования [10, 111].

Результаты научно-исследовательской работы были доложены на следующих всероссийских и международных конференциях и конгрессах:

1. VIII Международная конференция «Минимально инвазивная кардиохирургия и хирургическая аритмология». Москва, 7–9 декабря 2023г. Результаты операции Лабиринт IV при открытых кардиохирургических вмешательствах – опыт одного центра.

2. Международный конгресс «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии». Симпозиум «Актуальные вопросы аритмологии». Кемерово, 7–8 ноября 2024г. Хирургические подходы в лечении непароксизмальных форм фибрилляции предсердий одновременно с кардиохирургическим вмешательством.

3. 60<sup>th</sup> Society of Thoracic Surgeons Annual Meeting. San Antonio, TX, USA, January 27-29, 2024. A comparative study of combined radiofrequency and cryoablation versus cryoablation only in concomitant Maze IV procedure for non-paroxysmal atrial fibrillation.

### **Личный вклад автора**

Под руководством научного руководителя автором разработан дизайн клинического исследования, выдвинута гипотеза, сформулированы цели и задачи исследования. Автор самостоятельно провел сбор и анализ литературы по теме исследования, отбор пациентов согласно критериям включения и исключения, анализ электронных историй болезней, опрос пациентов и анализ медицинской документации, создание и заполнение базы данных, выполнил статистическую обработку материала, анализ и оформление результатов в виде публикаций и научных докладов на международных и российских конференциях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 92 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 рисунками и 9 таблицами. Диссертационная работа состоит из

введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, описание результатов собственного исследования, обсуждение полученных результатов, заключения с выводами исследования и практическими рекомендациями, списка использованной литературы и приложения. Список литературы состоит из 123 источников.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология и клиническая значимость фибрилляции предсердий

#### 1.1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий в общей популяции и среди кардиохирургических пациентов

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая часто встречающаяся персистирующая аритмия в клинической практике. Согласно данным современных исследований, её распространенность в общей популяции составляет примерно 2–4%, при этом отмечается выраженная тенденция к росту данного показателя с увеличением возраста [35]. Так, если в возрастной группе до 60 лет распространенность ФП составляет около 0,5-1%, то среди лиц старше 80 лет этот показатель достигает 8-15% [61, 122]. В абсолютных цифрах число пациентов с ФП в мире превышает 33 миллиона человек, а к 2050 году, согласно прогнозам, этот показатель может увеличиться вдвое [37]. В России распространенность ФП по данным на 2018 год составляла 2536 на 100 тысяч населения, а затраты здравоохранения составили 52 млрд. рублей [6].

Особую группу риска представляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими хирургического лечения. Среди пациентов, ожидающих кардиохирургическое вмешательство, распространенность ФП значительно выше, чем в общей популяции. Так, по данным крупных регистров, до 30-40% пациентов, поступающих для выполнения операций на открытом сердце, имеют ФП в анамнезе [87]. При этом наиболее высокая распространенность ФП отмечается среди пациентов с митральными пороками сердца, где этот показатель может достигать 60% (Рисунок 1) [80].

Важно отметить, что распространенность ФП продолжает увеличиваться как в общей популяции, так и среди кардиохирургических пациентов. Это связано с общим старением населения, улучшением выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и совершенствованием методов диагностики аритмии [73]. Таким образом, ФП представляет собой не только клиническую, но и значимую эпидемиологическую и экономическую проблему здравоохранения.

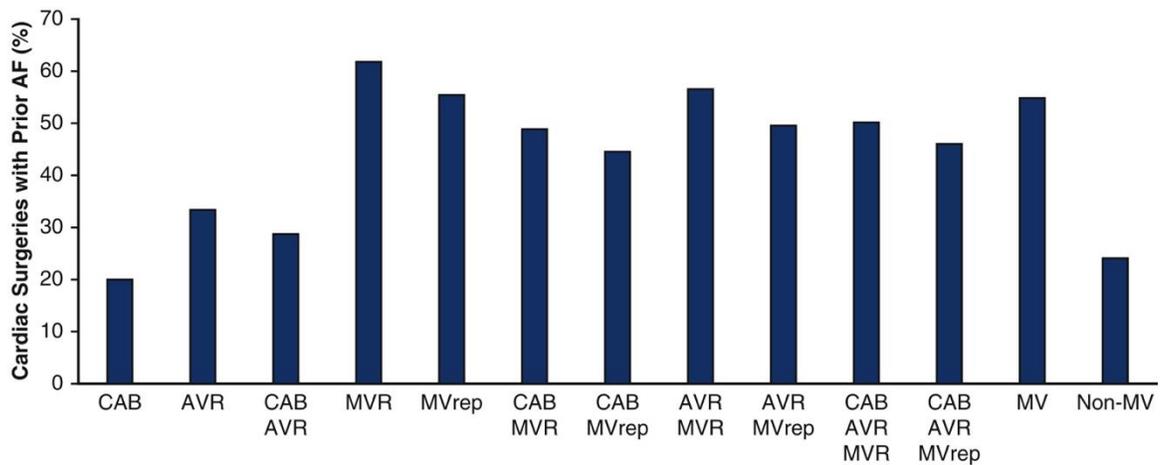


Рисунок 1 – Распространенность ФП среди пациентов перед различными кардиохирургическими операциями. Данные о 79134 кардиохирургических операциях у бенефициаров Medicare [80]. На оси ординат отображен процент пациентов с ФП, а на оси абсцисс – различные типы операций на сердце.

*Примечание.* AF - фибрилляция предсердий; CAB – аортокоронарное шунтирование; AVR - протезирование аортального клапана; MVR - протезирование митрального клапана; MVrep - пластика митрального клапана; MV - митральный клапан.

### 1.1.2. Клиническая значимость ФП и ее влияние на исходы кардиохирургических вмешательств

Фибрилляция предсердий существенно влияет на качество жизни, заболеваемость и смертность пациентов. Наличие этой аритмии ассоциировано с пятикратным увеличением риска инсульта, трехкратным увеличением риска сердечной недостаточности и двукратным увеличением смертности от всех причин [20, 112]. По данным Фрамингемского исследования, наличие ФП независимо повышает риск смерти на 40-90% у мужчин и женщин соответственно, после коррекции на другие факторы риска [114].

В контексте кардиохирургических вмешательств ФП оказывает многоплановое негативное влияние на исходы лечения. Наличие предсуществующей ФП у пациентов,

подвергающихся кардиохирургическим операциям, связано с повышенным риском периоперационных осложнений, включая инсульт и увеличение госпитальной смертности, острую сердечную недостаточность, почечную дисфункцию, дыхательную недостаточность [14, 105]. Метаанализ, включивший данные более 30 исследований, показал, что у пациентов с ФП, подвергшихся АКШ, риск периоперационной смертности повышается на 60%, а риск отдаленной смертности — на 40% по сравнению с пациентами, находящимися на синусовом ритме [21].

Особенно значимо влияние ФП на результаты хирургического лечения клапанных пороков сердца. При митральных пороках наличие ФП связано с ухудшением функциональных исходов, снижением эффективности реконструктивных вмешательств на митральном клапане и увеличением риска повторных операций [34]. У пациентов с аортальными пороками наличие ФП является независимым предиктором снижения выживаемости в отдаленном периоде после протезирования аортального клапана [107].

Патофизиологической основой негативного влияния ФП на исходы кардиохирургических вмешательств является комплекс гемодинамических, структурных и функциональных нарушений, включающих потерю систолы предсердий (вклад которой в сердечный выброс составляет до 25%), нарушение атриовентрикулярной синхронности, тахикардиомиопатию, предсердную тромбоэмболию и прогрессирующее ремоделирование миокарда [3, 36, 93].

Фибрилляция предсердий представляет собой не просто сопутствующую аритмию, а значимый фактор, определяющий прогноз пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам. Это обуславливает актуальность поиска эффективных методов лечения ФП в контексте кардиохирургии.

### 1.1.3. Обоснование необходимости хирургического лечения ФП во время кардиохирургических операций

Фибрилляция предсердий длительное время рассматривалась как относительно доброкачественное нарушение ритма, не требующее агрессивного лечения у большинства пациентов. Однако накопление данных о негативном влиянии ФП на долгосрочный прогноз, качество жизни и функциональный статус пациентов привело к пересмотру этой концепции [112]. В настоящее время восстановление и сохранение синусового ритма рассматривается как важная терапевтическая цель для определенных категорий пациентов с ФП [66].

Несмотря на широкое применение, медикаментозная антиаритмическая терапия имеет ограниченную эффективность в долгосрочном контроле ритма при ФП. По данным крупных рандомизированных исследований, эффективность антиаритмических препаратов в поддержании синусового ритма не превышает 30-50% в течение первого года после кардиоверсии [103, 123]. Более того, большинство антиаритмических препаратов имеют значимые побочные эффекты, включая потенциально жизнеугрожающие проаритмические эффекты [32].

Катетерная абляция, показавшая свою эффективность при пароксизмальной ФП, также имеет ограничения при персистирующих формах аритмии, особенно у пациентов со структурными заболеваниями сердца [31]. Эффективность катетерной абляции при длительно персистирующей ФП не превышает 50-60% после однократной процедуры и требует повторных вмешательств у значительной части пациентов [110].

Открытое кардиохирургическое вмешательство предоставляет уникальную возможность для одномоментного лечения как основной кардиальной патологии, так и сопутствующей ФП. Накопленные данные свидетельствуют о высокой эффективности сочетанного хирургического лечения ФП во время кардиохирургических вмешательств. Метаанализ рандомизированных исследований показал, что хирургическая абляция ФП во время операций на открытом сердце

позволяет достичь синусового ритма у 60-80% пациентов через 12 месяцев после вмешательства, что значительно превышает эффективность изолированной кардиохирургии без воздействия на ФП (10-30%) [84, 101]. При этом выполнение сочетанной аблации не приводит к значимому увеличению периоперационной смертности и основных осложнений [12].

Сочетанное хирургическое лечение ФП также ассоциировано с улучшением долгосрочных результатов кардиохирургических вмешательств. Исследования с длительным периодом наблюдения (до 5-7 лет) показывают, что успешное восстановление синусового ритма связано с улучшением выживаемости, снижением частоты повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и улучшением функционального статуса пациентов [30, 52].

Экономический анализ также подтверждает целесообразность сочетанного хирургического лечения ФП. Несмотря на незначительное увеличение продолжительности операции и стоимости процедуры, сочетанная аблация приводит к снижению общих затрат на лечение в долгосрочной перспективе за счет уменьшения частоты повторных госпитализаций, потребности в антиаритмической терапии и осложнений, связанных с ФП [13].

На основании накопленных данных, современные клинические рекомендации по лечению ФП присваивают класс рекомендаций I-IIa для выполнения хирургической аблации ФП у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам [2, 66, 112, 119]. При этом подчеркивается, что решение о выполнении сочетанной аблации должно приниматься индивидуально, с учетом типа и длительности ФП, основного заболевания сердца, возраста и сопутствующих заболеваний пациента, а также опыта хирургической бригады.

## 1.2. Патология фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий представляет собой сложную электрофизиологическую аритмию, характеризующуюся хаотической электрической активностью предсердий с частотой 300–600 импульсов в минуту, что приводит к потере эффективной механической функции предсердий. В основе возникновения и поддержания ФП лежит комплекс электрофизиологических механизмов, понимание которых имеет ключевое значение для разработки эффективных стратегий лечения.

### 1.2.1. Электрофизиологические механизмы возникновения и поддержания ФП

Исторически, в понимании электрофизиологии ФП существовало две основные теории: теория множественных волн (или множественных мелких ре-энтри) и теория фокусного запуска [7, 106]. В настоящее время признаётся, что эти механизмы не являются взаимоисключающими, а, напротив, дополняют друг друга и могут сосуществовать у одного и того же пациента.

Теория множественных волн, предложенная Мое в 1959 году и подтвержденная экспериментально Allessie в 1977 году, постулирует, что ФП поддерживается непрерывной циркуляцией множественных независимых электрических волн возбуждения в предсердном миокарде [86]. Согласно этой теории, для поддержания ФП требуется наличие критической массы предсердной ткани, достаточного числа циркулирующих волн возбуждения (обычно от 4 до 6) и неоднородность электрофизиологических свойств предсердной ткани. Увеличение размеров предсердий и замедление проводимости способствуют стабилизации этого механизма [74].

Теория фокусного запуска, развитая Haissaguerre и коллегами в 1998 году, утверждает, что ФП может инициироваться и поддерживаться высокочастотной активностью из одного или нескольких эктопических фокусов, наиболее часто локализованных в устьях легочных вен (ЛВ) [56]. Эти фокусы обладают повышенным автоматизмом или триггерной активностью. Гистологические исследования продемонстрировали наличие специализированной мышечной ткани, имеющей

сердечное происхождение, в муфтах ЛВ, которая может проникать на глубину до 1–2 см от устья вены. Эта ткань характеризуется сокращенными рефрактерными периодами и аномальной автоматической активностью [60].

В дополнение к этим классическим механизмам современные исследования выявили роль эпикардальных ганглионированных сплетений вегетативной нервной системы, расположенных вокруг ЛВ, в генезе ФП. Повышенная симпатическая и парасимпатическая активность способствует укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и увеличивает гетерогенность реполяризации, создавая благоприятный субстрат для ФП [33, 76].

Большое внимание уделяется роли ротора – стабильного спиралевидного источника возбуждения – в поддержании ФП. Согласно теории роторов, предложенной Jalife и коллегами, ФП поддерживается одним или несколькими стабильными роторами, которые вызывают фибрилляторное проведение в предсердиях [64]. Роторы могут локализоваться как в левом, так и в правом предсердии, часто в областях со сложной фиброзной архитектурой, например, на границе фиброзной ткани и здорового миокарда [59].

Современное понимание электрофизиологии ФП включает также концепцию локализованных источников ре-энтри в виде так называемых "драйверов" ФП. Эти локализованные источники могут существовать в различных участках предсердий, включая заднюю стенку левого предсердия, область ушка левого предсердия, митральный истмус, область терминальной кристы правого предсердия и др. [89].

Важно отметить, что электрофизиологические механизмы ФП не статичны, а эволюционируют с течением времени. При пароксизмальной ФП (длительностью менее 7 дней, спонтанно купирующейся) доминирует механизм фокусной активности из ЛВ. При персистирующей ФП (длительностью более 7 дней, требующей кардиоверсии) большее значение приобретают множественные ре-энтри и роторы. При длительно персистирующей ФП (более 1 года) формируется сложный

аритмогенный субстрат с множественными источниками в обоих предсердиях, что существенно усложняет лечение [72, 92].

Понимание комплексной электрофизиологии ФП объясняет, почему изоляция легочных вен является высокоэффективной при пароксизмальной ФП, но имеет ограниченную эффективность при персистирующих формах, требующих более обширного воздействия на аритмогенный субстрат. Это также обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методики аблации в зависимости от типа ФП, размеров предсердий и других клинических характеристик пациента [57].

### 1.2.2. Структурное и электрическое ремоделирование предсердий

Фибрилляция предсердий не только является следствием структурных и функциональных изменений в миокарде предсердий, но и сама вызывает прогрессирующее ремоделирование предсердной ткани, создавая порочный круг, описываемый как «ФП порождает ФП» ("AF begets AF") [116]. Этот феномен, впервые описанный Wijffels и соавторами в 1995 году, объясняет прогрессирование ФП от пароксизмальной формы к персистирующей и постоянной.

Ремоделирование предсердий при ФП можно разделить на две основные категории: электрическое и структурное [8]. Эти процессы тесно взаимосвязаны, но имеют различные временные рамки развития и механизмы [18].

Электрическое ремоделирование развивается быстро, начинаясь уже в первые часы ФП и достигая стабильного состояния в течение нескольких дней. Оно характеризуется следующими изменениями:

1. Укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий, которое облегчает инициацию и поддержание ре-энтри.
2. Потеря физиологической адаптации эффективного рефрактерного периода к частоте сокращений, что увеличивает гетерогенность реполяризации.

3. Снижение скорости проведения импульса по предсердному миокарду, что создает условия для формирования ре-энтри даже на относительно небольших участках ткани.

Электрическое ремоделирование является в значительной степени обратимым после восстановления синусового ритма, хотя для полного восстановления электрофизиологических свойств может потребоваться от нескольких дней до нескольких недель [121].

Структурное ремоделирование развивается медленнее, чем электрическое, и включает изменения на клеточном и тканевом уровнях:

1. Дилатация предсердий с увеличением их объема и поверхности, что создает большую массу ткани для поддержания множественных ре-энтри.

2. Интерстициальный фиброз, характеризующийся избыточным отложением коллагена в межклеточном пространстве, что нарушает клеточные контакты и создает барьеры для проведения импульса.

3. Дедифференцировка кардиомиоцитов с потерей сократительных элементов, накоплением гликогена и изменением митохондрий, что напоминает эмбриональный фенотип клеток [22].

4. Инфильтрация предсердной ткани воспалительными клетками, преимущественно макрофагами и лимфоцитами, что отражает роль воспаления в патогенезе ФП [120].

В отличие от электрического ремоделирования, структурные изменения имеют ограниченную обратимость даже после успешного восстановления синусового ритма, особенно при длительно существующей ФП [47].

Важно отметить, что ремоделирование предсердий при ФП неоднородно, с формированием областей с различными электрофизиологическими свойствами. Эта гетерогенность создает идеальный субстрат для возникновения и поддержания ре-энтри [100]. Кроме того, ремоделирование затрагивает не только миокард предсердий,

но и внесердечные структуры, включая ганглионированные сплетения вегетативной нервной системы, что вносит дополнительный вклад в патогенез ФП [20].

С клинической точки зрения понимание процессов ремоделирования имеет ключевое значение для выбора оптимальной стратегии лечения ФП. Раннее вмешательство, до развития необратимого структурного ремоделирования, ассоциировано с лучшими результатами как медикаментозной терапии, так и интервенционного лечения [79]. Это обосновывает концепцию «раннего контроля ритма» (early rhythm control), которая продемонстрировала преимущества в клинических исследованиях [71].

### 1.3. Методы хирургического лечения фибрилляции предсердий

#### 1.3.1. Историческая перспектива: операция «Лабиринт»

Революционным прорывом в хирургическом лечении ФП стала разработка операции «Лабиринт» Джеймсом Коксом (James L. Cox) и соавторами в конце 1980-х годов [39]. Концептуальной основой этой операции стала теория множественных волн возбуждения (multiple wavelet hypothesis), предложенная Мое в 1959 году, согласно которой ФП поддерживается циркуляцией множественных волн возбуждения в предсердиях [86].

