

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

*На правах рукописи*

Калыбекова Айзада Тынычбековна

Оценка эффективности лечения длительно персистирующей формы фибрилляции  
предсердий при хирургическом лечении ишемической болезни сердца

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальностям:

3.1.20 кардиология

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель: доктор медицинских наук,  
профессор Чернявский Александр Михайлович

Новосибирск 2023

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава I. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (Обзор литературы)	10
1.1. Распространенность фибрилляции предсердий	10
1.2. Распространенность фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца	11
1.3. Классификация фибрилляции предсердий	12
1.4. Влияние фибрилляции предсердий на сердечно-сосудистые заболевания, качество жизни и летальность	15
1.5. Механизмы возникновения ФП	18
1.6. Современные стратегии лечения пациентов с ФП	24
1.7. Медикаментозная стратегия контроля ритма	25
1.8. Немедикаментозный контроль ритма	27
1.9. Медикаментозная стратегия контроля ЧСС	29
1.10. Хирургические методы лечения ФП	31
1.11. Одномоментное хирургическое лечение ФП у больных ИБС во время АКШ	34
1.12. Сравнительная характеристика БА и ЛПА	36
1.13. Антикоагулянтная терапия в профилактике тромбообразования	43
1.14. Медикаментозная терапия в профилактике инсульта	48
Глава II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (Материалы и методы)	50

2.1. Общая характеристика пациентов	50
2.2. Расчет объема выборки	55
2.3. Методы обследований пациентов	57
2.4. Селективная коронарография	67
2.5. Дизайн исследования	68
2.6. Методы статистической обработки полученных данных	70
2.7. Условия выполнения хирургических операций	77
2.8. Медикаментозное лечение в послеоперационном периоде	81
Глава III. ХИРУРГИЧЕСКАЯ АБЛАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (Результаты)	83
3.1. Оценка результатов лечения длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий во время операции коронарного шунтирования	83
3.2. Оценка качества жизни пациентов после хирургической аблации длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий в сочетании с аортокоронарным шунтированием	88
3.3. Характеристика симптомов ФП и стенокардии	98
3.4. Характеристика имплантаций электрокардиостимулятора в послеоперационном периоде	108
Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	110
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной (на долю которой приходится до 34% всех аритмий) и устойчивой сердечной аритмией среди взрослого населения, связанной со значительной заболеваемостью и смертностью. В настоящее время оценочная распространенность ФП среди взрослого населения составляет 2-4%, ожидается увеличение заболеваемости в 2,3 раза, ввиду улучшения выявляемости недиагностированной ФП и увеличения продолжительности жизни пациентов [1]. По данным Фрамингенского исследования ФП встречается у 0,8-2% населения в возрасте старше 20 лет, а после 55 лет частота встречаемости увеличивается в 2 раза [2]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (РФ) распространенность ФП составляет 235 случаев на 100 тыс. населения (1-2% всего населения) [3]. Спустя 5 лет Институт показателей и оценки здоровья США опубликовали данные о распространенности ФП в России (1011 случаев на 100 тыс. населения) [4]. Недавние клинические рекомендации Европейского общества кардиологов продемонстрировали встречаемость ФП в России к 2016 году (600-699 случаев на 100 тыс. населения).

Наиболее грозным осложнением ФП является развитие тромбоэмболии [5]. Частота ФП в сочетании с другими заболеваниями довольно высока, среди которых ИБС, гипертоническая болезнь, ревматические пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия. Во многих странах сохраняется тенденция к росту ИБС (до 31,4%) у пациентов с ФП [6]. Это связано с несоблюдением здорового образа жизни у пациентов, наличия вредных привычек, неправильного питания и малоподвижности. На сегодняшний день, немало исследований показали, что ИБС является фактором риска развития ФП [7]. Впервые возникшая форма ФП может привести к острому коронарному синдрому в более 50% случаев [8].

Хотя объективная связь между ФП и ИБС была доказана рядом исследований, до сегодняшнего дня механизмы, лежащие в основе заболеваний, неясны. Накопление знаний о причинах и механизмах возникновения ФП и внедрение их в практику методов электрофизиологических исследований привело к разработке ряда методик, которые в конечном счете способствовали разработке новой технологии радикального лечения ФП- процедуре MAZE. В 1987 году J.Cox разработал и внедрил процедуру для восстановления правильного ритма, АВ-синхронизации и транспортной функции предсердия у пациентов с ФП [Cox J. et. al. 1991]. Процедура обладала рядом преимуществ, в отличие от других методов лечения, при этом осуществляя контроль частоты, восстановление и поддержание синусового ритма, уменьшение риска тромбоэмболических осложнений и восстановление нормальной сердечной гемодинамики [Pasic M. et. al., 1998].

Ранее процедура MAZE использовалась как изолированная операция у пациентов с хронической формой ФП [Cox J. et. al., 1991]. В настоящее время, эта процедура выполняется в рамках операций, связанных с коррекцией структурной кардиальной патологии, осложненной ФП [Kosaki Y. et. al., 1994; Isobe F. et al., 1998; Kim K.V. et. al., 1999].

Но несмотря на высокую эффективность метода в сохранении синусового ритма, процедура MAZE значительно удлиняет время операции. С целью снижения времени операции, были разработаны различные модификации оригинальной методики с использованием криодеструкции [Kosakai Y. et. al., 1994], а также редуцирование самой схемы атриотомий [Harada A., et. al., 2000; Sueda T., et al., 1996; Szalay Z. et. al., 1999]. И самая последняя модификация – использование радиочастотной энергии, которая позволяет реплицировать все разрезы классической технологии, разработанной Cox J. [Melo J. et. al., 1999; Sie H.T. et al., 2001; Khargi K., 2008; Benussi S. et al., 2008, 2010; Damiano R., 2004, 2011]. Использование радиочастотной аблации во время операции значительно упрощает выполнение процедуры MAZE при сопутствующих одномоментных операциях на сердце (вмешательство на коронарных артериях и на клапанах сердца), уменьшает количество времени, но при этом является безопасным и эффективным методом

хирургического лечения ФП. Однако, остается открытым вопрос о единой анатомической схеме выполнения радиочастотной аблации. До сих пор ведутся споры и нет единого мнения о предпочтении выполнения биатриальной или изолированной левопредсердной методики у пациентов с ФП и ИБС при открытых коронарных вмешательствах. На сегодняшний день, нет единого мнения среди кардиохирургов о хирургическом лечении длительно персистирующей формы ФП, заключающийся в необходимости восстановления синусового ритма пациентам с длительностью аритмии более 1 года и какой из методов хирургической аблации предпочтителен. Все ранние исследования по изучению транспортной и гормональной функций предсердий у пациентов после хирургического лечения ФП проводились на малой когорте пациентов и в настоящее время нет точных данных, отражающих истинную эффективность хирургического лечения ФП у пациентов, идущих на АКШ на основании непрерывного мониторинга сердечного ритма.

Все это в совокупности определяет актуальность данной проблемы и сформировало цель, которая легла в основу настоящего исследования.

#### ГИПОТЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ

Биатриальная аблация эффективнее изолированной левопредсердной аблации в лечении длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий, при сопутствующем аортокоронарном шунтировании через 24 месяца.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ безопасности и эффективности биатриальной и левопредсердной радиочастотной аблации во время операции аортокоронарного шунтирования у больных ИБС и длительно персистирующей формой ФП на основе анализа ближайших и отдаленных результатов.

#### ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Сравнить эффективность биатриальной и левопредсердной радиочастотной фрагментации предсердий при хирургическом лечении длительно

персистирующей формы ФП у пациентов с ИБС и показаниями к аортокоронарному шунтированию, путем оценки рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде в течение 24 месяцев.

2. Оценить безопасность одномоментной операции аортокоронарного шунтирования и биатриальной радиочастотной аблации предсердий при хирургическом лечении сочетанной патологии ишемической болезни сердца и длительно персистирующей формы ФП.

3. Изучить качество жизни и сравнить показатели качества жизни пациентов после одномоментной операции аортокоронарного шунтирования и РЧА предсердий, выполненной по различным схемам в период 24 месяцев.

4. Сравнить частоту имплантации постоянного кардиостимулятора, между группами биатриальной аблации и левопредсердной аблации в сочетании с АКШ.

#### ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Биатриальная аблация показала более высокую эффективность по сравнению с левопредсердной аблацией в сохранении синусового ритма через 24 месяца после хирургического лечения длительно персистирующей формы ФП в сочетании с аортокоронарным шунтированием.

2. Выполнение одномоментной операции аортокоронарного шунтирования совместно с биатриальной аблацией предсердий является безопасной методикой и не увеличивает количество тяжелых периоперационных и послеоперационных осложнений, а также летальность.

3. Выполнение сочетанной операции коронарного шунтирования и процедуры радиочастотной аблации ФП, вне зависимости от схемы нанесения аблационных линий, значительно улучшает качество жизни пациентов по всем шкалам опросника SF-36, улучшает переносимость аритмии по шкале EHRA и уменьшает класс стенокардии по классификации Канадского кардиологического общества.

4. Биатриальная аблация в хирургическом лечении длительно персистирующей формы ФП выполненная одновременно с открытой

реваскуляризацией миокарда не связана с более высокой частотой имплантации постоянного ЭКС по сравнению с левопредсердной аблацией.

### ДОСТОВЕРНОСТЬ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Количество клинических наблюдений (116 пациентов), дизайн исследования (проспективное, рандомизированное, одноцентровое, открытое исследование), проведение научного анализа с использованием современных методов исследования и статистической обработки данных являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Все выводы и результаты были опубликованы в рецензируемых журналах и не получали критических замечаний.

### НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые проведена сравнительная оценка левопредсердной модификации и биатриальной радиочастотной аблации в хирургическом лечении длительно персистирующей формы ФП в сочетании с аортокоронарным шунтированием у больных ИБС.

На основании ближайших и средне-отдаленных результатов доказана эффективность и безопасность биатриальной схемы фрагментации предсердий у пациентов с длительно персистирующей формой ФП с показаниями к АКШ.

Впервые изучено качество жизни пациентов, переносимость аритмии и стенокардии после хирургического лечения длительно персистирующей формы ФП и аортокоронарным шунтированием, в зависимости от выбранной схемы аблации.

Впервые изучен вопрос о частоте имплантации постоянного ЭКС в раннем и позднем послеоперационном периодах при двух методиках радиочастотной аблации длительно персистирующего варианта ФП в сочетании с открытой реваскуляризацией коронарных артерий.

### ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ



Основные положения диссертации внедрены в повседневную практику кардиохирургических отделений ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России при хирургическом лечении ИБС.

Кардиохирурги ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России обладают большим опытом выполнения процедуры фрагментации предсердий при ФП и аортокоронарного шунтирования в нашей стране, что позволяет сформировать собственные позиции в отношении преимуществ и недостатков различных модификаций этой операции. Возможно, данное исследование поспособствует широкому внедрению биатриальной радиочастотной аблации в лечении длительно персистирующей формы ФП при одномоментном АКШ в кардиохирургических центрах России.

#### ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в центральных медицинских журналах России, входящих в систему цитирования Web of Science.

Непосредственные результаты были доложены на конференции Европейского съезда кардиологов в 2020 и в 2021 годах и на Российском конгрессе кардиологов в 2020 году. Тезисы докладов опубликованы в журналах *European Heart Journal* (ноябрь 2020г, октябрь 2021г), тезисы докладов к Российскому национальному конгрессу кардиологов 2020г.

#### ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, результатов исследования и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста. Указатель литературы содержит 157 отечественных и зарубежных источников литературы. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 12 таблицами.

# **Глава I. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (Обзор литературы)**

## **1.1. Распространенность фибрилляции предсердий**

Фибрилляция предсердий характеризуется быстрым нерегулярным предсердным ритмом и относится к наиболее частой и значимой нозологии, влияющей на качество жизни, заболеваемость и смертность [9]. ФП является наиболее частой устойчивой сердечной аритмией в клинической практике, под влиянием которой пациенты подвержены повышенному риску смерти, сердечной недостаточности, госпитализации и тромбоэмболических осложнений. Самым неблагоприятным осложнением является повышенный риск системных эмболий, приводящий к развитию инсультов [10].

Нарушение сердечного ритма в виде фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца относится к числу наиболее распространенных заболеваний. В наши дни отмечается рост этих заболеваний, что представляет серьезную опасность и увеличивают риск смерти пациентов. Ишемическая болезнь сердца совместно с фибрилляцией предсердий встречается примерно у 35% больных (2013г), с каждым годом количество пациентов данной группы увеличивается. Наличие ФП у пациентов, подвергшихся АКШ является фактором, снижающим 5-летнюю выживаемость пациентов.

Электрокардиография является необходимым методом диагностики ФП. К ЭКГ признакам ФП относятся:

1. Нерегулярные интервалы R-R (комплексы QRS обычно не изменены)
2. Отсутствие зубцов P на ЭКГ
3. Волны фибрилляции f с разной амплитудой и формой

4. Вариабельная длительность цикла предсердий, не превышающая 200 мс [11].

## **1.2. Распространенность фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца**

ФП представляет собой глобальную проблему здравоохранения, и данные мировой литературы свидетельствуют о растущей распространенности и заболеваемости во всем мире. Данные Фрамингенского исследования - 50-летнего наблюдения продемонстрировали повышение заболеваемости ФП с увеличением возраста пациентов, так в период с 1958 по 1967 года ФП диагностирована в 204 случаях на 10000 населения, а в период 1998-2007 годах отмечалось 4-х кратное увеличение ФП (962 случая на 10000 населения) [12]. Также в исследовании было отмечено увеличение заболеваемости (в 3,6 раза) и снижение смертности (в 1,3 раза), наряду с уменьшением частоты развивающихся осложнений ФП (в 3,8 раза для тромбоэмболических осложнений).

ФП и ИБС имеют преимущественно похожие факторы риска, с возрастом отмечается увеличение и прогрессирование данных патологий. Развитие и прогрессирование ФП и ИБС связано с наличием общего атеросклеротического процесса, появлением ГЛЖ, возникновением нарушений в работе сердца, что усугубляется наличием у больного факторов риска. ИБС встречается по разным оценкам у 20–45% пациентов с ФП. Из которых 20–45% пациентов нуждаются в реваскуляризации миокарда (ЧКВ или АКШ). Так, в одном проспективном исследовании, было отмечено, что у 34% пациентов ФП сочеталась с ИБС, из них - 21% пациентов, которым потребовалось проведение ЧКВ или АКШ. В исследовании ARISTOTLE, где сравнивались эффективность и безопасность новых

оральных антикоагулянтов было включено 24.9% пациентов, подвергавшихся реваскуляризации миокарда в анамнезе.

В Европе и США ~1–2 миллиона пациентов с ФП имеют показания к антикоагулянтной терапии и являются кандидатами для коронарной реваскуляризации. В Российских рекомендациях по фибрилляции предсердий отмечено, что по крайней мере 20% больных с ФП страдают ИБС. При этом остается не ясным, предрасполагает ли неосложненная ишемическая болезнь сердца к возникновению ФП (за счет ишемии предсердий) и как ФП взаимодействует с коронарной перфузией. На сегодняшний момент в России лидером среди всех сердечно-сосудистых заболеваний является ИБС.

### 1.3. Классификация фибрилляции предсердий

В рекомендациях ESC по диагностике и лечению пациентов с ФП [1], разработанных в сотрудничестве с EACTS и EHRA (2020) принята следующая классификация:

- **Впервые диагностированная** – ФП, которая не была ранее диагностирована, независимо от продолжительности аритмии/тяжести связанных с ней симптомов.

- **Пароксизмальная** – самостоятельно купирующаяся (в течение 48 часов – 7 суток). Эпизоды ФП, купируемые в течение 7 суток.

- **Персистирующая** – продолжительность ФП более 7 суток, включая эпизоды купируемые медикаментозно или кардиоверсией спустя более 7 дней.

- **Длительно персистирующая** – длительный эпизод ФП более 1 года при условии выбора стратегии контроля ритма.

- **Постоянная** – совместно с пациентом и врачом принимается решение не осуществлять попытки восстановления СР.

Любой впервые выявленный эпизод ФП считается впервые диагностированной фибрилляцией предсердий вне зависимости от продолжительности пароксизма. Первый эпизод ФП может принять форму постоянной или самостоятельно прекратиться в течение 7 суток. Эпизод ФП в течение 48 часов – 7 суток, самостоятельно прекращаемый, либо купированные врачом – относятся к пароксизмальной форме. Если эпизод ФП длился больше 7 суток, но не более 1 года - то это относится к персистирующей форме ФП, вне зависимости от тактики купирования аритмии. Длительно персистирующая форма ФП, используемая в нашем исследовании, может длиться много месяцев, более года, но допускает тактику восстановления ритма (контроля ритма). Постоянная же форма ФП предполагает только тактику контроля частоты сердечных сокращений. К постоянной форме не относят пациентов, которым планируется абляция аритмогенных зон, поскольку данная формулировка диагноза не предполагает использования каких-либо средств контроля ритма.

Постоянная форма ФП подразумевает совместное решение врача и пациента об отказе от дальнейших попыток восстановления и/или поддержания СР. Таким образом, при решении вести пациента на медикаментозной терапии – ФП классифицируют как постоянную. Однако, решение о сохранении ФП может быть изменено с учетом клинической симптоматики, эффективности терапии или предпочтений врача и пациента или с появлением новых, эффективных методов лечения ФП. В случае выбора стратегии контроля ритма при повторном анализе, форма ФП из постоянной переходит в пароксизмальную, персистирующую и длительно персистирующую [13].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) выделены **разновидности фибрилляции предсердий:**

1. Клиническая ФП (к которой могут относиться как симптоматические, так и бессимптомные формы ФП), но обязательно подтверждено наличие аритмии на ЭКГ. Минимальная продолжительность записи ЭКГ, необходимая для установления диагноза клинической ФП (не менее 30 секунд в 12 стандартных отведениях) [1].

2. Субклиническая ФП или предсердный высокочастотный эпизод – это эпизод ускоренного предсердного ритма, зарегистрированный имплантируемым устройством, обладающим функцией отслеживания ритма, у пациента без ранее диагностированной ФП (увеличивает риск развития ФП). То есть, выявление эпизода ускоренного ритма при ранее не диагностированной ФП. В последующем требуется запись ЭКГ в 12 отведениях. При подтверждении наличия аритмии – диагностируется ФП и подбирается соответствующая тактика согласно клиническим рекомендациям. В случае отсутствия ФП на ЭКГ, данный эпизод относят к ускоренному предсердному ритму.

Подразделение на клиническую и субклиническую разновидности ФП способствовало своевременное диагностирование ФП у пациентов. Так, в клинических рекомендациях 2020 года выделено, что современные девайсы (смарт - часы) способствуют выявлению предсердных аритмий у пациентов всех возрастов. Результаты исследования WATCH AF показало, что обнаружение ФП с помощью смарт-часов возможно с очень высокой диагностической точностью [14]. Для определения количества связанных с ФП симптомов, в клинической практике и клинических исследованиях рекомендовано применение модифицированной шкалы симптомов EHRA [1] (таблица 1.1).

Таблица 1.1. Модифицированная шкала симптомов EHRA.

<b>Балл по шкале EHRA</b>	<b>симптомы</b>	<b>описание</b>
1	нет	ФП не вызывает никаких симптомов
2a	Легкой степени	Обычная ежедневная активность не нарушена симптомами, связанными с ФП
2b	умеренная	Обычная ежедневная активность не нарушена симптомами, связанными с ФП, но пациент ощущает ФП

3	тяжелая	Обычная ежедневная активность снижена вследствие симптомов, связанных с ФП
4	Инвалидизирующая	Обычная ежедневная активность невозможна

#### **1.4. Влияние фибрилляции предсердий на сердечно-сосудистые заболевания, качество жизни и летальность**

Среди осложнений у больных ИБС многие исследователи обращают внимание на развитие нарушений сердечного ритма, чаще всего предсердных, которые ассоциируются с прогрессированием основного заболевания: с появлением новых склеротических очагов в предсердиях, а также клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной систолической функцией ЛЖ сердца. При этом одной из самых распространенных форм аритмий считается ФП.

По данным авторов (Framingham study) ФП ухудшает качество жизни и увеличивает показатели смертности у кардиологических больных в 1,5-2 раза и в 1/3 случаев является причиной тромбоэмболических событий. Также ФП является независимым предиктором развития внезапной сердечной смерти (ВСС) по данным автора Karla L. (2000г).

Надо полагать, что в основе патофизиологических механизмов развития ФП, лежат факторы риска данных заболеваний, возникновение атеросклеротических процессов в сосудистой стенке, появление систолической и диастолической дисфункций, вызывающих фатальные сердечно-сосудистые события, в том числе внезапную сердечную смерть (ВСС).

Известна гипотеза, что в основе большинства патофизиологических процессов при ИБС и артериальной гипертензии (АГ) лежит нарушение ультраструктуры

сердца, то есть происходят изменения в процессах деполяризации и реполяризации миокарда, что ведет к образованию патологических очагов возбуждения. Данный процесс приводит к развитию различных нарушений ритма, больше желудочковых, но и в том числе и ФП (хотя на уровне предсердий данный механизм не до конца ясен).

Также имеется гипотеза, что у больных с ИБС, на фоне развившейся систолической дисфункции левого желудочка происходят изменения левых отделов сердца, увеличивается полость левого предсердия, что ведет к формированию патологических очагов склероза и способствует инициации фибрилляции предсердий.

Японские авторы высказали свое мнение о том, что вегетативная нервная система оказывает влияние на риск возникновения ФП у больных с ИБС и АГ. Однако, нет единого мнения о связях вегетативных процессов и электрического ремоделирования миокарда после перенесенного пароксизма ФП. Поэтому данный вопрос требует уточнения.

Метаболический фактор заключающийся в вегетативной дисфункции и структурно-функциональных изменениях миокарда предсердий и желудочков сердца, показывает, что обменные процессы в миокарде у больных ожирением ассоциируются не только с прогрессированием АГ и ИБС, но и с появлением рецидива ФП. Но данный вопрос также требует дополнительного изучения.

Изучение качества жизни у пациентов с ФП остается актуальным вопросом. С увеличением числа людей, страдающих ФП, увеличивается число людей с низким качеством жизни. Клинические проявления ФП: неритмированное сердцебиение, головокружение, одышка, сдавление в груди и снижение толерантности к физическим нагрузкам усугубляет течение и прогноз больных ИБС.

В сравнительном мета-анализе было выявлено, что качество жизни у пациентов с изолированной ФП ниже, чем у пациентов ИБС с синусовым ритмом и у здоровых людей. В ретроспективном анализе было показано, что качество жизни у пациентов с удержанным синусовым ритмом выше и продолжительность жизни дольше. Однако, в сравнительных исследованиях (AFFIRM, RACE, STAF,



PIAF) по сравнению стратегий контроля ритма и ЧСС, не было выявлено достоверной разницы качества жизни.

Для оценки качества жизни пациентов чаще всего применяют опросник SF-36, однако, в отечественных рекомендациях Российского кардиологического общества указано, что данный опросник позволяет измерить общее качество жизни пациентов, но не сами симптомы, связанные с ФП. Поэтому предложены дополнительные шкалы для оценки качества жизни: шкала тяжести университета Торонто и шкала тяжести ФП Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний, а также индекса EHRA, где тяжесть ФП определяют по шкале от 0 (бессимптомное течение) до 4 класса (выраженное влияние на качество жизни в повседневной жизни).

Так, в статье И.А.Пак и соавторов, были представлены результаты оценки качества жизни у больных ИБС в сочетании с различными формами ФП, где было показано, что выполнение одномоментной РЧА ФП во время АКШ способствует повышению качества жизни у пациентах с различными формами ФП (пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей формами). Однако, у пациентов с длительно персистирующей формой ФП достичь удовлетворительных результатов по снижению индекса EHRA позволяет только фрагментация ЛП.

В рандомизированном исследовании MANTRA-RAF, где сравнивали катетерную аблацию ФП и медикаментозное лечение ФП антиаритмическими препаратами в качестве средства по контролю ритма, было показано что качество жизни через 12 и 24 месяца в группе аблации ФП достоверно выше. Аналогичная информация была представлена в исследовании RAAFT II [1].

В масштабном рандомизированном клиническом исследовании SABANA, где сравнивались медикаментозная терапия с катетерной аблацией, не было выявлено статистически значимых различий между группами в сохранении синусового ритма, однако, качество жизни пациентов значительно улучшалось после хирургического лечения ФП [15].

## 1.5. Механизмы возникновения ФП

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ФП очень сложны. При изучении механизмов, способствующих возникновению ФП, патологоанатомические исследования предсердий продемонстрировали различные изменения, включающие гипертрофию миокарда, вакуольную дегенерацию, ультраструктурные доказательства лизиса миофибрилл, инфильтрацию лимфоцитов и патологические участки фиброза миокарда предсердий [16]. Также, развитию ФП способствует сложная анатомия предсердий: нечетко отделенные друг от друга гладкая и трабекулярная части предсердий, фиброзные кольца митрального и трехстворчатого клапанов, область овальной ямки, множество отверстий – устья полых и легочных вен, коронарного синуса. Эти области совместно с факторами риска приводят к распространению импульса, даже в отсутствие различающихся электрофизиологических свойств проводящей системы и рабочего миокарда предсердий.

Следует отметить, что факторы риска сами по себе могут являться пусковым механизмом для развития и прогрессирования ФП из-за структурного ремоделирования ткани предсердий. То есть происходит активация фибробластов, усиленное формирование соединительной ткани и прогрессирование фиброза. Фиброз предсердий играет важную роль в патологической основе электрофизиологической неоднородности миокарда предсердий. С возрастом в предсердиях разрастаются коллагеновые волокна, что приводит к прогрессивной потере связей между параллельно ориентированными предсердными волокнами [17], тем самым приводя к замедленному проведению импульсов. Также, фиброз способен вызывать дисперсию рефрактерности, которая увеличивается с возрастом, особенно у пациентов с ФП [18].

Согласно экспериментальным и клиническим наблюдениям, были определены различные факторы, повышающие риск возникновения ФП. Основополагающие механизмы, ответственные за инициацию и поддержание ФП могут быть многокомпонентными. В связи с этим, на сегодняшний день описаны несколько теорий, объясняющих механизм возникновения ФП. Главным образом, поддержание ФП может быть разделено на 2 механизма: «иерархический» и «анархический». При «иерархическом» механизме (рисунок 1.1 (а)), частые импульсы ответственны за «стимуляцию» ФП. Вследствие генерации пейсмейкером импульсов высокой частоты, после сокращения предсердия не возникает периода расслабления, что приводит к инициации ФП.

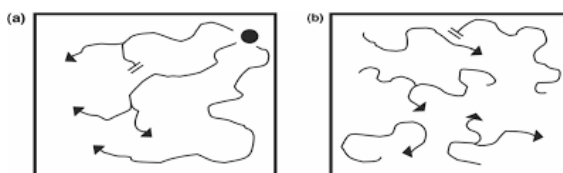


Рисунок 1.1.. (а) иерархический, (б) анархический механизм поддержания ФП.

При «анархическом» механизме ФП, наличие множественных беспорядочных источников импульсов способствует поддержанию ФП до тех пор, пока достаточное количество таких очагов присутствуют одновременно.

Выделяют два основных типа источников: «эктопические очаги» и «волны re-entry». Некоторые участки ткани миокарда предсердий имеют собственный автоматизм, обусловленный определенными свойствами их клеточной мембраны. Под действием триггера «эктопический очаг» начинает самопроизвольно генерировать импульсы и становится причиной возникновения ФП во время диастолы предсердия.

Другой вид источника ФП – волны «re-entry», впервые описанные Mayer A.G. и соавторами в 1906 году, в классическом эксперименте с кольцами мышечной ткани выделенной из купола медузы (рисунок 1.2) [19].

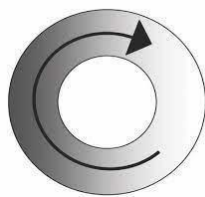


Рисунок 1.2. Анатомически ограниченные кольца: эксперимент Майера с мышечными кольцами медузы.

В своем эксперименте авторы показали, что активационный фронт волны может распространяться по кругу в одном направлении и повторно стимулировать ранее возбужденную ткань, приводя к возникновению непрерывной круговой волны возбуждения. Среди факторов, способствующих возбуждению данного механизма выделяют следующие: большой размер кольца, замедленная скорость проведения волны возбуждения по кругу, и более быстрое время восстановления ткани (т.е. более короткий эффективный рефрактерный период). Длина волны re-entry может быть вычислена как произведение скорости проведения и эффективного рефрактерного периода. Минимальный размер кольца, способного поддерживать циркуляцию возбуждения, эквивалентен длине волны. Если размер кольца больше этого минимума, то задержка между восстановлением ткани после предыдущего возбуждения, и ее повторным возбуждением будет называться «интервал возбуждения». Концепция механизма re-entry оказала значимое влияние на понимание сердечных аритмий.

Позже, Авторы Мое и Abildskov (1959), на основании ранее предложенного классического эксперимента Mayer A.G. и соавторов, предложили множественную микроволновую теорию множественных волн re-entry [7], согласно которой поддержание ФП заключается в хаотичном проведении множества независимых мелких волн возбуждения по сократительному миокарду предсердий, а стабильность ФП заключается в количестве волн re-entry. То есть при сохранении аритмии, будет высокое количество волновых фронтов re-entry. При этом, количество волн re-entry зависит от массы миокарда, скорости проведения по миокарду предсердий и рефрактерного периода. ИБС может влиять на проведение

возбуждения и увеличивает вероятность возникновения re-entry. Поэтому до конца 1980-х годов роль re-entry была основой в механизмах развития ФП [20].

В 1964 г., в компьютерной модели ФП, Мое G. показал, что участки миокарда предсердий характеризуются неомогенностью рефрактерных периодов. Преждевременная стимуляция зон с короткими рефрактерными периодами индуцировала частый и нерегулярный самоподдерживающийся ритм, обусловленный хаотично циркулирующими волнами микро re-entry. Среднее количество индуцированных блуждающих волн микро re-entry в компьютерной модели Мое G. колебалось от 23 до 40 [21]. Согласно данной теории, ФП является самоподдерживающейся аритмией, и при раздроблении волны возбуждения вокруг участков рефрактерной ткани в патологических условиях, происходит формирование множества дочерних циркулирующих волн микро re-entry.