Операция «Лабиринт» была разработана на основе тщательных электрофизиологических исследований на животных моделях и компьютерного моделирования. Ее фундаментальный принцип заключался в создании системы хирургических разрезов в обоих предсердиях, которые прерывали пути циркуляции патологических импульсов, создавая своеобразный «лабиринт» для нормального распространения синусового импульса к атриовентрикулярному узлу. Эти разрезы не только предотвращали поддержание ФП, но и сохраняли синусовый ритм и механическую функцию предсердий [38].

Несмотря на высокую эффективность в восстановлении синусового ритма, операция «Лабиринт» сопровождалась хронотропной недостаточностью и нарушением транспортной функции предсердий у части пациентов. Это привело к модификации методики и появлению версий «Лабиринт 2» (1990) и «Лабиринт 3» (1992) [40, 41].

«Лабиринт 3» стал «золотым стандартом» хирургического лечения ФП. Основные изменения включали изменение разрезов правого предсердия для лучшего сохранения функции синусового узла и изменение конфигурации разрезов в левом предсердии для улучшения его сократительной функции. В этой модификации удалось достичь оптимального баланса между эффективностью устранения ФП и сохранением физиологической функции предсердий.

Классическая операция «Лабиринт 3» имела ряд существенных ограничений. Во-первых, это была технически сложная и длительная процедура, требующая высокого хирургического мастерства. Во-вторых, она выполнялась через срединную стернотомию с использованием искусственного кровообращения и кардиоплегической остановки сердца, что сопровождалось значимым риском осложнений. В-третьих, многочисленные разрезы и ушивания предсердий увеличивали риск кровотечения и послеоперационной сердечной недостаточности. Эти ограничения стимулировали поиск альтернативных методов создания трансмуральных линий электрического блока в предсердиях без необходимости выполнения разрезов. Это привело к разработке различных источников энергии для аблации предсердного миокарда, включая радиочастотную энергию, криотермию, микроволновую энергию, ультразвук высокой интенсивности и лазер.

Такой подход позволил значительно упростить и ускорить операцию, сохранив при этом высокую эффективность в лечении ФП. Это привело к появлению различных модификаций операции «Лабиринт», в том числе «Лабиринт 4», в которой традиционные хирургические разрезы были заменены линиями аблации, выполненными с помощью биполярной радиочастотной энергии и/или криотермии [42, 50].

Операция «Лабиринт» и ее модификации сыграли ключевую роль в развитии современной аритмологии и кардиохирургии. Они не только обеспечили эффективный метод лечения ФП, но и значительно углубили понимание электрофизиологических механизмов этой аритмии. Принципы, заложенные в операции «Лабиринт», легли в основу современных методов катетерной и хирургической абляции ФП, которые продолжают совершенствоваться по мере развития технологий и углубления знаний о патофизиологии этого заболевания [16].

### 1.3.2. Физические принципы работы радиочастотной энергии

Радиочастотная (РЧ) энергия является наиболее широко применяемым источником энергии как в катетерной, так и в хирургической абляции ФП. РЧ абляция – это метод, при котором высокочастотный переменный электрический ток с частотой от 350 кГц до 1 МГц подается через электродные катетеры в ткань миокарда, создавая термическое поражение [91]. Первичный механизм повреждения ткани при РЧА основан на резистивном (омическом) нагреве [55, 91]. Когда РЧ ток проходит через сердечную ткань, электрическое сопротивление ткани вызывает преобразование электрической энергии в тепловую. Интенсивность нагрева ткани также зависит от плотности тока, которая максимальна в точке контакта электрода с тканью и снижается с увеличением расстояния от электрода согласно обратному квадрату расстояния. Это создает локализованную область высокотемпературного нагрева непосредственно вокруг электрода.

Хотя резистивный нагрев действует только в непосредственной близости от электрода (примерно 1–3 мм), повреждение более глубоких участков ткани происходит за счет кондуктивной теплопередачи [55, 117]. Тепло, генерируемое в точке контакта электрода с тканью, распространяется в окружающие области посредством теплопроводности, что позволяет создавать более глубокие поражения без непосредственного контакта этих областей с электродом [88].

Необратимое повреждение клеток сердечной ткани происходит при достижении определенных температурных порогов. Исследования показали, что необратимая гибель клеток миокарда начинается при температуре около  $50^{\circ}\text{C}$  и становится мгновенной при температурах выше  $60^{\circ}\text{C}$  [54, 90]. Однако избыточное нагревание ( $>100^{\circ}\text{C}$ ) может привести к испарению тканевой жидкости, образованию газовых пузырьков и даже обугливанию ткани, что потенциально снижает эффективность абляции из-за увеличения сопротивления в месте контакта электрода.

В хирургической практике используются два типа РЧ-устройств: униполярные и биполярные:

1. Униполярные РЧ-устройства используют активный электрод, контактирующий с тканью, и отдельный дисперсный электрод (обычно в виде пластины, размещаемой на теле пациента). РЧ-ток проходит от активного электрода через ткань к дисперсному электроду. Однако униполярные устройства имеют ограниченную способность создавать трансмуральные повреждения в толстых участках миокарда и требуют тщательного контроля контакта электрода с тканью. По этой причине данные устройства практически не используются в современной хирургической практике лечения ФП.

2. Биполярные РЧ-устройства имеют два активных электрода, расположенных на противоположных браншах зажима, между которыми зажимается ткань предсердия. РЧ-ток проходит только через ткань между электродами, что обеспечивает более контролируемое и предсказуемое повреждение. Большинство современных биполярных РЧ-устройств оснащены системами контроля трансмуральности, которые основаны на измерении импеданса ткани или проводимости между электродами. По мере формирования абляционного поражения и денатурации белков импеданс ткани увеличивается, что служит индикатором достижения трансмуральности. Основным преимуществом биполярных устройств является высокая вероятность создания трансмурального повреждения вне зависимости от толщины ткани.

### 1.3.3. Физические принципы работы криогенной энергии

Криоабляция основана на использовании экстремально низких температур для создания контролируемых повреждений в сердечной ткани, что приводит к электрической изоляции патологических очагов аритмии.

В основе работы зонда для криогенной деструкции предсердий лежит физическое явление, известное как эффект Джоуля-Томсона (или эффект дросселирования), который описывает изменение температуры газа при его адиабатическом расширении без совершения внешней работы [43]. Когда газ под высоким давлением проходит через небольшое отверстие (дроссель) в область с более низким давлением, он быстро расширяется, что приводит к снижению его температуры [46]. В современных системах криоабляции обычно используется закись азота или жидкий азот в качестве хладагента. Газ под высоким давлением (около 50 атмосфер) подается через узкий просвет катетера, и когда он достигает дистального наконечника, происходит его быстрое расширение в камере наконечника, что приводит к значительному охлаждению.

В отличие от гипертермических методов абляции, криоабляция вызывает повреждение ткани через несколько различных механизмов [25, 46, 48]:

1. Непосредственное клеточное повреждение. При быстром охлаждении образуются внутриклеточные кристаллы льда, которые механически разрушают клеточные структуры и мембраны. Скорость образования кристаллов льда и их размер зависят от скорости охлаждения - более быстрое охлаждение приводит к формированию множества мелких кристаллов, которые обычно вызывают более выраженное повреждение клеток [25, 46].

2. Осмотический шок. При замораживании и последующем оттаивании происходит нарушение осмотического баланса клеток. Во время замораживания внеклеточная жидкость замерзает раньше, чем внутриклеточная, что приводит к повышению концентрации растворенных веществ в оставшейся жидкой фазе. Это создает осмотический градиент, вызывающий выход воды из клеток и их обезвоживание [25].

3. Сосудистое повреждение. Криоабляция также вызывает микрососудистые повреждения, что приводит к стазу, тромбозу и ишемическому некрозу. Эндотелиальные клетки особенно чувствительны к холодовому повреждению, что приводит к агрегации тромбоцитов, формированию микротромбов и последующему развитию воспаления [48].

4. Апоптоз. В зоне, окружающей область прямого некроза, наблюдается индукция программируемой клеточной смерти (апоптоза), которая развивается в течение нескольких дней после процедуры [25].

Характер и степень повреждения ткани зависят от достигнутой температуры и продолжительности воздействия [48]:

0°C до -20°C: Начальное образование внеклеточных кристаллов льда, обратимое повреждение клеток.

-20°C до -40°C: Формирование внутриклеточных кристаллов льда, начало необратимого повреждения клеток.

-40°C и ниже: Полное необратимое разрушение клеточных структур и гарантированный клеточный некроз.

Отличительной характеристикой криогенной фрагментации предсердий в отличие от РЧА является сохранение структуры ткани сердца. Криоабляция лучше сохраняет структурную целостность внеклеточного матрикса и соединительной ткани, что может снижать риск осложнений, таких как перфорация и стеноз легочных вен.

В хирургической практике используются две основные конфигурации криоабляционных устройств:

1. Жесткие криозонды различных форм и размеров, которые позволяют создавать точечные или линейные поражения через эндокардиальный или эпикардиальный доступ.

2. Гибкие криоабляционные линейные устройства, которые могут быть адаптированы к анатомическим особенностям сердца и позволяют создавать непрерывные линии абляции.

## 1.4. Системный обзор и мета-анализ литературы

### 1.4.1 Дизайн систематического обзора

Для оценки сравнительной эффективности РЧА и криоабляции при хирургическом лечении ФП нами был проведен систематический обзор и мета-регрессионный анализ, в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 [98]. Протокол исследования был зарегистрирован 7 октября 2023 года, идентификационный номер CRD42023470335 [10]. Поиск производился в базах данных PubMed, Embase, Ovid MEDLINE и Cochrane Central Register of Controlled Trials с использованием MeSH (Medical Subject Headings) терминов “atrial fibrillation”, “surgery”, “maze”, “radiofrequency ablation”, и “cryoablation”.

Критериями включения служили: 1) проспективный или ретроспективный дизайн исследования; 2) исследования с участием пациентов с персистирующей или длительно персистирующей ФП; 3) исследования, в которых применялась РЧА или криоабляция; 4) период наблюдения не менее 12 месяцев; 5) проведение биатриальной абляции во время кардиохирургического вмешательства или в качестве изолированной процедуры; 6) регистрация свободы от ФП/предсердных аритмий в качестве исхода. Единственной конечной точкой исследования была доля пациентов, свободных от предсердных тахиаритмий на 12-месячный контрольный срок.

### 1.4.2 Результаты систематического обзора

После системного поиска в вышеназванных базах данных было выявлено 2046 исследований. После исключения 211 дубликатов было просмотрено 1835 аннотаций, и 141 из них были выбраны для полнотекстового чтения. Итого 13 клинических исследований с участием 2622 пациентов соответствовали критериям включения и были включены в мета-анализ (Рисунок 2).

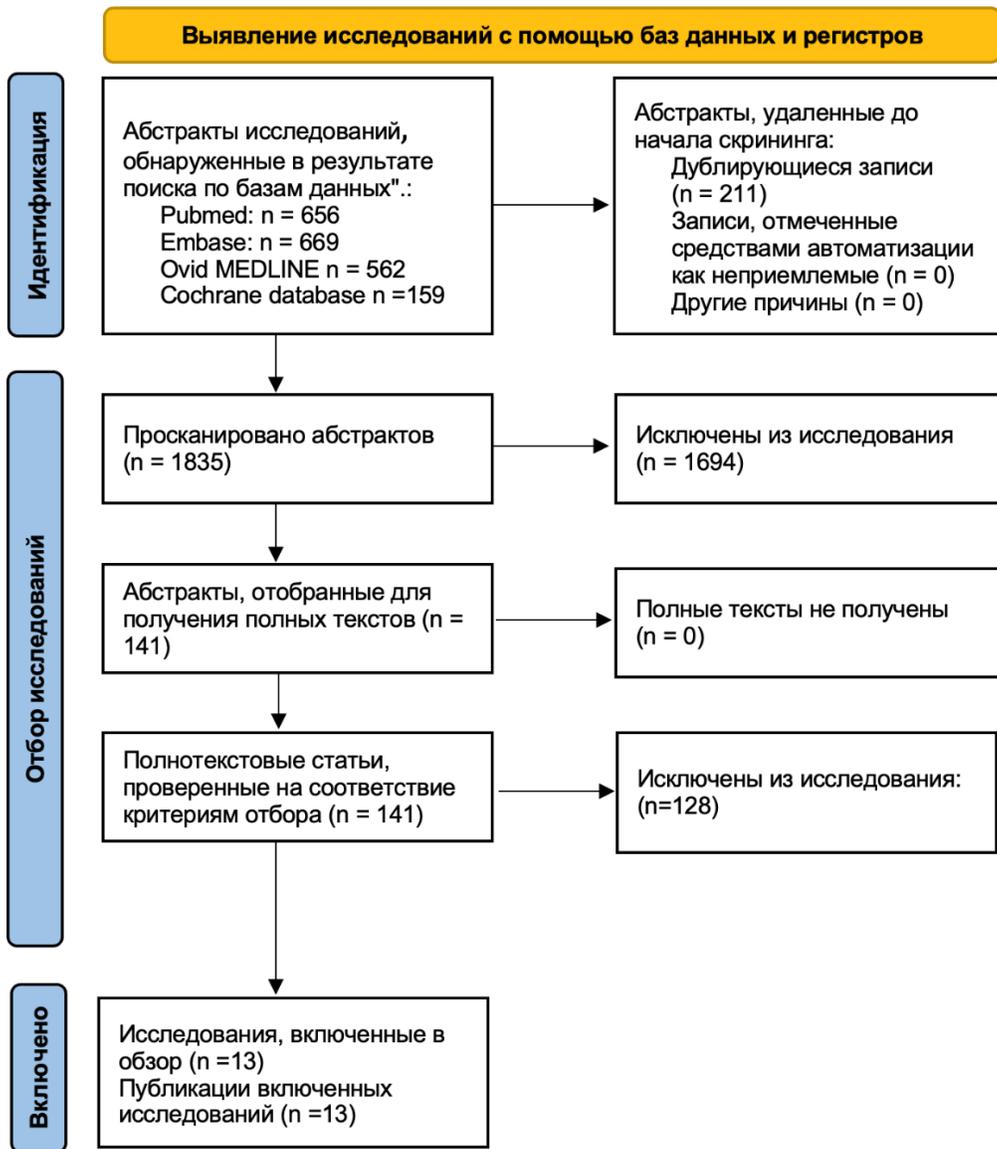


Рисунок 2 – Блок-схема систематического обзора литературы, показывающая процесс идентификации и отбора исследований

В ходе анализа литературы не было обнаружено прямых сравнительных исследований между РЧА и криоаблацией у пациентов с непароксизмальной ФП, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам. Среди отобранных исследований, четыре оценивали результаты изолированной криоаблации (всего 524 пациента), три исследования — изолированной РЧА (427 пациентов), а в шести

исследованиях применялся комбинированный подход с использованием РЧА и криоабляции (1671 пациент).

Схемы линий абляции были сходными во всех исследованиях и включали «box lesion» вокруг легочных вен, линию к митральному клапану, линию к ушку левого предсердия и его исключение, линии к верхней и нижней полым венам, трикуспидальному клапану и ушку правого предсердия. В исследованиях с применением криоабляции использовался аргоновый криозонд или криозонд на основе закиси азота. В исследованиях с РЧА применялся биполярный зажим с количеством аппликаций от 5 до 6 для каждой линии. Характеристика исследований, включенных для системного анализа приведена в Таблице 1.

Таблица 1 – Исходные характеристики различных исследований, включенных в систематический обзор и мета-анализ

Первый автор	Год публикации	Количество пациентов	Группа сравнения	Длительность ФП, мес.	Мужской пол, n	Средний возраст, лет	Средний размер ЛП, мм	Средняя ФВ ЛЖ, %	НУНА III/IV, n	Сахарный диабет	Артериальная гипертензия	Тромбоэмболии в анамнезе
Wang J [105]	2009	150	РЧА	35	54	53.4	73.1	59.0	77			8
Liu H [68]	2015	86	РЧА	41	21	49.87	57.65	54.51				17
Jeong D [56]	2017	140	Крио	47	62	54	56	56	88	9	29	20
Jeong D [56]	2017	116	Крио	37	66	55	58	59	68	16	26	23
Boana G [18]	2017	50	Крио		34	68			26	0	14	
Gerdish M [42]	2022	491	РЧА	48	321	69.2		50.45		101	395	44
McCarthy P [72]	2022	363	РЧА	60	217	69.8				113		

## Продолжение таблицы 1

Khiabani A [60]	2022	513	РЧА	57.6	328	64.2	52	54	299	92	375	
McGilvray M [76]	2021	174	РЧА	93.6	126	60.1	48	54	72	25	116	23
Dong L [36]	2013	191	РЧА	43.7	78	46	56.7	57.3	143	2		0
Park I [90]	2023	118	Крио		40	60.7	58.95	56.3	36	13	22	13
Guo R [44]	2023	58	РЧА	32	22	60	48.83	60.33	50	3	9	10
Kainuma S [58]	2021	72	РЧА		56	68	48	58	22	23	51	18
Han J [49]	2020	100	Крио		36	59.39	54.8	55	100	5	11	9

*Примечание.* Крио группа изолированной криоаблации; РЧА группа радиочастотной или комбинированной аблации; ФВ ЛЖ фракция выброса левого желудочка; ФП фибрилляция предсердий; NYHA функциональный статус

Для сравнения эффективности различных источников энергии и выявления факторов, влияющих на результаты аблации, была использована модель логистической мета-регрессии со случайными эффектами. Первичным исходом служила доля пациентов, свободных от предсердных тахикардий через 12 месяцев после операции.

#### 1.4.3. Мета-регрессия. Сравнение РЧА и криоаблации

Результаты мета-регрессионного анализа продемонстрировали, что применение РЧА ассоциировано с существенно лучшими результатами контроля ритма по сравнению с криоаблацией [10]. Использование РЧА значительно увеличивало шансы сохранения синусового ритма в течение 12 месяцев с отношением шансов (ОШ) 8,79 (95% ДИ 1,79–43,14,  $p=0,007$ ). Этот результат указывает на выраженное преимущество РЧА над криоаблацией в достижении свободы от ФП в долгосрочной

перспективе и имеет важное клиническое значение для выбора оптимального метода хирургического лечения ФП.

Превосходство РЧА над криоаблацией может объясняться рядом физических и технических особенностей этих методов. Биполярная РЧА обеспечивает более контролируемую и предсказуемую трансмуральность повреждения — ключевой фактор для эффективного блокирования проведения патологических импульсов. Современные биполярные РЧ-устройства позволяют измерять импеданс ткани в режиме реального времени, что дает возможность объективно оценивать степень повреждения миокарда и достижение трансмуральности.

Биполярные РЧ-зажимы создают равномерные линии аблации с меньшим риском «пробелов» или зон нетрансмуральной аблации, что критически важно для предотвращения рецидивов ФП. В выбранных исследованиях применялось около 5–6 аппликаций биполярного РЧ-зажима для каждой линии аблации, что обеспечивало трансмуральность повреждения.

Криоаблация, хотя и обладает определенными преимуществами в безопасности и сохранении структурной целостности ткани, имеет ряд технических ограничений. Для достижения эффективного повреждения требуется длительная экспозиция (обычно 2 минуты), трансмуральность сложнее контролировать, и эффективность в большей степени зависит от толщины ткани и качества контакта криозонда с миокардом. Глубина промерзания ткани может быть недостаточной при работе на нормотермическом сердце или при наличии высокой скорости кровотока вблизи участка аблации.

#### 1.4.4. Дополнительные факторы, влияющие на эффективность аблации

Помимо выбора источника энергии, наш мета-регрессионный анализ выявил ряд дополнительных факторов, оказывающих значимое влияние на эффективность хирургической аблации ФП [10]. Факторами, ассоциированными с лучшими результатами сохранения синусового ритма, были:

1. Мужской пол (ОШ=1,02, 95% ДИ 1,01–1,02,  $p < 0,001$ )
2. Старший возраст (ОШ=1,10, 95% ДИ 1,02–1,19,  $p=0,011$ )
3. Более высокая фракция выброса левого желудочка (ОШ=1,89, 95% ДИ 1,44–2,48,  $p < 0,001$ )
4. Большая длительность пережатия аорты (ОШ=1,05, 95% ДИ 1,01–1,10,  $p=0,012$ )

Напротив, факторами, негативно влияющими на сохранение синусового ритма, являлись:

1. Сахарный диабет (ОШ=0,01, 95% ДИ 0,00–0,21,  $p=0,012$ )
2. Артериальная гипертензия (ОШ=0,01, 95% ДИ 0,00–0,07,  $p < 0,001$ )
3. Увеличенный размер левого предсердия (ОШ=0,88, 95% ДИ 0,81–0,96,  $p=0,003$ )
4. Большая длительность искусственного кровообращения (ОШ=0,95, 95% ДИ 0,92–0,98,  $p=0,001$ )

Интересно отметить, что длительность ФП до операции не была статистически значимо связана с вероятностью сохранения синусового ритма (ОШ=1,04, 95% ДИ 0,98–1,10,  $p=0,202$ ), что противоречит результатам многих предыдущих исследований, указывавших на негативное влияние продолжительности аритмии на эффективность аблации. Это несоответствие может объясняться спецификой изучаемой популяции, ограниченной только пациентами с непароксизмальными формами ФП.

Неожиданным результатом также является положительное влияние старшего возраста на вероятность успешного лечения ФП, что противоречит традиционному представлению о худших результатах аблации у пожилых пациентов. Это может быть связано с особенностями выборки исследования и потребует дальнейшего изучения.

#### 1.4.5. Ограничения исследования и перспективы

Необходимо отметить ряд ограничений данного мета-анализа, влияющих на интерпретацию его результатов. Во-первых, отсутствие прямых сравнительных исследований между РЧА и криоаблацией в контексте хирургического лечения непароксизмальной ФП является существенным ограничением. Несравнимые

когорты пациентов могут иметь систематические различия в исходных характеристиках, которые не полностью учитываются даже при использовании мета-регрессии. Во-вторых, существует значительная гетерогенность включенных исследований в отношении протоколов аблации, критериев включения и исключения, методов оценки результатов и длительности наблюдения, что затрудняет обобщение результатов. В-третьих, большинство включенных исследований были ретроспективными, что увеличивает риск систематической ошибки.

Эти ограничения подчеркивают необходимость проведения качественных исследований, непосредственно сравнивающих РЧА и криоаблацию у пациентов с ФП, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам.

### 1.5. Заключение

Несмотря на широкое применение различных технологий аблации в хирургическом лечении ФП, выбор конкретной методики в клинической практике часто основывается на субъективных предпочтениях хирурга, доступности оборудования и локальных протоколах, а не на объективных научных данных. Это связано с существенным дефицитом прямых сравнительных исследований различных технологий аблации, особенно в контексте сочетанных кардиохирургических вмешательств.

Имеющиеся метаанализы, пытающиеся систематизировать и объединить данные различных исследований, также не дают окончательного ответа на вопрос о сравнительной эффективности и безопасности различных технологий аблации. Это связано с методологическими ограничениями первичных исследований, высокой степенью статистической гетерогенности и недостаточным количеством прямых сравнительных исследований.

Кроме того, существует значительная вариабельность в определении эффективности аблации между различными исследованиями. Некоторые исследования определяют успех как свободу от любых предсердных аритмий без

антиаритмических препаратов, в то время как другие допускают применение антиаритмических препаратов или учитывают только клинически значимые рецидивы ФП. Эта несогласованность в конечных точках затрудняет объективное сравнение результатов различных исследований и технологий.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологии ФП и развитии технологий хирургического лечения, оптимальный выбор между различными методиками аблации остается сложной и нерешенной проблемой, требующей дальнейших целенаправленных исследований. Проведение качественных сравнительных исследований в этой области имеет высокую научную, клиническую и практическую значимость и может существенно улучшить результаты лечения пациентов с этой сложной патологией.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена с соблюдением этических норм, установленных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с последующими редакциями), а также в соответствии с требованиями ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», стандартами ICH GCP и действующим нормативно-правовым регулированием. До начала исследования проект получил одобрение экспертного совета ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (протокол № 14 от 26.09.2022 г). Поскольку это был ретроспективный анализ анонимных данных, информированное согласие не требовалось.

Исследование представляет собой ретроспективный анализ опыта одного центра. Выбор ретроспективного дизайна исследования был обусловлен рядом факторов, связанных с практическими и методологическими аспектами. Рассмотрение возможности проведения проспективного исследования изначально являлось частью этапа планирования исследования. Однако, при проведении расчёта объема выборки было установлено, что для достижения статистически значимой силы исследования требовалось бы включить в выборку более 500 пациентов. Учитывая текущие ежегодные объемы операций, выполняемых в нашем медицинском центре, собрать такую выборку в рамках ограниченного временного периода исследования было невозможно. Кроме того, ретроспективный анализ представляется наиболее целесообразным с учетом большого объема уже накопленных данных. В нашем центре за все время было выполнено более двух тысяч операций, которые соответствуют критериям данного исследования. Такой объем данных позволяет провести детальный и всесторонний анализ, используя уже доступную информацию.

Отбор пациентов осуществлялся среди пациентов, ранее госпитализированных и оперированных в отделениях взрослой кардиохирургии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Критерии включения в исследование:

1. возраст пациента от 18 лет;
2. пациенту проведено кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии;
3. в диагнозе перед оперативным вмешательством указана персистирующая или длительно персистирующая форма ФП;
4. проведена хирургическая абляция по поводу ФП с использованием радиочастотной и криогенной энергии или только криоабляции.

Критерии исключения:

1. абляция только одного из предсердий;
2. схема абляции полноценно не задокументирована в протоколе операции.

## 2.2. Конечные точки исследования

Первичной или основной конечной точкой исследования являлся рецидив предсердной тахикардии (ПТА). К рецидиву ПТА относится эпизод ФП, трепетания предсердий или предсердной тахикардии, продолжительностью более 30 секунд. Рецидивы ПТА регистрировались с помощью электрокардиографии (ЭКГ), 24-часового или более длительного Холтеровского мониторинга ЭКГ. Эпизоды ПТА в первые три месяца после операции не регистрировались, так как считается, что в этот период происходят процессы формирования соединительной ткани в области повреждения предсердий. Важно отметить, что нормальный синусовый ритм регистрировался только по данным 24-часового или более длительного Холтеровского мониторинга ЭКГ.

Вторичными точками исследования явились госпитальные осложнения, повторная госпитализация, связанная с нарушением синусового ритма, имплантация постоянного кардиостимулятора, а также ишемический инсульт.

Повторная госпитализация – это госпитализация, связанная с нарушением синусового ритма и требующего вмешательства, такого как электрическая кардиоверсия или катетерная абляция, с пребыванием в стационаре не менее одного койко-дня. Повторные госпитализации отражали подгруппу пациентов с симптоматической ФП или другими тахиаритмиями, которые требовали активного вмешательства для восстановления или поддержания синусового ритма.

Имплантация постоянного кардиостимулятора (ПКС). Эта конечная точка включала имплантацию ПКС после выписки. Имплантация ПКС на госпитальном этапе проанализирована отдельно не в составе конечной точки.

Ишемический инсульт. Для регистрации ишемического инсульта использовалась преимущественно записи других лечебных учреждений с обязательным предоставлением данным о визуализирующих методах исследования головного мозга. В анализе учитывались только ишемические инсульты, так как геморрагический инсульт не мог быть напрямую связан с предсердными тахиаритмиями. Кроме того, геморрагический инсульт был зарегистрирован только у одного пациента в отдаленном периоде.

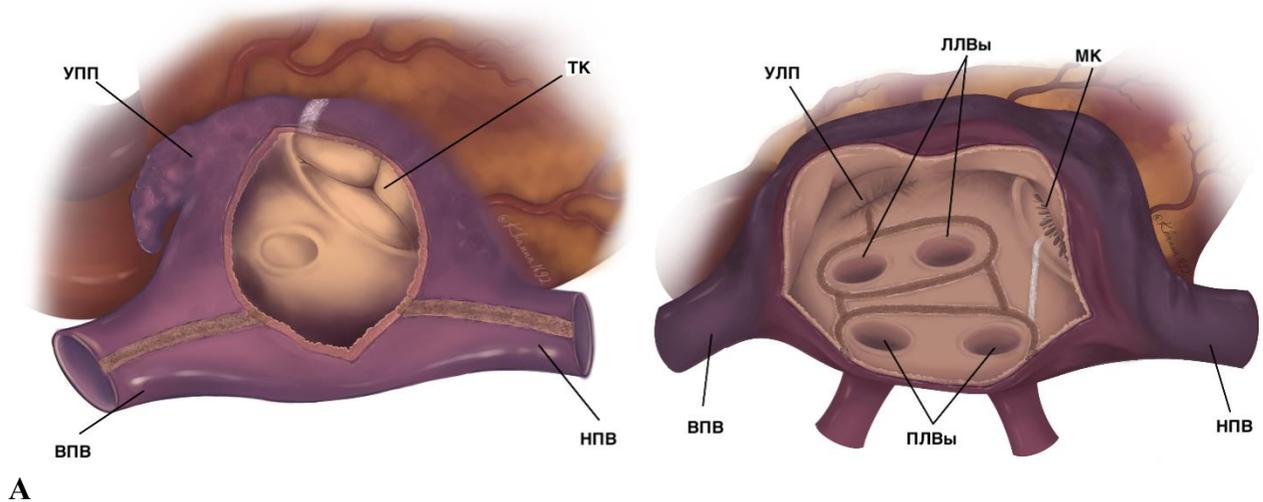
### 2.3. Хирургические детали

Хирургическая абляция предсердий выполнялась одномоментно с основным кардиохирургическим вмешательством. В исследование вошли пациенты, подвергающиеся различным видам кардиохирургической коррекции сердечной недостаточности, от коронарного шунтирования и протезирования клапанов до минимально инвазивной реконструктивной коррекции пороков митрального клапана или врожденных пороков сердца.

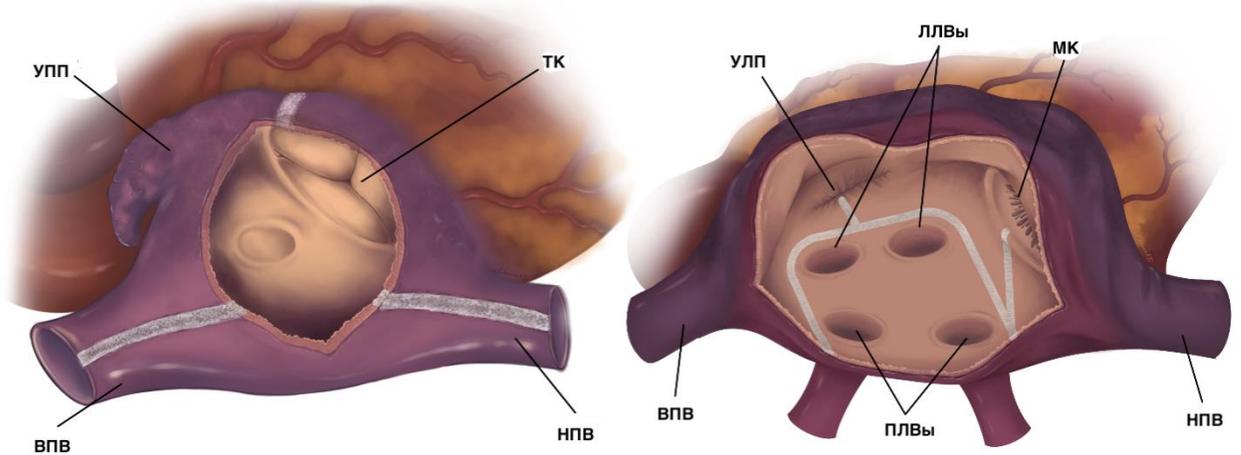
Подготовка пациента осуществлялась согласно принятым в центре нормативным документам или клиническим рекомендациям для того или иного вмешательства. Пациентам, у которых на подготовке к оперативному вмешательству были выявлены признаки тромбоза в камерах сердца, обязательно выполнялось интраоперационная чреспищеводная эхокардиография для подтверждения или исключения наличия тромба в камерах сердца и последующей коррекции интраоперационной тактики. Во всех случаях абляция была выполнена в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии.

Хирургическая двухпредсердная абляция в исследуемых группах выполнялась различными устройствами для хирургического лечения. Среди них орошаемый биполярный зажим Cardioblade BP2 (Medtronic, Inc, Dublin, Ireland), неорошаемый биполярный зажим Isolator Synergy (AtriCure, Inc, Cincinnati, Ohio, USA) и криодеструктор «AtriCure cryoICE» (AtriCure, Inc, Cincinnati, Ohio, USA). Последний девайс использовался подавляющем большинстве случаев. Для достижения трансмуральности наносимого повреждения аппликация биполярных зажимов производилась от 5 до 10 раз на одно повреждение, тогда как криозонд прилагался в область деструкции предсердия в течение 2 мин после достижения целевой температуры -60 градусов Цельсия и менее. Решение в пользу комбинированной или криоабляции принималось оперирующим хирургом.

Техника хирургической абляции с использованием комбинированной или криогенной энергии изображена на рисунке 3, а также подробно описана в предыдущих трудах, выполненных на базе нашего центра [28, 29]. Однако, ниже кратко описаны основные элементы хирургической двухпредсердной абляции.



А



Б

Рисунок 3 - Схемы двухпредсердной аблации при использовании (А) комбинированной или (Б) криогенной энергии

*Примечание.* ВПВ верхняя полая вена; ЛЛВы левые легочные вены; МК митральный клапан; НПВ нижняя полая вена; ПЛВы правые легочные вены; ТК трехстворчатый клапан; УЛП ушко левого предсердия; УПП ушко правого предсердия.

При выборе комбинированной энергии левопредсердная часть схемы аблации состояла из: аблация правых и левых устьев легочных вен двумя едиными коллекторами; далее две линии по крыше и нижней стенке ЛП, соединяющие верхний и нижний края предыдущих повреждений; линия к ушку ЛП; эндокардиальная линия

к фиброзному кольцу МК и дублирующая её эпикардальная линия к коронарному синусу с использованием криозонда. Правопредсердная схема включала: разрез по боковой стенке предсердия; две линии к полым венам от нижнего края разреза с использованием радиочастотного биполярного зажима; и эндокардиальную линию к фиброзному кольцу ТК с использованием криозонда.

Использование криогенной энергии было более распространено среди хирургов; в таком случае схема аблации включала следующие линии: разрез левого предсердия по борозде Ватерстоун; две эндокардиальные линии от разреза по крыше и нижней стенке ЛП к устьям левых легочных вен и в обход их к ушку ЛП (таким образом образуется «box-lesion»); эндокардиальная линия к фиброзному кольцу МК и дублирующая её эпикардальная линия к коронарному синусу. Правопредсердная схема была аналогична таковой при использовании комбинированной энергии и включала разрез по боковой стенке ПП, эндокардиальные линии к полым венам и линию к фиброзному кольцу ТК. Все линии выполнялись с использованием только криозонда.

Ушко левого предсердия было выключено в большинстве случаев. Решение о его выключении из кровотока и способе его выключения оставалось за оперирующим хирургом. Варианты выключения ушка ЛП: эндокардиальный или эпикардальный шов, резекция ушка с последующим восстановлением дефекта ЛП, а также использование специальных клип.

#### 2.4. Статистический анализ

Статистический анализ данных в данном исследовании включал несколько этапов, включая описательную статистику, сравнительный анализ, использование методов псевдорандомизации для снижения влияния потенциальных смешивающих факторов, а также применение различных моделей регрессионного анализа для оценки первичных и вторичных конечных точек. Все расчеты и визуализация данных выполнялись с использованием программного обеспечения R версии 4.2.3 (R Core Team, Вена, Австрия).

Перед проведением анализа все данные были проверены на наличие пропусков и аномалий. Непрерывные переменные (например, возраст, фракция выброса левого желудочка) представлены в виде медианы с межквартильным размахом (IQR), в то время как категориальные переменные (например, пол, наличие сопутствующих заболеваний) выражены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Сравнение групп до сопоставления (псевдорандомизации) проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных и критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера для категориальных переменных, в зависимости от их распределения и количества наблюдений в каждой категории. После сопоставления групп использовался парный критерий Вилкоксона для сравнения непрерывных переменных и условная логистическая регрессия для анализа бинарных переменных.

Для минимизации возможного влияния смешивающих факторов и повышения сопоставимости групп был использован метод сопоставления групп по оценкам склонности (propensity score). Оценки склонности рассчитывались с использованием логистической регрессии, в которой в качестве ковариат включались следующие переменные: возраст, пол, фракция выброса левого желудочка, размер левого предсердия, предшествующая катетерная аблация, индекс массы тела, гипертония, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), дегенеративные или ревматические заболевания клапанов сердца, инфекционный эндокардит, гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, заболевания периферических сосудов.

Сопоставление было проведено с использованием метода ближайшего соседа (nearest neighbor matching) без замены с шириной калипера 0,1. Для оценки баланса между группами после сопоставления были рассчитаны абсолютные стандартизированные различия (absolute standardized difference, ASD) для непрерывных переменных и абсолютные различия долей для бинарных переменных. Переменная считалась сбалансированной между группами, если абсолютное

стандартизированное различие было  $<0,1$ , а в случае непрерывных переменных отношение дисперсий было  $<2$  и  $>0,5$ .