Таким образом, предсердные тахикардии или фокусные триггеры на свободной стенке предсердия или в области легочных вен создают распространяющиеся волны возбуждения по рабочему миокарду, при этом возникает «замкнутый круг» - повторная циркуляция волны возбуждения и ФП [22].

Важным компонентом ФП является длина волны re-entry [23]. Длина волны - это дистанция, которую проходит электрический импульс за один рефрактерный период. Она вычисляется по формуле:

$$ДВ = РП \times СП,$$

где ДВ - длина волны,

РП – рефрактерный период,

СП - скорость проведения импульса

Если длина пути потенциального круга меньше, чем длина волны, то импульс будет возвращаться в начальную точку, когда ткань еще находится в рефрактерном периоде, что приводит к блокаде проведения импульса и купированию тахикардии. В экспериментальных исследованиях на собаках во время программируемой стимуляции предсердий не было выявлено четкой зависимости возникновения ФП от одной скорости проведения импульса или одного рефрактерного периода [23].

Наоборот, длина волны хорошо коррелировала с возникновением аритмии. Чем короче длина волны предсердного импульса, тем большее количество волн re-entry может распространяться в одно и то же время без затухания и, следовательно, выше риск возникновения ФП.

Таким образом, круг re-entry, способствующий поддержанию ФП будет существовать только тогда, когда длина волны будет короче длины пути, проходимого этим импульсом.

Экспериментальные работы Alessie и соавт. подтвердили микроволновую гипотезу Moe G., однако различие было лишь в существенно меньшем количестве волн. В экспериментальной модели ФП данных авторов критическое число волн микро re-entry, необходимых для поддержания ФП составляло от 3 до 6 [24]. В работе было продемонстрировано, что рефрактерный период левого предсердия короче, чем правого предсердия, что вполне облегчает объяснение способности левого предсердия поддерживать ФП (множественные мелкие круги re-entry), а правого – в основном трепетание (большой одиночный круг re-entry). На основании этого, можно сделать важный практический вывод, что для лечения ФП необходимо либо увеличить длину волны за счет увеличения рефрактерного периода (применение антиаритмических препаратов), либо уменьшить или вовсе прервать путь прохождения импульса, разделив предсердия на небольшие электрически изолированные части. Воздействие, направленное на прерывание кругов re-entry явилось теоретической основой для хирургического лечения ФП [25].

Одной из первых гипотез формирования ФП является фокусная теория [26], которая предполагала в качестве причины наличие хаотично мигрирующих волн в обоих предсердиях. На основании эпикардального картирования у людей и животных, данная теория является маловероятной.

У пациентов с ФП и сопутствующей ИБС может выявляться жировая и воспалительная инфильтрация клеток ткани предсердий, гипертрофия кардиомиоцитов, некроз и амилоидоз. Длительно персистирующая форма ФП возникает вследствие электрической диссоциации кардиомиоцитов и наличия

локальных нарушений проведения в предсердиях, возникающие из-за структурного ремоделирования миокарда предсердий.

Jais (1997) в своей работе указал об устранении частой предсердной эктопии у девяти пациентов, из них у шести пациентов данные очаги располагались в левом предсердии и у трех пациентов в правом предсердии [27].

Haissaguerre и соавторы (1998г) впервые показали роль фокальных триггеров, расположенных в устьях легочных вен [28]. В своих исследованиях они продемонстрировали купирование ФП с помощью радиочастотного воздействия на область устьев легочных вен, что способствовало эффективному подавлению аритмии. Однако, данная теория получила подтверждение для пароксизмальной формы, для персистирующей же формы она имеет меньшее значение.

Автор Coumel (1978) предположил, что в формировании ФП играет ключевую роль вегетативная нервная система (ВНС) [29]. Он выделил две формы ФП – адренергическую и вагусную. Адренергическая форма ФП связана с возникновением эмоционального и физического стресса и чаще ассоциирована с наличием сердечно-сосудистой патологии, при этом приступы чаще возникают днем. При вагусной форме ФП эмоциональный стресс не является провоцирующим фактором и возникает у пациентов без структурных заболеваний сердца, приступы, напротив, возникают чаще в ночное время суток. [30]

Elvan (1995) в своих работах подтвердил гипотезу влияния ВНС на ФП [31]. Schauerte (2000) при стимуляции вегетативных нервных окончаний, выявил появление частых эктопических сокращений из обоих предсердий (в области легочных вен и верхней полой вены), тем самым инициируя ФП [32]. В этом же году автор показал, что ФП купируется путем использования высокочастотной стимуляции разных участков предсердий и в частности устьев легочных вен.

Patterson и соавторы (2005) при введении ацетилхолина и норэпинефрина в ганглионарные «жировые подушки», которые располагаются вокруг легочных вен, выявили начало запуска триггерной активности из легочных вен [33].

Armour показал, что автономные нервные окончания сконцентрированы в ганглионарных сплетениях вокруг легочных вен [34].

Chiou и соавторы доказали, что нервные окончания находятся в «жировых подушках», которые расположены вокруг легочных вен и катетерная абляция данных зон приводит к прекращению аритмии [35,36].

Известно, что верхняя полая вена (ВПВ) является одним из важных очагов инициации фибрилляции предсердий из правого предсердия. Так, Miyazaki и соавторы (2014) в своей статье показали, что ВПВ не только инициатор/триггер возникновения ФП, но и является вечным «двигателем/водителем» для поддержания аритмии [37].

Niguchi и соавторы (2010) в своей статье доказали, что инициатором возникновения ФП является верхняя полая вена, при том что длина ВПВ входящая в правое предсердие должна составлять более 30 мм. И наиболее эффективным методом лечения является хирургическая изоляция ВПВ, где располагаются аритмогенные триггеры ФП [38].

Scavee и соавторы (2003) при картировании пациента, перенесшего радиочастотную абляцию, выявили аритмогенный очаг, расположенный в заднемедиальной части нижней полой вены (НПВ) на 1 см ниже правого предсердия до перехода в НПВ. Так, данный случай демонстрирует наличие триггеров в области НПВ [39].

## **1.6. Современные стратегии лечения пациентов с ФП**

Принципиально существуют три метода лечения ФП: медикаментозный, интервенционный и хирургический. В основном, медикаментозный и интервенционный методы показаны пациентам без сопутствующих заболеваний сердца или как метод первичного лечения. В случае неэффективности первых двух методов, а также при наличии сопутствующего органического поражения сердца, рассматривают хирургический метод лечения.



В настоящее время используются следующие стратегии лечения ФП:

1. Стратегия контроля ритма
2. Стратегия контроля ЧСС

### **1.7. Медикаментозная стратегия контроля ритма**

На сегодняшний день, рекомендована стратегия контроля ритма у симптомных пациентов для улучшения симптомов ФП и качества жизни больных ФП, и имеет высокий класс и уровень доказательности (IA) согласно клиническим рекомендациям 2020 года ESC [1]. Стратегия подразумевает постоянный прием антиаритмических препаратов для профилактики пароксизмов. С этой целью используются антиаритмические препараты I и III классов. Наиболее распространенным и эффективным профилактическим препаратом является Амиодарон [40,41,42,43]. Рандомизированные клинические исследования показали лучшие результаты для Амиодарона по сравнению с препаратами I класса и соталолом.

В сравнительном исследовании AFFIRM – синусовый ритм сохранялся в течение 1 года при лечении Амиодароном в 62% случаев, при лечении препаратами I класса – в 23% случаев, при лечении Соталолом – в 38% случаев. При сниженной ФВ ЛЖ в качестве антиаритмического препарата может использоваться только Амиодарон. Тому свидетельствуют данные мета-анализа крупных рандомизированных исследований [44], у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса показано снижение летальности при применении амиодарона. Однако, препарат имеет и ряд побочных эффектов. В клиническом исследовании [45] амиодарон вызывал выраженную брадикардию в 5% случаев, в 75% случаев у пациентов менялся цвет кожи, нейротоксические побочные эффекты развивались в 30% случаев и нарушение функции щитовидной

железы в 23% случаев. В связи с развитием побочных эффектов от амиодарона, 30% пациентов отказались от дальнейшей ААТ.

Для гемодинамически стабильных пациентов с дисфункцией ЛЖ и наличием сердечной недостаточности, амиодарон менее эффективен в сравнении с катетерной аблацией по восстановлению синусового ритма. В многоцентровом, рандомизированном, параллельном, плацебо-контролируемом исследовании у 70% пациентов (n=102) подвергнутых катетерной аблации не возникал рецидив ФП, в сравнении с теми, кто принимал амиодарон (34%, n=101) в течение 2-х лет наблюдения [46]. Однако, пациенты принимающие более 200 мг в сутки не были включены в исследование. Пациенты, принимающие низкодозовую терапию амиодарона (менее 200 мг в сутки) продолжили прием ААТ в течение 12 недель после аблации. Стартовая доза амиодарона составляла 400 мг каждые 8-12 часов в течение 14 дней, с последующим приемом по 200-400 мг 1 раз в сутки [47]. Для предотвращения токсичности амиодарона, доза препарата может быть уменьшена для пациентов женского пола и с низким весом [48].

Другой антиаритмический препарат схожий по структуре с амиодароном - дронедарон, в исследовании ATHENA AF в 2 раза удлинял продолжительность синусового ритма, по сравнению с плацебо [49]. Согласно исследованию, удержание синусового ритма позволяет предупредить неблагоприятные исходы у больных ФП.

В качестве сравнительной оценки эффективности двух стратегий: стратегии контроля ритма и стратегии контроля ЧСС у пациентов с наличием ФП, было проведено исследование AFFIRM [50, 51]. В результате, не было выявлено статистически значимых различий в двух стратегиях. Однако, главным ограничением в исследовании было преобладание пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) с наличием структурных поражений миокарда. Выбор стратегии контроля ЧСС на фоне хронической формы ФП оправдан для пожилых пациентов со структурными изменениями в сердце [52]. Для пациентов с минимальными проявлениями структурных поражений миокарда данный подход нецелесообразен [53, 54].

В другом сравнительном исследовании двух стратегий (стратегии контроля ритма и ЧСС) у пациентов с наличием ФП и низкой ФВ ЛЖ (менее 35%), а также симптомами сердечной недостаточности, первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смертность) не различалась. Вторичные точки (общая смертность и нарастание сердечной недостаточности) также не отличались в сравнении обеих стратегий в исследовании AF-CHF [55].

В масштабном проспективном исследовании RECORD AF, включающем обследование пациентов с недавно диагностированной ФП, врачи предпочли выбор контроля ритма в 55%, остальные 45% врачей выбрали контроль частоты сокращений желудочков. Также, было показано, предпочтение использования антиаритмических препаратов III класса, по сравнению с ААТ I класса [56]. Результаты исследования ATHENA показали, что удержание синусового ритма позволяет предупредить неблагоприятные исходы у больных ФП. А в исследовании RACE сохранение синусового ритма ассоциировалось со снижением смертности больных на 47%. По эффективности в профилактике сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, две стратегии были сопоставимы. Вне зависимости от выбранной стратегии, частота встречаемости эмболических осложнений при ФП также была одинакова в двух группах [57].

### **1.8. Немедикаментозный контроль ритма**

В настоящее время среди специалистов кардиологического (аритмологического) звена ведутся споры и активное изучение эффективности катетерной абляции в сравнении с медикаментозными методами лечения ФП.

Проведены ряд исследований, показавших эффективность однократной хирургической абляции пароксизмальной и персистирующей форм ФП, в сравнении с медикаментозной терапией. Так, частота сохранения синусового ритма

после аблации пароксизмальной формы ФП варьируется в пределах 38-78%, а при персистирующей форме – в 22-45%. Из этого можно сделать вывод, что чем дольше существовала аритмия, тем сложнее будут попытки восстановления и удержания СР. Немаловажным аспектом является время наблюдения – чем он дольше, тем больше вероятность срыва и возврата ФП. В исследовании F.Ouyang и соавт. [58] при выполнении изоляции легочных вен у пациентов с наличием пароксизмальной формы ФП, эффективность сохранения синусового ритма составила 80%, однако через 5 лет данный показатель снизился до 46%.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов [1], следует рассмотреть возможность повторного катетерного вмешательства (изоляции устьев легочных вен) у пациентов с рецидивом ФП, при условии, что количество рецидивов ФП уменьшилось после первой катетерной аблации ФП. Исследование F.Ouyang и соавт. [58] показало, что сохранение СР возросла до 94% при проведении повторного вмешательства, а через 5 лет эффективность катетерной аблации была у 67% пациентов.

Другое исследование R. Weerasooriga и соавт., заключающееся в повторных вмешательствах по поводу ФП, через 1, 2 года и 5 лет. В результате, СР сохранялся в 40, 37 и 29 % случаев после катетерной аблации [59].

Множество сравнительных исследований медикаментозного и хирургического лечения показали эффективность аблации. Исследование STOP AF продемонстрировало, что в течение 1 года сохранялся СР у 70% пациентов, подверженных криоаблации пароксизмальной формы ФП, и лишь 7,3% пациентов сохранили СР при медикаментозной ААТ [60]. Другое исследование D.Wilber и соавт., также продемонстрировало эффективность РЧА (66%) по сравнению с медикаментозной терапией (16%) через 9 месяцев. Множество других проспективных рандомизированных исследований [61-69] показали статистически значимую эффективность катетерной аблации при различных формах ФП, по сравнению с лекарственной терапией. Сохранение СР варьировалось от 66-89% случаев при хирургическом лечении, по сравнению с 9-58% случаев при медикаментозной терапии. Однако, в описанных выше исследованиях включалась

лишь пароксизмальная форма ФП и период наблюдения составлял 12 месяцев. Однозначно, для таких крупных исследований требуется больше времени наблюдения. Также следует учитывать предикторы способствующие инициации ФП и с учетом этих данных принимается решение о дальнейшей тактике контроля ритма. В нашем исследовании были выявлены предикторы, способствующие появлению и поддержанию ФП, у пациентов, подвергнутых хирургическому лечению ФП (в зависимости от тактики хирургии) с сопутствующим аортокоронарным шунтированием.

Крупномасштабное исследование CABANA [70] с участием более 2000 пациентов с фибрилляцией предсердий, где сравнивалась катетерная абляция по отношению к медикаментозной антиаритмической терапией. В результате, катетерная абляция не приводила к значительному снижению первичной комбинированной точки, куда включались общая смерть, инсульт, крупное кровотечение и остановка сердца. Однако, следует учитывать, что пациенты, включенные в исследование, имели изолированную ФП без сопутствующих заболеваний.

### **1.9. Медикаментозная стратегия контроля ЧСС**

Данная стратегия считается оправданной при наличии постоянной формы ФП, которую со временем пациенты лучше переносят, а также при неэффективной антиаритмической терапии. Контроль частоты желудочковых сокращений достигается путем назначения бета-блокаторов, антагонистов кальция и/или дигоксина.

С момента открытия дигоксина в 1930-х годах, препарат занимал ключевую роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечную недостаточность и предсердные аритмии. Парасимпатомиметическая активность оправдывает назначение дигоксина в контроле частоты желудочковых сокращений

при ФП. Однако, уникальные фармакокинетические свойства, электролитзависимые эффекты и лекарственные взаимодействия с Р-гликопротеинами влияют на клиническое применение дигоксина. На сегодняшний день ведутся споры о необходимости в назначении дигоксина больным с ФП. Это связано с большим количеством высказываний сомнений в эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с ФП, согласно многочисленным литературным источникам. Комбинированное использование дигоксина и других лекарств может привести к худшим результатам у пациентов с ФП. Согласно исследованию [71], авторы которого стремились выявить, приведет ли комбинация дигоксин – амиодарон к худшему результату, по сравнению с назначением дигоксина в отдельности, у пациентов с ФП. В результате, комбинация дигоксин-амиодарона была связана с повышенной смертностью от всех причин. В систематическом обзоре [72] в котором сообщалось о смертности, связанной с дигоксином, у пациентов с ФП или сердечной недостаточностью [73] было показано, что применение дигоксина связано с увеличением смертности у пациентов с ФП. У пациентов с предсердной аритмией, принимающих дигоксин, риск смерти был независимо связан с концентрацией препарата в сыворотке крови и был самым высоким с концентрацией дигоксина  $\geq 1,2$  нг/мл [74]. По данным исследования, концентрация дигоксина в сыворотке крови на уровне 0,5 -0,9 нг/мл снижает смертность и госпитализацию у всех пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе у пациентов с сохранной систолической функцией, а при более высокой концентрации дигоксина в сыворотке крови, снижается госпитализация по поводу сердечной недостаточности, но не влияет на смертность или госпитализацию по всем причинам. Таким образом, для исключения токсических свойств дигоксина, после назначения требуется постоянное исследование концентрации препарата в сыворотке крови.

Вопрос о выборе стратегии лечения решается индивидуально: у пожилых пациентов с длительно персистирующей формой ФП и выраженными заболеваниями сердца в большинстве случаев целесообразно контролировать ЧСС, у молодых же пациентов с симптоматической ФП, малыми размерами предсердий,

с проявлениями сердечной недостаточности и относительно недавним стажем аритмии, целесообразно поддержание СР [75, 76].

### **1.10. Хирургические методы лечения ФП**

Современные высокотехнологические методы хирургической абляции ФП основаны на большом опыте, накопленном в ходе экспериментальных и клинических исследований, проводившихся начиная с 1980-х годов. Первая операция по устранению ФП была выполнена в 1981 году W.Sealy. В условиях искусственного кровообращения, автор выполнил криоабляцию атриовентрикулярного узла и верхней части пучка Гиса, с последующей имплантацией электрокардиостимулятора со стимуляцией желудочков, для поддержания постоянной частоты сердечных сокращений. Операция показала эффективность в сохранении синусового ритма, однако, отсутствие физиологической предсердно-желудочковой синхронизации и сохранение риска тромбоэмболических осложнений требовало дальнейшего изучения методов хирургического устранения ФП.

В 1980 году J.Williams провел экспериментальное исследование метода хирургической изоляции левого предсердия [77], заключающееся в полной изоляции левого предсердия от остальных камер сердца путем выполнения двух линейных разрезов передней стенки ЛП по направлению к кольцу митрального клапана. Спустя год, этот метод был применен практически, с целью лечения устойчивой ФП, не поддающейся антиаритмическому лечению [78]. Операция обеспечила поддержание собственного регулярного ритма и избавила от последующей имплантации постоянного пейсмейкера. Однако процедура не устраняла системные тромбоэмболические осложнения, что требовала постоянного приема антикоагулянтной терапии в последующем.

В 1985 году G.Guiraudon выполнил операцию изоляции узкого участка межпредсердной перегородки, соединяющей синусовый и атриовентрикулярный узлы, обеспечивая контроль синоатриального узла над частотой желудочковых сокращений. Данная операция получила название «коридор» [79]. Операция не обеспечивала восстановление сократимости предсердий и снижения частоты тромбозов, и ее перестали применять.

Первая процедура под названием «лабиринт» (Maze) была выполнена 25 сентября 1987 года авторами James Cox и Barnes в госпитале St Louis, Missouri. Смысл операции заключался в формировании хирургического лабиринта путем создания разрезов стенки предсердий с последующим их сшиванием (техника «разрезать и сшить») с целью разрыва всех потенциально возможных кругов re-entry. При этом было прямое проведение импульса по миокарду предсердий с помощью обеспечения синоатриальному узлу нормальной активности после операции [80, 81] (рисунок 1.3).

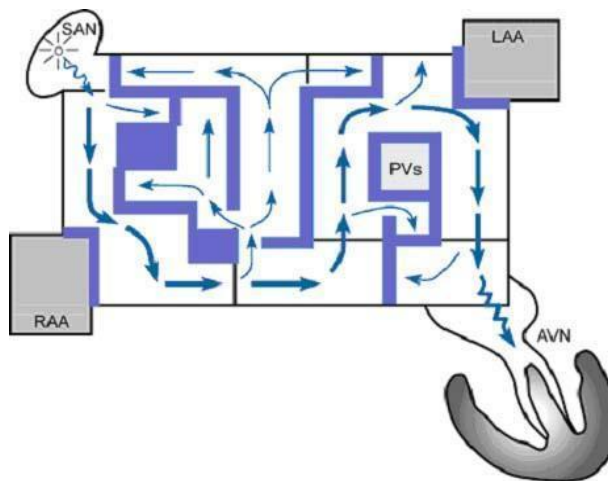


Рисунок 1.3. Схема операции «Лабиринт».

Однако, процедура имела ряд ограничений: в послеоперационном периоде у пациентов не увеличивалась частота сердечных сокращений в ответ на физическую нагрузку, а также существовала задержка проведения импульсов между правым и левым предсердием (правое предсердие сокращалось раньше остальных трех камер сердца), приводящая к асинхронии сердечного сокращения. Эти недостатки привели к модификации и созданию MAZE III [82, 83]. Хотя модификация была



описана еще в 1991 году James Cox и явилась логическим завершением экспериментальных исследований на животных и клинического изучения ФП [84]. Модификация была разработана на основании гипотезы механизма re-entry ответственного за развитие и поддержание предсердной фибрилляции. Это привело к решению, с целью прекращения аритмии посредством нанесения разрезов в ткани предсердий для создания барьеров на пути проведения круга re-entry. Воздействие, направленное на прерывание кругов re-entry явилось теоретической основой для хирургического лечения ФП [85]. Технически операция «лабиринт III» состоит из циркулярного разреза вокруг легочных вен, ампутации ушек правого и левого предсердий, разреза в области левого (митрального) перешейка, двух продольных разрезов правого предсердия, одного разреза межпредсердной перегородки, разреза в области каватрикуспидального перешейка, а также поперечной верхней атриотомии ЛП, переходящий в циркулярный разрез вокруг изолированных ЛВ (рисунок 1.4). Таким образом, основной целью модификации являлось – восстановление электрической активности предсердия (нормального синусового ритма или регулярного ритма) и предупреждение развития тромбоэмболических осложнений путем исключения ушка левого предсердия [82]. По литературным данным эффективность данной процедуры достигала 99% и в течение длительного времени описывалась как самая эффективная [86]. До сегодняшнего дня, операция Cox-Maze III является золотым стандартом.

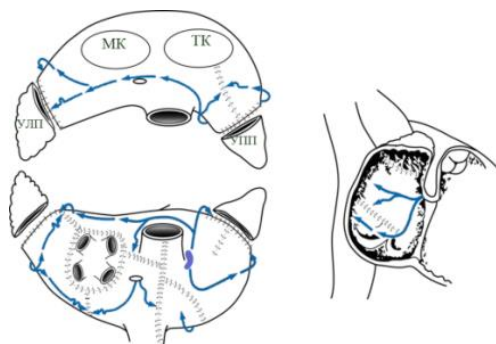


Рисунок 1.4. Схема операции «Лабиринт-3» (MAZE III).

Однако, несмотря на высокую эффективность, процедура имеет ряд недостатков: сложность выполнения операции и увеличение времени

искусственного кровообращения и окклюзии аорты. Учитывая недостатки процедуры, ряд авторов [87] предложили мини вариант операции – изоляцию устьев легочных вен с отсечением (выключением) ушка левого предсердия. Модификация заключалась в нанесении разрезов лишь в левом предсердии, что значительно сокращало время операции, а также появилась возможность использования различных видов энергии. По данным разных источников литературы, эффективность процедуры варьировалась от 69 до 80% [88, 89], однако, риск возникновения трепетания предсердий в послеоперационном периоде, источник которого локализуется в правом предсердии составляет 10% и требует дополнительного проведения катетерной аблации кава-трикуспидального перешейка.

Процедура mini-MAZE может выполняться и с использованием радиочастотной энергии, предложенная авторами [90], основанная на комбинации левостороннего лабиринта и радиочастотной изоляции устьев легочных вен, без изоляции ушка левого предсердия. Эффективность процедуры в течение 6 месяцев составила 92%. Другие авторы [91] представили другую модификацию MAZE III, в которой оправдывают сохранение ушек левого и правого предсердий для секреции предсердного натрийуретического пептида, транспортной функции предсердий и упрощения процедуры без снижения ее эффективности в отношении восстановления синусового ритма. Эффективность при этом достигала почти 96%.

### **1.11. Одномоментное хирургическое лечение ФП у больных ИБС во время АКШ**

ФП тесно связана с ишемической болезнью сердца. Анализ регистра REACH, в который было включено 60 тысяч пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза, показал, что у данной категории пациентов частота ФП составляет

10,7%. Частота встречаемости ФП при ишемической болезни сердца достигает 35%. ФП у пациентов, подвергшихся АКШ не ассоциируется с увеличением внутрибольничной летальности и заболеваемости, однако, она является фактором, снижающим 5-летнюю выживаемость.

В литературе представлены многочисленные работы по оценке одномоментного хирургического лечения ФП. Все результаты исследований неоднозначны и требуют дальнейших рандомизированных клинических исследований на большом количестве выборки пациентов. Так, у 122 больных с сочетанной патологией Sie и соавт. впервые использовали интраоперационно монополярную РЧА при одновременной хирургической коррекции порока сердца и хронической ФП [92, 93]. Данные автора Handa, использовавшего интраоперационно РЧА показали сохранение синусового ритма к 12 месяцу после сочетанной операции у 78% больных, а транспортная функция предсердий сохранялась у 90% пациентов. У 132 больных с другими митральными пороками и ФП, Raman и соавт. восстановили СР в 77% случаев при двухкомпонентной методике РЧА с помощью монополярного электрода [94]. Следует отметить, другую работу этого автора [95], куда было включено лишь 19 пациентов, которым выполнялось АКШ и аблация ФП и еще 8 пациентов, у которых АКШ сочеталась с вмешательством на аортальном клапане и аблацией ФП.

В работах других авторов – Mohr F.W., Khari K, Suwalski P. присутствовал лишь незначительный процент пациентов с ИБС и ФП, которые в последующем подверглись одновременной АКШ и аблации ФП. Проблема тахикардии наиболее актуальна для пациентов с патологией коронарных артерий, поэтому не вполне оправдан подход включения в исследование малого количества пациентов, требующих одновременного вмешательства на коронарных артериях.

Более 10 лет врачи ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России занимаются изучением хирургического лечения ФП у пациентов с коронарной болезнью сердца. В работе Пак И.А. и соавт. [96] показано, что у больных ИБС с пароксизмальной ФП в отдаленном периоде наблюдения клиническая эффективность аблации устьев легочных вен, фрагментации ЛП и аблации

ганглионарных сплетений, выполненной одновременно с КШ, одинаково эффективна и составляет 82,35%, 83,87% и 74,19% соответственно.

Фибрилляция предсердий у пациентов, подвергшихся АКШ ведет к нестабильности гемодинамики, развитию острой сердечной недостаточности и прогрессированию хронической сердечной недостаточности, повышенному риску послеоперационных осложнений (ввиду приема антикоагулянтной терапии), а также риску тромбозмболических осложнений.

В 2007 году был опубликован первый консенсусный документ по катетерной и хирургической аблации ФП [97]. На сегодняшний день, согласно клиническим рекомендациям [98], выпущенным сообществом торакальных хирургов, при наличии ФП и показаний к открытому вмешательству на сердце, следует рассмотреть выполнение одномоментной аблации предсердий при хирургии митрального клапана (класс IA), при АКШ (класс IB) в условиях искусственного кровообращения. По мнению ведущих европейских и мировых экспертов по лечению аритмии, операция по хирургическому устранению ФП показана:

1. пациентам с симптоматической ФП и сопутствующим заболеванием, требующем кардиохирургического вмешательства на открытом сердце.
2. Некоторым пациентам с бессимптомной ФП, требующим кардиохирургического вмешательства по сопутствующему заболеванию, у которых аблация может быть выполнена с минимальным риском.

### **1.12. Сравнительная характеристика БА и ЛПА**

Большая часть исследователей считают, что успешным методом лечения пароксизмальной формы ФП является изоляция легочных вен [99]. А при более длительных формах – следует применять фрагментацию, т. е. в сочетании с изоляцией устьев легочных вен производят аблацию левопредсердного перешейка

и создают межколлекторную линию по крыше предсердий, и/или изоляцию задней стенки предсердия. На данный момент имеется 2 основные схемы фрагментации предсердий – биатриальная и левопредсердная. Главным ограничением к выполнению биатриальной схемы аблации является высокий риск имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [100, 101].

С целью уменьшения времени выполнения операции, вероятности развития послеоперационного осложнения в виде брадиаритмии и уменьшения количества наносимых линий повреждения на ткань миокарда более новой техники хирургической коррекции ограничили схему нанесения аблационных линий только левым предсердием [102]. Тем не менее, по данным некоторых авторов, биатриальная схема фрагментации эффективнее левопредсердной. Особенно при наличии правопредсердных триггеров [103].

На основании доклада о результатах лечения «изолированных» форм ФП, доложенном на седьмом всероссийском съезде аритмологов, пациентам с длительностью пароксизма более 6 месяцев рекомендовано использование биатриального подхода. Некоторые авторы утверждают, что биатриальный подход может быть рассмотрен и рекомендован пациентам с персистирующей и длительно персистирующей формой ФП [104, 105, 106].

Так, в сравнительном анализе у пациентов с длительно персистирующим и постоянным вариантом ФП была показана высокая эффективность и безопасность БА в сравнении с ЛПА. Аблация периферических легочных вен в сочетании с линейными поражениями правого предсердия возможна, безопасна и имеет значительно более высокий уровень успеха, чем только левопредсердная (ЛПА) и кавотрикуспидальная аблация [107].

В исследовании, проведенном группой ученых, была подтверждена эффективность радиочастотной изоляции устьев легочных вен в сочетании с аорткоронарным шунтированием при пароксизмальной форме ФП и ИБС. Что касается длительно персистирующей и постоянной форм ФП – эффективным оказалось выполнение радиочастотной модифицированной процедуры mini-maze [108].

По данным двух рандомизированных исследований, включавших пациентов с митральными пороками и ФП, была показана сопоставимая эффективность левопредсердной (в сочетании с аблацией кавотрикуспидального перешейка) и биатриальной схем фрагментации предсердий [105, 109]. Причем в исследовании [109] значимым предиктором рецидива ФП в отдаленном послеоперационном периоде был размер левого предсердия  $\geq 80$  мм.

В проведенном мета-анализе, включающем 69 исследований, в том числе 5885 пациентов, которым была проведена хирургическая коррекция ФП, в том числе и БА с ЛПА, было показано, что у перенесших хирургическую аблацию пациентов отмечалось достоверное повышение частоты свободы от ФП как в отдаленном, так и в раннем послеоперационном периоде, при этом не было различий в выживаемости [110].

Данные проспективного рандомизированного исследования показали эффективность БА у пациентов с персистирующей и постоянной формой ФП по сравнению с изолированной ЛПА в сочетании с аблацией кавотрикуспидального перешейка. Однако, это исследование было проведено на минимальном количестве пациентов, что требует подтверждения в рандомизированных исследованиях с участием большего количества больных и более длительным периодом наблюдения [111].

Так, например, в одном большом мета-анализе, куда были включены 32 рандомизированных клинических исследований (РКИ), была показана высокая эффективность хирургической БА во время операции на сердце по сравнению с ЛПА [112]. Показатели смертности и развития ОНМК были статистически незначимые в современных данных РКИ при сравнении двух методов аблации, при том, что БА имела высокий риск имплантации кардиостимулятора в послеоперационном периоде.

Достаточно данных, говорящих о высоком риске имплантации постоянного пейсмейкера после открытых операций, включающих БА. Так, группа американских ученых, исследовала операции по поводу множественных пороков сердца и влияние БА и ЛПА на имплантацию кардиостимулятора в

послеоперационном периоде [113]. В результате в течение первого года после хирургического вмешательства количество имплантаций постоянного водителя ритма было больше в группе БА ввиду наличия повышенного риска смертности и высокого класса выраженности хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

В одном сравнительном мета-анализе, наоборот, были продемонстрированы неутешительные результаты, а именно- БА оказалась менее эффективной в восстановлении синусового ритма в сравнении с изолированный РЧА левого предсердия. Кроме того, риск смерти и цереброваскулярных событий значительно различается в группах БА и ЛПА, но БА приводит к более высокой частоте имплантации постоянного водителя ритма [114]. Так, еще одно ретроспективное исследование показало неэффективность процедуры БА [100] и повышенную частоту имплантации кардиостимулятора.

При сравнении хирургических аблаций у пациентов с приобретенными митральными пороками сердца была показана более высокая эффективность процедуры БА в восстановлении и поддержании синусового ритма без увеличения риска послеоперационных осложнений [115].

Данные другого исследования не показали различий в восстановлении синусового ритма при выписке и в отдаленном послеоперационном периоде – через 12 месяцев после операции и более 1-го года наблюдения между группами БА и ЛПА. Также 30-дневная, поздняя смертность и неврологические события были сопоставимы в группах. Однако через 6 месяцев синусовый ритм у пациентов в группе БА встречался чаще, чем в группе ЛПА, при том что частота имплантации постоянного ЭКС также была выше в группе БА [114].

Несмотря на рекомендации, утверждающие, что хирургическая абляция является разумной для пациентов с разными формами ФП, перенесших операцию на сердце по другим показаниям, до сих пор остается неясным, стоит ли выполнять данную хирургическую процедуру по коррекции предсердного ритма. В связи с этим был проведен международный опрос 268 кардиохирургом из 80 центров в 18 странах. Были оценены перспектива и личное отношение хирургов к оперативной

коррекции ФП. В результате, более 50% опрошенных хирургов посчитали уместным выполнение хирургической аблации пациентам, перенесшим операцию на сердце по другим показаниям. При аортокоронарном шунтировании уместным было выполнение изоляции легочных вен, тогда как БА и полное удаление ушка левого предсердия предпочтительны при операциях на клапанах [116].

В анализе [117], где сравнивали биатриальную процедуру Maze с изолированной левопредсердной аблацией у пациентов с митральными пороками, через 12 месяцев было показано достоверное снижение случаев ФП, трепетания предсердий и предсердной тахикардии в группе БА.

У пациентов с персистирующими и длительно персистирующими вариантами ФП, прооперированных по поводу наличия митральных пороков с сопутствующей хирургической аблацией, БА обеспечила лучшую свободу от рецидивов аритмии предсердий, но и была связана с более высокой частотой имплантации ЭКС в связи с дисфункцией синусового узла [118].

В аналогичном исследовании сравнивались клинические результаты БА и ЛПА у пациентов, перенесших операцию на митральном клапане [119]. В результате 2 группы имели схожие характеристики выживаемости и осложнений.

Приведем данные другого исследования, в которое были включены пациенты с приобретенными митральными пороками и длительно персистирующей формой ФП: по сравнению с аблацией ЛП, БА была более эффективной в восстановлении и поддержании синусового ритма как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде, без увеличения риска послеоперационных осложнений.

В ином исследовании, включавшем в себя пациентов с длительно персистирующей и постоянной формой ФП, которым была выполнена коррекция митрального порока и РЧА ФП на открытом сердце, сравнивались методики биатриальной и левопредсердной аблации. В результате не было сопоставимой разницы в эффективности двух методов РЧА ФП, были сходные результаты выживаемости и осложнений [119].



В мета-анализе, где сравниваются рандомизированные клинические исследования по методам хирургической аблации ФП во время сопутствующей операции на сердце, было показано увеличение свободы от ФП через 1 год после операции в группе БА. Данные РКИ показали недостоверные результаты для обнаружения какого-либо влияния на важные события, такие как смертность, тромбоэмболические или нейроваскулярные осложнения. При этом данные свидетельствуют о повышенном риске имплантации кардиостимуляторов в период наблюдения после операции «Лабиринт» и БА по сравнению с изолированной ЛПА [120].

Были получены 5-летние отдаленные послеоперационные результаты у пациентов с постоянной формой ФП. Сравнивались два метода хирургической катетерной аблации ФП. В итоге было выявлено преимущество метода последовательной дефрагментации, которая обеспечивала долговременную свободу от аритмии [121].

БА показала высокую эффективность свободы от ФП и безопасность в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, несмотря на высокий риск имплантации постоянного водителя ритма.

Недавний мета-анализ, проводимый для сравнительной характеристики БА и ЛПА у пациентов с ФП, подтвердил повышенный риск имплантации постоянного кардиостимулятора в группе БА. Не было обнаружено существенного различия между БА и ЛПА в частоте восстановленного сердечного ритма, смертности, цереброваскулярных событий и повторной операции при кровотечении. Было отмечено уменьшение случаев возникновения послеоперационного трепетания предсердий при БА [122]. Данные другого метаанализа также показали превосходство БА по сравнению с ЛПА в лечении ФП при сопутствующем открытом хирургическом доступе, при этом был высок риск кровотечения, а также у многих пациентов отмечалось развитие осложнения, в виде синоатриальной блокады, повлекшее за собой имплантацию ЭКС [123].

В связи с увеличенным количеством имплантаций постоянного пейсмейкера при лечении ФП методом БА группой американских ученых было проведено

исследование, включавшее оперативное лечение митральных пороков и два сравнительных метода аблаций ФП. В результате были выявлены факторы, увеличивающие риск электрокардиостимуляции. К ним относятся: многоклапанная хирургия, III-IV функциональный классы (ФК) сердечной недостаточности и наличие самой предсердной аритмии [105]. Имплантация ЭКС была связана со значительным увеличением смертности в течение одного года после его установки.

Данные сравнительного анализа изолированной правопредсердной аблации с БА для мерцательной аритмии при коррекции межпредсердной перегородки показали высокую эффективность аблации обоих предсердий, несмотря на более длительное время искусственного кровообращения, длительное время перекрестного зажима аорты и пребывания в стационаре. Частота серьезных послеоперационных осложнений в группах существенно не отличалась. В группе БА у пациентов в 100% случаев сохранялся синусовый ритм при выписке против 78,9% при аблации только правого предсердия. В отдаленном периоде, через 2 года после операции, группа БА также была эффективнее в поддержании синусового ритма без антиаритмических препаратов [124].

Относительно недавнее наблюдение группы ученых отразило отдаленные результаты после хирургической аблации у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Анализ показал долгосрочную эффективность и безопасность катетерной аблации ФП (БА, ЛПА) у пациентов с имплантируемыми в сердце электронными устройствами [125]. В другом анализе были проанализированы пациенты с длительно персистирующей и постоянной формой ФП [126], которым проводилась операция Maze IV. Хорошие результаты показала процедура БА и лишь одному пациенту из этой группы потребовалась имплантация ЭКС.

Сравнительный анализ наших коллег по левопредсердной и биатриальной анатомической схеме РЧА предсердий у пациентов с клапанными пороками сердца показал, что левопредсердная модификация процедуры РЧА у пациентов с клапанными пороками и ФП по эффективности сопоставима с процедурой БА.

Однако БА и длительность ФП являются основными предикторами развития перманентной дисфункции пейсмейкерного комплекса. При протезировании митрального клапана было проведено сравнение хирургического лечения персистирующей ФП, где пациентам проводили биатриальный или левопредсердный виды коррекции. В результате, были показаны клинически одинаково эффективные способы хирургической аблации в лечении ФП. Хирургическая аблация является безопасной и долгосрочно обеспечивает поддержание синусового ритма сердца, при этом проведение левопредсердная оказалось безопаснее, чем биатриальная РЧА.

Вопрос выбора биатриальной или левопредсердной аблации остается открытым. Для более тщательного изучения данной проблемы следует рассмотреть и провести исследования с большей выборкой пациентов и с учетом наличия сопутствующих заболеваний и структурных изменений миокарда, способствующих раннему рецидиву ФП и с более продолжительным периодом наблюдения.

### **1.13. Антикоагулянтная терапия в профилактике тромбообразования**

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии остается краеугольным камнем в управлении предсердными аритмиями – ФП и ТП. ФП является наиболее частой причиной возникновения тромбоэмболий, из которых до 75% случаев осложняются инсультами. Самым грозным осложнением ФП является кардиоэмболический инсульт, который может развиваться в результате хаотичного кровотока в левом предсердии и отсутствия координированного сокращения предсердий. Риск развития инсульта у пациентов с ФП достигает 8% ежегодно и имеет тенденцию к возрастанию, в зависимости от наличия факторов риска [127]. Частая локализация тромба – в ушке левого предсердия, однако высока вероятность

дислокации тромба в периферическое или церебральное артериальное русло. Как правило, у пациентов, переживших эмболический инсульт исход хуже, по сравнению с теми, кто не переносил инсульт, связанный с ФП [128].

Данные Фремингемского исследования показали увеличение риска инсульта в 6 раз при наличии изолированной ФП, а при сопутствующей клапанной патологии, данный показатель повышается в 18 раз [129]. Данные автора Hart R.G. показали, что 20-25% ишемических инсультов возникают из-за эмболий вследствие ФП [130].

Множественные модели оценки рисков были разработаны для оценки индивидуального риска инсульта или системной тромбоэмболии каждого пациента. Впервые разработанная в 2001 году шкала CHADS2 широко использовалась клиницистами в течение 10 лет [131]. Эта шкала, разработанная экспертным консенсусом и основанная на анализе общенационального реестра, присваивает баллы, основанные на возрасте в дополнение к ряду сопутствующих факторов риска. Шкала проста в запоминании и вычислении благодаря своей структурной аббревиатур: С (Chronic heart failure)- застойная сердечная недостаточность (с сохранной или уменьшенной фракцией выброса), Н (hypertension) - гипертония, А (age) –возраст старше 75 лет, D (diabetes) – сахарный диабет, S (stroke) – инсульт (2 балла). По данным авторов [132] примерно 20% пациентов относились к низкому риску, 60% - к умеренному риску и 20% имели высокий риск тромбоэмболических осложнений.

В 2010 году Lip и соавт. предложили шкалу CHADS2VASc, которая также легко запоминаема и легко рассчитываема. Шкала была разработана для уменьшения числа пациентов с промежуточным риском, в отношении которых решение о необходимости назначения антитромботической терапии оставалось неясным. Также шкала была направлена на лучшее выявление пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений. В частности, шкала дополнительно стратифицирует риск в зависимости от возраста, отдавая два балла пациентам в возрасте  $\geq 75$  лет и один балл для пациентов в возрасте 65-74 года. Шкала также включает в себя сосудистые заболевания (такие как предшествующий инфаркт миокарда, сосудистое артериальное заболевание, атеросклероз аорты и коронарных

артерий) в качестве дополнительного клинического фактора риска. Наконец, в ней признается роль женского пола в качестве дополнительного фактора риска к другим клиническим характеристикам. В различных анализах показано, что шкала CHA2DS2VASc обладает несколько лучшей прогностической способностью, по сравнению с ее предшественником (шкалой CHADS2) [133, 134, 135].

По-прежнему существует путаница в отношении включения женского пола в качестве фактора риска. Как и предполагалось изначально, только женский пол не должен использоваться в качестве решения в профилактике инсульта. При наличии других факторов риска, следует рассматривать женщин с более высоким риском инсульта, чем мужчин с аналогичными клиническими характеристиками [136].

В настоящее время для оценки рисков системных тромбоэмболий и инсульта используется шкала CHA2DS2VASc (таблица 1.2). В нашем исследовании для назначения тромбоэмболической терапии в послеоперационном периоде также использовалась шкала CHA2DS2VASc.

Таблица 1.2. Шкала CHA2DS2VASc по определению риска тромбоэмболических осложнений.

	<b>Факторы риска и определение</b>	<b>Балл</b>	<b>Комментарии</b>
	ХСН/клиническая СН/ объективное свидетельство умеренной или тяжелой степени дисфункции ЛЖ	1	Недавняя декомпенсированная СН (независимо от ФВ ЛЖ) или наличие систолической дисфункции ЛЖ при визуализирующих методах диагностики
	Артериальная Гипертензия/ прием антигипертензивной терапии	1	АГ может привести к сосудистым изменениям, с последующим развитием инсульта. Со временем можно отказаться от

			контроля АД, если длительно поддерживать целевые уровни (120-129/ <80 мм рт.ст.)
	Возраст пациента	2	<p>Возраст является важнейшим фактором риска развития инсульта.</p> <p>1 балл начисляется пациентам в возрасте 65-74 лет,</p> <p>2 балла пациентам старше 75 лет</p>
	Сахарный диабет. Лечение пероральными гипогликемическим и препаратами и/или инсулином или глюкоза натощак >7 ммоль/л (>125 мг/дл)	1	СД является фактором риска развития инсульта (чем больше продолжительность сахарного диабета, тем выше риск развития тромбозов). СД 1 и 2 типов имеют аналогичные риски тромбозов и осложнений.
	Инсульт/ ТИА или тромбоз	2	Наличие предшествующего инсульта, системной тромбоз или транзиторной ишемической атаки в анамнезе относят пациента к высокому риску ишемического инсульта.
	Васкулярные заболевания	1	Наличие сосудистых заболеваний повышают риск инсульта на 17-22%. К ним относятся: ангиографически подтвержденная ИБС, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания аорты, значимые стенозы нижних

			конечностей и сонных артерий. ИБС со значимыми стенозами коронарных артерий является независимым фактором риска ишемического инсульта среди пациентов с ФП (ОШ 1,29 95% ДИ 1,08-1,53).
	Возраст 65-74	1	
	Пол (женский)	1	
	Всего	9	

Стратификация факторов риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc:

- Низкий риск – сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc = 0 у мужчин, или =1 у женщин. Не следует предлагать антитромботическую терапию (класс рекомендация IA)

- промежуточный риск – сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 1$  у мужчин, или  $\geq 2$  у женщин. Следует рассмотреть назначение оральных антикоагулянтов с целью профилактики инсульта у пациентов с ФП. Лечение должно быть индивидуально подобранным, на основе чистой клинической пользы и учета ценностей и предпочтений пациента (IIa).

- высокий риск – сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  у мужчин или  $\geq 3$  у женщин. Антикоагулянтная терапия рекомендуется в качестве профилактики инсульта (IA).

### 1.14. Медикаментозная терапия в профилактике инсульта

До 2000 года в многочисленных исследованиях изучалась роль пероральной антикоагуляции антагонистами витамина К (Варфарин), в сравнении с плацебо или аспирином в качестве профилактики инсульта, связанного с ФП [137]. Хотя в каждом исследовании использовался различный дизайн, включая различные целевые диапазоны МНО, общие результаты продемонстрировали значительное преимущество терапии варфарином, по сравнению с плацебо и аспирином. Однако, возрос риск развития кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние. В результате, терапия антагонистом витамина К с целевым диапазоном МНО =2,0-3,0 было рекомендовано для большинства пациентов с высоким риском инсульта [137].

С 2009 года четыре новых прямых пероральных антикоагулянта сравнивались с терапией антагониста витамина К, в качестве профилактики инсульта при неклапанной ФП. Каждый из новых антикоагулянтов получил одобрение в странах Европы и Северной Америки, на основе благоприятного профиля безопасности и эффективности.

Согласно исследованию ARISTOTLE [138], сравнивался варфарин с одним из новых пероральных антикоагулянтов – апиксабаном, у пациентов с наличием ФП и заменой или коррекцией клапана. Полученные данные свидетельствуют о том, что апиксабан может быть целесообразен для пациентов после операции на клапанах сердца. Однако, требуется проведение дополнительных исследований на большей выборке пациентов.

Исследование RE-LY [139], где сравнивался варфарин с другим новым оральным антикоагулянтом – дабигатраном в двух дозировках 110 мг и 150 мг. В результате, у пациентов с фибрилляцией предсердий, дабигатран в дозе 110 мг был сопоставим с варфарином по частоте возникновения инсульта и системной



эмболии и низкой частотой крупных кровоизлияний, по сравнению с дабигатраном в дозе 150 мг.

Рандомизированное исследование по сравнению варфарина с ривароксабаном – ROCKET-AF [140] показало, что у пациентов с неклапанной ФП препараты сопоставимы в профилактике инсульта и системных эмболий. В группе ривароксабана не было достоверных различий между группами в риске серьезных кровотечений, хотя внутричерепные и смертельные кровотечения возникали реже.

Другое исследование по эффективности орального антикоагулянта эдоксабана – ENGAGE AF-TIMI [141] показало, что эдоксабан не уступал по эффективности варфарину в отношении профилактики инсульта или системной эмболии и был связан со значительно более низкими показателями кровотечений, смерти от сердечно-сосудистых причин.

Таким образом, не прямые оральные антикоагулянты показали свою эффективность и безопасность, сопоставимую с варфарином.

## Глава II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (Материалы и методы)

### 2.1. Общая характеристика пациентов

В период с 2016 по 2019 гг. в Федеральном Государственном Бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России выполнено хирургическое лечение длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий одновременно с операцией коронарного шунтирования у 116 пациентов. Данное исследование является проспективным, рандомизированным, одноцентровым, неконтролируемым, открытым анализом оценки эффективности хирургического лечения длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий одновременно с операцией аортокоронарного шунтирования. В базу данных были отобраны пациенты с ишемической болезнью сердца и показаниями к аортокоронарному шунтированию, а также с наличием длительно персистирующей формы ФП, подверженные одномоментному хирургическому лечению аритмии. В зависимости от метода аблации 116 пациентов были рандомизированы на две группы (рандомизация в соотношении 1:1): I группа (58 пациентов) выполнена биатриальная аблация предсердий в сочетании с аортокоронарным шунтированием, II группа совместно с аортокоронарным шунтированием подверглась изолированной левопредсердной аблации (58 пациентов).

Ряд пациентов подвергались дополнительному хирургическому вмешательству: 3 пациентам проводилось устранение аневризмы левого желудочка (1 пациенту с группы ЛПА, 2 пациентам с группы БА), 17 пациентам – пластика митрального клапана (9 пациентов в группе ЛПА, 8 пациентов в группе БА), 2 пациентам – операция на аортальном клапане (по 1 пациенту в каждой группе), 1 пациенту с группы ЛПА выполнено одновременное закрытие открытого овального окна, 2 пациентам из группы БА выполнено протезирование аорты по причине

аневризмы аорты, 1 пациенту из группы БА выполнена миоэктомия выходного отдела левого желудочка в сочетании с пластикой митрального клапана и 1 пациенту из группы ЛПА проводилась сочетанная операция на митральном и аортальном клапанах.

Возраст пациентов на момент операции составлял 65 [61; 67,75] лет в группе БА и 62 [58; 66] года в группе ЛПА ( $p=0,050$ ). Мужчины в группе БА составляли 83%, в группе ЛПА — 84% ( $p>0,999$ ). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам (таблица 2.1).

Таблица 2.1. Дооперационная клиническая характеристика пациентов.

<b>Показатели</b>	<b>БА n = 58</b>	<b>ЛПА n = 58</b>	<b>Границы 95%-го ДИ</b>	<b>р- уровень</b>
<b>Возраст, лет МЕД [ИКИ]</b>	65 [61; 67.75]	62 [58; 66]	-2 [-4; 0]	0.050
<b>Пол, мужской, кол-во, % [95% ДИ]</b>	48, 83% [71%; 90%]	49, 84% [73%; 92%]	ОШ: 1.1 [0.4; 3.5]	>0.999
<b>Длительность ФП, мес, МЕД [ИКИ]</b>	48 [12; 120]	36 [13.5; 114]	0 [-24; 12]	0.759
<b>Длительность ИБС, мес, МЕД [ИКИ]</b>	66 [36; 132]	60 [24; 180]	0 [-24; 24]	0.803

<b>ФВ ЛЖ, % МЕД [ИКИ]</b>	55 [48; 61]	58 [47.25; 63.75]	2 [-2; 6]	0.410
<b>короткая ось ЛП, мм МЕД [ИКИ]</b>	4.85 [4.4; 5.27]	4.7 [4.4; 5.4]	0 [-0.3; 0.2]	0.916
<b>длинная ось ЛП, мм МЕД [ИКИ]</b>	6 [5.7; 6.5]	5.9 [5.3; 6.4]	-0.2 [-0.5; 0.1]	0.186
<b>короткая ось ПП, мм МЕД [ИКИ]</b>	4.5 [4.12; 4.9]	4.3 [4.03; 4.8]	-0.1 [-0.4; 0.1]	0.351
<b>длинная ось ПП, мм МЕД [ИКИ]</b>	5.65 [5.2; 6.2]	5.65 [5; 6.18]	-0.1 [-0.4; 0.2]	0.611
<b>Поражение БЦА по данным УЗИ, кол-во, % [95% ДИ]</b>	7, 12% [6%; 24%]	7, 12% [6%; 23%]	ОШ: 1 [0.3; 3.5]	>0.999
<b>Анамнез ОНМК/ ТИА, кол-во, % [95% ДИ]</b>	10, 17% [10%; 29%]	3, 5% [2%; 14%]	ОШ: 0.3 [0; 1.1]	0.074
<b>Сопутствующее заболевание СД</b>	11, 18%	19, 32%	ОШ 2.082 [0.8; 4.8]	0.487
<b>Сопутствующее заболевание ХОБЛ</b>	5, 8%	10, 17%	ОШ 2.208 [0.705; 6.921]	0.208
<b>Сопутствующее заболевание ХБП</b>	0	2, 3%		0.036

*Примечание: бинарные переменные - пол, поражения БЦА и случаи ОНМК/ТИА сравнивались точным двусторонним критерием Фишера, остальные непрерывные показатели сравнивались непарным U-критерием Манна-Уитни.*

*Сокращения: БА - биатриальная абляция, ЛПА -левопредсердная абляция, ДИ - доверительный интервал, ФП - фибрилляция предсердий, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП - хроническая болезнь почек, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ЛП-левое предсердие, ПП - правое предсердие, БЦА - брахиоцефальные артерии, УЗИ -ультразвуковое исследование, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА - транзиторная ишемическая атака, СД -сахарный диабет, ОШ - отношение шансов.*

На основании АНА\АСС руководства по ведению пациентов с ишемической болезнью сердца, были отобраны пациенты с показаниями к хирургическому лечению на коронарных артериях. В период с 2016 года по 2019 год 116 плановым пациентам с ишемической болезнью сердца и документально подтвержденным предсердным нарушением ритма в виде фибрилляции предсердий с длительным эпизодом более 1 года, которым было проведено хирургическое лечение на открытом сердце с конкомитантной абляцией ФП.

- **Первичная конечная точка:** Свобода от фибрилляции предсердий в средне-отдаленном послеоперационном периоде (24 месяца).

За рецидив ФП принимали любой пароксизм предсердной аритмии (ФП, ТП более 30 секунд)

- **Вторичные точки исследования:**

А) Клинический статус (Функциональный класс стенокардии, клиническая симптоматика ФП по EHRA)

Б) Анкетирование пациентов согласно опроснику качества жизни SF-36.

В) Оценка количества имплантаций постоянного электрокардиостимулятора в послеоперационном периоде.

Г) Сердечно-сосудистые события, осложнения: ОНМК, ИМ, тромбоэмболии, кровотечения и летальности.

Критерии включения:

- Показания к выполнению аортокоронарного шунтирования согласно рекомендациям Американского Колледжа кардиологии (АСС) и Американской кардиологической ассоциации (АНА).
- Наличие длительно персистирующей формы ФП, а именно наличие непрерывного эпизода ФП более одного года и дважды подтвержденное нарушение ритма по электрокардиограмме или 12-часовому Холтеровскому мониторингованию в течение последних 12 месяцев.
- Длительность аритмического анамнеза более 12 месяцев.
- Возраст старше 18 лет.
- Согласие пациента на участие в исследовании.

#### Критерии исключения:

- наличие у пациентов единственного эпизода ФП, связанного с острым коронарным синдромом,
- наличие пароксизмальной, персистирующей и постоянной формы ФП,
- непереносимость больными антиаритмических препаратов,
- ранее имплантированный ЭКС,
- левое предсердие более 6,5 см,
- противопоказания к пероральному приему антикоагулянтов, в том числе и к гепарину,
- фракция выброса левого желудочка менее 30% (EF <30%) по данным трансторакальной эхокардиографии,
- активное антиаритмическое лечение антиаритмическими препаратами I и III классов,
- острая форма или обострение хронической соматической патологии,
- экстренное оперативное лечение по жизненным показаниям
- наличие тяжелого заболевания других органов и систем с плохим ближайшим прогнозом (пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет после операции).

## 2.2. Расчет объема выборки

Необходимый размер выборки рассчитывался по первичной точке – свободе от ФП. Исследовалось предположение о меньшем риске у пациентов группы лечения (БА), чем в группе ЛПА, иными словами, проверялась гипотеза о превосходстве (superiority) безопасности в группе БА над группой ЛПА. Для формализации описания расчетов введем следующие обозначения:

- $p_C$  – свобода от ФП в группе ЛПА
- $p_T$  – свобода от ФП в группе лечения БА
- $\delta$  – superiority margin (доказываемая разница в рисках, уровень превосходства)

Таким образом, гипотезы исследования формально можно записать в следующем виде:

- Нулевая гипотеза  $H_0$ :  $p_C - p_T \leq \delta$ , свобода от ФП в группе лечения  $\delta$  больше  $p$  свободы от ФП в группе контроля на величину  $-\delta$
- Альтернативная гипотеза  $H_1$ :  $p_C - p_T > \delta$ , риск ФП в группе лечения меньше риска ФП в группе ЛПА на величину  $\delta$

Для сравнения свободы от ФП будет использоваться лог-ранговый критерий с построением 95% доверительного интервала для рисков и оценки отношения рисков через построение регрессии пропорциональных рисков Кокса, при критическом уровне значимости  $p = 0.05$  и достигаемой мощности критерия - 80%.

Расчет размера выборки проводился по формуле [142]:

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left( \frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B) \right) \left( \frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{p_A - p_B - \delta} \right)^2$$

$$1 - \beta = \Phi(z - z_{1-\alpha/2}) + \Phi(-z - z_{1-\alpha/2}), \quad z = \frac{p_A - p_B - \delta}{\sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A} + \frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}},$$

$\kappa = n_A/n_B$  – отношение между размерами выборок в группах;

$\Phi$  – функция стандартного нормального распределения;

$\alpha$  – величина ошибки первого рода (0.05);

$\beta$  – величина ошибки второго рода (0.20),  $1-\beta$  – мощность критерия;

$\delta$  – величина non-Inferiority margin (погрешности не превосходства);

В Таблице 2.2 приведены разные прогностические сценарии.

Таблица 2.2. Сценарии размера выборки для первичной точки: сравнение ФП в группах ЛПА и БА.

Сценарий	Группы	Предполагаемый риск ФП, рс, % рГ, %	Superiority margin, $\delta$ , %	Размер выборки в одной группе, соотношение групп 1:1
1	ЛПА (контроль)	70%	10%	126
			5%	71
	БА (лечение)	45%	0%	46
2	ЛПА (контроль)	65%	10%	129
			5%	73
	БА (лечение)	40%	0%	47



3	ЛПА (контроль)	60%	3%	60
			2%	55
	БА (лечение)	35%	0%	47

На рисунке 2.1 представлены графики зависимости размера групп для разных уровней превосходства.