Для оценки первичной конечной точки, рецидив ПТА, и других вторичных конечных точек использовались различные статистические модели анализа выживаемости и регрессионного анализа:

1. Для анализа долгосрочного сохранения синусового ритма использовалась логистическая регрессионная модель со смешанными эффектами (Mixed Effects Logistic Regression Model). Эта модель позволяет учитывать, как фиксированные эффекты (например, метод аблации), так и случайные эффекты (например, неоднородность внутри популяции пациентов). В данную модель пациент был включен как случайный эффект. Логистическая модель включала различные клинически значимые ковариаты и была использована для оценки факторов, влияющих на вероятность рецидива ПТА в течение периода наблюдения.

2. Для оценки частоты повторных госпитализаций из-за нарушения синусового ритма был использован регрессионный анализ повторяющихся событий (Recurrent Event Analysis) с использованием функции веса Гехана, реализованный в пакете R "reReg". Эта модель позволяет учитывать случаи, когда у одного пациента происходит несколько событий в течение периода наблюдения, и определяет, какие факторы влияют на вероятность повторного события. Использовалась терминология "отношение опасностей" (hazard ratio, HR) для интерпретации результатов анализа повторяющихся событий, так как она является более понятной для широкой аудитории.

3. Для оценки долгосрочной свободы от имплантации постоянного кардиостимулятора (ПКС) и ишемических инсультов были использованы модели конкурирующих рисков (Competing Risks Models), где смерть рассматривалась как конкурирующий риск для обоих случаев. В этих моделях использовались регрессионные модели Файна–Грея (Fine-Gray regression), которые позволяли учитывать возможные искажения, вызванные конкурирующими рисками, и

предоставлять более точные оценки подраспределенного отношения рисков (subdistribution hazard ration, SHR).

Многофакторный анализ проводился для всех конечных точек. В многофакторных моделях использовались различные, клинически значимые ковариаты для учета потенциального влияния каждого фактора на конечные точки исследования. Подход "дважды устойчивого" анализа (doubly robust approach) использовался для повышения надежности полученных результатов, сочетая как методы сопоставления по оценкам склонности, так и многофакторные регрессионные модели для сопоставленных групп.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1. Демографические и клинические характеристики исследования

С начала января 2004 по конец декабря 2022 года на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России было выполнено 1833 хирургических аблаций по поводу ФП одновременно с основным кардиохирургическим вмешательством в условиях искусственного кровообращения (рисунок 4).

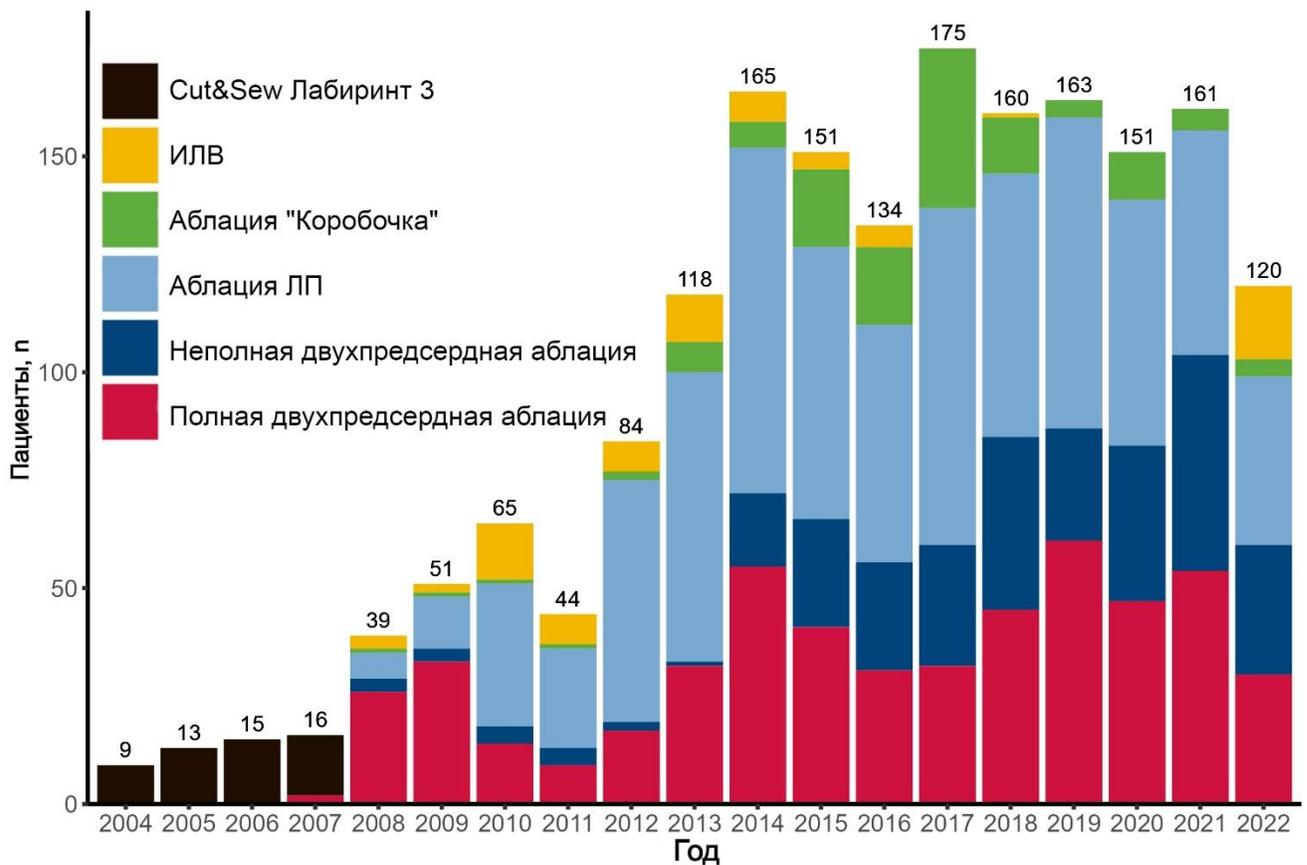


Рисунок 4 – Динамика количества хирургических аблаций при ФП, выполненных в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с 2004 по 2022 год. График демонстрирует не только общее количество вмешательств по годам, но и распределение по типам применяемых методик

Согласно критериям включения и исключения, в исследование было включено 453 пациента. Далее вся выборка пациентов была разделена на две группы в

зависимости от использованного для абляции источника энергии – группа комбинированной абляции, 191 человек, и группа криоабляции, 262 человека (Рисунок 5). В первую группу были включены пациенты, которым повреждение ткани предсердий выполнялось зажимом для биполярной радиочастотной абляции и две линии к атриовентрикулярным клапанам были выполнены с использованием криозонда. Пациентам второй группы все повреждения были выполнены зондом для криодеструкции.

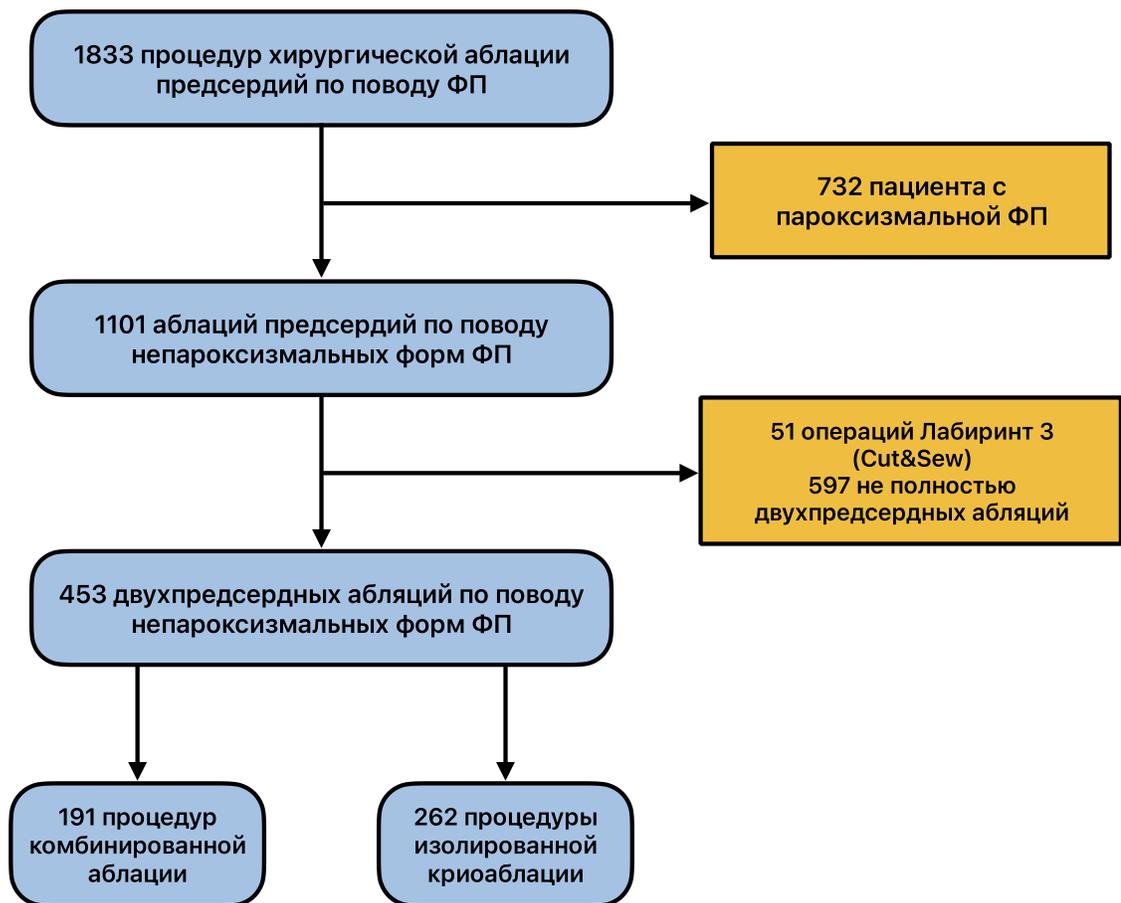


Рисунок 5 – Блок-схема отбора пациентов в исследование.

Медианный возраст пациента составил 59 лет с более молодыми пациентами в группе комбинированной абляции, большим количеством пациентов женского пола в группе криоабляции. Дегенеративные пороки были более распространены в группе

криоаблации, тогда как в другой группе превалировала доля пациентов с ревматическими клапанными пороками; как следствие, протезирование митрального клапана выполнялось чаще в группе комбинированной аблации. Кроме того, пациенты в последней группе чаще страдали артериальной гипертензией, а также чаще встречались гемодинамически значимый атеросклероз периферических артерий. Подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Исходные клинико-демографические характеристики пациентов в группах исследования до проведения псевдорандомизации

Характеристика	Вся выборка n = 453	Группы		p значение
		Комбинированная аблация n = 262	Криоаблация n = 191	
Возраст, года	59 (51–65)	61 (54–65)	56 (49–63)	<0,001
Пол, мужской	257 (57%)	139 (53%)	118 (62%)	0,038
Длительность ФП, года	3,0 (1,0– 6,0)	3,0 (1,0–6,0)	2,0 (1,0–5,0)	0,086
ФВ ЛЖ, %	57 (50–63)	56 (50–63)	57 (49–63)	0,8
Размер ЛП, см	6,60 (6,20– 7,25)	6,60 (6,20–7,25)	6,60 (6,10– 7,23)	0,6
Катетерная аблация в анамнезе	8 (1,8%)	6 (2,3%)	2 (1,1%)	0,5
ИМ в анамнезе	30 (6,6%)	19 (7,2%)	11 (5,8%)	0,6
ИМТ	28,5 (25,1– 32,0)	28,5 (25,1–32,4)	28,2 (25,1– 31,4)	0,2

## Продолжение таблицы 2

Артериальная гипертензия	245 (54%)	164 (62%)	81 (43%)	<0,001
Сахарный диабет	58 (13%)	39 (15%)	19 (10%)	0,14
Дегенеративные ППС	172 (38%)	117 (44%)	55 (29%)	<0,001
Ревматический ППС	230 (51%)	112 (43%)	118 (62%)	<0,001
ИБС	74 (16%)	46 (17%)	28 (15%)	0,5
ГКМП	18 (4,0%)	12 (4,5%)	6 (3,2%)	0,5
Другие патологии	40 (8,8%)	22 (8,4%)	18 (9,5%)	0,7
Атеросклероз периферических артерий	134 (30%)	85 (32%)	49 (26%)	0,15
Гемодинамически значимый атеросклероз периферических артерий	48 (11%)	39 (15%)	9 (4,8%)	<0,001
ХОБЛ	33 (7,3%)	23 (8,7%)	10 (5,3%)	0,2
Инсульт в анамнезе	40 (8,8%)	29 (11%)	11 (5,8%)	0,06
ТИА в анамнезе	6 (1,3%)	4 (1,5%)	2 (1,1%)	>0,9

*Примечание.* ГКМП гипертрофическая кардиомиопатия; ИБС ишемическая болезнь сердца; ИМТ индекс массы тела; ЛП левое предсердие; ППС приобретённый порок сердца; ТИА транзиторная ишемическая атака; ФВ ЛЖ фракция выброса левого желудочка; ФП фибрилляция предсердий; ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких

### 3.2. Результаты псевдорандомизации

Используя метод сопоставления по вероятности лечения, удалось создать две группы с равным количеством пациентов, по 157 в каждой группе. Абсолютные стандартизированные различия всех переменных оказались менее 0,1, что свидетельствует о том, что группы были хорошо сбалансированы по ключевым демографическим и клиническим характеристикам (Рисунок 6).

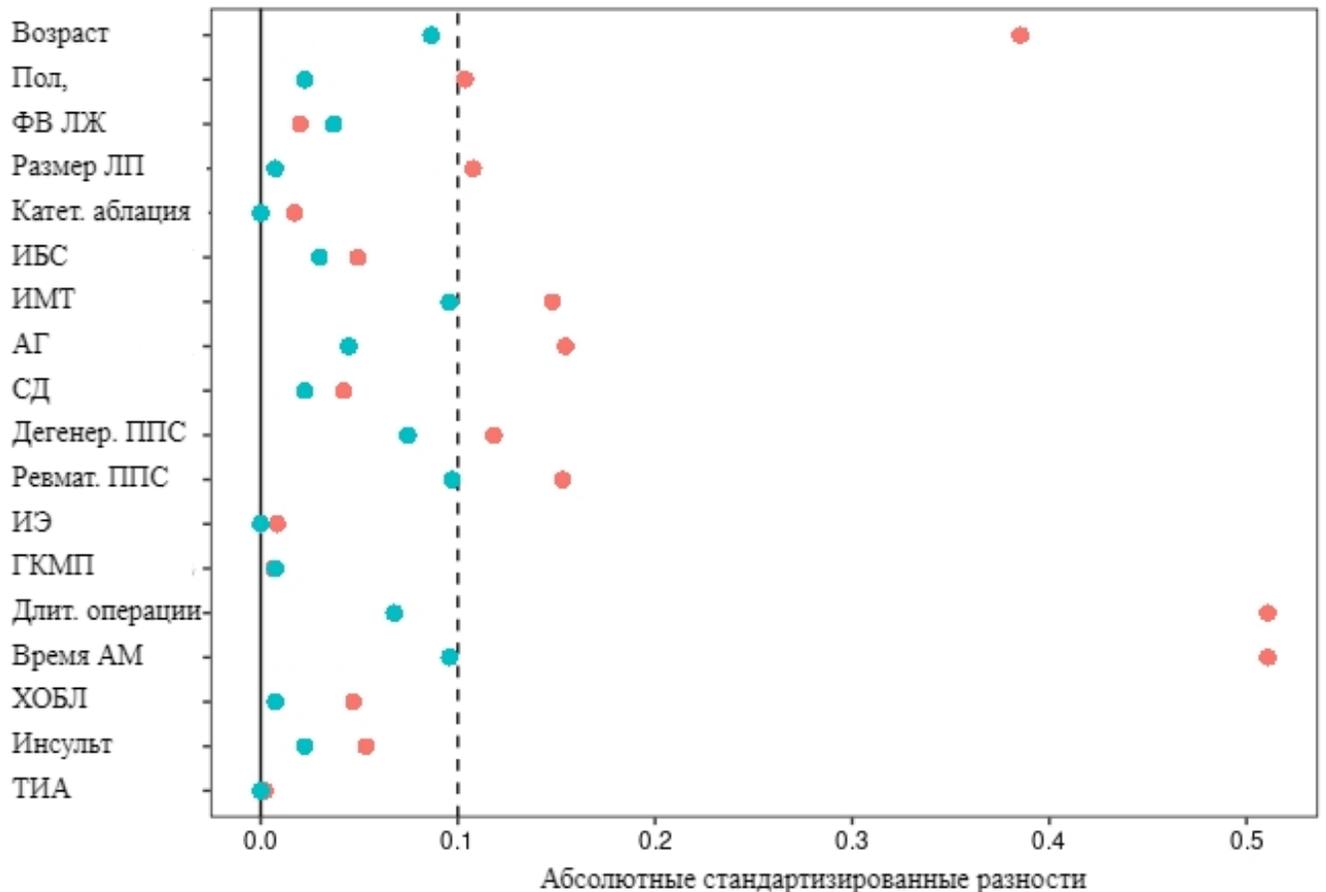


Рисунок 6 – Абсолютные стандартизированные различия клинико-демографических показателей между группами пациентов до и после псевдорандомизации.

*Примечание.* График иллюстрирует абсолютные стандартизированные различия ковариат между группами до (розовые) и после сопоставления (голубые), для оценки баланса исходных характеристик. Вертикальная пунктирная линия указывает на порог значимых различий (0.1).