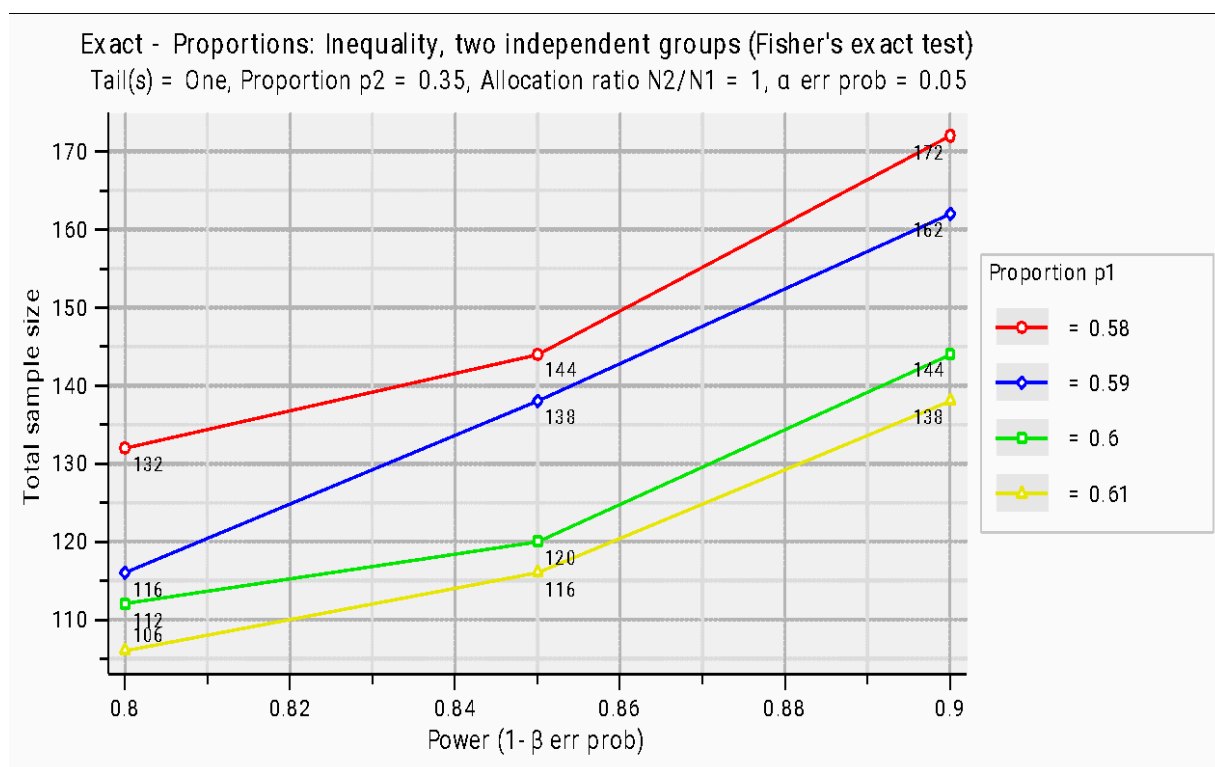


Рисунок 2.1. График<sup>®</sup> зависимости общего размера выборки от  $p_T + \delta$  в группах БА и ЛПА.

( $p_T = 60\%$ ;  $p_C = 35\%$ , соотношение групп 1:1)

Из таблицы 2.2 и рис. 2.1 следует, что для superiority сравнения с учетом 10% запланированных потерь потребуется: минимум по 55 пациентов в каждой группе для минимального уровня превосходства (Superiority margin), 5% критическом уровне значимости и 80% мощности одностороннего точного теста Фишера.

### 2.3. Методы обследований пациентов

Всем пациентам при поступлении проводилось стандартное клиническое обследование, включающее: сбор жалоб, анамнеза, лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма), исследования инструментальной диагностики (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, эхокардиографическое исследование (рутинное- трансторакальное ЭХОКГ, для исключения тромбоза полостей сердца – чреспищеводное/ трансэзофагеальное УЗИ сердца), а также методы оценки ритма сердца (электрокардиография, Холтеровское мониторирование ЭКГ, длительное мониторирование сердечного ритма REVEAL).

#### *Биохимическое исследование*

Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с ИБС проводились необходимые биохимические анализы, включающие в себя липидный спектр, гликемический профиль, определялись специфические маркеры повреждения миокарда – активность МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и высокочувствительный тропонин I. Активность КФК-МВ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60 Prime (Thermofisher Scientific, Финляндия) с использованием реагентов “Analyticon”, Германия. Сывороточную концентрацию тропонина I определяли с использованием коммерческих тест-систем для автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора Architect i2000SR (Abbot, США).

Все биохимические показатели определяли на предоперационном этапе до проведения инвазивных диагностических процедур, и после операции на 1, 3, 7 сутки и при выписке из стационара.

#### *Электрокардиографическое исследование*

До операции всем пациентам выполнялась электрокардиография. Электрокардиографическое исследование проводилось на аппаратах «Cardiovit

АТ-2» (Schiller AG, Швейцария), «PageWriter 200» (Philips Electronics N.V., Нидерланды), «MingoGraph 42B» (Siemens AG, Германия) в 12 отведениях: трех стандартных (Einthoven), трех усиленных униполярных (Goldberger) и шести униполярных грудных отведениях (Wilson). В интерпретации данных электрокардиограммы, проводился анализ сердечного ритма, частоты сердечных сокращений, нарушений атриовентрикулярной проводимости и проводимости по ветвям пучка Гиса и ее ножек, наличие гипертрофий предсердий и желудочков, а также наличие рубцовых изменений миокарда ЛЖ. На протяжении всей операции велась непрерывная запись ЭКГ на экране. В раннем послеоперационном периоде в отделении реанимации, также всем больным осуществлялся непрерывный ЭКГ мониторинг. После перевода из реанимации в отделение «хирургии аорты, коронарных и периферических артерий» регистрация ЭКГ осуществлялась 2 раза в день в ранний послеоперационный период. В дальнейшем ЭКГ регистрировалась 1 раз в 2-3 дня, однако, при ухудшении самочувствия пациентов или при рецидиве тахикардии, экстренно записывалась ЭКГ в любое время.

Проводилась оценка степени выраженности f-волн согласно критериям, предложенным Robert Peter. Волны фибрилляции измерялись в отведении V1 от верхнего края пика до нижнего края углубления и оценивались в миллиметрах. Крупные волны f имели амплитуду 1.0 мм и более и обозначалась как крупноволновая. Амплитуда волны f менее 1.0 мм считалась как мелкая и получила название мелковолновой.

В нашем исследовании большинство пациентов имело крупноволновую форму ФП. Этот показатель не имел статистически достоверных различий между группами (таблица 2.3).

Таблица 2.3. Электрокардиографическая классификация фибрилляция предсердий

Морфология ФП	АКШ + БА (n=58) % (n)	АКШ + ЛПА (n=58) % (n)	Точный двусторонний тест Фишера, p-уровень
-мелковолновая	29,4% (17)	37,9% (22)	

-крупноволновая	70,6% (41)	62,1% (36)	0.432
-----------------	------------	------------	-------

Всем пациентам перед выпиской осуществлялось электрокардиографическое исследование и холтеровское мониторирование ЭКГ.

#### *Холтеровское суточное мониторирование ЭКГ.*

Исследование проводили с использованием комплекса «Кардиотехника» 4000 (Инкарт, Сункт-Петербург), представляющий собой мобильный трехканальный цифровой регистратор ЭКГ, персональный компьютер с программным обеспечением для приема, хранения, обработки полученной информации. Мониторирование ЭКГ проводилось в течение 24 часов. Пациентам были даны рекомендации и выданы дневники для фиксации жалоб, самочувствия, время приема пищи и лекарственных препаратов, время отхождения ко сну и пробуждения, а также любая физическая активность и эмоциональное состояние пациента. При анализе суточного мониторирования ЭКГ оценивались такие показатели как максимальная, минимальная и средняя ЧСС; количество экстрасистол, в том числе одиночных, парных, групповых суправентрикулярных и желудочных; количество наджелудочковой и желудочковой тахикардии; наличие эпизодов мерцательной аритмии, СА и АВ блокады; наличие любых других нарушений ритма сердца. Все параметры оценивались в течение суток: период дня и ночи. Субъективные ощущения больных, записанные в индивидуальных дневниках, сопоставлялись с изменениями в записи электрокардиограммы.

Суточное мониторирование проводилось пациентам и в отдаленном послеоперационном периоде (12 и 24 месяца).

#### *Рентгенография органов грудной клетки*

Рентгенографию грудной клетки проводили в трех стандартных проекциях: фронтальной, 1-ой косой (переднеправой), 2-ой косой (переднелевой) на аппаратах «Precision RXI» GM (USA) и «Абрис» (ЗАО МГП Абрис). По данным рентгенографического исследования оценивали наличие и выраженность венозного застоя и легочной гипертензии в малом круге кровообращения, степень

увеличения различных отделов сердца, рассчитывали кардиоторакальный индекс (КТИ), определяли выраженность кальциноза аорты и клапанов сердца. КТИ определяется отношением поперечника сердца к внутреннему диаметру грудной клетки, проведенному на уровне правого кардиодиафрагмального синуса.

#### *Эхокардиографическое исследование*

Ультразвуковое исследование сердца выполнялось на аппаратах фирмы Philips и General Electric с датчиками сменной частотой сканирования от 2.25 МГц, 3.5 МГц до 5.00 МГц. Помимо трансторакального эхокардиографического исследования, некоторым пациентам проводилась дополнительная чреспищеводная эхокардиография на тех же аппаратах с взрослыми мультиплановыми датчиками с частотой сканирования 5.0, 6.5, 7 МГц и шириной головки датчика 7 и 9 мм.

Обследование проводилось согласно протоколу рекомендаций эхокардиографического исследования Американской ассоциации по эхокардиографии. С целью визуализации полостей сердца, внутрисердечных клапанных и подклапанных структур в двухмерном режиме использовались стандартные позиции ультразвукового датчика.

Ультразвуковое исследование сердца выполнялись высококвалифицированными специалистами отделения функциональной диагностики нашего кардиохирургического центра, опыт работы специалистов составлял более 3-5 лет.

При анализе эхокардиографических данных оценивалось функциональное состояние левого и правого желудочков по следующим показателям: конечно-систолический объем желудочка (КСО) и конечно-диастолический объем желудочка (КДО) (мл); ударный объем = КДО-КСО (мл); фракция выброса =  $((\text{КДО}-\text{КСО})/\text{КДО}) \cdot 100\%$ .

Также проводились измерения размеров левого и правого предсердий (поперечный размер и размер по длинной оси предсердия) из четырехкамерной апикальной позиции в В-режиме. Передне-задний размер левого предсердия измерялся из парастернальной позиции по длинной оси. С целью измерения

трансмитрального и транстрикуспидального диастолических потоков использовалась апикальная четырехкамерная позиция в режиме импульсно-волнового доплера, с оценкой пиков E и A в м/с, VTI пиков E и A (интеграл линейной скорости кровотока). Для исследования кровотока в легочных венах использовалась апикальная четырехкамерная позиция в режиме импульсно-волнового доплера, с установкой контрольного объема в месте впадения правой верхней легочной вены в левое предсердие. Регистрировались систолическая (s), диастолическая (d) и предсердная (a) фазы потока в м/с, а также VTI пиков s и d.

Для исследования кровотока в верхней полой вене использовалась апикальная четырехкамерная позиция в режиме импульсно-волнового доплера, с установкой контрольного объема в месте впадения верхней полой вены в правое предсердие. Оценивались систолическая (s), диастолическая (d) и предсердная (a) фазы потока в м/с, а также VTI пиков s и d.

#### *Оценка качества жизни*

Оценка показателей качества жизни производилась при помощи одного общего болезнь-неспецифического опросника SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Form health survey). Данный опросник был создан для оценки степени функционирования и благополучия в исследовании страхования здоровья (Rand Corporation, Santa Monica, California, USA) и по сей день широко распространен во всем мире для проведения исследований оценки качества жизни. SF-36 обладает высокой валидностью, достаточной чувствительностью для выявления различий в КЖ больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поэтому ряд авторов выделяют SF-36 «золотым стандартом» оценки КЖ [6].

Для динамической оценки качества жизни пациенты самостоятельно заполняли анкету опросника SF-36 до вмешательства и в отдаленном послеоперационном периоде (12 и 24 месяцев после), отвечая на вопросы анкеты по шкале Ликерта. Все вопросы оценивались по шкале баллов от 0 до 100.

Опросник SF-36 включает в себя 36 вопросов, которые подразделяются на 8 категорий качества жизни.

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), куда включались вопросы 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), куда входили 13, 14, 15, 16 вопросы опросника.
3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP), с вопросами 21, 22.
4. Общее состояние здоровья (General Health – GH) – вопросы 1, 33, 34, 35, 36.
5. Жизненная активность (Vitality – VT) - вопросы 23, 27, 29, 31.
6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF) – вопросы 20, 32.
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-emotional – RE) с вопросами 17, 18, 19.
8. Психическое здоровье (Mental Health – MH) – вопросы 24, 25, 26, 28, 30.

Шкалы были сгруппированы по двум основным показателям: физический компонент здоровья (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья) и психологический компонент здоровья (жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье).

Опросы проводились на дооперационном этапе и после операции через 12 и 24 месяцев. Пациенты самостоятельно отвечали на вопросы анкеты по шкале Ликерта на дооперационном этапе. После операции, живущими в Новосибирской области пациентами был осуществлен визит в клинику с самостоятельным заполнением опросника качества жизни. Ряду пациентов опрос был осуществлен дистанционно по телефону.

Все ответы на вопросы оценивали по шкале от 0 до 100 баллов. В результате расчетов получали общий показатель качества жизни и показатели отдельно для каждой из 8 категорий качества жизни, причем более высокий показатель указывает на более высокий уровень качества жизни.

*Аппарат длительного мониторинга электрокардиограммы Reveal XT, Reveal LINQ ICM system*

Аппараты Reveal XT и Reveal LINQ ICM System (Medtronic, США) предназначены для длительного мониторинга ЭКГ. Аппараты представляют собой беспроводное устройство маленьких размеров (до нескольких сантиметров в длину) (рисунки 2.2, 2.3), которое имплантируется под местной анестезией под кожу в 3-4-ом межреберье слева от грудины.



Рисунок 2.2. Имплантируемый аппарат Reveal XT.



Рисунок 2.3. Имплантируемый аппарат Reveal LINQ ICM system.

Оптимальной позицией для аппарата считалось место, где амплитуды R-волны была более 0,4 мВ. Аппарат ведет непрерывную запись на основании разницы R-R интервалов, автоматически фиксирует пароксизмы фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, эпизоды асистолии, сохраняя их в памяти. Также предусмотрена функция регистрации субъективного эпизода аритмии самим пациентом с помощью прилагаемого активатора. Активатор – это устройство с питанием батарей (рисунки 2.4, 2.5).





Рисунок 2.4. Активатор системы подкожного непрерывного мониторинга ЭКГ – Reveal XT.



Рисунок 2.5. Активатор системы подкожного непрерывного мониторинга ЭКГ – Reveal LINQ ICM.

Активатор позволяет пациентам вносить сведения о деятельности сердца в память кардиомонитора в момент появления симптомов аритмии. Пациент подносит активатор к телу в проекции имплантированного датчика. Загорается световой сигнал, свидетельствующий о состоявшейся детекции эпизода аритмии. Аппарат Reveal также может быть использован как для пациентов с подозрением на нарушения ритма, а также в послеоперационном периоде для оценки эффективности проведенного лечения, эффективности медикаментозной антиаритмической терапии, для распознавания симптомных и бессимптомных форм различных видов аритмий, а также в трудных случаях, когда долгосрочный анализ сердечного ритма может помочь в более точной диагностике. В устройстве имеется опция, позволяющая зарегистрировать эпизоды нарушения ритма, время их возникновения, продолжительность, а также возможен их анализ по электронным лентам ЭКГ.

Программирование аппарата REVEAL осуществлялось аритмологом следующим образом: устанавливают головку программатора над местом, где имплантирован аппарат и просят пациента сделать несколько активных движений рукой на стороне имплантации прибора, таким образом создаются «мышечные шумы». На экран выводится запись подкожной во время мышечной пробы, измеряется вольтаж R-волны и вольтаж «мышечного шума», после чего программируют уровень чувствительности в диапазоне от наибольшего вольтажа «мышечного шума» до наименьшего вольтажа R-волны. Программирование позволяет значительно уменьшить «ложные» детекции аппаратом шумов и других помех. Имплантацию аппарата длительного подкожного мониторинга ЭКГ осуществляли сразу по окончании процедуры радиочастотной абляции. Всего имплантация аппарата REVEAL была осуществлена у 116 больных (100%). В течение 3 месяцев после операции всем пациентам назначалась антиаритмическая терапия. Эффективность проведенного оперативного лечения оценивалась с помощью как традиционных методов оценки, таких как запись ЭКГ во время приступа и запись 24-часового ХМ ЭКГ, так и с помощью аппарата длительного мониторинга ЭКГ REVEAL. Согласно международным рекомендациям,

рецидив фибрилляции предсердий оценивался через 3 месяца после операции («слепой период»), за рецидив считали пароксизм любой предсердной тахикардии (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, предсердная тахикардия), продолжающийся более 30 секунд.

## 2.4. Селективная коронарография

Всем больным первым этапом для определения поражения коронарного русла проводилась селективная коронарография на ангиографических установках «Innova 4200» (Дженерал электрик, США) и «Infinix» (Тошиба, Япония). Исследование проводилось под местной анестезией (5,0 мл 1% лидокаина или 20,0 мл 0,5% раствора новокаина). В качестве сосудистого доступа выступали лучевые и/или бедренные артерии. Пункция артерии проводилась по методике, описанной Seldinger. В виде рентгенконтрастного вещества применяли «ультравист» или «визипак». Использовались диагностические катетеры разной модификации, коронарография выполнялась разными эндоваскулярными хирургами, имеющим стаж более 3-х лет. Для оценки коронарных артерий выполнялась селективная коронарография левой и правой коронарных артерий в различных проекциях. Коронарографию левой коронарной артерии делали в 4 стандартных проекциях по методике Gensini: правая косая 15 градусов и 45 градусов, левая косая проекция 60 градусов, левая боковая 90 градусов. При необходимости, для лучшей визуализации проксимальных отделов передней нисходящей артерии и огибающей артерии в некоторых случаях использовались дополнительные проекции: левая передняя косая проекция под 45-75 градусов, каудокраниальная проекция - 30 градусов, левая косая гепатоклюничная.

Для правой коронарной артерии использовались следующие проекции: левая косая проекция, переднезадняя краниальная проекция, правая боковая проекция.

При оценке коронарных артерий определялся тип кровоснабжения в зависимости от отхождения задней межжелудочковой ветви: правый тип

кровообращения при ее отхождении от правой коронарной артерии, левый тип- при отхождении от левой коронарной артерии. Также отмечался сбалансированный тип кровообращения при участии двух коронарных артерий (правой и левой) в формировании ЗМЖВ. В Таблице 2.4. показано поражение коронарного русла у пациентов, подверженных БА и ЛПА.

Таблица 2.4. Поражение коронарного русла у пациентов, подверженных БА и ЛПА.

Поражение КА	БА	ЛПА
3-х сосудистое поражение; чел (%)	46; 79,3%	35; 60,3%
2-х сосудистое поражение; чел (%)	9; 15,5%	11; 18,9%
1-сосудистое поражение; чел (%)	3; 5,1%	12; 20,6%

При анализе коронарографии трехсосудистое поражение коронарного русла выявлено у 81 пациента (69,8%), 2-х сосудистое поражение – у 20 пациентов (17,2%) и поражение одного сосуда имели 15 пациентов (12,9%), Из таблицы видно, что большинство пациентов имело трехсосудистое поражение коронарного русла.

## 2.5. Дизайн исследования

Перспективное рандомизированное одноцентровое открытое клиническое исследование, дизайн которого показан на рисунке 2.6.

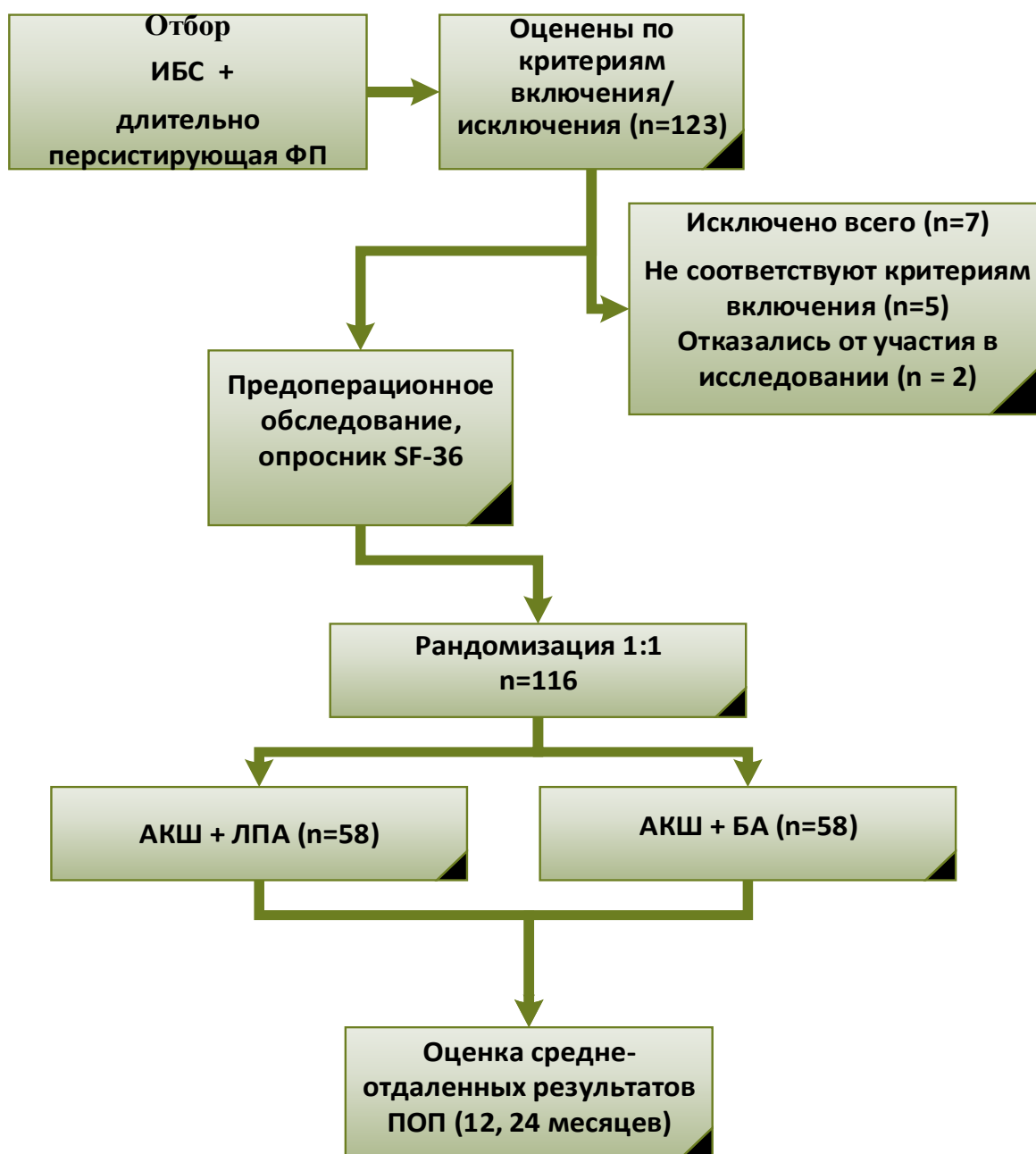


Рисунок 2.6. Дизайн исследования.

Сокращения: ФП – фибрилляция предсердий, ИБС - ишемическая болезнь сердца, АКШ –аортокоронарное шунтирование, БА - биатриальная абляция, ЛПА – левопредсердная абляция, ЭКС - электрокардиостимулятор, ПОП - послеоперационный период.

Методом блочной рандомизации 1:1 групп с размером блока по 4 пациента с помощью пакета randomizeR версии 1.3 в программе RStudio на языке R пациенты

были разделены на 2 группы, в соответствии с выбранной методикой аблации предсердий: по 58 пациентов в каждой группе.

## 2.6. Методы статистической обработки полученных данных

Перед статистической обработкой данных производилась предварительная проверка на полноту и наличие ошибок ввода, выполнялся разведочный анализ данных для выявления аномальных значений, именуемых «выбросами» (англ. термин – «outliers»). Непрерывные показатели испытывались на согласие с законом нормального распределения критерием Шапиро-Уилка, для визуального контроля строились гистограммы и плотности распределений (см. рисунок 2.7 и рисунок 2.8), однородность отклонений показателей в сравниваемых группах БА и ЛПА исследовалась F-тестом Фишера (принимались во внимание результаты только у нормально распределенных показателей), результаты расчетов представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5. Результаты проверки нормальности непрерывных показателей критерием Шапиро-Уилка и гомоскедастичности F-критерием Фишера.

Показатели	БА n = 58	ЛПА n = 58	БА n = 58	ЛПА n = 58	F-тест Фишера равенства дисперсий	
	тест нормальности Шапиро- Уилка, p-уровень	тест нормальности и Шапиро- Уилка, p-уровень	дисперсия [95% ДИ]	дисперсия [95% ДИ]	отношение дисперсий [95% ДИ]	p- уровень
Возраст на момент операции	0.125	0.321	35.2 [25.1; 52.7]	45.4 [32.5; 68.1]	0.8 [0.5; 1.3]	0.337
Длительность ФП мес	<0.001*	<0.001*	6070.2 [4314.5; 9172.4]	3721.5 [2659.8; 5578.4]	1.6 [1; 2.8]	0.069
Длительность ИБС мес	<0.001*	<0.001*	7583.9 [5291.9; 11776.7]	8183.9 [5651.1; 12910]	0.9 [0.5; 1.6]	0.792

<b>время ИК мин</b>	<0.001*	<0.001*	2581.8 [1845.3; 3870.1]	1645.4 [1172.8; 2476.1]	1.6 [0.9; 2.7]	0.094
<b>окклюзия Ao мин</b>	0.005*	0.003*	1318.7 [942.5; 1976.6]	871.3 [621; 1311.2]	1.5 [0.9; 2.6]	0.123
<b>время аблации сек</b>	0.007*	<0.001*	63080.9 [45084.8; 94554.9]	29784.9 [21229.7; 44823.5]	2.1 [1.2; 3.6]	0.006*
<b>РF, до операции</b>	<0.001*	<0.001*	402.4 [287.6; 603.2]	130.8 [93.5; 196.1]	3.1 [1.8; 5.2]	< 0.001*
<b>РP, до операции</b>	<0.001*	<0.001*	466.8 [333.6; 699.7]	694.9 [496.7; 1041.7]	0.7 [0.4; 1.1]	0.136
<b>ВP, до операции</b>	<0.001*	<0.001*	533.9 [381.6; 800.3]	556.5 [397.8; 834.2]	1 [0.6; 1.6]	0.876
<b>ГH, до операции</b>	0.001*	<0.001*	167.9 [120; 251.7]	264.2 [188.8; 396]	0.6 [0.4; 1.1]	0.090
<b>VT, до операции</b>	0.002*	<0.001*	154.5 [110.4; 231.6]	194 [138.7; 290.9]	0.8 [0.5; 1.3]	0.393
<b>SF, до операции</b>	0.007*	0.006*	428.8 [306.5; 642.8]	592.2 [423.2; 887.6]	0.7 [0.4; 1.2]	0.226
<b>RE, до операции</b>	<0.001*	<0.001*	918.1 [656.2; 1376.1]	914.5 [653.6; 1370.7]	1 [0.6; 1.7]	0.988
<b>MH, до операции</b>	<0.001*	<0.001*	205.4 [146.8; 307.8]	266 [190.1; 398.7]	0.8 [0.5; 1.3]	0.332
<b>РF, 12 мес.</b>	<0.001*	0.007*	231.1 [161.3; 358.9]	215.3 [149.7; 336]	1.1 [0.6; 1.9]	0.807
<b>РP, 12 мес.</b>	<0.001*	<0.001*	531.6 [371; 825.5]	369.9 [257.2; 577.3]	1.4 [0.8; 2.5]	0.211
<b>ВP, 12 мес.</b>	<0.001*	<0.001*	143.5 [100.1; 222.8]	123.2 [85.7; 192.3]	1.2 [0.7; 2.1]	0.598
<b>ГH, 12 мес.</b>	0.026*	0.001*	186 [129.8; 288.8]	110.3 [76.7; 172.2]	1.7 [1; 3]	0.073
<b>VT, 12 мес.</b>	0.009*	<0.001*	160.7 [112.1; 249.5]	227.1 [157.9; 354.4]	0.7 [0.4; 1.2]	0.231
<b>SF, 12 мес.</b>	<0.001*	<0.001*	146.4 [102.2; 227.4]	161.3 [112.2; 251.7]	0.9 [0.5; 1.6]	0.737

<b>RE, 12 мес.</b>	<0.001*	<0.001*	553.7 [386.4; 859.9]	555.6 [386.4; 867.1]	1 [0.6; 1.8]	0.990
<b>MH, 12 мес.</b>	0.009*	0.006*	72 [50.2; 111.8]	64.6 [45; 100.9]	1.1 [0.6; 2]	0.710
<b>PF, 24 мес.</b>	<0.001*	<0.001*	162.7 [115.7; 245.9]	316.4 [220.8; 491.4]	0.5 [0.3; 0.9]	0.017*
<b>RP, 24 мес.</b>	<0.001*	<0.001*	456.3 [324.3; 689.5]	414.3 [289.1; 643.3]	1.1 [0.6; 1.9]	0.733
<b>BP, 24 мес.</b>	<0.001*	<0.001*	176 [125.1; 265.9]	116.2 [81.1; 180.4]	1.5 [0.9; 2.6]	0.141
<b>GH, 24 мес.</b>	0.001*	<0.001*	325.9 [231.7; 492.5]	266.4 [185.9; 413.7]	1.2 [0.7; 2.1]	0.475
<b>VT, 24 мес.</b>	0.011*	<0.001*	157.8 [112.1; 238.4]	256.5 [179; 398.3]	0.6 [0.4; 1.1]	0.081
<b>SF, 24 мес.</b>	<0.001*	<0.001*	125.6 [89.3; 189.8]	159.2 [111.1; 247.2]	0.8 [0.5; 1.4]	0.393
<b>RE, 24 мес.</b>	<0.001*	<0.001*	230.9 [164.1; 348.8]	102 [71.2; 158.4]	2.3 [1.3; 3.9]	0.004*
<b>MH, 24 мес.</b>	<0.001*	<0.001*	65.1 [46.3; 98.4]	76.3 [53.2; 118.5]	0.9 [0.5; 1.5]	0.567
<b>короткая ось ЛП, до операции</b>	0.055	0.156	0.4 [0.3; 0.6]	0.5 [0.4; 0.8]	0.8 [0.5; 1.4]	0.405
<b>длинная ось ЛП, до операции</b>	0.168	0.835	0.6 [0.5; 1]	0.7 [0.5; 1]	1 [0.6; 1.6]	0.918
<b>ФВ ЛЖ, до операции</b>	0.495	0.032*	92.2 [65.9; 138.2]	151.4 [108.2; 226.9]	0.6 [0.4; 1]	0.064
<b>КДО ЛЖ, до операции</b>	0.034*	<0.001*	1109.6 [793.1; 1663.3]	2374 [1696.7; 3558.4]	0.5 [0.3; 0.8]	0.005*
<b>КДР ЛЖ, до операции</b>	0.107	0.008	0.3 [0.2; 0.4]	0.4 [0.3; 0.7]	0.7 [0.4; 1.1]	0.125
<b>КСО ЛЖ, до операции</b>	0.001*	<0.001*	599.9 [427.6; 902.9]	1541 [1101.4; 2309.9]	0.4 [0.2; 0.7]	< 0.001*
<b>короткая ось ПП, до операции</b>	0.063	0.088	0.3 [0.2; 0.5]	0.6 [0.4; 0.8]	0.6 [0.3; 0.9]	0.027*
<b>длинная ось ПП, до операции</b>	0.116	0.577	0.6 [0.4; 0.9]	0.8 [0.6; 1.2]	0.8 [0.5; 1.3]	0.398
<b>короткая ось ЛП, 12 мес.</b>	0.484	0.546	0.3 [0.2; 0.5]	0.6 [0.3; 1.1]	0.5 [0.2; 1]	0.065



<b>длинная ось ЛП, 12 мес.</b>	0.262	0.598	0.3 [0.2; 0.6]	0.4 [0.3; 0.9]	0.8 [0.3; 1.8]	0.570
<b>ФВ ЛЖ, 12 мес.</b>	0.089	0.022*	110.8 [69.8; 202.8]	144.7 [87.4; 284.7]	0.8 [0.3; 1.7]	0.498
<b>КДО ЛЖ, 12 мес.</b>	0.555	0.745	1332.6 [819.6; 2539.3]	1754.5 [1038.5; 3583.2]	0.8 [0.3; 1.7]	0.507
<b>КСО ЛЖ, 12 мес.</b>	0.410	0.070	0.3 [0.2; 0.7]	0.2 [0.1; 0.5]	1.5 [0.6; 3.5]	0.340
<b>КДР ЛЖ, 12 мес.</b>	0.011*	0.131	592.3 [364.3; 1128.7]	911.3 [539.4; 1861.1]	0.6 [0.3; 1.5]	0.302
<b>короткая ось ПП, 12 мес.</b>	0.114	0.724	0.3 [0.2; 0.6]	0.4 [0.2; 0.8]	0.8 [0.3; 1.7]	0.506
<b>длинная ось ПП, 12 мес.</b>	0.644	0.188	0.5 [0.3; 0.9]	0.4 [0.2; 0.7]	1.3 [0.5; 2.9]	0.577
<b>короткая ось ЛП, 24 мес.</b>	0.244	0.134	0.2 [0.1; 0.5]	0.6 [0.3; 1.1]	0.4 [0.2; 1]	0.051
<b>длинная ось ЛП, 24 мес.</b>	0.111	0.116	0.3 [0.2; 0.7]	0.5 [0.3; 1]	0.7 [0.3; 1.6]	0.420
<b>ФВ ЛЖ, 24 мес.</b>	0.232	0.074	113.1 [71.2; 206.9]	202 [122; 397.6]	0.6 [0.2; 1.2]	0.144
<b>КСО ЛЖ, 24 мес.</b>	0.543	0.469	1509.6 [920.4; 2921.5]	1557.1 [931.4; 3119.3]	1 [0.4; 2.2]	0.937
<b>КДО ЛЖ, 24 мес.</b>	<0.001*	0.792	75.1 [45.8; 145.4]	0.3 [0.2; 0.6]	232.7 [99.8; 534.2]	< 0.001*
<b>КДР ЛЖ, 24 мес.</b>	0.012*	0.042	565.3 [344.6; 1093.9]	1895.5 [1145; 3729.9]	0.3 [0.1; 0.7]	0.005*
<b>короткая ось ПП, 24 мес.</b>	0.443	0.236	0.4 [0.2; 0.7]	0.4 [0.3; 0.9]	0.9 [0.4; 2]	0.766
<b>длинная ось ПП, 24 мес.</b>	0.086	0.650	0.5 [0.3; 1]	0.6 [0.4; 1.3]	0.9 [0.4; 2]	0.699

Примечание: символом «\*» отмечены ненормальные или негомоскедантические показатели, достигнутый p-уровень которых <0.05.