Средний возраст в обеих группах был сопоставим, 59 лет для группы криоаблации и 57 лет для группы комбинированной аблации ( $p=0,371$ ); а распределение пациентов по полу также было почти идентично, 57% мужчин в группе криоаблации и 59% в группе комбинированной аблации ( $p=0,820$ ). Медиана наблюдения за пациентами после псевдорандомизации составила 4,4 года. Кроме того, группы были сбалансированы по показателям, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими состояниями, такими как индекс массы тела, гипертензия, диабет, ХОБЛ, ИБС, ранее перенесенные инсульты и другие (Таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в группах исследования после проведения псевдорандомизации

<b>Характеристика</b>	<b>Комбинированная аблация; n=157</b>	<b>Криоаблация; n=157</b>	<b><i>p</i> значение</b>	<b><i>ASD</i></b>
Возраст, лет	57 (50–64)	59 (50–64)	0,371	0,089
Пол, мужской	92 (59%)	90 (57%)	0,820	0,013
Длительность ФП, лет	3,0 (1,0–6,0)	3,0 (1,0–6,0)	0,400	0,041
ФВ ЛЖ, %	58 (50–64)	57 (51–63)	0,713	0,035
Размер ЛП, см	6,60 (6,10–7,30)	6,60 (6,20–7,30)	0,891	0,026
Катетерная аблация в анамнезе	2 (1,3%)	3 (1,9%)	0,662	0,006
Характеристика	Комбинированная аблация; n=157	Криоаблация; n=157	<i>p</i> значение	<i>ASD</i>
ИМ в анамнезе	10 (6,4%)	14 (8,9%)	0,421	0,025

## Продолжение таблицы 3

ИМТ	28,4 (25,5–31,6)	28,0 (24,1–32,0)	0,781	0,03
Артериальная гипертензия	76 (48%)	77 (49%)	0,901	0,006
Сахарный диабет	18 (11%)	21 (13%)	0,590	0,019
Дегенеративные ППС	48 (31%)	54 (34%)	0,450	0,038
Ревматический ППС	96 (61%)	88 (56%)	0,312	0,051
ИБС	30 (19%)	33 (21%)	0,702	0,019
ГКМП	6 (3,8%)	5 (3,2%)	0,76	0,006
ИЭ	6 (3,8%)	8 (5,1%)	0,603	0,013
Атеросклероз периферических артерий	41 (26%)	41 (26%)	>0,99	0
ХОБЛ	7 (4,5%)	9 (5,7%)	0,621	0,013
Инсульт в анамнезе	9 (5,7%)	11 (7,0%)	0,643	0,013
ТИА в анамнезе	1 (0,6%)	3 (1,9%)	0,340	0,013

*Примечание.* ГКМП гипертрофическая кардиомиопатия; ИБС ишемическая болезнь сердца; ИМТ индекс массы тела; ЛП левое предсердие; ППС приобретённый порок сердца; ТИА транзиторная ишемическая атака; ФВ ЛЖ фракция выброса левого желудочка; ФП фибрилляция предсердий; ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких

## 3.3. Госпитальные результаты

Длительность операции в обеих группах была сопоставима составила 253 и 258 минут в группах комбинированной и криоабляции соответственно. Во всех случаях в качестве кардиopleгического раствора использовался Кустодиол. В 55-60% случаев было выполнено протезирование митрального клапана, а протезирование аортального клапана было выполнено в 20% случаев.

Госпитальная смертность составила 3,2% и 1,9% в группе комбинированной энергии и криоаблации, соответственно; при этом не было обнаружено статистической значимой разницы между группами. Периоперационный ИМ развился у пяти пациентов без статистической разницы между группами исследования ( $p=0,663$ ).

На госпитальном этапе было зарегистрировано три случая ишемического инсульта, один в группе комбинированной аблации и два в группе криоаблации. После операции, в период до выписки, в группе криоаблации было зарегистрировано 69 случаев срыва ритма, что на 10% больше случаев ПТА в группе комбинированной энергии, 53 случая, однако разница не была статистически значимой. Во всех случаях изначально предпринималась попытка медикаментозного восстановления ритма. Тем не менее, электрическая кардиоверсия была необходима примерно в четверти случаев. Примечательно, что к моменту выписки в 18% процентов случаев, вместо синусового ритма отмечались фибрилляция или трепетание предсердий.

Имплантация ПКС понадобилась в 17 пациентам в группе комбинированной аблации и 11 пациентам в группе криоаблации. Показаниями к постановке ЭКС были АВ-блокада III степени в половине случаев и слабость синусового узла в другой половине. Статистически значимой разницы между группами сравнения обнаружено не было. Другие характеристики периоперационного периода приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика периоперационных переменных и госпитальных исходов в сравниваемых группах исследования

<b>Характеристика</b>	<b>Криоаблация; n=157</b>	<b>Комбинированная аблация; n=157</b>	<b><i>p</i>-значение</b>
Длительность операции, мин	258 (210–315)	253 (220–319)	0,600
Длительность аноксии миокарда	100 (83–125)	107 (87–129)	0,301

## Продолжение таблицы 4

Протезирование митрального клапана	86 (55%)	95 (61%)	0,312
Протезирование аортального клапана	31 (20%)	33 (21%)	0,771
АКШ	21 (13%)	26 (17%)	0,462
Закрытие ушка ЛП	151 (96,2%)	145 (92,3%)	0,876
ПТА после операции	69 (44%)	53 (34%)	0,069
Электрическая кардиоверсия	34 (22%)	38 (24%)	0,626
Госпитальная смертность	3 (1,9%)	5 (3,2%)	0,481
Периоперационный ИМ	3 (1,9%)	2 (1,3%)	0,663
Послеоперационный инсульт	2 (1,3%)	1 (0,6%)	0,572
Имплантация ПКС	11 (7%)	17 (11%)	0,263
ПТА на момент выписки	31 (20%)	27 (17%)	0,583
ФВ ЛЖ к выписке, %	56 (50–61)	58 (49–65)	0,141

*Примечание.* АКШ аортокоронарное шунтирование; ИМ инфаркт миокарда; ИМТ индекс массы тела; ЛП левое предсердие; ПКС постоянный кардиостимулятор; ПТА предсердная тахикардия; ФВ ЛЖ фракция выброса левого желудочка

## 3.4. Рецидив предсердной тахикардии

Восстановление синусового ритма демонстрировало устойчивую нисходящую тенденцию в обеих группах в течение периода наблюдения, однако в группе комбинированной энергии отмечалась более высокая частота восстановления синусового ритма в каждый последующий год наблюдения по сравнению с группой криоабляции. Через один год после операции в группе комбинированной абляции 86%

пациентов сохраняли синусовый ритм, в то время как в группе криоабляции этот показатель составил 65%. Через семь лет наблюдения синусовый ритм сохранялся у 78% пациентов в группе комбинированной энергии и у 58% в группе криогенной энергии (Рисунок 7).

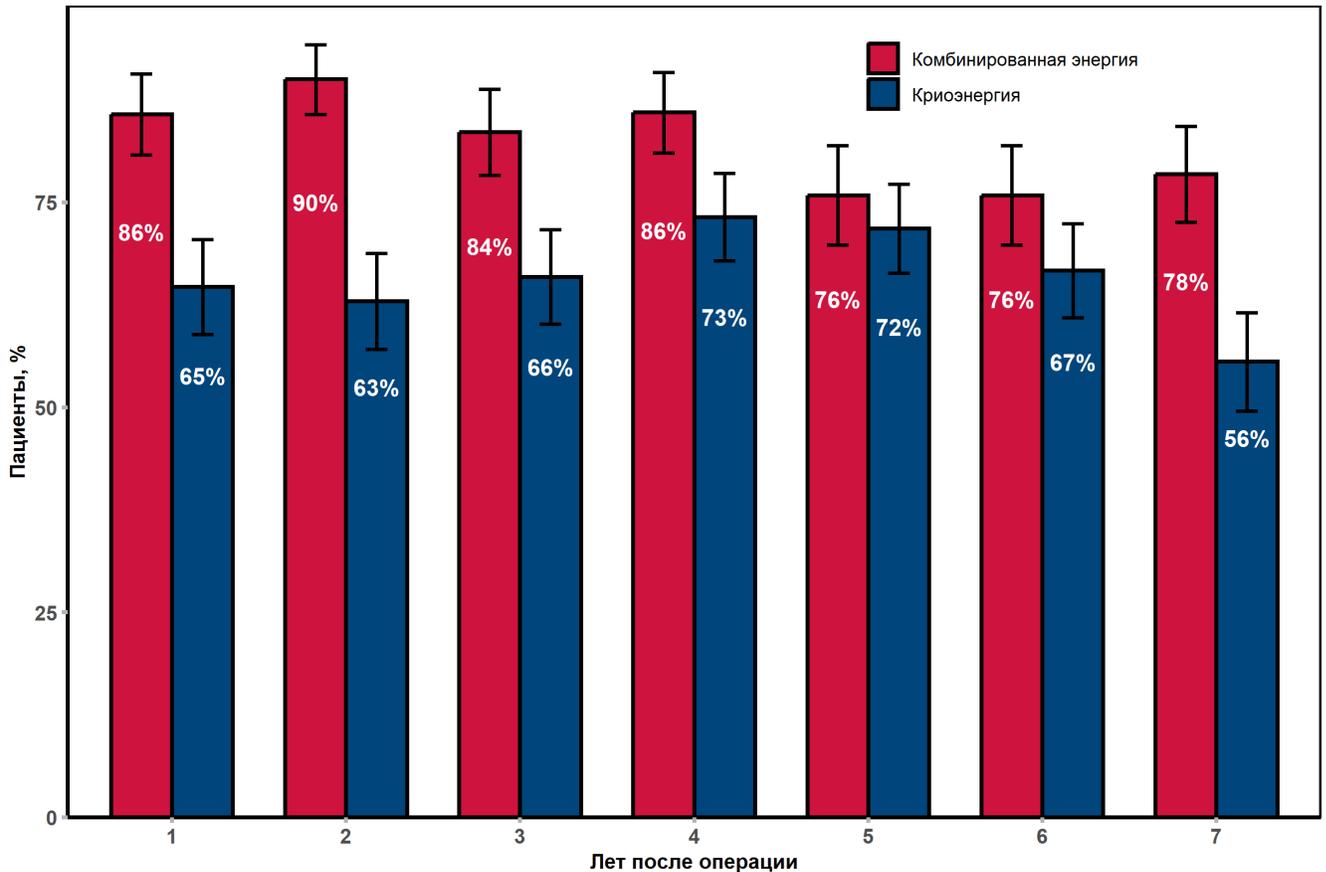


Рисунок 7 –Динамика частоты сохранения синусового ритма у пациентов с непароксизмальной фибрилляцией предсердий, перенесших биатриальную абляцию

Для анализа первичной точки были использованы электрофизиологические данные только за первые семь лет, так как в последующие года количество исследований недостаточно для выполнения достоверного сравнительного анализа ритма в двух когортах исследования. Связано это с тем, что пациенты которых не беспокоят симптомы нарушения ритма, как правило не выполняют Холтеровское мониторирование из-за его дороговизны. И наоборот, симптомные пациенты проходили электрофизиологическое исследование регулярно по несколько раз в год.

Данные о количестве доступных Холтеровских исследований на каждый год наблюдения приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение количества доступных Холтеровских исследований по годам наблюдения

Год	1	2	3	4	5	6	7
Процент доступных Холтер исследований	88%	93%	70%	71%	71%	83%	95%
Соотношение доступных Холтер исследований к количеству пациентов	303/344	269/288	161/230	120/168	97/137	88/106	69/73

Анализ с использованием смешанных моделей логистической регрессии (mixed effects logistic regression) выявил несколько предикторов повторного возникновения ПТА (Таблице 6).

Таблица 6 – Предикторы срыва синусового ритма в отдаленном периоде

Предикторы	Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i> -значение
Комбинированная аблация	0,13	0,02–0,91	<b>0,040</b>
Время после операции, лет	1,41	1,13–1,77	<b>0,003</b>
ПТА после операции	22,04	7,49–69,84	<b>0,002</b>
Электрическая кардиоверсия	0,17	0,01–4,58	0,294
Длительность ФП	1,07	0,91–1,26	0,421
Протезирование МК	1,33	0,21–8,43	0,764
Протезирование АК	0,10	0,01–1,04	0,054
АКШ	4,01	0,28–58,32	0,309

*Примечание.* АК аортальный клапан; АКШ аортокоронарное шунтирование; МК митральный клапан; ПТА предсердная тахикардия; ФП фибрилляция предсердий

Применение комбинированной энергии было связано со статистически значимым снижением вероятности долгосрочного нарушения синусового ритма (ОШ = 0,13, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,02–0,91,  $p = 0,040$ ). Это указывает на то, что применение комбинированной энергии (биполярной радиочастотной абляции и криоабляции) существенно уменьшает вероятность возникновения ПТА в долгосрочной перспективе. Кроме того, анализ показал, что вероятность повторного возникновения ПТА увеличивалась со временем после операции (ОШ = 1,41, 95% ДИ 1,13–1,77,  $p = 0,003$ ), а также была значительно выше у пациентов, у которых ПТА была зарегистрирована в стационаре после операции (ОШ = 22,04, 95% ДИ 7,49–69,84,  $p = 0,002$ ). Выполнение электрической кардиоверсии для восстановления ритма, длительность ФП, различные типы оперативного вмешательства не оказали значимого влияния на риск повторного возникновения ПТА в долгосрочной перспективе.

### 3.5. Повторные госпитализации из-за нарушения синусового ритма

Различия в частоте повторных госпитализаций, требующих восстановления синусового ритма между группами комбинированной энергии и криоабляции хорошо отражены на Рисунке 8. В группе криоабляции отмечалось больше случаев повторных госпитализаций с целью восстановления синусового ритма и эти госпитализации происходили в более ранние сроки после выписки по сравнению с группой комбинированной абляции. Всего за период наблюдения было зафиксировано 67 случаев повторных госпитализаций по причине нарушения синусового ритма.

Для оценки факторов, влияющих на частоту повторных госпитализаций, был проведен анализ повторяющихся событий с использованием регрессионной модели для повторяющихся событий. Результаты многофакторного анализа, представленные в таблице 7, показали, что использование комбинированной энергии (биполярной радиочастотной абляции и криоабляции) значительно снижает частоту повторных госпитализаций, связанных с нарушением синусового ритма. Отношение рисков (HR) для группы комбинированной энергии составило 0,34 (95% ДИ 0,18–0,65,  $p = 0,001$ ),

что указывает на снижение риска повторных госпитализаций более чем в два раза по сравнению с группой криоаблации. Этот результат демонстрирует эффективность комбинированной энергии в предотвращении рецидивов нарушений ритма, требующих госпитализации.

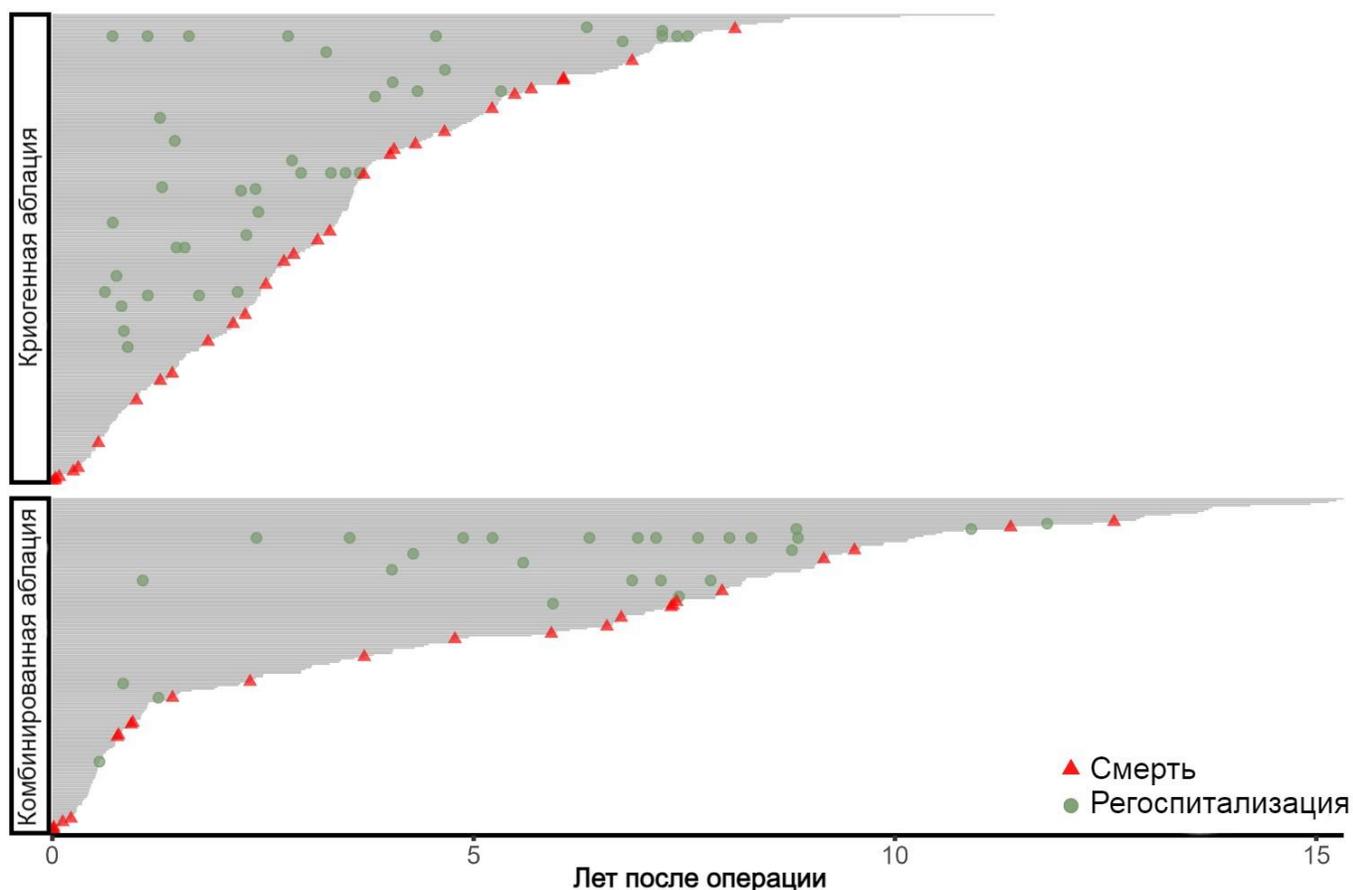


Рисунок 8 – Частота повторных госпитализаций (зеленые круги) и случаев смерти (красные треугольники) в течение периода наблюдения после операции в группах пациентов, прошедших криоаблацию и комбинированную аблацию.

Помимо энергии аблации, анализ также выявил другие факторы, влияющие на частоту повторных госпитализаций. Пароксизм ПТА в стационаре после операции был связан с более низкой частотой повторных госпитализаций (HR = 0,21, 95% ДИ 0,05–0,92,  $p = 0,038$ ). Другие потенциальные факторы, такие как проведение электрической кардиоверсии в стационаре после операции, замена митрального или

аортального клапанов, не оказали значимого влияния на частоту повторных госпитализаций в многофакторном анализе.

Таблица 7 – Предикторы повторных госпитализаций в отдаленном периоде

Предиктор	Многофакторный анализ		
	HR	95% ДИ	p- значение
Комбинированная энергия	0,34	0,18–0,65	<b>0,001</b>
ПТА после операции	0,21	0,05–0,92	<b>0,038</b>
Электрическая кардиоверсия	2,27	0,49–10,65	0,30
АКШ	2,14	1–4,57	<b>0,049</b>
Протезирование МК	1,01	0,54–1,87	0,99
Протезирование АК	0,65	0,29–1,46	0,29

*Примечание.* АК аортальный клапан; АКШ аортокоронарное шунтирование; МК митральный клапан; ПТА предсердная тахикардия

### 3.6. Имплантация постоянного кардиостимулятора

В течение периода наблюдения в группе криоабляции было зарегистрировано 11 случаев имплантации постоянного кардиостимулятора (ПКС), в то время как в группе комбинированной энергии было 14 таких случаев. После проведения псевдорандомизации количество имплантаций ПКС составило 5 в группе криоабляции и 10 в группе комбинированной энергии. Все случаи установки ПКС были связаны с дисфункцией синусового узла.

Для определения предикторов, влияющих на частоту имплантации ПКС в отдаленном периоде, был использован регрессионный анализ Файна-Грея, учитывающий конкурирующий риск смерти. Результаты анализа показали, что ни один из изученных предикторов, включая тип абляции (комбинированная энергия или криоабляция), не оказал значимого влияния на частоту имплантации кардиостимуляторов (Таблица 8).

Таблица 8 – Предикторы имплантации кардиостимулятора в отдаленном периоде

Предикторы	Многофакторный анализ		
	SHR	95% ДИ	p-значение
Комбинированная абляция	2,35	0,69–7,96	0,17
ПТА после операции	4,26	1,11–16,33	<b>0,034</b>
Электрическая кардиоверсия	0,48	0,12–1,99	0,32
Протезирование митрального клапана	1,12	0,37–3,35	0,84
Протезирование аортального клапана	0,51	0,12–2,28	0,38
АКШ	1,67	0,6–4,66	0,33
ИМ в анамнезе	1,87	0,42–8,39	0,41

*Примечание.* АКШ аортокоронарное шунтирование; ИМ инфаркт миокарда; ПТА предсердная тахиаритмия

Использование комбинированной энергии не было связано с повышением или снижением риска имплантации ПКС. Единственным значимым предиктором имплантации ПКС, выявленным в этом анализе, оказались пароксизмы ПТА на госпитальном этапе после операции. Пациенты с ПТА в стационаре имели существенно более высокий риск имплантации ПКС после выписки (SHR = 4,26, 95% ДИ 1,11–16,33,  $p = 0,034$ ). Таким образом, частота имплантации ПКС была схожей в обеих группах, и основным фактором, ассоциированным с необходимостью имплантации, являлось наличие ПТА в стационаре, а не выбранная стратегия абляции.

### 3.7. Ишемический инсульт

В течение периода наблюдения было зарегистрировано 39 случаев ишемического инсульта после выписки: 13 случаев в группе комбинированной энергии и 26 случаев в группе криоабляции после сопоставления с использованием метода псевдорандомизации.

Для оценки факторов, влияющих на частоту ишемических инсультов, был применен регрессионный анализ Файна-Грея, учитывающий случаи смерти пациентов как конкурирующий риск для исследуемого события. Результаты анализа показали, что использование комбинированной энергии было связано со снижением риска ишемического инсульта в сравнении с криоаблацией. В многофакторной модели использование комбинированной аблации снижало риск ишемического инсульта (subdistribution hazard ratio [SHR] = 0,38, 95% ДИ 0,15–0,97,  $p = 0,043$ ). Кроме того, анализ выявил, что замена митрального клапана была значимым предиктором увеличения риска ишемического инсульта. Пациенты, которым была выполнена замена митрального клапана, имели более высокий риск развития ишемического инсульта (SHR = 4,65, 95% ДИ 1,36–15,86,  $p = 0,014$ ).

Другие исследованные переменные, такие как пароксизмы ПТА в стационаре после операции, АКШ, замена аортального клапана и закрытие ушка ЛП, не оказали статистически значимого влияния на частоту ишемических инсультов в многофакторном анализе. Детали регрессионного анализа приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Предикторы ишемического инсульта в отдаленном периоде

Предикторы	Многофакторный анализ		
	SHR	95% CI	<i>p</i> - значение
Комбинированная энергия	0,38	0,15–0,97	<b>0,043</b>
ПТА после операции	0,99	0,41–2,41	0,98
АКШ	1,73	0,55–5,42	0,35
Протезирование АК	1,32	0,46–3,75	0,61
Протезирование МК	4,65	1,36–15–86	<b>0,014</b>
Закрытие ушка ЛП	3,80	0,48–30,31	0,21

*Примечание.* АК аортальный клапан; АКШ аортокоронарное шунтирование; ЛП левое предсердие; МК митральный клапан; ПТА предсердная тахикардия

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии и кардиохирургии, особенно учитывая высокую распространенность данной аритмии среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими хирургического вмешательства. По данным крупных регистров, до 30–40% пациентов, поступающих для выполнения операций на открытом сердце, имеют ФП в анамнезе, а при митральных пороках этот показатель может достигать 60% [80]. Наличие ФП у кардиохирургических пациентов существенно ухудшает как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения, что обуславливает важность одномоментной коррекции ФП при выполнении основного кардиохирургического вмешательства [70, 94].

В настоящее время арсенал кардиохирурга включает различные технологии аблации, основанные на различных физических принципах: РЧА, криоаблацию, микроволновую аблацию, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, лазерную аблацию и, в последнее время, аблация импульсным полем. Наибольшее распространение и клиническое признание получили РЧА и криоаблация. При этом при хирургической аблации с использованием РЧ-энергии используется и криоаблация для создания двух аблационных линейных повреждений к атриовентрикулярным клапанам. Отсюда и название – комбинированная аблация. Но в практической кардиохирургии РЧА и комбинированная аблация используются как синонимы. Однако, несмотря на многолетний опыт применения данных технологий, вопрос об их сравнительной эффективности РЧА и криоаблации при хирургическом лечении ФП, остается малоизученным.

Наше исследование представляет собой одну из первых попыток прямого сравнения эффективности комбинированной аблации (биполярная РЧА в сочетании с криоаблацией) и изолированной криоаблации при хирургическом лечении непароксизмальных форм ФП у пациентов, подвергающихся открытым

кардиохирургическим вмешательствам. В доступной литературе существует только одно исследование (Ad и соавт.) по сравнению результатов радиочастотной и криогенной хирургической абляции ФП [15]. Это исследование включало смешанную популяцию пациентов с пароксизмальной и непароксизмальной ФП. В отличие от работы Ad и соавт., наше исследование фокусировалось исключительно на непароксизмальных формах ФП, которые характеризуются более сложным аритмогенным субстратом и худшим прогнозом. Кроме того, в это исследование было включено значительное количество пациентов без структурной патологии сердца, то есть пациенты, которым показанием к операции была только ФП, тогда как в нашем исследовании пациентам хирургическое лечение ФП проводилось одновременно с коррекцией клапанных пороков или реваскуляризацией миокарда или другим вмешательством на сердце.

В настоящее исследование были включены исключительно пациенты с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП, которым была выполнена полная двухпредсердная абляция, операция Лабиринт 4. Это было сделано с целью сделать популяцию исследования более гомогенной и исключить влияние этих факторов при сравнении групп РЧА и криоабляции между собой. Согласно современным концепциям, пароксизмальная ФП характеризуется преимущественной локализацией триггеров в области легочных вен и минимальными структурными изменениями предсердного миокарда [63]. Напротив, непароксизмальные формы характеризуются значительным структурным и электрическим ремоделированием предсердий с формированием множественных очагов и цепей re-entry, что обуславливает значительные различия в эффективности различных методик абляции [44, 78]. Включение пациентов с пароксизмальной ФП потенциально могло привести к искажению результатов исследования вследствие гетерогенности изучаемой популяции и нивелирования потенциальных различий между методиками РЧА и криоабляции.

Все вышесказанное делает наши выводы уникальными и особенно значимыми для кардиохирургической практики, где непароксизмальные формы ФП встречается чаще пароксизмальных. Кроме того, использование метода псевдорандомизации в нашем анализе позволило минимизировать влияние конфаундеров, что повышает достоверность сравнения между группами.

#### 4.1. Эффективность контроля ритма

Одним из ключевых выводов исследования является более высокая эффективность комбинированной энергии в поддержании синусового ритма. Через 12 месяцев после операции синусовый ритм сохранялся у 86% пациентов в группе комбинированной аблации по сравнению с 65% в группе криоаблации, а через 7 лет эти показатели составили 78% и 58%, соответственно. Многофакторный анализ с использованием смешанных моделей логистической регрессии подтвердил, что применение комбинированной энергии значительно снижает вероятность рецидива предсердных тахикардий (ОШ = 0,13,  $p = 0,040$ ). Эти данные согласуются с результатами мета-анализа, проведенного в рамках обзора литературы (раздел 1.4), который показал, что РЧА обладает преимуществом в достижении свободы от ФП по сравнению с криоаблацией (ОШ = 8,79,  $p = 0.007$ ).

В исследовании Khiabani и соавт. по изучению отдаленных результатов операции Лабиринт 4 было выявлено, что через 1, 5 и 10 лет свобода от предсердных тахикардий составила 92%, 84% и 77% соответственно [69]. Важно отметить, что авторы использовали исключительно биполярную РЧ энергию в сочетании с криоаблацией, что подтверждает эффективность комбинированного подхода. Это почти идентично вашим результатам в группе комбинированной энергии. Немного лучшие результаты Khiabani и соавт. вероятно связаны с тем, что исследуемая когорта пациентов представляла смешанную популяцию пациентов; в исследование были включены пациенты с пароксизмальной ФП, а также пациенты с изолированной ФП,

результаты лечения которых изначально лучше, чем результаты лечения персистирующих форм со структурной патологией сердца.

Примечательно, что исследование Ad и соавт. показало противоположные результаты, демонстрируя превосходство криоаблации над комбинированной энергией [15]. Различия в результатах могут быть обусловлены ещё несколькими причинами, помимо тех, что уже были упомянуты чуть ранее. В нашем исследовании для регистрации синусового ритма использовались только данные холтеровского мониторирования, в то время как рецидивы предсердных тахиаритмий регистрировались также с помощью ЭКГ; и данные о ритме анализировались с точки зрения "бремени ФП" (распространенность, связанная со временем). Кроме того, мы использовали множественные аппликации биполярным радиочастотным зажимом для одного повреждения (до 10 раз) по сравнению с исследованием Ad и соавт., где для изоляции легочных вен выполнялось до 5 аппликаций, а для других повреждений — 2–3 аппликации.

Несколько преимуществ биполярной радиочастотной аблации, вероятно, способствовали превосходству РЧА над криоаблацией [111]. Во-первых, биполярный зажим доставляет энергию с эпикардальной и эндокардальной сторон, минимизируя складывание предсердной ткани и тем самым предотвращая формирование нетрансмуральных повреждений. Во-вторых, множественные аппликации биполярным радиочастотным зажимом обеспечивают трансмуральность повреждений. Кроме того, подтверждение глубины повреждения в режиме реального времени посредством измерения импеданса ткани позволяет доставлять адекватный уровень энергии.

В группе криоаблации схема аблации задней стенки состояла только из повреждений "коробочка" и линии к митральному клапану, в то время как в группе РЧА дополнительно проводилась двусторонняя изоляция легочных вен. Различие в аблации задней стенки левого предсердия между группами могло потенциально повлиять на результаты исследования. Хотя обе схемы аблации идентичны с

электрофизиологической точки зрения, все же существует вероятность наличия нетрансмуральных промежутков в каждом наборе повреждений "коробочка", которые в случае РЧА потенциально компенсируются двусторонней изоляцией легочных вен, тем самым снижая вероятность рецидива предсердных тахиаритмий. Однако для подтверждения этой концепции необходимы дальнейшие электрофизиологические картирующие исследования.

Несмотря на кажущуюся простоту, криоабляция является процедурой с большим количеством нюансов в хирургической технике и потому более зависимой от хирурга процедурой, чем биполярная радиочастотная абляция. Несколько авторов предложили различные приемы для уменьшения вероятности образования промежутков в предсердной ткани, такие как замораживание предсердной ткани в течение трех минут вместо обычно используемых двух минут, замораживание сегментов не длиннее 5 см и т.д. [17, 82]. В некоторых случаях, например, при значительном утолщении предсердий у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, эндокардиальные повреждения усиливаются эпикардиальным применением криозонда для обеспечения трансмуральности повреждений [83]. Кроме того, применение криозонда на нормотермическом сердце связано с более низкой эффективностью криоабляции. В свете вышеупомянутых нюансов криоабляции, биполярная радиочастотная абляция представляется более воспроизводимой и надежной техникой применения.

Помимо источника энергии, использованного для создания линий абляции, многофакторный анализ выявил ещё два предиктора значимо влияющих на поддержание синусового ритма в долгосрочной перспективе. Интересно отметить прогрессивное увеличение вероятности рецидива ПТА с течением времени (ОШ = 1,41,  $p = 0,003$ ), что указывает на необходимость длительного послеоперационного наблюдения и потенциальной корректировки терапевтических стратегий в отдаленном периоде. Кроме того, наличие пароксизмов ПТА в раннем послеоперационном периоде демонстрирует наиболее сильную корреляцию с

долгосрочными нарушениями синусового ритма (ОШ = 22,04,  $p = 0,002$ ), что подчеркивает потенциальную прогностическую ценность раннего выявления аритмий.

Отслеживание статуса восстановления синусового ритма в нашем исследовании, с антиаритмическими препаратами или без них, в долгосрочной перспективе было невозможно по нескольким причинам. Данные о ритме в период наблюдения, как упоминалось ранее, собирались преимущественно ретроспективно, и пациенты испытывали трудности с точным воспоминанием предыдущей антиаритмической терапии или предоставлением подробной медицинской документации. Помимо этого, зачастую пациенты принимали препараты с антиаритмическими свойствами по поводу других сердечных заболеваний, например, бета-блокаторы от гипертонии или сердечной недостаточности. Тем не менее, мы классифицировали наши результаты по восстановлению синусового ритма без антиаритмических препаратов, поскольку пациенты с восстановленным синусовым ритмом в долгосрочной перспективе не принимали препараты с антиаритмическими свойствами специально для лечения или профилактики рецидива предсердной тахиаритмии. Следует отметить, что пациенты с синусовым ритмом прекращали прием своих препаратов за несколько дней до проведения Холтеровского мониторирования. Подобные трудности возникали и при отслеживании антикоагулянтной терапии в каждой временной точке.

Учитывая все вышесказанное, можно заключить, что при непароксизмальных формах ФП одномоментная двухпредсердная абляция с использованием комбинированной биполярной радиочастотной и криоабляции является более эффективным методом лечения по сравнению с одной лишь криоабляцией для достижения долгосрочной свободы от предсердных аритмий.

#### 4.2. Повторные госпитализации

Изучение эффективности сохранения синусового ритма с помощью периодических электрофизиологических исследований имеет некоторые ограничения. Если ФП или другие предсердные аритмии возникают периодически, нечасто или бессимптомно, то стандартная ЭКГ или Холтер мониторинг ЭКГ могут не зафиксировать эти нарушения ритма [108]. Именно поэтому важно оценивать и клинические исходы, связанные с сохранностью нормального синусового ритма или его срывом. Одним из таких исходов является частота повторных госпитализаций, который отражает долговременную эффективность метода аблации. Повторные госпитализации отражают более объективный и клинически значимый параметр эффективности. Они свидетельствуют о случаях, когда нарушения ритма были не только зарегистрированы, но и вызвали симптомы, требующие медицинского вмешательства.

На Рисунке 8 было проиллюстрировано, что частота повторных госпитализаций, связанных с нарушением синусового ритма, была значительно ниже в группе комбинированной энергии по сравнению с группой криоаблации, где наблюдалось существенно большее количество рецидивов (обозначены зелеными кружками). Представленные данные также демонстрируют выраженную тенденцию к кластеризации рецидивов: первый эпизод повторной госпитализации как будто бы являлся значимым предиктором последующих эпизодов. Другими словами, если повторная госпитализация произошла один раз, то она скорее всего потребует снова.

Многофакторная модель анализа повторяющихся событий показала, что повторных госпитализаций, требующих восстановления синусового ритма, было значительно ниже в группе РЧА ( $HR = 0,34$ ,  $p = 0,001$ ). Это соответствует снижению частоты повторных госпитализаций на 66%. Этот результат согласуется с результатами анализа ритма, подтверждает не только электрофизиологическую эффективность комбинированной аблации, но и подчеркивает ее клиническую

значимость, поскольку повторные госпитализации представляют собой важный показатель качества жизни пациентов и экономической нагрузки на систему здравоохранения. Другим фактором, значимо влияющим на частоту повторных госпитализаций в будущем, оказались пароксизмы ФП в раннем послеоперационном периоде ( $HR = 0,21$ ,  $p=0,038$ ). Интересно отметить, что пароксизмы ФП были связаны с более низкой частотой повторных госпитализаций, что возможно объясняется более агрессивной антиаритмической терапией или тем, что у таких пациентов фибрилляция предсердий имеет тенденцию сохраняться дольше и в итоге быстрее переходит в постоянную форму.

Необходимо отметить, что такая точка исследования как повторные госпитализации с целью восстановления ритма и статистические метод, использованный для её анализа, весьма новы для литературы. Это несмотря на то, что в рекомендациях по дизайну исследований, посвященных хирургическому лечению ФП, рекомендуется использовать анализ повторных событий для повторяющихся событий (повторные госпитализации, инсульты и т.д.) [108]. При использовании стандартных статистических методов для каждого субъекта исследования учитывается информация только о первом событии (в данном случае о первой госпитализации) и теряется информация обо всех последующих. Кроме того, в отличие от стандартных методов, которые часто предполагают независимость наблюдений, анализ повторных событий учитывает, что последующие события у одного субъекта могут зависеть от предыдущих.

Таким образом, использование комбинированной энергии в сравнении с изолированной криогенной энергии для аблации непароксизмальных форм ФП одновременно с кардиохирургическом вмешательством связано со значительно меньшим риском повторных госпитализаций с целью восстановления синусового ритма.

### 4.3. Имплантация постоянного кардиостимулятора

Одним из возможных осложнений после хирургической аблации предсердий является имплантация постоянного кардиостимулятора (ПКС). Частота имплантации ПКС является важной метрикой безопасности при сравнении методов аблации фибрилляции предсердий. Имплантация ПКС требуется при развитии дисфункции синусового узла или нарушений атриовентрикулярной проводимости. Первое может быть прямым следствием термического повреждения проводящей системы сердца, тогда как нарушение атриовентрикулярной проводимости как правило связано с хирургическим воздействием на АВ-узел. По результатам Кокрейновского обзора у пациентов после аблации ФП одновременно с кардиохирургическим вмешательством риск имплантации ПКС составил 6% в сравнении с 4% в группе кардиохирургического вмешательства без аблации. Высокий риск имплантации ПКС также был подчеркнут и в других работах [16, 102].