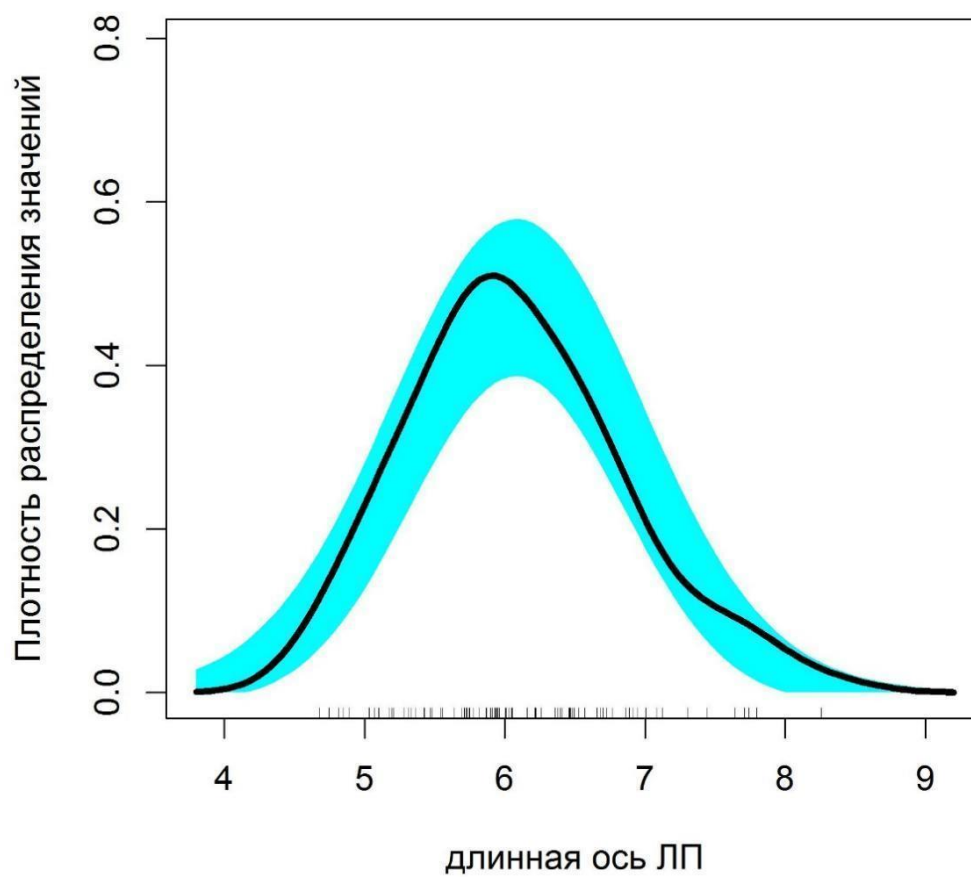


Рисунок 2.7. Диаграмма плотности нормального распределения длинной оси ЛПА до операции в группе БА.

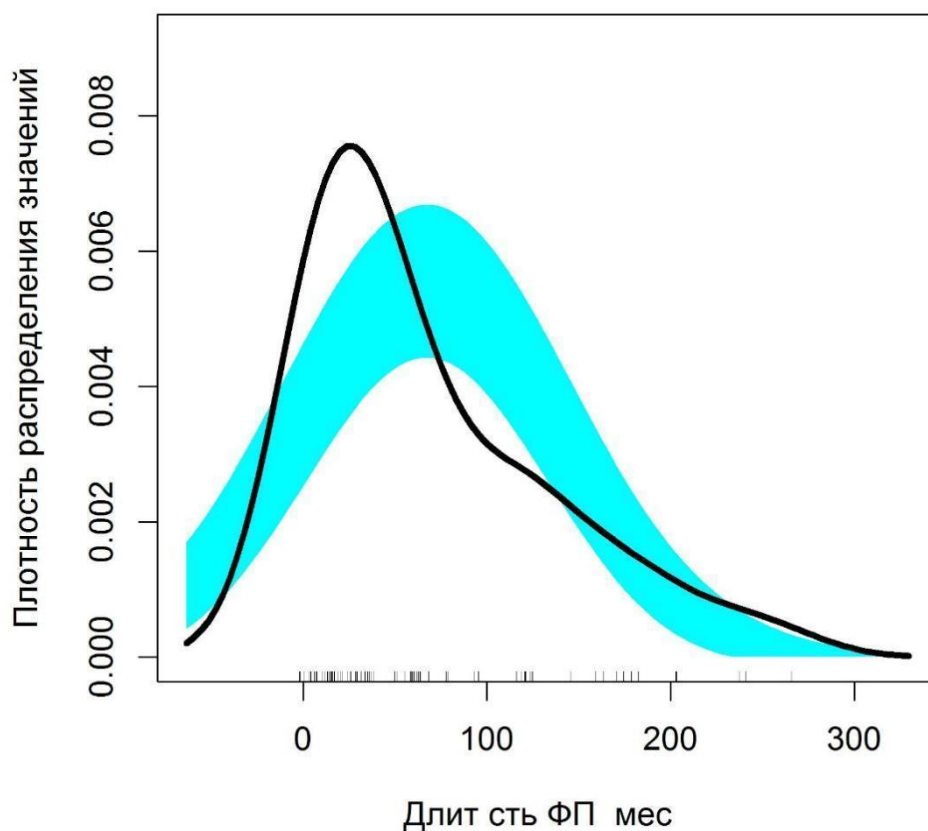


Рисунок 2.8. Диаграмма плотности ненормального распределения длительности ФП в группе ЛПА.

Согласно проверки условиям нормальности и гомоскедантности удовлетворяют 14 (26%) показателей из 54: возраст, короткая ось ЛП до операции, короткая ось ЛП 12 мес., длинная ось ЛП до операции, длинная ось ЛП 12 мес., КДО ЛЖ 12 мес., КСО ЛЖ 12 мес., короткая ось ПП 12 мес., длинная ось ПП 12 мес., длинная ось ЛП 24 мес., ФВ ЛЖ 24 мес., КСО ЛЖ 24 мес., короткая ось ПП 24 мес., длинная ось ПП 24 мес.. Ввиду малого числа показателей, удовлетворяющих условиям применимости параметрического t-критерия сравнения Стьюдента, непрерывные показатели сравнивались непараметрическим ранговым U-критерием Манна-Уитни.

Дескриптивная статистика для непрерывных данных представлена в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль]; бинарные данные описаны в виде - количества элементов (событий, осложнений и т.п.), процент от размера группы [нижняя

граница 95%ДИ; верхняя граница 95%ДИ] по формуле Вильсона; для каждого уровня категориальных данных приводится количество пациентов на уровне (процент от общего количества пациентов в группе).

Для статистической проверки гипотез о равенстве выборочных распределений у непрерывных показателей в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни, сравнение выборочных распределений у непрерывных показателей в разных временных точках внутри группы проводилось парным U-критерием Манна-Уитни, для парного и непарного сравнения производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для межгруппового сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Сравнение бинарных и категориальных показателей в разных временных точках внутри групп проводилось критерием Мак-Немара.

Выявление предикторов летальности и осложнений проводилось построением моделей логистических регрессий. Построением однофакторных моделей выявлялись ассоциации с отдельными показателями. Перед построением многофакторных моделей выявлялись коллинеарные ковариаты путем расчета коэффициентов корреляции Пирсона. Из исходных многофакторных моделей, включающих ковариаты с достигнутым уровнем значимости  $p < 0,300$  в однофакторных моделях для дополнительного контроля методами прямого и обратного шага по информационному критерию Акаике (AIC), строились оптимальные модели многофакторной логистической регрессии. Модели прямого и обратного шага совпали.

Для исследования динамики выживаемости и свободы от осложнений строились графики Каплан-Мейера, вычислялись таблицы выживаемости, статистическое исследование значимых различий в динамике проводилось с помощью лог-ранг теста, оценка отношения риска проводилась путем построения моделей пропорциональных рисков Кокса.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0.05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0.05$ .

Все статистические расчеты проводились в программе RStudio (версия 1.3.959 – © 2009-2020 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версии 4.0.2, URL <https://www.R-project.org/>).

## 2.7. Условия выполнения хирургических операций

На сегодняшний день, нет четких рекомендаций по применению определенного метода хирургического лечения ФП у пациентов с сопутствующей коррекцией кардиальной патологии сердца. Основной целью при решении данной клинической проблемы является обоснование четких показаний и единого подхода хирургического лечения ФП, при котором интраоперационная малая травматичность и инвазивность сочеталась бы с хорошей эффективностью, низкой потребностью в имплантации постоянных ЭКС, высокой выживаемостью, повышенным качеством жизни пациентов, свободой от тромбоэмболических осложнений и возможностью отмены антиаритмических и антикоагулянтных препаратов после операции. В настоящий момент нет единого метода хирургического лечения ФП при сопутствующем заболевании сердца, который бы учитывал все вышеперечисленные параметры.

Для выполнения аблации фибрилляции предсердий во время открытого вмешательства на сердце существует множество систем: Cobra, EPT, Boston Scientific, SanJose C.A., ArtiCure Inc., Cincinnati, Cardioblate Medtronic, Minneapolis, MN и др. Наиболее часто используемой в клинической практике системой аблации, в том числе и в нашей клинике, является система Cardioblate (Medtronic, Minneapolis, MN). Дополнительное орошение электрода обеспечивает охлаждение

окружающих тканей, снижая их сопротивление, приводя к более глубокому трансмуральному повреждению [143].

На сегодняшний день, во время хирургической операции на коронарных артериях, используются следующие виды хирургической абляции ФП:

- 1) Эпикардальная радиочастотная изоляция устьев легочных вен;
- 2) Радиочастотная фрагментация левого предсердия (mini Maze);
- 3) Эпикардальная радиочастотная абляция анатомических зон ганглионарных сплетений левого предсердия.

Все оперативные вмешательства в нашей клинике выполнены по принятой методике. Системную гепаринизацию проводили под контролем активированного времени свертывания (обычно начальная доза гепарина составляла 3 мг/кг массы тела пациента). Все операции выполнялись в условиях нормотермического искусственного кровообращения. Кардиopleгию осуществляли через корень аорты, с использованием раствора Бретшнайдера (Custodiol, Dr. F. Koehler Chemie, Германия). Хирургический доступ к сердцу выполняли через срединную стернотомию, вскрытие перикарда, подключение аппарата искусственного кровообращения по схеме - аорта – правое предсердие при выполнении стандартного лечения аортокоронарного шунтирования, проводили канюляцию аорты, отдельную канюляцию полых вен (верхняя полая вена канюлируется Г-образной канюлей максимально далеко от правого предсердия, не травмируя ушко).

Перед АКШ проводили биатриальную или левопредсердную абляцию предсердий, в зависимости от рандомизации.

Радиочастотная абляция левого предсердия включает в себя изоляцию устьев легочных вен единым коллектором, резекцию ушка левого предсердия, а также создание абляционных линий из отсеченного ушка левого предсердия к левым верхней и нижней легочным венам и к фиброзному кольцу митрального клапана. Процедуру абляции осуществляли в два основных этапа. Особенностью процедуры на первом этапе являлось выполнение ее на параллельном ИК без кардиopleгии. Выполнение данного этапа возможно без пережатия аорты только при

дооперационном исключении тромба в полости ЛП. Следующим этапом выполнялось отсечение ушка левого предсердия, коронарным отсосом эвакуировалась кровь из полости левого предсердия, после этого бранши электрода заводились через осеченное ушко по направлению к верхней и нижней левым легочным венам. Сначала диссектором выделяют правые и левые ЛВ и берут на держалки. При выделении левых ЛВ диатермокоагулятором рассекают связку Маршала, идущую от левой ветви легочной артерии к левой верхнедолевой ЛВ. Подтягивая коллектор ЛВ за держалку, заводят биполярный электрод, после чего держалку удаляют — биполярным электродом аблируют сначала правые ЛВ единым коллектором, затем левые (создают по 2—3 параллельные абляционные линии на каждом коллекторе) до достижения трансмурального эффекта (рисунок 2.9).

При биатриальной абляции - левопредсердные линии абляции наносили в соответствии со схемой «Cox Maze IV», которая включала круговую изоляцию ЛВ, нанесение соединительных линий между участками миокардиальной ткани в основании и нижней части задней стенки обеих ЛВ (box lesion).

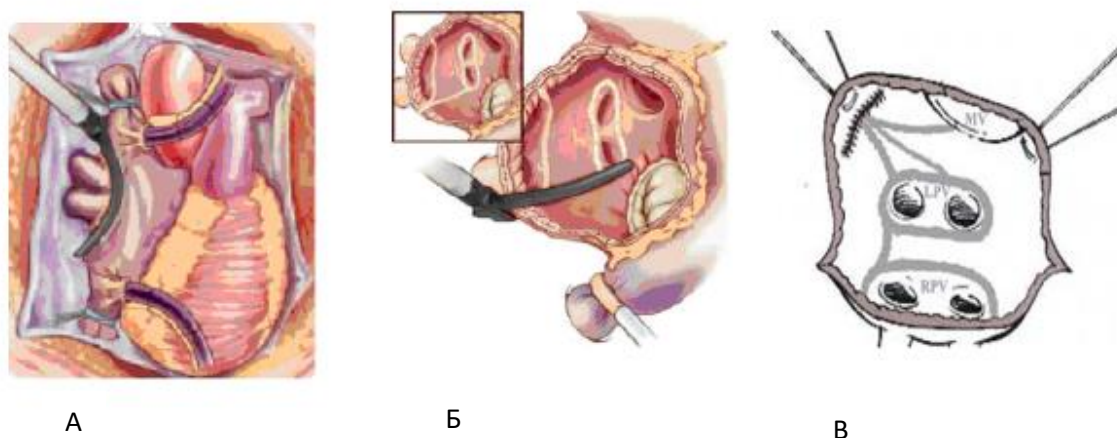


Рисунок 2.9. Схема нанесения абляционных линий при левопредсердной абляции.

Линии изоляции в правом предсердии включали линии верхней и нижней полых вен, линии к фиброзному кольцу трикуспидального клапана на 12 ч условного циферблата и латеральные линии (рисунок 2.10).

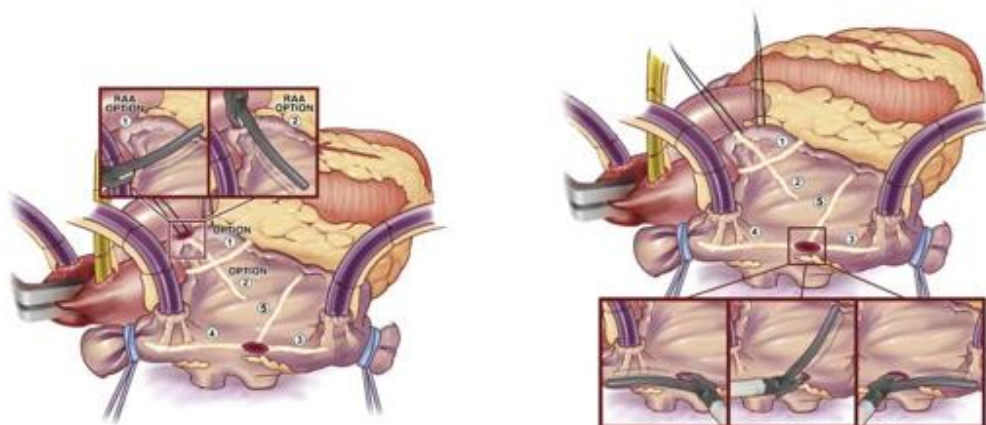


Рисунок 2.10. Схема нанесения абляционных линий при биатриальной абляции.

Абляционные линии наносили с помощью орошаемого биполярного электрода (CardioBlate; Medtronic Inc., Minneapolis, MN, США).

Электрод извлекался, основание отсеченного ушка ушивалось двурядным непрерывным швом нитью Prolene 4/0, игла №25 (Ethicon, INC). Затем выполнялось необходимое вмешательство на сердце.

Выполняли стандартное коронарное шунтирование при нормотермическом ИК. Объем реваскуляризации зависел от исходного поражения коронарного русла. Стандартно использовали левую внутреннюю грудную артерию для шунтирования передней нисходящей артерии, аутовены системы большой подкожной вены для шунтирования бассейнов огибающей и правой коронарной артерий. При выраженной варикозной трансформации подкожных вен нижних конечностей, трофических нарушениях нижних конечностей от забора аутовенозных кондуитов отказывались в пользу лучевой артерии либо правой внутренней грудной артерии. Дистальные коронарные анастомозы выполняли стандартной парашютной техникой.



После подшивания шунтов к коронарным артериям проводили профилактику воздушной эмболии, снимали окклюзию аорты и выполняли проксимальные анастомозы коронарных шунтов с аортой. Далее, при отсутствии кровотечения из магистральных сосудов и полостей сердца проводили деканюляцию и тщательный гемостаз, коагулируя кровоточащие участки на перикарде, мягких тканях средостения и надкостнице грудины. Средостение дренировали двумя силиконовыми трубками, выводя их наружу через контрапертурные кожные разрезы с последующим присоединением активного дренирования. Грудину стягивали отдельными узловыми монолитными или стальными швами, после чего послойно ушивали операционную рану.

## **2.8. Медикаментозное лечение в послеоперационном периоде**

Протокол медикаментозного лечения после сочетанной операции коронарного шунтирования и аблации ФП включал стандартное послеоперационное лечение ИБС, назначение антиаритмических препаратов сразу после экстубации пациентов в палате интенсивной терапии, а также назначение антикоагулянтной терапии. Назначался амиодарон (кордарон) по схеме: болюсное внутривенное введение 300 мг кордарона, затем продолжение инфузии до 1200 мг в течение 24 часов. При отсутствии противопоказаний продолжался прием кордарона по 200 мг каждые 8 часов в течение 14 дней, далее по 200 мг в сутки в течение 5 дней в неделю с двухдневным перерывом. При наличии противопоказаний к амиодарону, назначался соталол (суточная доза соталола 240-320 мг), пропафенон (суточная доза пропафенона 450-600 мг).

Антиаритмические препараты I/III классов отменялись после 3-х месячного восстановительного послеоперационного периода у пациентов со стабильным синусовым ритмом, у части пациентов, по подтвержденным по записям непрерывного суточного мониторирования REVEAL, у другой же части пациентов - по непрерывным записям 24-часового Холтеровского мониторинга. Пациентам со срывом ритма до выписки была проведена электрическая кардиоверсия, с

последующим приемом кордарона в течение 6 месяцев. Все пациенты помимо кордарона, получали терапию бета-блокаторами и ингибиторов АПФ, в качестве первичной профилактики застойной сердечной недостаточности и сопутствующей артериальной гипертензии.

Антикоагулянтная терапия назначалась со вторых суток после операции, при отсутствии угрозы кровотечения – назначался варфарин с титрованием дозы под контролем МНО (целевой уровень МНО =2,0-3,0) в течение 3 месяцев. Вопрос об отмене антикоагулянтной терапии рассматривался не ранее чем через 6 месяцев после операции, во время последующих амбулаторных визитов при условии:

- сохранения синусового ритма в течение последних 4-х месяцев по данным объективного обследования (ХМ ЭКГ или данные, полученные при опросе аппарата длительного мониторинга ЭКГ REVEAL XT);

- при наличии достаточной транспортной функции предсердий (ЭХОКГ: А-волна 10 м/сек);

- при отсутствии других показаний к приему антикоагулянтов (искусственные протезы сердца, ТЭЛА и др.);

- при отсутствии реканализации ушка левого предсердия;

- при отсутствии высокого риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

Преимущество отдавалось новым оральным антикоагулянтам: апиксабану, дабигатрану, ривароксобану. Однако, при наличии противопоказаний к приему НОАК или наличия механических протезов митрального клапана, пациенты принимали варфарин. Пациенты, подверженные имплантации механического протеза, помимо операции АКШ, принимали Варфарин до конца жизни, согласно рекомендациям.

При возникновении брадикардии в послеоперационном периоде проводилась электрокардиостимуляция в режиме AAI, DDD (временные миокардиальные электроды пришивались всем пациентам по окончании основного этапа операции). Временная электрокардиостимуляция по показаниям проводилась до 10 суток, при сохранении брадикардии, решался вопрос о плановой имплантации ЭКС.

## **Глава III. ХИРУРГИЧЕСКАЯ АБЛАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (Результаты)**

### **3.1. Оценка результатов лечения длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий во время операции коронарного шунтирования**

Все пациенты были рандомизированы на две группы согласно методу радиочастотной аблации: группа биатриальной аблации (БА) и группа изолированной левопредсердной аблации (ЛПА). После завершения аблации выполнялась прямая реваскуляризация миокарда.

С целью выявления возникновения рецидивов в послеоперационном периоде, всем пациентам была имплантирована система длительного мониторинга ЭКГ Reveal, на 1-е сутки после операции проводилась ее активация. Количество осложнений ассоциированных с имплантацией устройства REVEAL не наблюдалось. Помимо этого, всем пациентам на 3 сутки послеоперационного периода в отделении интенсивной терапии, записывалась электрокардиограмма (ЭКГ). Рецидив ФП на госпитальном этапе наблюдалось у 15 пациентов (26%) в группе БА, а в группе ЛПА возврат ФП был у 33 (58%) пациентов ( $p = 0,001$ ). У 3 (5,3%) пациентов в группе ЛПА развилось трепетание предсердий (ТП), в первой же группе БА ни у одного пациента не было зафиксировано ТП ( $p = 0,324$ ). В период нахождения в стационаре, всем пациентам с рецидивом ФП была осуществлена попытка медикаментозного восстановления ритма. На момент выписки у 11 (ОШ 20% при 95% ДИ от 12% до 32%) пациентов в группе БА отмечалось нарушение ритма сердца, в группе ЛПА рецидив ФП выявлен у 19 пациентов (ОШ 35% при 95% ДИ от 24% до 49%;  $p=0,089$ ). У 19 пациентов (38%) в группе БА через 24 месяца было отмечено нарушение ритма, в другой группе ЛПА аритмия встречалась чаще – у 34 пациентов (64%)  $p = 0,010$ . В отдаленном

периоде ТП возникло в 1 случае (2%) у пациента в группе БА и в 6 (11,3%) случаях во группе ЛПА ( $p = 0,227$ ). Далее пациенты с ТП были подвергнуты инвазивному электрофизиологическому исследованию (ЭФИ) и катетерной радиочастотной абляции (РЧА) каватрикуспидального перешейка с помощью системы CARTO. Во всех случаях после катетерной абляции был восстановлен синусовый ритм.

Свобода от ФП и ТП через 24 месяца после операции составила 58% [46%; 73%] для пациентов группы БА и 31% [21%; 47%] для пациентов группы ЛПА, с наличием статистически значимой разницы (логранк тест,  $p=0,019$ ) (рисунок 3.1).

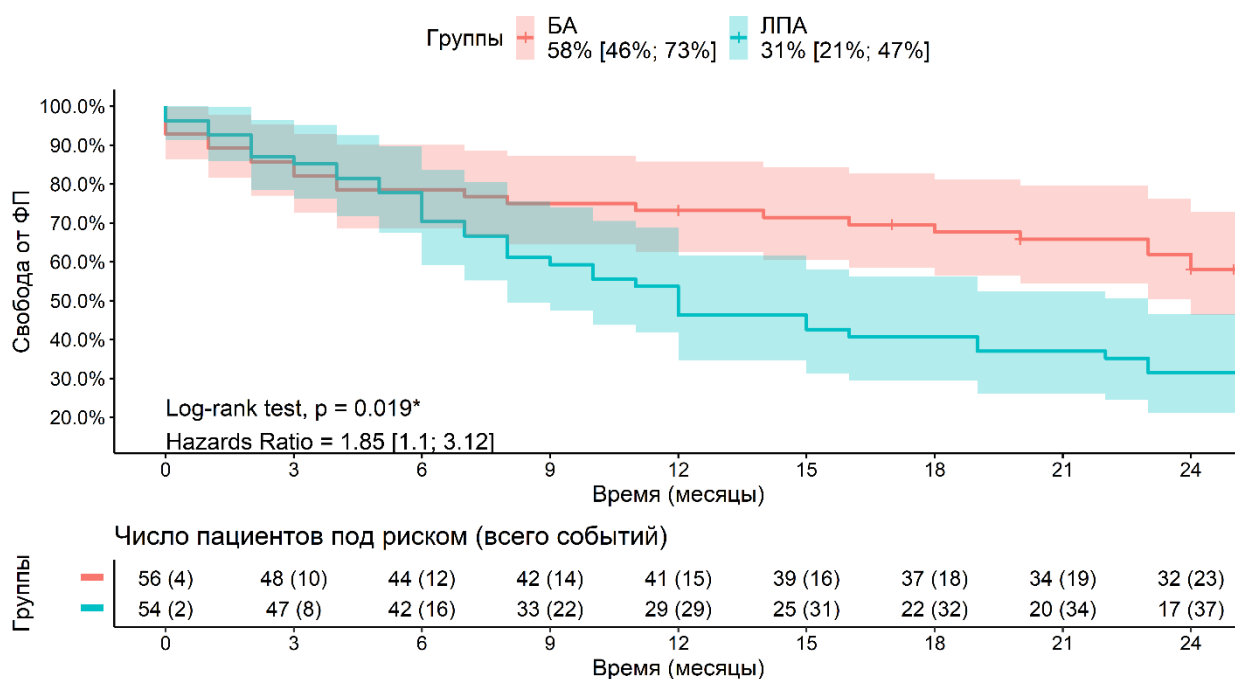


Рисунок 3.1. График Каплан-Майера. Свобода от фибрилляции предсердий через 24 месяца.

Примечание: БА – биатриальная абляция, ЛПА – левопредсердная абляция, ФП – фибрилляция предсердий.

Госпитальная летальность в группе БА составила 3% (2 пациента) и 7% в группе ЛПА (4 пациента) ( $p=0,679$ ). Ни в одном случае летальный исход не был связан с процедурой хирургической абляции предсердий. Причинами смерти в группе БА были: развитие периперационного острого инфаркта миокарда (1 пациент) и острой левожелудочковой сердечной недостаточности с последующим

развитием полиорганной недостаточности (1 пациент). В группе ЛПА у троих пациентов летальность была связана с прогрессированием сердечно-легочной недостаточности.

Время искусственного кровообращения в группе БА составила 100 [83.5; 130] мин, в группе ЛПА 105 [81; 132] мин ( $p=0,909$ ). Время аблации предсердий статистически значимо отличалась в двух группах: в группе БА составила 541 [359.25; 750] секунд и в группе ЛПА 301 [250;404] секунд ( $p < 0,001$ ). Время окклюзии аорты в группе БА составила 68.5 [54.25; 97] минут, а в группе ЛПА составила 70 [53; 92] минут, статистически не выявлено различий между группами ( $p=0,920$ ). При сравнительном анализе осложнения, в раннем послеоперационном периоде в группе ЛПА у 3 пациентов развилось острое нарушение мозгового кровообращения, в другой группе БА признаки цереброваскулярной недостаточности головного мозга отсутствовали, различия между группами не было ( $p=0,244$ ). Учитывая открытый характер операций, мы не стали учитывать развитие плеврита в послеоперационном периоде, ввиду большей частоты встречаемости среди всех пациентов. Однако, учитывали развитие перикардита: в группе БА явления перикардита встречались вдвое больше 7%, по сравнению с другой группой ЛПА 3%, но статистически не различалось в обеих группах ( $p=0,434$ ). Пневмония развилась у двоих пациентов в группе БА в раннем послеоперационном периоде, в группе ЛПА у 3 пациентов, что не различалось ( $p>0,999$ ). Развитие острой сердечной недостаточности составило 22% (13 пациентов) в гр. БА, 12% (7 пациентов) в группе ЛПА ( $p=0,219$ ). Острая почечная недостаточность после операции была у 10% пациентов в группе БА, и в 12% в группе ЛПА, группы не различались ( $p>0,999$ ). Реперфузионный синдром с развитием полиорганной недостаточности был у одного пациента в гр. ЛПА, у 3-х пациентов (5%) в группе БА, и у 4 пациентов (7%) в группе ЛПА отмечался процесс полиорганной недостаточности ( $p>0,999$ ). Развитие периоперационного инфаркта миокарда, подтвержденный 10 кратным увеличением высокочувствительного тропонина I, а также по данным электрокардиограммы и клинической картины, диагностирован у 2 пациентов (3%) в группе БА. Развитие инфаркта миокарда вероятно связано с

увеличением продолжительности искусственного кровообращения (рисунок 3.2, 3.3).

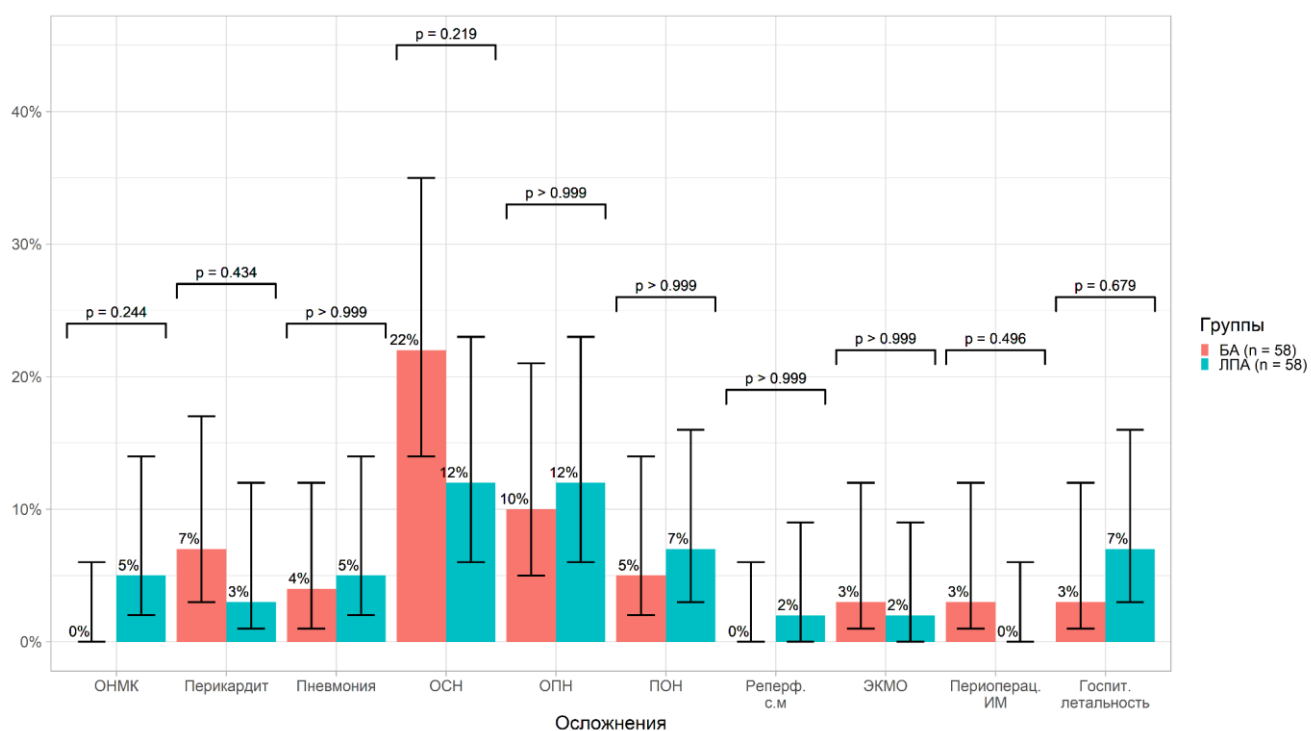


Рисунок 3.2. Характеристика осложнений в послеоперационном периоде в двух группах.

*Примечание:* ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН – острая сердечная недостаточность, ОПН – острая почечная недостаточность, ПОН – полиорганная недостаточность, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, периоперац. ИМ – периоперационный инфаркт миокарда, реперф. с.м – реперфузионный синдром.

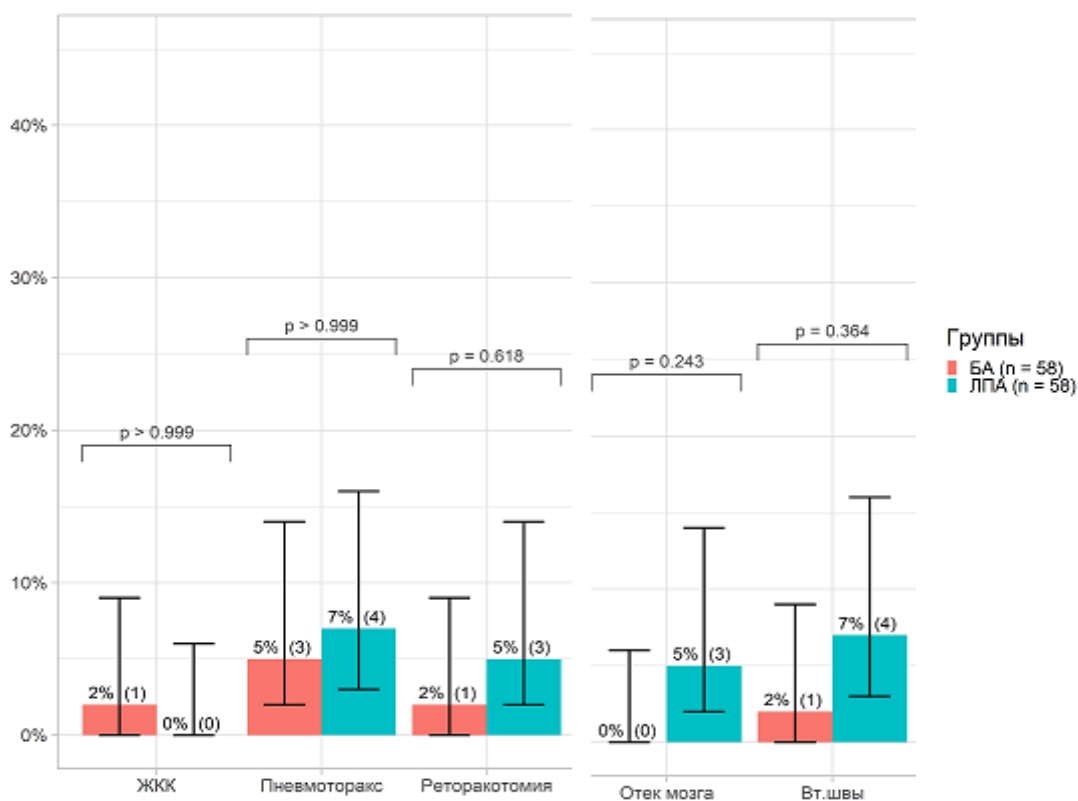


Рисунок 3.3. Характеристика осложнений в послеоперационном периоде в двух группах (продолжение).

*Примечание:* ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, вт.швы – наложение вторичных швов.

С целью выявления предикторов летальности был проведен многофакторный анализ, включавший 19 параметров: возраст, пол, время искусственного кровообращения, время пережатия аорты, короткая и длинная оси левого и правого предсердий, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), длительность ФП, хроническая болезнь почек (ХБП), ФК стенокардии и ХСН (НУНА), длительность ИБС, время аблации, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) в анамнезе, ОНМК в анамнезе, дисциркуляторная энцефалопатия в анамнезе, ожирение. При построении оптимальной многофакторной модели логистической регрессии мультипликативные значимые предикторы госпитальной летальности в группе БА

не выявлены. Однако, при построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены следующие отдельные предикторы летальности в гр. БА: увеличение времени ИК на 1 минуту повышает шансы общей летальности в 1.03 [1.01; 1.07] раз ( $p=0,019$ ); увеличение времени окклюзии аорты на 1 минуту повышает шансы общей летальности в 1.04 [1.01; 1.1] раз ( $p=0,032$ ).

При построении оптимальной многофакторной модели логистической регрессии мультипликативные значимые предикторы летальности в группе БА не выявлены. Путем построения однофакторных моделей логистической регрессии выявлены следующие отдельные предикторы летальности в гр. ЛПА: отсутствие имплантации электрокардиостимулятора в послеоперационном периоде ассоциировано с уменьшением шансов летальности в 0.03 [0; 0.26] раз ( $p=0,004$ ); дисциркуляторная энцефалопатия увеличивает шансы летальности в 35 [3.83; 773.36] раз ( $p=0,004$ ); повышение длительности операции на 1 секунду увеличивает шансы на летальность в 1.01 [1.001; 1.01] раз ( $p=0,023$ ); у пациентов с II Б стадией ХСН по сравнению с пациентами с I и II А стадиями шансы летальности выше в 11 [1.16; 106.76] раз ( $p=0,027$ ); увеличение длительности ИБС на 1 месяц увеличивает шансы летальности в 1.01 [1.0006; 1.02] раз ( $p=0,040$ ).

### **3.2. Оценка качества жизни пациентов после хирургической аблации длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий в сочетании с аортокоронарным шунтированием**

Проведен анализ полученных оценок по шкалам опросника SF-36 на дооперационном этапе и в отдаленном послеоперационном периоде (через 12, 24 месяцев). Анкетирование проводилось как при очной консультации, так и при дистанционном контакте с пациентами по телефону. Участвовали все пациенты независимо от успеха радиочастотной аблации. В анализ динамики результатов на дооперационном этапе в группе БА были включены 58 пациентов, столько же пациентов заполнили опросник и в группе ЛПА. В послеоперационном периоде



были опрошены 56 и 54 пациентов соответственно. Причиной исключения 6 пациентов из анализа были случаи летальных исходов в послеоперационном периоде.

*Физическое функционирование (PF).* Отражает степень, в которой физическое состояние пациента ограничивает выполнение физической нагрузки (ФН) (ходьба, подъем по лестнице, подъем тяжестей). Низкие оценки по шкале PF отражают значительное ограничение либо неспособность пациента осуществлять физическую активность ввиду неблагоприятного состояния его здоровья. Оценки по шкалам SF-36 до операции были значительно ниже, чем после операции (через 12 и 24 мес.) в обеих группах, что свидетельствует о значительном повышении КЖ пациентов после хирургического лечения.

У больных ИБС в сочетании с ФП данный показатель (PF) был резко снижен и составлял 35 [23,5; 40] баллов в группе БА. В отдаленном послеоперационном периоде данный показатель значительно увеличился по сравнению с дооперационным и составил 85 [71, 3; 90] баллов через 12 месяцев и 90 [85; 95] баллов через 24 месяца (таблица. 3.1).

В группе ЛПА дооперационные оценки по шкале PF были также низкими — 25 [20; 30] балла, и значительно улучшились в послеоперационном периоде через 12 и 24 месяца — 75 [70; 90] и 87,5 [70; 90] балла соответственно (таблица 3.1).

*Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP).* Эта шкала оценивает влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие оценки свидетельствуют, что повседневная работа ограничена физическим состоянием пациента. В нашем случае показатель ролевого функционирования у пациентов до операции находился на низком уровне в обеих группах БА и ЛПА — 25 [0; 25] и 25 [0; 50] баллов ( $p=0,427$ ; см. таблица 3.1). На отдаленном этапе данный показатель значительно увеличился при сравнении с дооперационным и составил 75 [75; 100] баллов в группе БА и 75 [75; 100] баллов в группе ЛПА через 12 месяцев ( $p=0,241$ ), а через 24 месяца — 100 [93;100] и 100 [75; 100] баллов соответственно ( $p=0,450$ ).

*Интенсивность боли (BP).* Шкала оценивает влияние боли на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому, а также вне дома. Низкие оценки свидетельствуют, что боль значительно ограничивает активность пациента. До операции оценки по шкале BP находились на низком уровне и статистически значимо не различались в обеих группах — 22 [2,5; 38] и 31 [0; 52] балл ( $p=0,278$ ). На отдаленном этапе данный показатель увеличился до 84 [80; 100] баллов в группе БА и 80 [74; 100] баллов в группе ЛПА через 12 месяцев ( $p=0,050$ ), а через 24 месяцев оценка по шкале BP стала еще выше в обеих группах и составила 100 [84; 100] и 100 [84; 100] баллов соответственно ( $p=0,515$ , таблица 3.1).

*Общее состояние здоровья (GH).* Оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент. Низкие оценки по этой шкале свидетельствуют о плохом объективном состоянии здоровья, оцениваемом пациентом. До операции этот показатель был низким в группах БА и ЛПА и составил 26 [15; 40] и 25 [15; 40] баллов соответственно ( $p=0,866$ ). В отдаленном 24-месячном периоде показатель статистически не значимо увеличился и составил 57 [47; 77] баллов в группе БА и 57 [47; 77] баллов в группе ЛПА ( $p=0,798$ ; таблица 3.1).

*Жизненная активность (VT).* Характеризует ощущение полноты сил и энергии или, наоборот, ощущение себя обессиленным. Низкие оценки отражают утомление пациента и снижение его жизненной активности. До лечения оценки были низкими в обеих группах — 25 [15; 35] баллов в группе БА и 25 [15; 30] баллов в группе ЛПА ( $p=0,898$ ). Через 12 месяцев в группах БА и ЛПА показатель VT статистически значимо увеличился до 60 [60; 70] и 70 [60; 80] баллов, соответственно ( $p=0,065$ ; таблица 3.1).

*Социальное функционирование (SF).* Определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность. Низкие оценки отражают значительное ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния. В группах БА и ЛПА до операции данные оценки были низкими — 37,5 [25; 62,5] и 50 [25; 62,5] баллов, соответственно. В отдаленном периоде после

хирургического лечения показатель достоверно увеличился в обеих группах, составив 87,5 [75; 100] и 100 [84; 100] баллов в группе БА, а в группе ЛПА 75 [75; 100] и 87,5 [75;100] балла через 12 и 24 месяцев соответственно ( $p = 0,126$  и  $p = 0,058$  соответственно; таблица. 3.1).

*Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE).* Этот показатель характеризует оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Низкие оценки по шкале отражают ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния. До лечения эмоциональное состояние пациентов было хуже, этот показатель составлял в группе БА 33 [33; 68] балла, в группе ЛПА — 33 [33; 67] балла ( $p = 0,401$ ). Через 12 месяцев параметр ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, улучшился в обеих группах 100 [66,7; 100] баллов в группе БА и 100 [66,67; 100] баллов в группе ЛПА ( $p = 0,320$ ).

*Психическое здоровье (MN).* Шкала эмоций характеризует настроение, наличие депрессии и тревоги, уровень положительных эмоций. Низкие оценки свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии. У пациентов до хирургического лечения данный показатель составил 40 [32, 52] баллов в группе БА и 36 [28; 44] баллов в группе ЛПА ( $p = 0,113$ ). В отдаленном послеоперационном периоде отмечено достоверное увеличение данного показателя до 76 [68; 80] баллов в группе БА и 76 [69; 80] баллов в группе ЛПА ( $p = 0,884$ ; таблица.3.1).

Таблица 3.1. Динамика показателей SF-36 в группах БА и ЛПА (в баллах)

Группа	До операции, 0 мес.	Через 12 мес. после операции	Через 24 мес. после операции	Внутригрупповое сравнение	
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	ОШ (различие) [95% ДИ]	p
<b>PF</b>					

<b>БА</b>	35 [23.5; 40]	85 [71.3; 90]	90 [85; 95]	0-12: 45 [37.5; 52.5]  0-24: 52.5 [45; 57.5]  12 -24: 10 [2.5; 12.5]	0-12: p < 0,001*  0-24: p < 0,001*  12 -24: p = 0,006*
<b>ЛПА</b>	25 [20; 30]	75 [70; 90]	87.5 [70; 90]	0-12: 50 [45; 55]  0-24: 56 [50; 62.5]  12-24: 7.5 [0; 15]	0-12: p < 0,001*  0-24: p < 0,001*  12-24: p = 0,069
<b>Межгруппное сравнение, p</b>	<0,001*	0,056	0,025*		
<b>RP</b>					
<b>БА</b>	25 [0; 25]	75 [75; 100]	100 [93.8; 100]	0-12: 62.5 [50; 62.5]  0-24: 75 [62.5; 75]  12-24: 25 [25; 25]	0-12: p < 0,001*  0-24: p < 0,001*  12 -24: p < 0,001*
<b>ЛПА</b>	25 [0; 50]	75 [75; 100]	100 [75; 100]	0-12: 62.5 [50; 62.5]  0-24: 62.5 [50; 75]  12-24: 12.5 [0; 25]	0-12: p < 0,001*  0-24: p < 0,001*  12 -24: p = 0,221
<b>Межгруппное</b>	0,427	0,241	0,450		

<b>сравнение, р</b>					
<b>BP</b>					
<b>БА</b>	22 [3; 39]	84 [80; 100]	100 [84; 100]	0-12: 66 [58.5; 74]  0-24: 71.98 [65.5; 79]  12-24: 10 [0; 16]	0-12: p < 0,001*  0-24: p < 0,001*  12-24: p = 0,114
<b>ЛПА</b>	31 [0; 52]	80 [74; 100]	100 [84; 100]	0-12: 59 [48.5; 66.5]  0-24: 66 [60.5; 72]  12-24: 8 [2; 18]	0-12: p < 0,001*  0-24 : p < 0,001*  12-24: p = 0,005*
<b>Межгруппное сравнение, р</b>	0,278	0,050	0,515		
<b>GH</b>					
<b>БА</b>	26 [15; 40]	57 [47.8; 67]	57 [47; 77]	0-12: 31 [25; 37]  0-24: 34.5 [27; 42]  12-24: 2.5 [-5; 10]	0-12: p < 0,001*  0-24: p < 0,001*  12-24: p = 0,529
<b>ЛПА</b>	25 [15; 40]	57 [50; 67]	57 [47; 77]	0-12: 31 [24.5; 37]  0-24: 32 [26; 39.5]  12-24: 0 [-5; 8.5]	0-12: p < 0,001*  0-24: p < 0,001*  12-24: p = 0,826
<b>Межгруппное сравнение, р</b>	0,866	0,989	0,798		

<b>сравнение, р</b>					
<b>VT</b>					
<b>БА</b>	25 [15; 35]	60 [60; 70]	70 [55; 76.3]	0-12: 37.5 [30; 42.5] 0-24: 40 [35; 45] 12-24: 2.5 [-2.5; 10]	0-12: p < 0,001* 0-24: p < 0,001* 12-24: p = 0,196
<b>ЛПА</b>	25 [15; 30]	70 [60; 80]	70 [60; 80]	0-12: 43 [37.5; 47.5] 0-24: 42.5 [36; 50] 12-24: 0 [-7.5; 7.5]	0-12: p < 0,001* 0-24: p < 0,001* 12-24: p = 0,960
<b>Межгруппо вое сравнение, р</b>	0,898	0,065	0,233		
<b>SF</b>					
<b>БА</b>	37,5 [25; 62.5]	87,5 [75; 100]	100 [84.4; 100]	0-12: 44 [38; 56.3] 0-24: 50 [43.8; 56.3] 12-24: 6.3 [0; 18.8]	0-12: p < 0,001* 0-24: p < 0,001* 12-24: p = 0,087
<b>ЛПА</b>	50 [25; 62.5]	75 [75; 100]	87.5 [75; 100]	0-12: 38 [25; 44] 0-24: 44 [31; 50] 12-24: 6.25 [0; 13]	0-12: p < 0,001* 0-24: p < 0,001* 12-24: p = 0,241

<b>Межгрупповое сравнение, р</b>	0,607	0,126	0,058		
<b>RE</b>					
<b>БА</b>	33.3 [33.3; 66.7]	100 [66.7; 100]	100 [100; 100]	0-12: 33 [33.3; 50] 0-24: 67 [50; 67] 12-24: 33 [33; 50]	0-12: p < 0,001* 0-24: p < 0,001* 12-24: p = 0,002*
<b>ЛПА</b>	33 [33; 67]	100 [67; 100]	100 [100; 100]	0-12: 50 [50; 67] 0-24: 67 [50; 67] 12-24: 33 [0; 50]	0-12: p < 0,001* 0-24: p < 0,001* 12-24: p = 0,008*
<b>Межгрупповое сравнение, р</b>	0,401	0,320	0,162		
<b>МН</b>					
<b>БА</b>	40 [32; 52]	68 [68; 76]	76 [68; 80]	0-12: 30 [24; 34] 0-24: 32 [28; 36] 12-24: 4 [0; 8]	0-12: p < 0,001* 0-24: p < 0,001* 12-24: p = 0,107
<b>ЛПА</b>	36 [28; 44]	72 [68; 76]	76 [69; 80]	0-12: 34 [30; 40] 0-24: 38 [32; 42] 12-24: 0 [-4; 4]	0-12: p < 0,001* 0-24: p < 0,001* 12-24: p = 0,892
<b>Межгрупповое сравнение, р</b>	0,113	0,091	0,884		

<b>сравнение, р</b>				
<p><i>Примечание: БА — биатриальная абляция; ЛПА — левопредсердная абляция; ДИ — доверительный интервал, PF — физическое функционирование, RP-ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP — интенсивность боли, GH — общее состояние здоровья, VT — жизненная активность, SF — социальное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH — психическое здоровье, ОС — оценка смещения, ДИ - доверительный интервал. * - статистически значимо различающиеся показатели</i></p> <p><i>Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1-Q3], где Q1- первый квартиль, равный 25-ому процентиллю, Q3- третий квартиль, равный 75-ому процентиллю. Внутригрупповые сравнения в разных временных точках проводились парным U-критерием Манна-Уитни, межгрупповые сравнения проводились непарным U-критерием Манна-Уитни.</i></p>				

Учитывая сочетанный характер патологии (ФП и ИБС), важным аспектом оценки результата операции явилось изучение качества жизни и сравнение показателей на дооперационном периоде и после операции. В нашем исследовании до операции все показатели качества жизни как в группе БА, так и в группе ЛПА были на низком уровне, что отражает тяжесть состояния больных с сопутствующими заболеваниями. После вмешательств на коронарных артериях и абляции предсердий, вне зависимости от тактики абляций (ЛПА или БА) было выявлено статистически значимое повышение всех значений по всем шкалам опросника SF-36 в обеих группах. Однако различия между группами практически не было. Так, через 12 месяцев, была выявлена статистически значимая разница между группами БА и ЛПА в показателе интенсивности боли (BP), ( $p=0,050$ ) (рисунок 3.4).



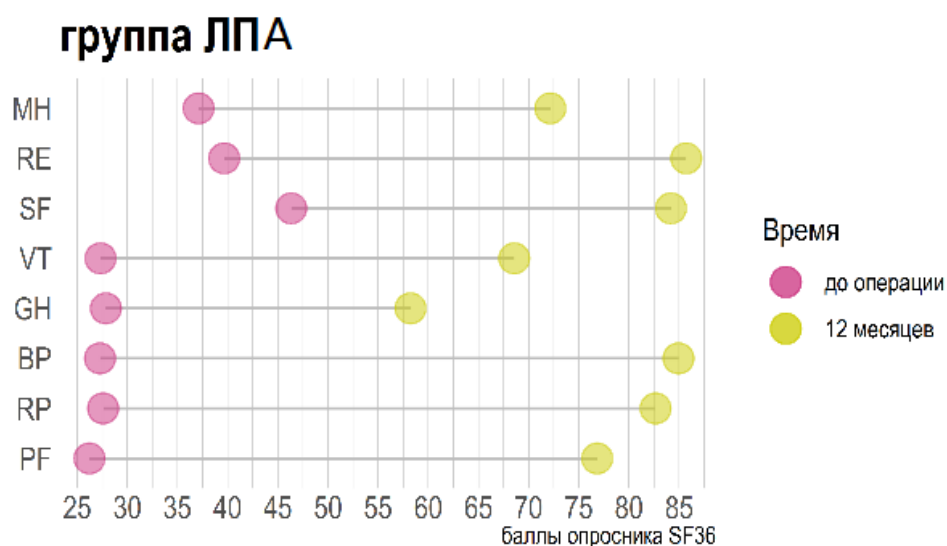
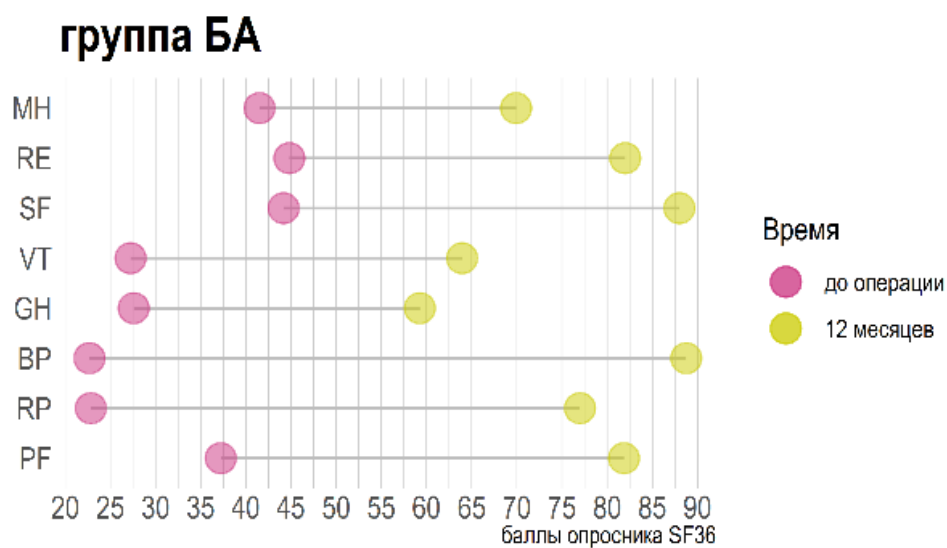


Рисунок 3.4. Показатели SF-36 в группах БА и ЛПА через 12 месяцев.

Через 24 месяца статистически значимая разница между двумя группами была показана в физическом функционировании (PF), ( $p = 0,025$ ) (рисунок 3.5)

Таким образом, у больных с длительно персистирующей формой ФП и ИБС отмечены низкие показатели качества жизни до операции во всех группах по всем показателям. Однако, различия по шкалам опросника между группами практически не было.

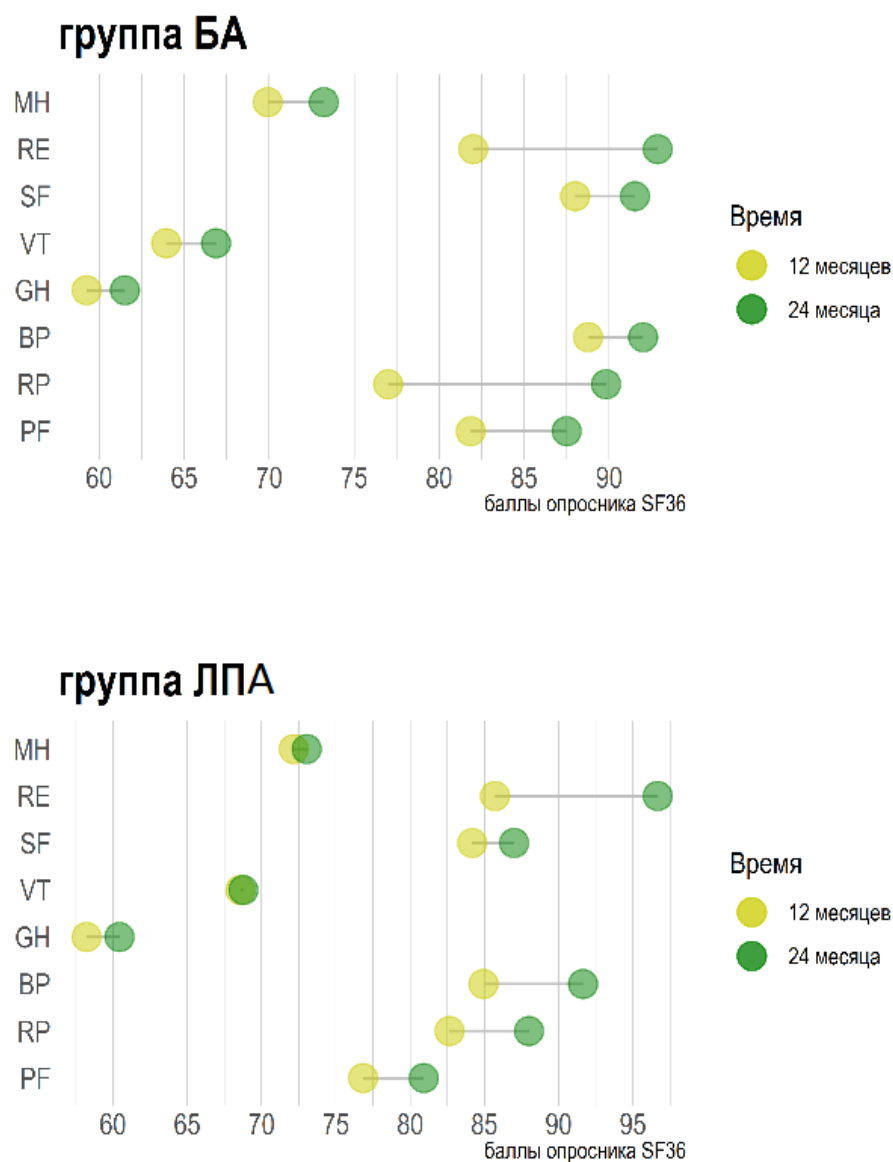


Рисунок 3.5. Показатели SF-36 в группах БА и ЛПА через 24 месяцев.