В настоящем исследовании на госпитальном этапе 7% пациентов в группе криоаблации понадобилась имплантация искусственного водителя ритма, тогда как в группе РЧА или комбинированной энергии процент имплантаций ПКС составил 11%, что явилось статистически незначимой разницей. При этом в половине случаев имплантация ПКС проводилась по поводу АВ-блокады 3 степени, тогда как в остальных случаях показанием для протезирования проводящей системы была слабость синусового узла. Следует заметить, что имплантация ПКС после любых хирургических операций на сердце, особенно у пациентов, перенесших сложную операцию на одном или нескольких клапанах, не является редкостью и является общепринятым среди кардиохирургического сообщества возможным осложнением хирургического вмешательства на сердце [16].

Как упоминалось выше, имплантация ПКС по поводу АВ блокады является результатом хирургической агрессии и не может быть напрямую связана с аблацией предсердий. Напротив, слабость синусового узла является специфическим осложнением термической фрагментации предсердий. В системном обзоре Dolama и

соавт., в который включил 38519 пациентов, было выявлено, что имплантация ПКС по поводу синдрома слабости синусового узла после кардиохирургического вмешательства составила 2,87% [62]. Имплантация ПКС после изолированного клапанного вмешательства составила 1,19%. После изолированной аблации предсердий имплантация ПКС производилась в полтора раза чаще и составила 4,93%, тогда как в группе одномоментной аблации предсердий имплантация ПКС составила 2,9%. Такая разница связана с тем, что риск имплантации ПКС может зависеть от объема выполняемой аблации. В этом системном обзоре группа одномоментной аблации состояла из большого количества пациентов, которым выполнялась не двухпредсердная аблация, а пациенты группы изолированной аблации подвергались полноценной аблации правого и левого предсердий. Li и соавт. в своем мета-анализе, сравнивающем двухпредсердную и изолированную левопредсердную аблацию, показали, что биатриальная аблация связана с более высоким риском имплантации ПКС [75]. Это объясняется более высоким риском повреждения проводящих путей при биатриальной аблации.

В отдаленном периоде было выявлено 5 случаев имплантации ЭКС в группе криоаблации и 10 случаев в группе комбинированной энергии. Все имплантации ПКС были проведены по поводу дисфункции синусового узла. Несмотря на разницу в два раза между группами, многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Файна-Грея не выявил статистически значимого влияния метода энергетического воздействия на частоту имплантации ПКС в отдаленном периоде. В то же время было обнаружено, что возникновение ПТА в госпитальном периоде являлось значимым фактором риска имплантации ПКС в отдаленном периоде. Возможным объяснением негативного влияния ПТА на частоту имплантации ПКС является то, что эти пациенты получали более агрессивные антиаритмические пособия. Антиаритмическая терапия сама по себе связана с более высокими рисками СССУ и последующей имплантацией ПКС [95]. Кроме того, предоперационный статус синусового узла, наличие синдрома слабости синусового узла до операции и

другие электрофизиологические особенности могут влиять на необходимость имплантации ПКС после хирургической абляции [68]. К сожалению, в нашем исследовании мы не проводили детальной предоперационной оценки функции синусового узла, что является ограничением исследования.

Khiabani и соавт. исследовали предикторы имплантации ПКС и выявили, что возраст, женский пол, стернотомия, биатриальная абляция и ПТА в раннем послеоперационном периоде являются факторами риска имплантации ПКС [69]. Наши данные подтверждают выводы Khiabani и соавт. относительно влияния ПТА, однако мы не обнаружили влияния других факторов на частоту имплантации ЭКС. Вероятно, это связано с тем, что это исследование было проведено на большом количестве пациентов и, возможно, при большем объёме выборки нашего исследования могли бы быть обнаружены и другие факторы риска с меньшим размером эффекта.

Таким образом, можно заключить, что выбор метода энергетического воздействия не влияет на частоту имплантации ПКС ни на госпитальном этапе, ни в отдаленном периоде после двухпредсердной абляции, что указывает на сопоставимый профиль безопасности обеих технологий в отношении нарушений проводимости.

#### 4.4. Ишемический инсульт

Фибрилляция предсердий является независимым фактором риска тромбоэмболических осложнений и поэтому профилактика этих осложнений, в частности ишемического инсульта, является одной из основных целей хирургического лечения фибрилляции предсердий [49, 97, 100, 111]. Наличие ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз, являясь причиной приблизительно каждого третьего ишемического инсульта, что подчеркивает необходимость эффективного контроля ритма у кардиохирургических пациентов [5, 9, 24].

В настоящем исследовании, было зарегистрировано 8 случаев ишемического инсульта в группе комбинированной энергии и 12 случаев в группе криоабляции в

отдаленном периоде. Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Файна-Грея показал, что применение комбинированной энергии статистически значимо снижало риск ишемического инсульта в отдаленном периоде на 64% ( $SHR = 0,38$ ,  $p = 0,043$ ). Еще одним фактором, увеличивающим риск ишемического инсульта, было протезирование митрального клапана ( $SHR = 4,65$ ,  $p = 0,014$ ). Снижение риска ишемического инсульта в группе РЧА можно объяснить более высокой эффективностью восстановления синусового ритма при использовании комбинированной энергии. Эти результаты согласуются с результатами анализа сохранности синусового ритма и анализа повторных госпитализаций, что усиливает достоверность результатов, учитывая недостатки, связанные со статистической обработкой периодических электрофизиологических исследований у пациентов с ФП.

Эффективность аблации предсердий в предотвращении острых нарушений мозгового кровообращения и других сердечно-сосудистых событий была продемонстрирована в немногочисленных исследованиях [71, 96, 111]. При этом эффективной аблация становится в средне- или долгосрочной перспективе. Так в рандомизированном клиническом исследовании PRAGUE-12, которое заключалась в оценке того, приводит ли добавление хирургической аблации к стандартной операции на сердце (коронарное шунтирование и/или клапанная хирургия) к лучшим результатам с точки зрения восстановления и поддержания синусового ритма и влияния на клинические исходы, включая риск тромбоэмболических осложнений (инсульт) по сравнению с только стандартной операцией без аблации, через год не было получено разницы в клинических исходах, хотя и была показана эффективность хирургической аблации в восстановлении и поддержании синусового ритма [30]. Однако, через пять лет частота инсультов была ниже на 68% в группе хирургической аблации [96].

Работы, посвященные сравнительной эффективности различных источников энергии для аблации предсердий в снижении риска ишемических инсультов, и вовсе отсутствуют. Связано это с тем, что оценка риска ишемического инсульта после

хирургической аблации в целом представляет исследовательскую проблему из-за влияния множества потенциально вмешивавшихся переменных – конфаундеров. К таким переменным могут относиться окклюзия ушка левого предсердия и его возможная реканализация в последующем, приверженность к антикоагулянтной терапии и контроль МНО, тип протеза клапана, фракция выброса левого желудочка, атеросклеротическое поражение сонных артерий и другие. Эти факторы могут иметь более существенное влияние на риск инсульта, чем сам по себе синусовый ритм после процедуры аблации.

Во многих работах подчеркивается роль исключения ушка ЛП из кровотока с целью профилактики тромбоэмболических осложнений и на сегодняшний день выключение ушка ЛП является 1А рекомендацией во всех клинических рекомендациях [11]. В исследовании LAAOS III было убедительно продемонстрировано, что окклюзия ушка левого предсердия значительно снижает риск ишемического инсульта или системной эмболии [115]. Большинство пациентов в исследовании LAAOS III (около 70%) не подвергались процедуре аблации ФП. Напротив, в нашем исследовании выключение ушка ЛП выполнялось у подавляющего большинства пациентов в обеих группах, что позволяет оценить влияние источника энергии на риски развития ишемического инсульта без конфаундер-влияния закрытия ушка ЛП. Таким образом, можно говорить, что восстановление синусового ритма является важным условием для снижения риска инсульта несмотря на выключенное ушко ЛП. Об этом также свидетельствует исследование Vando и соавт., в которое было включено более 800 пациентов [23]. Авторы заключили, что восстановление синусового ритма практически исключило риск позднего инсульта, тогда как ни закрытие ушка ЛП, ни антикоагулянтная терапия не предотвратили это осложнение.

Другим фактором, в несколько раз увеличившим риск ишемического инсульта в настоящем исследовании, явилось протезирование МК. Механические протезы митрального клапана ассоциированы с повышенным риском тромбоэмболических осложнений, даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. В исследовании

Ruel и соавт., которое включило 3576 пациентов и изучало частоту инсультов у пациентов с протезами клапанов, примерно у 20 % пациентов к 15 годам после операции развился эмболический инсульт [104]. При этом годовой показатель эмболического инсульта для механических митральных клапанов составил  $2,3 \pm 0,4$  %, что было выше, чем для других типов клапанов. Добавление эмболических рисков вследствие потери синусового ритма может дополнительно увеличивать риски ишемического инсульта у пациентов с протезированным митральным клапаном, о чем косвенно свидетельствуют результаты нашего исследования.

#### 4.5. Ограничения исследования

Несмотря на значимость полученных результатов, наше исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации данных.

Во-первых, ретроспективный дизайн исследования создает риск систематических ошибок, связанных с селекцией пациентов и возможным влиянием неучтенных факторов. Хотя применение метода псевдорандомизации позволило минимизировать влияние известных конфаундеров, полностью исключить влияние неизвестных или неучтенных факторов невозможно.

Во-вторых, использование 24-часового Холтеровского мониторирования для оценки контроля ритма имеет ограниченную чувствительность для выявления пароксизмальных и бессимптомных эпизодов ФП. Более длительный и непрерывный мониторинг ритма, например, с помощью имплантируемых петлевых регистраторов, мог бы обеспечить более точную оценку эффективности аблации.

В-третьих, доступность данных Холтеровского мониторирования уменьшалась с течением времени наблюдения, что могло создавать систематическую ошибку выживаемости. Пациенты с симптоматическими аритмиями могли с большей вероятностью проходить Холтеровское мониторирование, что могло привести к переоценке частоты рецидивов ФП.

В-четвертых, в нашем исследовании не проводились внутрисердечные электрофизиологические исследования с целью оценки трансмуральности произведенных абляционных повреждений. Эти параметры могли бы дополнить наше понимание преимуществ и недостатков различных методов абляции.

К сожалению, в нашем исследовании мы не имели возможности детально оценить приверженность пациентов антикоагулянтной терапии и качество контроля МНО, а также исключить влияние других конфаундеров, таких как реканализация ушка ЛП после его закрытия и др., которые могли бы повлиять частоту инсультов.

## ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### 5.1. Вывод исследования

1. Комбинированная энергия (биполярная радиочастотная абляция в сочетании с криоаблацией) при биатриальной абляции непароксизмальной фибрилляции предсердий значительно снижает частоту рецидивов предсердных тахиаритмий по сравнению с изолированной криоаблацией (ОШ = 0,13, 95% ДИ 0,02–0,91,  $p = 0,040$ ).

2. Использование комбинированной энергии в одномоментной хирургической абляции непароксизмальных форм ФП сопряжено с сопоставимо низким уровнем летальности и осложнений в раннем послеоперационном периоде

3. Применение комбинированной энергии ассоциировано с меньшим риском повторных госпитализаций, связанных с нарушениями ритма (HR = 0,21, 95% ДИ 0,05–0,92,  $p = 0,038$ ).

4. Использование комбинированной энергии снижает кумулятивную частоту ишемических инсультов в отдаленном периоде (SHR = 0,38, 95% ДИ 0,15–0,97,  $p = 0,043$ ).

5. Оба метода энергетического воздействия (комбинированная энергия и изолированная криоабляция) имеют сопоставимую безопасность в отношении частоты имплантации постоянного кардиостимулятора (SHR = 2,35, 95% ДИ 0,69–7,96,  $p = 0,17$ ).

### 5.2. Практические рекомендации

1. При выполнении двухпредсердной абляции одномоментно с оперативным вмешательством на сердце у пациентов с непароксизмальными формами ФП рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной энергии для достижения лучших результатов в отношении свободы от предсердных аритмий и связанных с ними осложнений.

2. При использовании комбинированной энергии для двухпредсердной абляции рекомендуется использовать биполярную радиочастотную абляцию для создания всех

линий кроме линий к атриовентрикулярным клапанам, которые следует создавать при помощи криоаблации.

3. При использовании биполярного радиочастотного электрода рекомендуется не менее 8 аппликаций электрода при создании абляционных линий на левом предсердии и не менее 4 аппликаций при работе на правом предсердии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АВ атриовентрикулярный  
АК аортальный клапан  
АКШ аортокоронарное шунтирование  
ВПВ верхняя полая вена  
ГКМП гипертрофическая кардиомиопатия  
ИБС ишемическая болезнь сердца  
ИМ инфаркт миокарда  
ИМТ индекс массы тела  
ЛЛВы левые легочные вены  
ЛП левое предсердие  
МК митральный клапан  
НПВ нижняя полая вена  
ОШ отношение шансов  
ПКС постоянный кардиостимулятор  
ПЛВы правые легочные вены  
ППС приобретённый порок сердца  
ПТА предсердная тахиаритмия  
РЧ радиочастотный  
РЧА радиочастотная абляция  
СССУ синдром слабости синусового узла  
ТИА транзиторная ишемическая атака  
ТК трехстворчатый клапан  
УПП ушко правого предсердия  
ФВ ЛЖ фракция выброса левого желудочка  
ФП фибрилляция предсердий  
ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аванесян Г. А. Биофизические аспекты аблации миокардиальной ткани при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий / Г. А. Аванесян, А. Г. Филатов // *Анналы аритмологии*. – 2022. – Т. 19. – №. 1. – С. 23–31.
2. Аракелян М. Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева и др. // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – №. 7. – С. 190–260.
3. Атабегашвили М. Р. Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией. Клиническое наблюдение / М. Р. Атабегашвили, Д. Ю. Щекочихин, Г. А. Громыко и др. // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93. – № 4. – С. 465–469.
4. Васковский В. А. Возможности и перспективы хирургического лечения фибрилляции предсердий / В. А. Васковский, С. Ю. Сергулазе // *Анналы аритмологии*. – 2016. – Т. 13. – №. 2. – С. 64–72.
5. Золотовская И. А. Впервые диагностированная инсульт-ассоциированная фибрилляция предсердий: риски развития неблагоприятных клинических исходов (результаты субанализа когортного исследования аполлон) / И. А. Золотовская, И. Л. Давыдкин, Д. В. Дупляков // *Архивъ внутренней медицины*. – 2017. – Т. 7. – № 5. – С. 364–370.
6. Колбин А. С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы) / А. С. Колбин, А. А. Мосикян, Б. А. Татарский и др. // *Вестник аритмологии*. – 2018. – №. 92. – С. 42–48.
7. Кузин С. В. Фибрилляция предсердий – механизмы этиопатогенеза и их связь с ишемической болезнью сердца / С. В. Кузин, Н. Г. Ложкина // *Лечебное дело*. – 2024. – № 3. – С. 154–165.
8. Орлова И. Ю. Структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / И. Ю.

Орлова, А. И. Кочетков, О. Д. Остроумова и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 9. – № 20. – С. 6–10.

9. Потешкина Н. Г. Антитромботическая терапия в профилактике инсульта у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий / Н. Г. Потешкина, А. А. Трошина, М. Ю. Маслова и др. // Клиническая геронтология. – 2019. – № 78. – С. 54–60.

10. Царев В. Факторы, влияющие на поддержание синусового ритма у пациентов с непароксизмальной фибрилляцией предсердий, перенесших операцию на сердце / В. С. Царев, Р. М. Шарифулин, А. С. Залесов и др. // Анналы аритмологии. – 2025. – Т. 22. – № 2. – С. 78–85.

11. Филиппенко А. Г. Роль ушка левого предсердия в патогенезе фибрилляции предсердий, эффективности аблации и развитии тромбоэмболических осложнений / А. Г. Филиппенко, В. В. Белобородов, Д. А. Елесин и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13. – № 4S. – С. 208–216.

12. Ad N. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America / N. Ad, R. M. Suri, J. S. Gammie et al. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2012. – Vol. 144. – № 5. – P. 1051–1060.

13. Ad N. The state of surgical ablation for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease / N. Ad, L. Henry, P. Massimiano et al. // Current Opinion in Cardiology. – 2013. – Vol. 28. – № 2. – P. 170–180.

14. Ad N. The effect of the Cox-maze procedure for atrial fibrillation concomitant to mitral and tricuspid valve surgery / N. Ad, S. D. Holmes, P. S. Massimiano et al. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2013. – Vol. 146. – № 6. – P. 1426–1435.

15. Ad N. Does Surgical Ablation Energy Source Affect Long-Term Success of the Concomitant Cox Maze Procedure? / N. Ad, S. D. Holmes, A. J. Rongione et al. // The Annals of Thoracic Surgery. – 2017. – Vol. 104. – № 1. – P. 29–35.

16. Ad N. A single center's experience with pacemaker implantation after the Cox maze procedure for atrial fibrillation / N. Ad, S. D. Holmes, R. Ali et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 154. – № 1. – P. 139-146.e1.

17. Ad N. Commentary: Surgical ablation for atrial fibrillation: Make it simple but not simpler (Albert Einstein) / N. Ad // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2024. – Vol. 167. – № 4. P. 1290–1291.

18. Allessie M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation / M. Allessie, J. Ausma, U. Schotten // *Cardiovascular Research*. – 2002. – Vol. 54. – № 2. –P. 230–246.

19. Andrade J. G. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies / J. G. Andrade, P. Khairy, P. G. Guerra et al. // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8. – № 9. – P. 1444–1451.

20. Arora R. Neural substrate for atrial fibrillation: implications for targeted parasympathetic blockade in the posterior left atrium / R. Arora, J. S. Ulphani, R. Villuendas et al. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2008. – Vol. 294. – № 1. – P. H134–H144.

21. Attaran S. A Comparison of Outcome in Patients With Preoperative Atrial Fibrillation and Patients in Sinus Rhythm / S. Attaran, M. Shaw, L. Bond et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 92. – № 4. – P. 1391–1395.

22. Ausma J. Structural Changes of Atrial Myocardium due to Sustained Atrial Fibrillation in the Goat / J. Ausma, M. Wijffels, F. Thoné et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – № 9. – P. 3157–3163.

23. Bando K. Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: risk factor analysis of a 24-year experience / K. Bando, J. Kobayashi, M. Hirata et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2003. – Vol. 126. – № 2. – P. 358–364.