### 3.3. Характеристика симптомов ФП и стенокардии

Помимо изучения шкал опросника SF-36 нами были рассмотрена динамика выраженности симптомов фибрилляции предсердий по шкале EHRA, а также функциональные классы (ФК) стенокардии, которые могли оказать непосредственное влияние на качество жизни пациентов.

На момент поступления 94,3 % пациентов предъявляли жалобы на учащенное неритмичное сердцебиение, у 92 пациентов (79,3%) были жалобы на одышку при физической нагрузке, 5,7% пациентов не ощущали наличие аритмии, фибрилляция предсердий у данных пациентов была диагностирована при записи электрокардиограммы.

С целью объективной оценки симптоматики фибрилляции предсердий, согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, была использована балльная оценка выраженности симптомов ФП по шкале EHRA (European Heart Rhythm Association).

Шкала EHRA была создана для объективной оценки симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий, позволяет количественно оценивать изменения при эффективном лечении аритмии: восстановлении синусового ритма или эффективном контроле частоты сердечных сокращений. В таблице 3.2 представлена выраженность симптомов фибрилляции предсердий до операции согласно шкале EHRA.

Таблица 3.2. Дооперационная характеристика симптомов по шкале EHRA.

<b>Сравниваемая группа</b>	<b>До операции</b>
<b>БА</b>	1 - 3 (5.7%)
	2a - 9 (17%)
	2b - 16 (30.2%)
	3 - 21 (39.6%)
	4 - 4 (7.5%)
<b>ЛПА</b>	1 - 0 (0%)
	2a - 14 (26.4%)
	2b - 11 (20.8%)
	3 - 24 (45.3%)
	4 - 4 (7.5%)

<b>Межгрупповое сравнение, p</b>	Общее сравнение: 0,304 категория: p, коррекция p 1: 0,243; 0,621 2a: 0,346; 0,621 2b: 0,373; 0,621 3: 0,695; 0,868 4: >0,999; >0,999
----------------------------------	---

В группе БА лишь у 3 пациентов (5,7%) ФП на дооперационном этапе не вызывала никаких симптомов, а в другой группе (ЛПА) таких пациентов не оказалось. Симптомы легкой степени (2a) в группе БА встречались у 9 пациентов (17%), в группе ЛПА – у 14 пациентов (26,4%). У данных пациентов обычная физическая нагрузка не нарушена симптомами, связанными с аритмией. Умеренная симптоматика (2b), при которой симптомы не нарушали ежедневную физическую нагрузку, однако, пациенты ощущали ФП, встречалась у 16 пациентов (30,2%) в группе БА и у 11 пациентов (20,8%) в группе ЛПА. Наибольшее количество пациентов имели тяжелую симптоматику ФП в обеих группах: 21 пациент (39,6%) в группе БА и 24 пациента (45,3%) в группе ЛПА, у них обычная физическая нагрузка была снижена вследствие симптомов, связанных с ФП. Следует отметить, что до операции в обеих группах имелись пациенты с инвалидизирующей стадией симптомов по шкале EHRA - в каждой группе по 4 пациента (7,5%).

Таблица 3.3. Выраженность симптомов фибрилляции предсердий согласно шкале EHRA.

Сравниваемая группа	До операции	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Значение p
<b>БА</b>	1 - 3 (5.7%)	1 - 37 (74%)	1 - 31 (62%)	0м-12м: < 0.001*
	2a - 9 (17%)	2a - 4 (8%)	2a - 3 (6%)	
	2b - 16 (30.2%)	2b - 7 (14%)	2b - 12 (24%)	0м-24м: < 0.001*
	3 - 21	3 - 2 (4%)	3 - 4 (8%)	12м -24м: < 0.001*
		4 - 0 (0%)	4 - 0 (0%)	

	(39.6%) 4 - 4 (7.5%)			
<b>ЛПА</b>	1 - 0 (0%) 2a - 14 (26.4%) 2b - 11 (20.8%) 3 - 24 (45.3%) 4 - 4 (7.5%)	1 - 20 (38.5%) 2a - 9 (17.3%) 2b - 15 (28.8%) 3 - 8 (15.4%) 4 - 0 (0%)	1 - 18 (34.6%) 2a - 6 (11.5%) 2b - 13 (25%) 3 - 14 (26.9%) 4 - 1 (1.9%)	0м-12м: < 0.001* 0м-24м: < 0.001* 12м -24м: < 0.001*
<b>Межгрупповое сравнение, р</b>	Общее сравнение: 0.304 категория: р, коррекция р 1: 0.243, 0.621 2a: 0.346, 0.621 2b: 0.373, 0.621 3: 0.695, 0.868 4: >0.999, >0.999	Общее сравнение: 0.004* категория: р, коррекция р 1: <0.001*, 0.001* 2a: 0.236, 0.236 2b: 0.092, 0.124 3: 0.093, 0.124	Общее сравнение: 0.014* категория: р, коррекция р 1: 0.010*, 0.045* 2a: 0.488, 0.814 2b: >0.999, >0.999 3: 0.018*, 0.045* 4: >0.999, >0.999	
<p><b>Примечание:</b> БА — биатриальная абляция; ЛПА — левопредсердная абляция; EHRA - European Heart Rhythm Association, * - статистически значимые отличающиеся показатели.</p> <p>Данные представлены в виде класса симптомов EHRA, количества пациентов и абсолютного числа (%). Внутригрупповые сравнения в разных временных точках проводились критерием Мак-Немара, межгрупповые сравнения проводились t очным двусторонним критерием Фишера.</p>				

На графиках ниже отражены графическое распределение выраженности симптомов ФП на 12 и 24 месяцев в зависимости от наличия или отсутствия приема антиаритмической терапии (рис. 3.6, рис.3.7, рис. 3.8, рис.3.9).

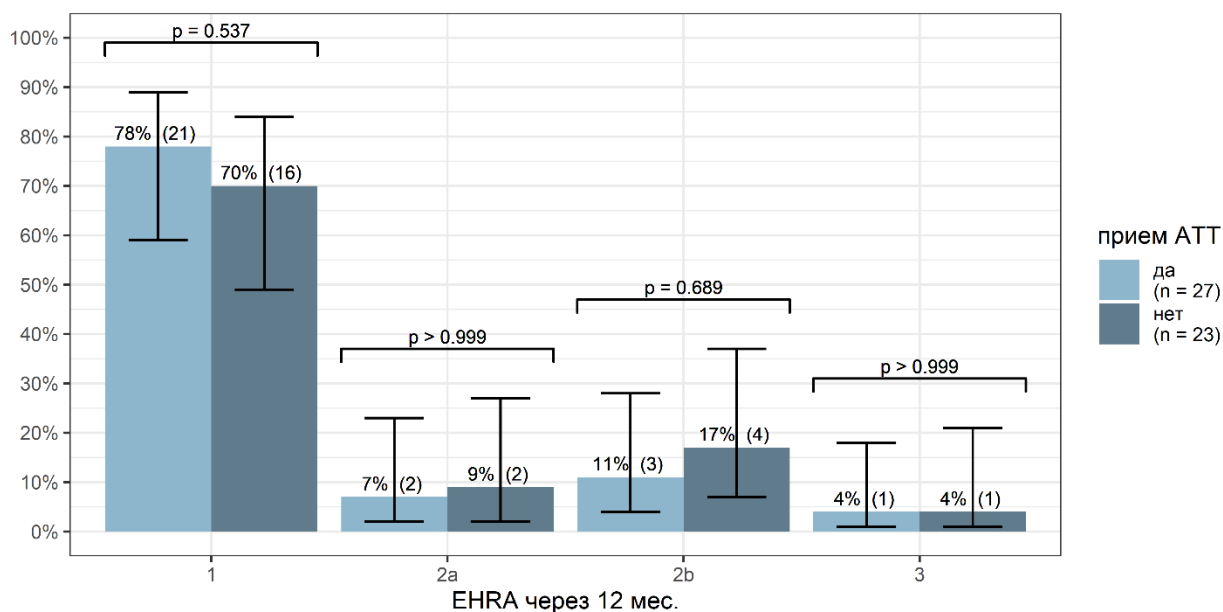


Рисунок 3.6. Распределение выраженности симптомов EHRA в зависимости от наличия или отсутствия приема ААТ в группе БА через 12 месяцев.

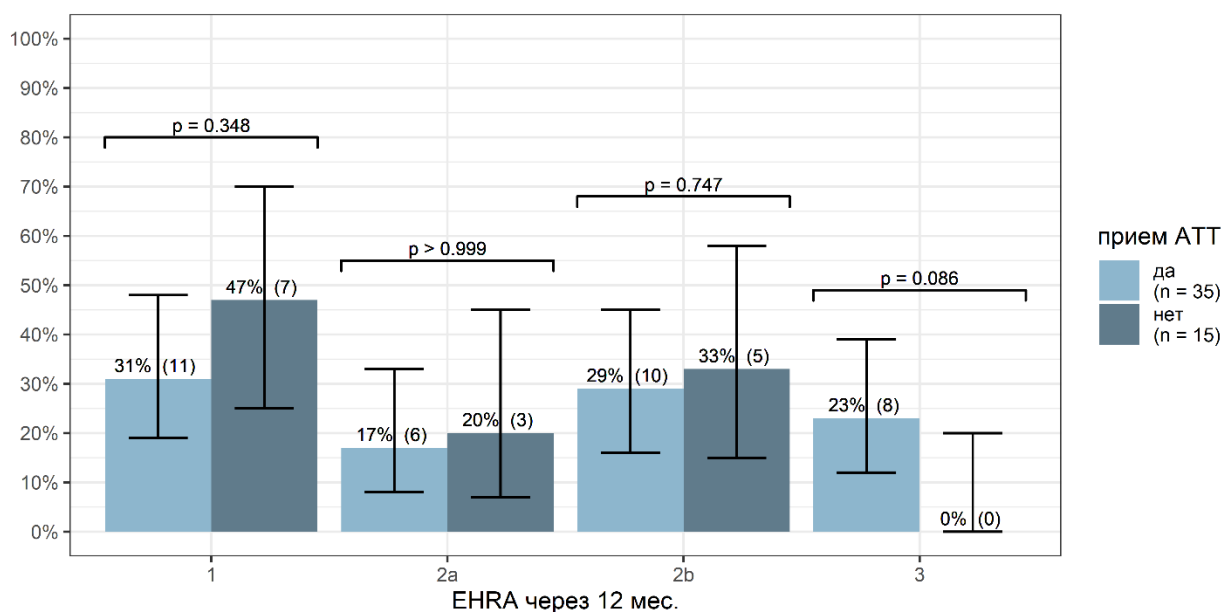


Рисунок 3.7. Распределение выраженности симптомов EHRA в зависимости от приема антиаритмической терапии в группе ЛПА через 12 месяцев.

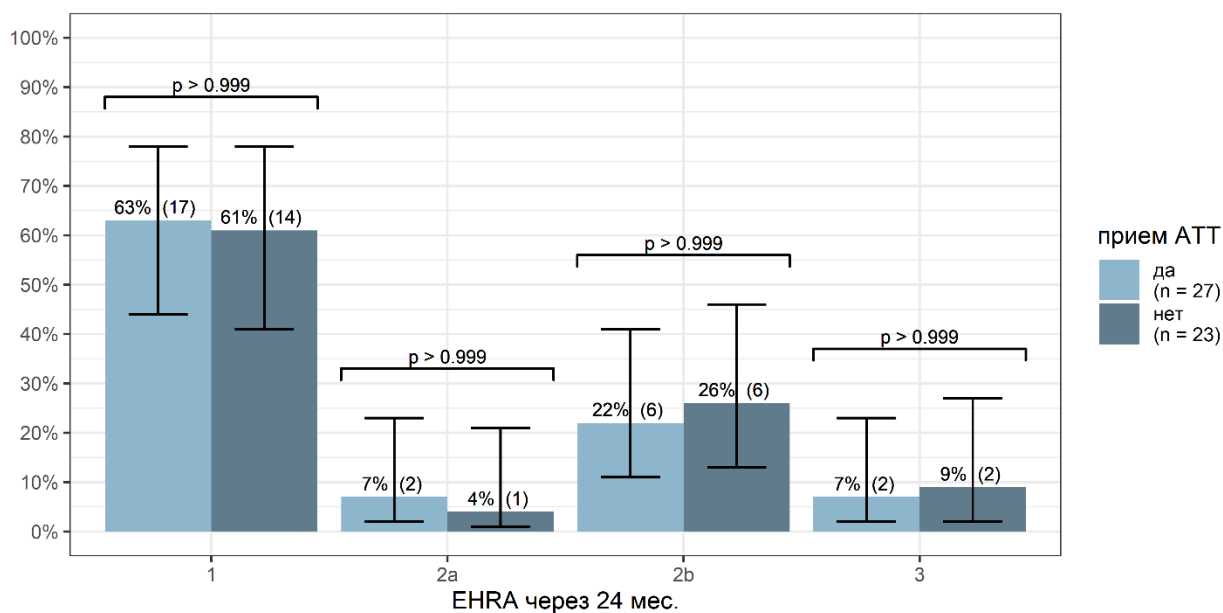


Рисунок 3.8. Выраженность симптомов по шкале EHRA в зависимости от приема АТТ в группе БА через 24 месяца.

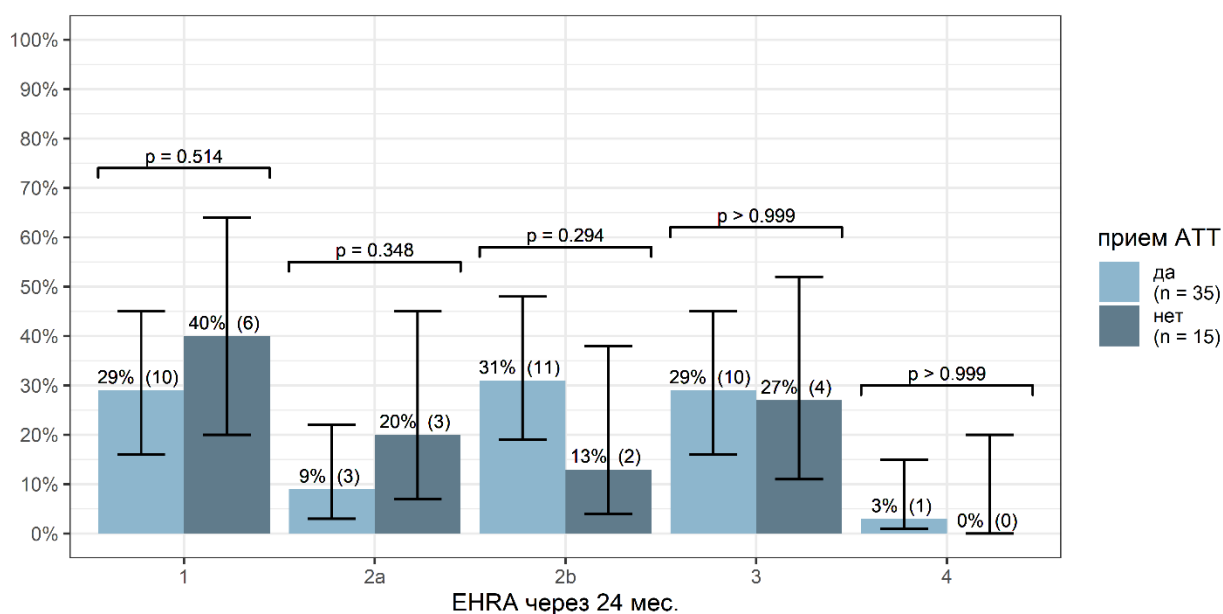


Рисунок 3.9. Выраженность симптомов EHRA в зависимости от приема антиаритмической терапии в группе ЛПА через 24 месяцев.

Было проанализировано сравнение показателей функциональных классов стенокардии до и после операции, что также могло повлиять на КЖ пациентов (таблица 3.3). Функциональный класс стенокардии оценивался традиционно на основании классификации Канадского кардиологического общества:

ФК I – за груди́нные давящие боли появляются лишь при интенсивных физических нагрузках. ФК II – стенокардия возникает при ускорении темпа ходьбы, при ходьбе на расстояние более 500 метров, при подъеме на гору, по лестнице (более 1-2 лестничных пролетов), после обильного употребления еды, при сильных эмоциональных стрессах. ФК III – приступы резко ограничивают физическую активность, возникают при незначительных нагрузках – ходьбе в среднем темпе на расстояние менее 500 метров, при подъеме на 1 лестничный пролет. ФК IV – появление приступов за груди́нных давящих болей при минимальных физических нагрузках, а также в покое.

Таблица 3.3. Характеристика распределений функционального класса стенокардии в двух группах.

Группа	Функциональный класс - n (%)
<b>БА</b>	0 - 0 (0%) 1 - 0 (0%) 2 - 19 (32.8%) 3 - 37 (63.8%) 4 - 2 (3.4%)
<b>ЛПА</b>	0 - 0 (0%) 1 - 1 (1.9%) 2 - 11 (20.4%) 3 - 38 (70.4%) 4 - 4 (7.4%)
<b>Межгрупповое сравнение, p</b>	Общее сравнение: 0,278 категория: p, коррекция p 1: 0,482; 0,548



	2: 0,200; 0,548
	3: 0,548; 0,548
	4: 0,426; 0,548

В группе БА на дооперационном этапе наибольшее количество пациентов имели ФК III стенокардии (63,8%), что говорит о значительном ограничении физической активности. 32,8% пациентов в группе БА имели II ФК и 3,4% относились к IV ФК. Следует отметить, что в группе БА до операции не было пациентов с I ФК и хирургическое лечение на коронарных артериях было полностью обоснованным.

В группе ЛПА на дооперационном этапе наибольшую когорту пациентов составлял III ФК (70,4%). У 11 пациентов (20,4%) стенокардия была на уровне II ФК, у 4 пациентов (7,4%) с IV ФК. Лишь 1 пациент (1,9%) имел I ФК в группе ЛПА, однако, у него было многососудистое значимое сужение коронарных артерий и доказанная ишемия миокарда, требующая коронарного вмешательства.

В сравнительном анализе между двумя группами (БА и ЛПА) не было статистически значимых различий по функциональным классам стенокардии ( $p=0,278$ ) на дооперационном этапе.

Отмечалось статистически значимое различие между двумя группами через 12 и 24 месяцев ( $p < 0,001$ ), (таблица 3.3). Так, в группе БА через 12 месяцев 74% пациентов не ощущали аритмию, и лишь 38,5% пациентов в группе ЛПА относились к классу I шкалы EHRA ( $p=0,001$ ). Через два года в группе БА 62% (31% пациент) не ощущали аритмию и относились к I классу по шкале EHRA. В группе ЛПА через 24 месяца количество бессимптомных пациентов был вдвое меньше 34,6% (18 пациентов), и статистически значимо различался с группой БА ( $p=0,014$ ). У одного пациента (1,9%) в группе ЛПА через 24 месяца после хирургического лечения, возникло синкопе на активную физическую нагрузку, потребовавшее

дальнейшего наблюдения и лечения у кардиолога. В группе БА через 24 месяца 4 класса симптоматики по ЕНРА не соответствовал ни один пациент.

При изучении изменения функциональных классов стенокардии (таблица 3.4), было показано что через 1 год после сочетанного хирургического лечения, у 19 пациентов (38%) полностью исчезла клиническая картина стенокардии ( $p < 0,001$ ). После хирургического лечения через 12 месяцев ни в одной группе пациенты не предъявляли жалобы на возможность выполнения физической нагрузки в обычной повседневной деятельности. Через 2 года после операции АКШ и БА аблации предсердий у 6% пациентов возобновились загрудинные давящие боли на уровне III ФК, что потребовало дальнейшего обследования и лечения. Через 12 и 24 месяца ни у одного пациента не было тяжелой стенокардии IV ФК ( $p < 0,001$ ).

Через 1 год после хирургического лечения ИБС практически половина пациентов (42,3%) вовсе не жаловалась на боли стенокардического характера, а другая половина пациентов имела I ФК (50%). Через два года возрастает динамика заболеваемости: 23,1% - II ФК, 5,8% - III ФК. К концу второго года у 38,5% (20 пациентов) в группе ЛПА отсутствовали жалобы загрудинных давящих болей ( $p < 0,001$ ). Между группами ЛПА и БА через 24 месяца не было получено статистически значимых различий по классам стенокардии ( $p=0,723$ ).

Таблица 3.4. Динамика функциональных классов стенокардии до и после операции.

Группа	До операции, 0 мес. класс - n (%)	Через 12 мес. после операции класс - n (%)	Через 24 мес. после операции класс - n (%)	Внутригрупповое сравнение p
<b>Стенокардия, классы</b>				
<b>БА</b>	0 - 0 (0%)	0 - 19 (38%)	0 - 14 (28%)	0м-12м: < 0,001*
	1 - 0 (0%)	1 - 28 (56%)	1 - 19 (38%)	
	2 - 19 (32.8%)	2 - 3 (6%)	2 - 14 (28%)	0м-24м: < 0,001*
	3 - 37		3 - 3 (6%)	

	(63.8%) 4 - 2 (3.4%)			12м -24м: <0,001*
<b>ЛПА</b>	0 - 0 (0%) 1 - 1 (1.9%) 2 - 11 (20.4%) 3 - 38 (70.4%) 4 - 4 (7.4%)	0 - 22 (42.3%) 1 - 26 (50%) 2 - 4 (7.7%)	0 - 20 (38.5%) 1 - 17 (32.7%) 2 - 12 (23.1%) 3 - 3 (5.8%)	0м-12м: < 0,001* 0м-24м: < 0,001* 12м -24м: <0,001*
<b>Межгруппо вое сравнение, р</b>	Общее сравнение: 0,278 категория: р, коррекция р 1: 0,482; 0,548 2: 0,200; 0,548 3: 0,548; 0,548 4: 0,426; 0,548	Общее сравнение: 0,824 категория: р, коррекция р 0: 0,690; >0,999 1: 0,559; >0,999 2: >0,999; >0,999	Общее сравнение: 0,723 категория: р, коррекция р 0: 0,298; 0,906 1: 0,679; 0,906 2: 0,652; 0,906 3: >0,999; >0,999	

### 3.4 Характеристика имплантаций электрокардиостимулятора в послеоперационном периоде

У 2 пациентов (1 в группе БА и 1 в группе ЛПА) с имплантированными эпикардальными электродами для временной стимуляции предсердий по причине развития ритма АВ-соединения, к моменту выписки из стационара произошло восстановление синусового ритма.

Всего за период наблюдения в обеих группах пациентам были имплантированы 9 ЭКС: 6 в группе БА и 3 в группе ЛПА (Отношение шансов 0,5; 95% ДИ 0,1—2,4;  $p=0,490$ ) (таблица 3.5). В раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) чаще были имплантированы ЭКС в группе БА — 5 против 2 в группе ЛПА (Отношение шансов 0,4; 95% ДИ 0—2,5;  $p=0,438$ ). Лишь по одному (2%) пациенту в каждой группе потребовалась имплантация ЭКС в отдаленном послеоперационном периоде (после 30 дней).

Таблица 3.5. Сравнение показателей ЭКС между группами БА и ЛПА

Показатель	Группа БА. n=58. n (%)	Группа ЛПА. n=58. n (%)	Точный двусторонний критерий Фишера	
			ОШ (95% ДИ)	p
Ранний ЭКС	5 (9)	2 (3)	0,4 (0—2,5)	0,438
Поздний ЭКС	1 (2)	1 (2)	1 (0—79,8)	>0,999
ЭКС	6 (10)	3 (5)	0,5 (0,1—2,4)	0,490
Дисфункция СУ	1 (2)	3 (5)	3,1 (0,2—165,9)	0,618
АВ-блокада	5 (9)	0	0 (0—0,78)	0,047

АВ-узловой ритм	1 (2)	2 (3)	2 (0,1—122,1)	>0,999
Примечание: ЭКС — электрокардиостимулятор; БА — биатриальная абляция; ЛПА — левопредсердная абляция; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СУ — синусовый узел; АВ — атриовентрикулярный.				

Причинами имплантации ЭКС в группе БА в нашем исследовании являлись развитие полной АВ-блокады в 9% случаев (95% ДИ 4—19%), связанные с сопутствующей хирургической операцией на клапанах. В 2% случаев в группе БА отмечалось развитие дисфункции синусного узла и АВ-узлового ритма (95% ДИ 0—9%). По сравнению с этой группой в группе ЛПА было выявлено статистически значимое различие по частоте развития АВ-блокады (0;  $p=0,047$ ). Основной причиной имплантации ЭКС в группе ЛПА было развитие дисфункции синусного узла — у 3 (5%) пациентов (95% ДИ 2—14%).

## Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе исследована проблема хирургического лечения наиболее распространенных сердечно-сосудистых нозологий – ишемической болезни сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий. Согласно большому количеству исследований, при изолированном варианте пароксизмальной и персистирующей форм ФП следует рассмотреть вопрос об одномоментном восстановлении синусового ритма во время открытой хирургической операции на сердце (среди которых замена клапанов, аортокоронарное шунтирование). Существует две основные стратегии: стратегия контроля частоты сердечных сокращений и стратегия контроля ритма, характерных для более коротких форм ФП. Однако, до сих пор неясен вопрос о необходимости восстановления синусового ритма при продолжительных вариантах ФП, в нашем случае- при длительно персистирующей форме ФП.

В нашем исследовании мы показали, что при биатриальной аблации, свобода от ФП значительно выше, чем при левопредсердной аблации длительно персистирующего варианта ФП при сочетанном хирургическом лечении ИБС. В ретроспективном сравнительном анализе [144] хирургического лечения длительно персистирующей формы ФП, при сочетанной кардиохирургической операции, где сравнивали два метода лечения – открытую операцию биатриальной аблации и процедуры изоляции легочных вен совместно с операцией аортокоронарного шунтирования или заменой митрального клапана, показана высокая эффективность и более длительное сохранение синусового ритма после биатриальной аблации, что сопоставимо с результатами нашего исследования. По данным литературы [145, 146], хирургическая аблация связана с высоким риском потребности в постоянном электрокардиостимуляторе после операции. В исследовании [144, 128, 100] сравнивали риск имплантации кардиостимулятора между пациентами с биатриальной аблацией и группе, подверженной изоляции легочных вен и было показано, что более высокая доля имплантации постоянного кардиостимулятора

наблюдалась в биатриальной группе. В сравнении с нашим исследованием, не было получено статистически значимого различия по имплантации постоянного пейсмейкера в группах аблаций. Следует отметить, что наличие кардиостимулятора влечет за собой риск развития эндокардита, регургитации трехстворчатого клапана и правожелудочковую сердечную недостаточность, что требует правильного отбора пациентов для выбора хирургической техники аблации, во избежание развития послеоперационных осложнений. В нашем исследовании, ввиду малого количества имплантаций кардиостимуляторов пациентам, послеоперационных осложнений также было мало.

Согласно данным двух других мета-анализов [101, 122], в которых сравнивались БА, ЛПА и хирургическая аблация при ФП, имеет противоречивые выводы. Более подробный мета-анализ, выпущенный авторами позднее [114], включал в себя три рандомизированных клинических исследований и 18 ретроспективных исследований, которые в совокупности включали 3609 пациентов для сравнения эффективности и безопасности БА и ЛПА. Между группами БА и ЛПА согласно данному мета-анализу, не было существенной разницы в частоте восстановления синусового ритма, но в группе БА вероятность сохранения синусового ритма была выше через 6 месяцев. Согласно данным [114] группы БА и ЛПА имели схожие показатели смертности и развития цереброваскулярных событий, однако, в группе БА частота имплантации постоянного кардиостимулятора была выше.

Иные исследования [147, 109, 148] показали, что при изолированной ФП (без наличия сопутствующих заболеваний) ЛПА показала более высокие результаты после хирургического лечения всех форм ФП. У пациентов в группе ЛПА время пережатия аорты и время искусственного кровообращения были короче, чем в группе БА. Кроме того, методы, используемые при аблации ФП сильно различаются даже в пределах одной и той же группы процедур, и, если бы были включены различные наборы поражений, используемые для аблации, результаты могли бы указать что эта процедура обладает большей эффективностью. В нашем исследовании также время пережатия аорты и время искусственного

кровообращения были меньше в группе ЛПА, это объясняется тем, что аблацию правого предсердия проводят во время пережатия аорты.

В исследованиях [103, 149, 150, 106, 107, 151-153, 100, 115] сообщалось, что БА превосходит ЛПА по восстановлению синусового ритма, однако частота имплантаций ЭКС в группах подвергшихся БА была выше. Этот вывод основывается главным образом на том, что группы БА имеют гораздо большее повреждение тканей и более высокую частоту повреждений проводящей системы сердца. Однако все эти исследования имеют общие ограничения. Во-первых, некоторые пациенты принимали антиаритмические препараты (включая амиодарон) в периоперационном периоде и продолжали использовать эти препараты до операции, и лишь немногие исследователи в достаточной степени учитывали эту переменную. Во-вторых, размер выборки в большинстве статей был небольшим, что ослабляло эффективность исследований. В-третьих, регистрация длительного ритма во время наблюдения была доступна не у всех пациентов и оценивалась по субъективному ощущению пациентов. Кроме того, только несколько исследований имели рандомизированный характер. Учитывая эти ограничения, в нашем исследовании мы провели рандомизацию более 100 пациентов, а также имплантировали всем монитор длительной регистрации сердечного ритма (REVEAL), с целью идентификации рецидива аритмии после операции и четко контролировали прием антиаритмической терапии как на дооперационном, так и послеоперационном периодах. Результаты нашего исследования показали, что несмотря на большую эффективность БА при одномоментном аортокоронарном шунтировании, частота имплантации электрокардиостимулятора одинакова в обеих группах. Частота развития послеоперационных осложнений также была сопоставима в обеих группах, что говорит о безопасности выполнения РЧА в правом предсердии.