24. Barra S. Atrial Fibrillation Ablation and Reduction of Stroke Events: Understanding the Paradoxical Lack of Evidence / S. Barra, K. Narayanan, S. Boveda et al. // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50. – № 10. – P. 2970–2976.
25. Baust J. G. The molecular basis of cryosurgery / J. G. Baust, A. A. Gage // *BJU International*. – 2005. – Vol. 95. – № 9. – P. 1187–1191.
26. Benjamin E. J. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – № 10. – P. 946–952.
27. Boano G. Cox-maze IV cryoablation and postoperative heart failure in mitral valve surgery patients / G. Boano, M. Åström Aneq, J. Kemppi et al. // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. – 2017. – Vol. 51. – № 1. – P. 15–20.
28. Bogachev-Prokophiev A. Results of concomitant cryoablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery / A. Bogachev-Prokophiev, R. Sharifulin, A. Karadzha et al. // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 34. – № 4. – P. 540–547.
29. Bogachev-Prokophiev A. V. Concomitant ablation for atrial fibrillation during septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy / A. V. Bogachev-Prokophiev, A. V. Afanasyev, S. I. Zheleznev et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 155. – № 4. – P. 1536-1542.e2.
30. Budera P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study / P. Budera, Z. Straka, P. Osmančik et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – № 21. – P. 2644–2652.
31. Calkins H. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / H. Calkins, G. Hindricks, R. Cappato et al. // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14. – № 10. – P. e275–e444.

32. Camm A. J. Safety considerations in the pharmacological management of atrial fibrillation / A. J. Camm // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 127. – № 3. – P. 299–306.

33. Chen P.-S. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapy / P-S. Chen, L. S. Chen, M. C. Fishbein et al. // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114. – № 9. – P. 1500–1515.

34. Chua Y. L. Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation. Should the maze procedure be combined with mitral valvuloplasty? / Y. L. Chua, H. V. Schaff, T. A. Orszulak et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1994. – Vol. 107. – № 2. – P. 408–415.

35. Chugh S. S. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study / S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 8. – P. 837–847.

36. Cochet H. Age, Atrial Fibrillation, and Structural Heart Disease Are the Main Determinants of Left Atrial Fibrosis Detected by Delayed-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in a General Cardiology Population / H. Cochet, A. Mouries, H. Nivet et al. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2015. – Vol. 26. – № 5. – P. 484–492.

37. Colilla S. Estimates of Current and Future Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation in the U.S. Adult Population / S. Colilla, A. Crow, W. Petkun // *The American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 112. – № 8. – P. 1142–1147.

38. Cox J. L. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation / J. L. Cox, T. E. Canavan, R. B. Schuessler et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1991. – Vol. 101. – № 3. – P. 406–426.

39. Cox J. L. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure / J. L. Cox, R. B. Schuessler, H. J. D'Agostino Jr. et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1991. – Vol. 101. – № 4. – P. 569–583.

40. Cox J. L. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the maze III procedure / J. L. Cox, J. P. Boineau, R. B. Schuessler et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1995. – Vol. 110. – № 2. – P. 485–495.

41. Cox J. L. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation / J. L. Cox, J. P. Boineau, R. B. Schuessler et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1995. – Vol. 110. – № 2. – P. 473–484.

42. Cox J. L. The Minimally Invasive Maze-III Procedure / J. L. Cox // *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2000. – Vol. 5. – № 1. – P. 79–92.

43. De Waele A. T. A. M. Basics of Joule–Thomson Liquefaction and JT Cooling / A. T. A. M. De Waele // *Journal of Low Temperature Physics*. – 2017. – Vol. 186. – № 5–6. – P. 385–403.

44. Della Rocca D. G. Non-pulmonary vein triggers in nonparoxysmal atrial fibrillation: Implications of pathophysiology for catheter ablation / D. G. Della Rocca, N. Tarantino, C. Trivedi et al. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 31. – № 8. – P. 2154–2167.

45. Dong L. Clinical analysis of concomitant valve replacement and bipolar radiofrequency ablation in 191 patients / L. Dong, B. Fu, X. Teng et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 145. – № 4. – P. 1013–1017.

46. Erinjeri J. P. Cryoablation: Mechanism of Action and Devices / J. P. Erinjeri, T. W. I Clark // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2010. – Vol. 21. – № 8. – P. S187–S191.

47. Everett T. H. Electrical, Morphological, and Ultrastructural Remodeling and Reverse Remodeling in a Canine Model of Chronic Atrial Fibrillation / T. H. Everett 4th, H. Li, J. M. Mangrum, I. D. McRury et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – № 12. – P. 1454–1460.

48. Gage A. A. Experimental cryosurgery investigations in vivo / A. A. Gage, J. M. Baust, J. G. Baust // *Cryobiology*. – 2009. – Vol. 59. – № 3. – P. 229–243.

49. Ganesan A. N. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis / A. N. Ganesan, D. P. Chew, T. Hartshorne et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 20. – P. 1591–1602.

50. Gaynor S. L. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation / S. L. Gaynor, M. D. Diodato, S. M. Prasad et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2004. – Vol. 128. – № 4. – P. 535–542.

51. Gerdisch M. Mid-term outcomes of concomitant Cox-Maze IV: Results from a multicenter prospective registry / M. Gerdisch, E. Lehr, G. Dunnington et al. // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2022. – Vol. 37. – № 10. – P. 3006–3013.

52. Gillinov A. M. Surgery for Paroxysmal Atrial Fibrillation in the Setting of Mitral Valve Disease: A Role for Pulmonary Vein Isolation? / A. M. Gillinov, F. Bakaeen, P. M. McCarthy et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 81. – № 1. – P. 19–28.

53. Guo R. Clinical efficacy and safety of Cox-maze IV procedure for atrial fibrillation in patients with aortic valve calcification / R. Guo, Ch. Fan, Zh. Sun et al. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. Vol. 10. – P. 1092068.

54. Haines D. E. Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium / D. E. Haines, A. F. Verow // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82. – № 3. – P. 1034–1038.

55. Haines D. E. Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall / D. E. Haines, D. D. Watson // *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. – 1989. – Vol. 12. – № 6. – P. 962–976.

56. Haïssaguerre M. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D. C. Shah et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 339. – № 10. – P. 659–666.

57. Haissaguerre M. Driver Domains in Persistent Atrial Fibrillation / M. Haissaguerre, M. Hocini, A. Denis et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – № 7. – P. 530–538.
58. Han J. Comparison of CryoMaze With Cut-and-Sew Maze Concomitant With Mitral Valve Surgery: A Randomized Noninferiority Trial / J. Han, H. Wang, Z. Wang et al. // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2021. – Vol. 33. – № 3. – P. 680–688.
59. Hansen B. J. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts / B. J. Hansen, J. Zhao, T. A. Csepe et al. // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 66. – № 35. – P. 2390–2401.
60. Hassink R. J. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins / R. J. Hassink, H. T. Aretz, J. Ruskin et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42. – № 6. – P. 1108–1114.
61. Heeringa J. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D. A. M. van der Kuip, A. Hofman et al. // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – № 8. – P. 949–953.
62. Dolama R. H. Sinus node dysfunction and related permanent pacemaker implantation after major cardiac surgeries, systematic review, and meta-analysis / R. H. Dolama, A. H. Eghbal, M. Rezaee et al. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1091312.
63. Iwasaki Y. Atrial Fibrillation Pathophysiology: Implications for Management / Y. Iwasaki, K. Nishida, T. Kato et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – № 20. – P. 2264–2274.
64. Jalife J. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation / J. Jalife, O. Berenfeld, M. Mansour // *Cardiovascular Research*. – 2002. – Vol. 54. – № 2. – P. 204–216.

65. Jeong D. S. Impact of ablation duration on rhythm outcome after concomitant maze procedure using cryoablation in patients with persistent atrial fibrillation / D. S. Jeong, J. H. You, C-S. Jeon et al. // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 60.

66. Joglar J. A. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / J. A. Joglar, M. K. Chung, A. L. Armbruster et al. // *Circulation*. – 2024. – Vol. 149. – № 1. – P. e167

67. Kainuma S. Surgical Ablation Concomitant With Nonmitral Valve Surgery for Persistent Atrial Fibrillation / S. Kainuma, M. Mitsuno, K. Toda et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2021. – Vol. 112. – № 6. – P. 1909–1920.

68. Kakuta T. Incidence of and risk factors for pacemaker implantation after the modified Cryo-Maze procedure for atrial fibrillation / T. Kakuta, S. Fukushima, K. Minami et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2023. – Vol. 166. – № 3. – P. 755-766.e1.

69. Khiabani A. J. The long-term outcomes and durability of the Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation / A. J. Khiabani, R. M. MacGregor, N. H. Bakir et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 163. – № 2. – P. 629-641.e7.

70. Kim H.-H. Long-Term Outcomes of Preoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery / H-H. Kim, J-H. Kim, S. Lee et al. // *Journal of Chest Surgery*. – 2022. – Vol. 55. – № 5. – P. 378–387.

71. Kirchhof P. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation / P. Kirchhof, A. J. Camm, A. Goette et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – № 14. – P. 1305–1316.

72. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy / H. Kottkamp // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 35. – P. 2731–2738.

73. Krijthe B. P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B. P. Krijthe, A. Kunst, E. J. Benjamin et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 35. – P. 2746–2751.

74. Lee S. Reconsidering the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation / S. Lee, C. M. Khrestian, J. Sahadevan et al. // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17. – № 11. – P. 1976–1983.

75. Li H. Batrial versus Isolated Left Atrial Ablation in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Li, X. Lin, X. Ma et al. // *BioMed Research International*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 3651212.

76. Linz D. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation / D. Linz, A. D. Elliott, M. Hohl et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 287. – P. 181–188.

77. Liu H. Early Efficacy Analysis of Batrial Ablation versus Left and Simplified Right Atrial Ablation for Atrial Fibrillation Treatment in Patients with Rheumatic Heart Disease / H. Liu, L. Chen, Y. Xiao et al. // *Heart, Lung and Circulation*. – 2015. – Vol. 24. – № 8. – P. 789–795.

78. Markides V. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment / V. Markides, R. J. Schilling // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2003. – Vol. 89. – № 8. – P. 939–943.

79. Marrouche N. F. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study / N. F. Marrouche, D. Wilber, G. Hindricks et al. // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311. – № 5. – P. 498.

80. McCarthy P. M. Prevalence of atrial fibrillation before cardiac surgery and factors associated with concomitant ablation / P. M. McCarthy, C. J. Davidson, J. Krus et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2020. – Vol. 159. – № 6. – P. 2245–2253.e15.

81. McCarthy P. M. Three-year outcomes of the postapproval study of the AtriCure Bipolar Radiofrequency Ablation of Permanent Atrial Fibrillation Trial / P. M. McCarthy,

M. Gerdisch, J. Philpott et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 164. – № 2. – P. 519-527.e4.

82. McCarthy P. M. One hundred percent utilization of a modified CryoMaze III procedure for atrial fibrillation with mitral surgery / P. M. McCarthy, J. L. Cox, J. Kruse et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2024. – Vol. 167. – № 4. – P. 1278-1289.e3.

83. McCarthy P. M. Author Reply to Commentary: Increasing atrial fibrillation ablation: Insanity is doing the same thing over and over again, but expecting different results / P. M. McCarthy, J. L. Cox // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2024. – Vol. 167. – № 4. – P. 1292.

84. McClure G. R. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. R. McClure, E. P. Belley-Cote, I. H. Jaffer et al. // *EP Europace*. – 2018. – Vol. 20. – № 9. – P. 1442–1450.

85. McGilvray M. M. O. Efficacy of the stand-alone Cox-Maze IV procedure in patients with longstanding persistent atrial fibrillation / M. M. O. McGilvray, N. H. Bakir, M. O. Kelly et al. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 32. – № 10. – P. 2884–2894.

86. Moe G. K., Abildskov J. A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge / G. K. Moe, J. A. Abildskov // *American Heart Journal*. – 1959. – Vol. 58. – № 1. – P. 59–70.

87. Morin D. P. The State of the Art. Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment / D. P. Morin, M. L. Bernard, C. Madias et al. // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2016. – Vol. 91. – № 12. – P. 1778–1810.

88. Nakagawa H. Inverse relationship between electrode size and lesion size during radiofrequency ablation with active electrode cooling / H. Nakagawa, F. H. Wittkamp, W. S. Yamanashi et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – № 5. – P. 458–465.

89. Narayan S. M. Treatment of Atrial Fibrillation by the Ablation of Localized Sources / S. M. Narayan, D. E. Krummen, K. Shivkumar et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – № 7. – P. 628–636.

90. Nath S. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation / S. Nath, C. Lynch 3rd, J. G. Whayne et al. // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – № 4 Pt 1. – P. 1826–1831.

91. Nath S. Biophysics and pathology of catheter energy delivery systems / S. Nath, D. E. Haines // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 1995. – Vol. 37. – № 4. – P. 185–204.

92. Nattel S. Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation / S. Nattel, D. Dobrev // *Nature Reviews Cardiology*. – 2016. – Vol. 13. – № 10. – P. 575–590.

93. Nattel S. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation / S. Nattel, M. Harada // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 22. – P. 2335–2345.

94. Ngaage D. L. Does preoperative atrial fibrillation influence early and late outcomes of coronary artery bypass grafting? / D. L. Ngaage, H. V. Schaff, C. J. Mullany et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 133. – № 1. – P. 182–189.

95. Okumus N. K. Three-year incidence of pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation and sinus node dysfunction receiving ablation versus antiarrhythmic drugs / N. K. Okumus, E. P. Zeitler, A. Moustafa et al. // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing*. – 2024. – Vol. 67. – № 7. – P. 1593–1602.

96. Osmancik P. Five-year outcomes in cardiac surgery patients with atrial fibrillation undergoing concomitant surgical ablation versus no ablation. The long-term follow-up of the PRAGUE-12 Study / P. Osmancik, P. Budera, D. Talavera et al. // *Heart Rhythm*. – 2019. – Vol. 16. – № 9. – P. 1334–1340.

97. Østergaard L. Arterial Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc Score 1: A Nationwide Study / L. Østergaard, J. B. Olesen, J. K. Petersen // *Circulation*. – 2024. – Vol. 149. – № 10. – P. 764–773.

98. Page M. J. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n71.

99. Park I. Impact of maze procedure in patients with severe tricuspid regurgitation and persistent atrial fibrillation / I. Park, D. S. Jeong, S-J. Park et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2023. – Vol. 166. – № 2. – P. 478-488.e5.

100. Pastori D. Venous Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation / D. Pastori, G. Gazzaniga, A. Farcomeni et al. // *JACC: Advances*. – 2023. – Vol. 2. – № 7. – P. 100555.

101. Phan K. Surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery: a cumulative meta-analysis of randomised controlled trials / K. Phan, A. Xie, M. La Meir et al. // *Heart*. – 2014. – Vol. 100. – № 9. – P. 722–730.

102. Reston J. T. Meta-analysis of clinical outcomes of maze-related surgical procedures for medically refractory atrial fibrillation / J. T. Reston, J. H. Shuhaiber // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 28. – № 5. – P. 724–730.

103. Roy D. Amiodarone to Prevent Recurrence of Atrial Fibrillation / D. Roy, M. Talajic, P. Dorian et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342. – № 13. – P. 913–920.

104. Ruel M. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement / M. Ruel, R. G. Masters, F. D. Rubens et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2004. – Vol. 78. – № 1. – P. 77–84.

105. Saxena A. Preoperative atrial fibrillation is an independent predictor of worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass graft surgery / A. Saxena, J. Kapoor, D. T. Dinh et al. // *Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65. – № 3. – P. 224–229.

106. Schotten U. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal / U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof et al. // *Physiological Reviews*. – 2011. – Vol. 91. – № 1. – P. 265–325.

107. Schulenberg R. Chronic Atrial Fibrillation Is Associated With Reduced Survival After Aortic and Double Valve Replacement / R. Schulenberg, P. Antonitsis, A. Stroebel et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 89. – № 3. – P. 738–744.

108. Shemin R. J. Guidelines for Reporting Data and Outcomes for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation / R. J. Shemin, J. L. Cox, A. M. Gillinov et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 83. – № 3. – P. 1225–1230.

109. Teh A. W. Electroanatomic Remodeling of the Left Atrium in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation Patients Without Structural Heart Disease / A. W. Teh, P. M. Kistler, G. Lee et al. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2012. – Vol. 23. – № 3. – P. 232–238.

110. Tilz R. R. Catheter Ablation of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation / R. R. Tilz, A. Rillig, A-M. Thum et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – № 19. – P. 1921–1929.

111. Tsaroev B. Concomitant ablation for non-paroxysmal atrial fibrillation: combined energy versus cryoablation alone / B. Tsaroev, R. Sharifulin, A. Afanasyev et al. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1448523.

112. Van Gelder I. C. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / I. C. Van Gelder, M. Rienstra, K. V. Bunting et al. // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45. – № 36. – P. 3314–3414.

113. Wang J. Prospective randomized comparison of left atrial and biatrial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation / J. Wang, X. Meng, H. Li et al. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 35. – № 1. – P. 116–122.

114. Wang T. J. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality: The Framingham Heart Study / T. J. Wang, M. G. Larson, D. Levy et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – № 23. – P. 2920–2925.

115. Whitlock R. P. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke / R. P. Whitlock, E. P. Belley-Cote, D. Paparella et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 22. – P. 2081–2091.

116. Wijffels M. C. E. F. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation: A Study in Awake Chronically Instrumented Goats // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – № 7. – P. 1954–1968.

117. Wittkampf F. H. M. RF catheter ablation: Lessons on lesions / F. H. M. Wittkampf, H. Nakagawa // *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. – 2006. – Vol. 29. № 11. – P. 1285–1297.

118. Wolf P. A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22. – № 8. – P. 983–988.

119. Wyler Von Ballmoos M. C. The Society of Thoracic Surgeons 2023 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation / M. C. Wyler von Ballmoos, D. S. Hui, J. H. Mehaffey et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2024. – Vol. 118. – № 2. – P. 291–310.

120. Yamashita T. Recruitment of Immune Cells Across Atrial Endocardium in Human Atrial Fibrillation / T. Yamashita, A. Sekiguchi, Y. Iwasaki et al. // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 74. № 2. – P. 262–270.

121. Yu W. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man / W. C. Yu, S. H. Lee, C. T. Tai et al. // *Cardiovascular Research*. – 1999. – Vol. 42. – № 2. – P. 470–476.

122. Zoni-Berisso M. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza et al. // *Clinical Epidemiology*. – 2014. – Vol. 6. – P. 213–20.

123. Wyse D.G. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation / D. G. Wyse, A. L. Waldo, J. P. DiMarco // New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 347. – № 23. – P. 1825–1833.