В самом масштабном мета-анализе исследований [122], включающий в себя сравнительную характеристику БА и ЛПА при всех вариантах ФП, были описаны следующие выводы: БА и ЛПА одинаково эффективны в восстановлении синусового ритма как при пароксизмальной, так и при персистирующей форме ФП,



ЛПА приводит к более высокой распространенности трепетания предсердий в послеоперационном периоде, ЛПА может сократить время искусственного кровообращения и время пережатия аорты, БА и ЛПА имеют одинаковый риск смерти, цереброваскулярных событий и повторной операции при кровотечении, но БА приводит к более высокому риску имплантации постоянного кардиостимулятора. Результаты данного мета-анализа показали, что нет разницы в скорости восстановления синусового ритма между БА и ЛПА. При пароксизмальной форме ФП, ограниченная ЛПА сопоставима с БА. Для постоянной и длительно персистирующей формы ФП обнаружено, что не было значимой разницы в скорости восстановления синусового ритма между двумя группами. Хотя предыдущие исследования демонстрировали, что постоянную и длительно персистирующую форму ФП можно лечить с помощью процедуры изоляции устьев легочных вен и проведения аблации задней стенки ЛП и проведения аблационных линий от легочных вен до митрального кольца [155].

Согласно текущим клиническим рекомендациям по лечению ФП, развитие трепетания предсердий в послеоперационном периоде принято рассматривать как рецидив ФП. При БА частота развития ТП ниже. Во всех исследованиях, сравнивающих две методики хирургического лечения ФП, трепетание предсердий рассматривалось как рецидив ФП, отдельной оценки развития ТП в послеоперационном периоде не проводилась ни в одном исследовании. В нашем исследовании, также, развитие трепетания предсердий рассматривалось как рецидив предсердной аритмии.

В целом, многие результаты большинства мета-анализов и исследований показали, что нет разницы в скорости восстановления синусового ритма между группами БА и ЛПА при пароксизмальной форме ФП. Что касается более длительных вариантов ФП, то предпочтительнее использование БА, для более длительного сохранения синусового ритма.

Согласно данным [155] процедура Cox MAZE III в дополнении к коронарному шунтированию, не увеличивает риск смерти и развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. Основным грозным осложнением после БА является

развитие послеоперационной брадиаритмии, требующей установки кардиостимулятора, в основном из-за повреждения синусового узла и атриовентрикулярного узла. ЛПА устраняет необходимость в проведении дополнительных разрезов (линий аблации) и снижает риск повреждения проводящей системы сердца, тем самым теоретически снизив риск имплантации постоянного пейсмейкера. Это может объяснить, почему БА имеет такую же смертность, как и ЛПА.

Проведение классической процедуры лабиринта по технологии «разрезания и сшивания» связано с более высоким риском кровотечения после операции. При ЛПА отсутствует необходимость проведения дополнительных хирургических манипуляций в ПП, что может привести к снижению риска повторной операции по поводу кровотечения. Однако, по результатам мета-анализа [122] показали, что нет существенной разницы в частоте повторных операций по поводу кровотечения между группами ЛПА и БА.

Одной из наиболее важных причин, по которой исследователи предположили более лучшую эффективность БА по сравнению с ЛПА, заключается в том, что существует значительная разница в электрической активности между пациентами с хронической формой и пароксизмальной формой ФП [154, 155]. Исследователи [154] продемонстрировали, что существует градиент частоты предсердий слева направо при пароксизмальном варианте ФП. Это побудило их предположить, что поддержание постоянной (хронической) ФП может в меньшей степени зависеть от левого предсердия.

Кроме того, исследователи [99] предположили, что у пациентов с пароксизмальной ФП доминирующие источники активности ФП локализируются в легочных венах. Напротив, у пациентов с постоянной ФП доминирующие участки чаще локализируются в обоих предсердиях, включая участки правого предсердия. В результате, пациенты с персистирующей или длительно персистирующей формой ФП чаще подвергаются БА, и это может повлиять на клинические результаты [107].

Последние 10 лет ученые и врачи акцентируют внимание на повышении качества жизни пациентов. Большое исследование [15] показавшее, что

хирургическое лечение ФП значительно повышает качество жизни и переносимость аритмии. Также и в нашем исследовании, было показано что вне зависимости от выбранного метода хирургического лечения ФП, качество жизни пациентов по всем опросникам SF-36 было значительно выше, в сравнении с дооперационными показателями. Вследствие полученных нами результатов, можно предположить, что выполнение любого вида РЧА (ЛПА и БА) значительно повышает качество жизни пациентов, переносимость нагрузок и переносимость аритмий пациентами.

### **Ограничения исследования**

1. Исследование имело одноцентровый характер, включала в себя небольшую выборку пациентов.
2. В нашем исследовании период наблюдения составил 24 месяца. Для оценки эффективности хирургического лечения аритмий, требуется более длительное время наблюдения, составляющее более 24 месяцев.

## ВЫВОДЫ

1. Биатриальная радиочастотная абляция показала более высокую эффективность, чем изолированная левопредсердная радиочастотная абляция при хирургическом лечении длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца, требующей открытого коронарного вмешательства (свобода от фибрилляции предсердий через 24 месяца составила 58% и 31%, соответственно;  $p=0,019$ ).

2. Сочетанные операции аортокоронарного шунтирования и радиочастотная абляция предсердий для лечения длительно персистирующей формы ФП являются безопасной методикой и не повышают риск пери- и послеоперационных осложнений (Острое нарушение мозгового кровообращения: 0% в группе БА, 5% в группе ЛПА,  $p=0,244$ ; инфаркта миокарда: 3% в группе БА против 0% в группе ЛПА,  $p=0,496$ ; кровотечение: 2% и 5%, соответственно,  $p=0,618$ ; госпитальной летальности: 3% в группе БА и 7% в группе ЛПА,  $p>0,679$ ).

3. Сочетанные операции коронарного шунтирования и процедуры радиочастотной абляции длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий, вне зависимости от метода радиочастотной абляции значительно улучшают качество жизни пациентов по всем шкалам опросника SF-36, переносимость аритмии у пациентов, а также уменьшают функциональный класс стенокардии в обеих группах через 24 месяца ( $p < 0,001$ ).

4. Частота имплантации постоянного электрокардиостимулятора после хирургического лечения длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий с одномоментным аортокоронарным шунтированием, не различается в обеих группах в раннем (в группе БА 9%, в группе ЛПА 3%,  $p=0,438$ ) и позднем (в группах БА и ЛПА по 2%,  $p>0,999$ ) послеоперационных периодах.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано выполнение хирургической биатриальной РЧА пациентам с длительно персистирующей формой ФП при одновременном аортокоронарном шунтировании, для длительного сохранения синусового ритма после операции.

2. Следует рассмотреть выполнение биатриальной РЧА при аортокоронарном шунтировании для улучшения качества жизни пациентов, улучшения переносимости физических нагрузок и повышения функционального класса стенокардии, а также клинической переносимости аритмии.

## ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне ВАК:

1. Калыбекова А. Т., Рахмонов С. С., Чернявский А. М., Алмазов А. А., Нарциссова Г. П., Мироненко С. П. Одномоментное применение хирургической радиочастотной абляции и аортокоронарного шунтирования у больных длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий и ишемической болезнью сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019;23(4):37-46. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-4-37-46>

2. Калыбекова А.Т., Чернявский А.М. Сравнительная характеристика биатриальной и левопредсердной абляции в хирургическом лечении длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с сочетанной патологией сердца. Анналы аритмологии. 2019; 16(4): 194-203. DOI: 10.15275/annaritmol.2019.4.2

3. Калыбекова А.Т., Рахмонов С.С., Лукинов В.Л., Чернявский А.М. Сравнительная характеристика имплантации искусственных водителей ритма после левопредсердной или биатриальной абляции предсердий в сочетании с аорто-коронарным шунтированием у больных ишемической болезнью сердца и длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий. Кардиология. 2021;61(10):46-52. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.n1513>

4. Калыбекова А.Т., Рахмонов С.С., Лукинов В.Л., Чернявский А.М. Сравнительная эффективность и безопасность биатриальной и левопредсердной абляции в хирургическом лечении длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий при сопутствующем аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца. Сибирский журнал клинической и

экспериментальной медицины. 2021;36(2):107-114. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-107-114>

5. Калыбекова А.Т., Рахмонов С.С., Лукинов В.Л., Чернявский А.М. Качество жизни пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий после хирургической аблации и одномоментного аортокоронарного шунтирования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):2848. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2848>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААТ- антиаритмическая терапия
- АВ блокада – атриовентрикулярная блокада
- АД – артериальной давление
- АИК – аппарат искусственного кровообращения
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- БА – биатриальная аблация
- БЦА – брахиоцефальные артерии
- ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВСА – внутренняя сонная артерия
- ВСП – вариабельность сердечного ритма
- ВЧС – высокочастотная стимуляция
- ГС – ганглионарные сплетения
- ДИ – доверительный интервал
- ДСУ – дисфункция синусового узла
- ДЧ – доминирующая частота
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИК – искусственное кровообращение
- ИКМ – имплантируемые кардиомониторы
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КДО – конечный диастолический объем
- КДР – конечный диастолический размер
- КЖ – качество жизни
- КСО – конечный систолический объем
- КСР – конечный систолический размер



КШ – коронарное шунтирование  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛА – легочная артерия  
ЛВ – легочные вены  
ЛП – левое предсердие  
ЛПА – левопредсердная аблация  
МК – митральный клапан  
МНО – международное нормализованное отношение  
НК – недостаточность кровообращения  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОСН – острая сердечная недостаточность  
ОШ – отношение шансов  
ПЗТ – почечно-заместительная терапия  
ПП – правое предсердие  
ПЖ – правый желудочек  
п/о – после операции  
РЧА – радиочастотная аблация  
СД – сахарный диабет  
СР – синусовый ритм  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТП – трепетание предсердий  
ТК – трикуспидальный клапан  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
УЛП – ушко левого предсердия  
УО – ударный объем  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиография

ЧП ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭДС – электрическая дефибрилляция сердца

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС - электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭФИ – электрофизиологическое исследование

ACC/AHA/ESC – American College of Cardiology/ American Heart Association/  
European Society of Cardiology

EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма)

EACTS – Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gerhard Hindricks\* (Chairperson) (Germany), Tatjana Potpara\* (Chairperson) (Serbia), Nikolaos Dagres (Germany), Elena Arbelo (Spain), Jeroen J. Bax (Netherlands), Carina Blomstrõm-Lundqvist (Sweden), Giuseppe Boriani (Italy), Manuel Castella1 (Spain), Gheorghe-Andrei Dan (Romania), Polychronis E. Dilaveris (Greece), Laurent Fauchier (France), Gerasimos Filippatos (Greece), Jonathan M. Kalman (Australia), Mark La Meir1 (Belgium), Deirdre A. Lane (United Kingdom), Jean-Pierre Lebeau (France). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2020) 42, p.373 - 498 doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Levy S., Lacombe P., Cointe R. et al. Non-medical therapy of ventricular tachyarrhythmias. // *Eur.Heart.J.*-1989; 10 (suppl E):48-52.
3. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. / Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. // *Анналы аритмологии.* - 2012. - № 2. - С.5-13
4. Эпидемиологические данные Института показателей и оценки здоровья США. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
5. Benussi S., et al. A simple way to treat chronic atrial fibrillation during mitral valve surgery: the epicardial radiofrequency approach. // *Eur.J.Cardiothorac. Surg.* - 2000;17:524-529
6. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization 2018.
7. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, and McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 106: 389-396, 1983.
8. Romanov A, Martinek M, Purerfellner H, Chen S, De Melis M, Grazhdankin I, Ponomarev D, Losik D, Strelnikov A, Shabanov V, Karaskov A, and Pokushalov E. Incidence of atrial fibrillation detected by continuous rhythm monitoring after acute myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction: results of the ARREST study. *Europace* 20: 263-270, 2018.

9. Kannel W.B., Abbot R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Epidemiological features of the atrial fibrillation in the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306:1018-1022.
10. Hiosava K., Sekiguchi M., Kimata S., Kaneko N., Nakamura K. et al. Natural history of atrial fibrillation. *Heart Vessels* 1987; 2 (suppl): 14-23.
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* – 2010. - №31(19). – P. 2369–2429.
12. Schnabel R.B., Yin X., Gona P., et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154-162.
13. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. - №48(4). – P. 854–906.
14. Dörr M, Nohturfft V, Brasier N, Bosshard E, Djurdjevic A, Gross S, Raichle CJ, Rhinisperger M, Stöckli R, Eckstein J. The WATCH AF Trial: SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019 Feb;5(2):199-208. doi: 10.1016/j.jacep.2018.10.006. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30784691.
15. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(13):1261–1274. doi:10.1001/jama.2019.0693
16. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1180–1184.
17. Spach M. S., Dolber P. C. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: Evidence/or electrical uncoupling of side-to-side connections with increasing age // *Circ. Res.* – 1986.

18. Nademanee K., McKenzie J., Kosar E. et al. A new approach for catheter ablation atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 2044–2053.
19. Mayer AG. Rhythmical Pulsation in Scyphomedusae. Carnegie Institute of Washington, Washington, DC, 1906:1062.
20. Moe G.K. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation // *Arch Int Pharmacodyn Ther.* – 1962. - №140. – P. 183-187.
21. Moe G.K., Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation // *Am Heart J.* – 1964. - №67. – P. 200–220.
22. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. Издание 2-е. – СПб, 1998. - 640 с. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. М: Оверлей, 1995. - 219 с.
23. Rensma P., Allessie M., Lammers W. et al. The length of the excitation wave as an index for the susceptibility to reentrant atrial arrhythmias // *Circ. Res.* – 1988. – Vol. 62. – P. 395–410.
24. Allessie M, et al. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation // *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias.* - New York: Grune & Stratton, 1985
25. Calkins H., Yong P., Miller J.M., et al. Catheter Ablation of Accessory Pathways, Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia, and the Atrioventricular Junction // *Circulation.* – 1999. - №99. – P. 262–270
26. Jais P., Haissaguerre M., Shah D.C. et al. Regional disparities of endocardial atrial activation in paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Nov;19(11 Pt 2):1998-2003. doi: 10.1111/j.1540-8159.1996.tb03269.x.
27. Jais P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* 1997 Feb 4;95(3):572-6. doi: 10.1161/01.cir.95.3.572. PMID: 9024141.
28. Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C. Et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, № 10.– P. 659–666.

29. Coumel P. Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 1990;13:209–12
30. Coumel P, Attuel P, Lavallee J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1978;71:645–56.
31. Elvan A, Pride HP, Eble JN, Zipes DP (1995) Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 91: 2235-2244.
32. Schauerte, P., Scherlag, B.J., Pitha, J., Scherlag, M.A., Reynolds, D., Lazzara, R., et al. (2000) Catheter Ablation of Cardiac Autonomic Nerves for Prevention of Vagal Atrial Fibrillation. *Circulation*, 102, 2774-2780.
33. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R (2005) Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm* 2:624–631.
34. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1997;247:289-98.
35. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP (1997) Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation* 95: p. 2573-2584.
36. Chiou CW, Zipes DP. Selective vagal denervation of the atria eliminates heart rate variability and baroreflex sensitivity while preserving ventricular innervation. *Circulation.* 1998;98:360–8
37. Miyazaki S, Takigawa M, Kusa S, Kuwahara T, Taniguchi H, Okubo K, Nakamura H, Hachiya H, Hirao K, Takahashi A, Iesaka Y Role of arrhythmogenic superior vena cava on atrial fibrillation.
38. Higuchi K, Yamauchi Y, Hirao K, Sasaki T, Hachiya H, Sekiguchi Y, Nitta J, Isobe M. Superior vena cava as initiator of atrial fibrillation: factors related to its arrhythmogenicity. *Heart Rhythm.* 2010 Sep;7(9):1186-91. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.05.017. Epub 2010 May 12. PMID: 20470902.

39. Scavée C, Jaïs P, Weerasooriya R, Haïssaguerre M. The inferior vena cava: an exceptional source of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Jun;14(6):659-62. doi: 10.1046/j.1540-8167.2003.03027.x. PMID: 12875429.
40. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. М: Оверлей, 1995. - 219 с.
41. Доцицин В.Л. Лечение аритмий сердца. - М.: Медицина, 1993. - 320с.
42. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines // *Circulation*. – 2011. - №123(10). – P. 269-367.
43. Chun S.H., Sager P.T., Stevenson W.G. et al. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter // *Am J Cardiol*. – 1995 - №76. – P. 47- 50.
44. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines // *Circulation*. – 2011. - №123(10). – P. 269-367.
45. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2007. - №356. – P. 935–941.
46. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device. *Circulation*. 2016;133:1637–44.
47. Al-Khatib Sana M, Stevenson William G, Ackerman Michael J, Bryant William J, Callans David J, Curtis Anne B, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*. 2018;138:e272–391.

48. Essebag V, Reynolds MR, Hadjis T, Lemery R, Olshansky B, Buxton AE, et al. Sex differences in the relationship between amiodarone use and the need for permanent pacing in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2007;167:1648–53.

49. Blomström-Lundqvist C, Marrouche N, Connolly S, Corp Dit Genti V, Wieloch M, Koren A, Hohnloser SH. Efficacy and safety of dronedarone by atrial fibrillation history duration: Insights from the ATHENA study. *Clin Cardiol.* 2020 Dec;43(12):1469-1477. doi: 10.1002/clc.23463. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33080088; PMCID: PMC7724236.

50. Sherman D.G. et al. Occurrence and Characteristics of Stroke Events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study // *Arch Intern Med.* – 2005. - №165. – P. 1185-1191.

51. The AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study // *Circulation.* – 2004. - №109. – P. 1509-1513.

52. Yang E, Tang O, Metkus T, Berger RD, Spragg DD, Calkins HG, Marine JE. The role of timing in treatment of atrial fibrillation: An AFFIRM substudy. *Heart Rhythm.* 2021 May;18(5):674-681. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.12.025. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33383228.

53. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial // *Lancet.* – 2000. - №356. – P. 1789–1794.

54. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P., et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study // *Circulation.* – 2004. - №110. – P. 1509–1513.

55. Dyrda K, Roy D, Leduc H, Talajic M, Stevenson LW, Guerra PG, Andrade J, Dubuc M, Macle L, Thibault B, Rivard L, Khairy P. Treatment Failure With Rhythm and Rate Control Strategies in Patients With Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: An AF-CHF Substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Dec;26(12):1327-32. doi: 10.1111/jce.12828. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26332293.



56. Darrat YH, Shah J, Elayi CS, Morales GX, Naditch-Brûlé L, Brette S, Taniou C, Kowey PR, Schwartz PJ. Regional Lack of Consistency in the Management of Atrial Fibrillation (from the RECORD-AF Trial). *Am J Cardiol*. 2017 Jan 1;119(1):47-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.009. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27816112.

57. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies // *Europace*. – 2006. - №8(11). – P. 935-942.

58. Ouyang F., Tilz R., Chun J., et al. Long-Term Results of Catheter Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation: Lessons from a 5-Year Follow-Up // *Circulation*. – 2010. - №122(23). – P. 236–277.

59. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. - №57(2). – P. 160-166.

**60.** O'Riordan M. STOP-AF and CABANA: Trials Show Effectiveness of Ablation Over Drugs in AF. 2010.

61. Packer D, Irwin J, Champagne J. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front STOP-AF pivotal trial // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. - №55. – P. 3015–3016.

62. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Jr., Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review // *Arch Intern Med*. – 2008. - №168(6). – P. 581–586

63. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation // *J Med Assoc Thai*. – 2003. - №86(1). – P. 8-16.

64. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study) // *Eur Heart J*. – 2006. - №27(2). – P. 216–221.

65. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2006. - №354(9). – P. 934–941.
66. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial e t of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. - №48(11). – P. 2340–2347
67. Wanzi OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, et al: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial // *JAMA.* – 2005. - №293. – P. 2634-2640.
68. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2010. - №303(4). – P. 333–340.
69. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study // *Circulation.* – 2008. - №118(24). – P. 2498–2505.
70. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(13):1261–1274. doi:10.1001/jama.2019.0693
71. Chiang JY, Chen PC, Yang YH, et al. Digoxin-amiodarone Combination is Associated With Excess All-cause Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Sci Rep.* 2020;10(1):4101. Published 2020 Mar 5. doi:10.1038/s41598-020-61065-4
72. Jiri Patocka, Eugenie Nepovimova, Wenda Wu, Kamil Kuca. Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, Volume 79, 2020, 103400, ISSN 1382-6689, <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103400>.
73. M. Vamos, J.W. Erath, A.P. Benz, R.D. Lopes, S.H. Hohnloser. Meta-analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: an update. *Am. J. Cardiol.*, 123 (2019), pp. 69-74
74. R.D. Lopes, R. Rordorf, G.M. De Ferrari, S. Leonardi, L. Thomas, D.M. Wojdyla, P. Ridefelt, J.H. Lawrence, R.D. Caterina, D. Vinereanu, M. Hanna, G. Flaker,

S.M. Al-Khatib, S.H. Hohnloser, J.H. Alexander, C.B. Granger, L. Wallentin. Digoxin and mortality in patients with Atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 71 (10) (2018), pp. 1063-1074

75. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. RACE II Investigators // *N Engl J Med.* – 2010. - №362(15). – P. 1363-1373.

76. Heist E.K., Moussa Mansour, Jeremy N. Ruskin. Rate Control in Atrial Fibrillation Targets, Methods, Resynchronization Considerations // *Circulation.* - 2011. - №124. – P. 2746-2755.

77. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980; 80(3): 373-380.

78. Bokerija LA, Revishvili ASH, Ol'shanskij MS. Surgical treatment of atrial fibrillation: experience and prospects. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 1998; 1: 7-14. In Russian. [Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Ольшанский М.С. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: опыт и перспективы развития. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 1998; 1:7-14].

79. Leitch JW, Klein G, Yee R, Guiraudon G. Sinus node-atrioventricular node isolation: long-term results with the “corridor” operation for atrial fibrillation *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17:(4): 970-975.

80. Cox J.L., Schuessler R.B., D'Agostino H.J., et al. The surgical treatment of atrial fibrillation: III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101: 584-583

81. Cox J.L.. The surgical treatment of atrial fibrillation: IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:584-92

82. Cox J.L., Boineau J.P., Schuessler R.B., et al. Modification of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovas Surg* 1995; 110:473-84

83. Cox J.L., Jaquiss R.D., Schuessler R.B., et al. Modification of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. Surgical technique of the Maze III procedure. *J Thorac Cardiovas Surg* 1995; 110:485-95
84. Williams M.R., Ungerleider R.M., Lofland G.K., et al. Lest atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias *J Thorac Cardiovas Surg.* 1980; 80:373-380
85. Calkins H., Yong P., Miller J.M., et al. Catheter Ablation of Accessory Pathways, Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia, and the Atrioventricular Junction // *Circulation.* – 1999. - №99. – P. 262–270
86. Cox J.L., Ad. N., Palazzo T., et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovas Surg* 2000; 12:15-19
87. Sueda T., Nagata H., Orihashi K., et al. Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1796-1800
88. João Melo, Pedro Adragão, José Neves, Manuel Ferreira, Ana Timóteo, Teresa Santiago, Regina Ribeiras, Manuel Canada, Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 18, Issue 2, August 2000, Pages 182–186, [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(00\)00489-9](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(00)00489-9)
89. Williams MR, Stewart JR, Bolling SF, Freeman S, Anderson JT, Argenziano M, Smith CR, Oz MC. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg.* 2001 Jun;71(6):1939-43; discussion 1943-4. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02594-2. PMID: 11428388.
90. Pasic M, Bergs P, Müller P, Hofmann M, Grauhan O, Kuppe H, Hetzer R. Intraoperative radiofrequency maze ablation for atrial fibrillation: the Berlin modification. *Ann Thorac Surg.* 2001 Nov;72(5):1484-90; discussion 1490-1. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03069-7. PMID: 11722030.
91. Isobe F., Kumora H., Ishikawa T., et al. Biatrial appendage preserving Maze procedure. // *Ann Thorac Surg* 2001;72:1473-1478.

92. Sie HT, Beukema WP, Ramdat Misier AR et al. Radiofrequency modified Maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2001. - №122. – P. 249-256.

93. Sie HT, Beukema WP, Ramdat Misier AR et al. The radiofrequency modified Maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery // *Eur J Cardiothor Surg.* – 2001. - №19. – P. 443-447

94. Raman JS, Seevanayagam S, Storer M, Power JM. Combined endocardial and epicardial radiofrequency ablation of right and left atria in the treatment of atrial fibrillation // *Am Thorac Surg.* – 2001. - №72(3). – P. 1096-1099.

95. Raman J., Ishikawa S., Power J. Surgical radiofrequency ablation of both atria for the treatment of atrial fibrillation—midterm results // *Heart Lung Circulation.* – 2003. - №12. – P. 28-34.

96. Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Пак И.А., Селина В.В., Карева Ю.Е. Результаты хирургического лечения фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца // *Грудная и сердечнососудистая хирургия.* - 2009. - №2. - С. 44-49.

97. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and followup. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* – 2007. - №4(6). – P. 816–861

98. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ Jr, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:329-341.

99. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jaïs P, Vaidyanathan R, Hsu LF, Garrigue S, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Scavée C, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Haïssaguerre M. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2005 Aug 9;112(6):789-97. Epub 2005 Aug 1.

100. Soni LK, Cedola SR, Cogan J, Jiang J, Yang J, Takayama H, Argenziano M. Right atrial lesions do not improve the efficacy of a complete left atrial lesion set in the

surgical treatment of atrial fibrillation, but they do increase procedural morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Feb;145(2):356-61; discussion 361-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.091.

101. Phan K, Xie A, Tsai YC, Kumar N, La Meir M, Yan TD. Biatrial ablation vs. left atrial concomitant surgical ablation for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2015 Jan;17(1):38-47. doi: 10.1093/europace/euu220. Epub 2014 Oct 21.

102. Guden M , Akpinar B , Caynak B , Turkoglu C , Ozyedek Z , Sanisoglu I , Sagbas E , Aytekin S , Oztekin SD. Left versus bi-atrial intraoperative saline-irrigated radiofrequency modified maze procedure for atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiology Review.* 01 Sep 2003, 7(3):252-258.

103. Pecha S, Hartel F, Ahmadzade T, Aydin MA, Willems S, Reichenspurner H, Wagner FM. Event recorder monitoring to compare the efficacy of a left versus biatrial lesion set in patients undergoing concomitant surgical ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Nov;148(5):2161-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.061.

104. Scott D. Barnett, PhD, and Niv Ad, MD. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1029-35

105. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ Jr, Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc JP, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagiella E, Moquete EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O'Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M; CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med.* 2015 Apr 9; 372(15):1399-409. doi: 10.1056/NEJMoa1500528.

106. F. Onorati, G. Mariscalco, A. S. Rubino et al., "Impact of lesion sets on mid-term results of surgical ablation procedure for atrial fibrillation," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 57, no. 8, pp. 931–940, 2011.

107. L. Calo, F. Lamberti, M. L. Loricchio et al., "Left atrial ablation versus biatrial ablation for persistent and permanent atrial fibrillation. A prospective and randomized

study,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, no. 12, pp. 2504–2512, 2006.

108. Чернявский А.М., Карева Ю.Е., Пак И.А., Рахмонов С.С., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Опыт радиочастотной аблации фибрилляции предсердий в сочетании с коронарным шунтированием у больных ишемической болезнью сердца. *Анналы аритмологии* 2011; 2: 30-35.

109. Wang J, Meng X, Li H, Cui Y, Han J, Xu C. Prospective randomized comparison of left atrial and biatrial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Jan; 35(1):116-22. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.014.

110. Scott D. Barnett, PhD, and Niv Ad, MD. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1029-35

111. Leonardo Calò MD, Filippo Lamberti MD, Maria Luisa Loricchio MD, Ermenegildo De Ruvo MD, Furio Colivicchi MD, Claudio Pandozi MD, Massimo Santini MD. Left Atrial Ablation Versus Biatrial Ablation for Persistent and Permanent Atrial Fibrillation: A Prospective and Randomized Study. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 47, Issue 12, 20 June 2006, Pages 2504-2512. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.047>

112. McClure GR; Belley-Cote EP; Jaffer IH; Dvirnik N; An KR; Fortin G; Spence J; Healey J; Singal RK; Whitlock RP. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EUROPACE*. 2018 Sep; 20(9):1442-1450; doi: 10.1093/europace/eux336

113. DeRose JJ, Mancini DM, Chang HL, Argenziano M, Dagenais F, Ailawadi G, Perrault LP, Parides MK, Taddei-Peters WC, Mack MJ. Pacemaker Implantation After Mitral Valve Surgery With Atrial Fibrillation Ablation. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*. 2019 May; 73(19): 2427-2435; DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.062

114. Hongmu Li, Xifeng Lin, Xun Ma, Jun Tao, Rongjun Zou, Songran Yang, Haibo Liu, and Ping Hua. Biatrial versus Isolated Left Atrial Ablation in Atrial Fibrillation: A

Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*. Volume 2018, Article ID 3651212, 14 pages <https://doi.org/10.1155/2018/3651212>

115. Kim JB, Bang JH, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Left atrial ablation versus biatrial ablation in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2011 Oct;92(4):1397-404; discussion 1404-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.066.

116. Belley-Cote EP, Singal RK, McClure G, Devereaux K, Brady K, An K, Healey JS, Connolly SJ, Whitlock RP. Perspective and practice of surgical atrial fibrillation ablation: an international survey of cardiac surgeons. *EUROPACE*. 2019 Mar; 21(3):445-450; DOI: 10.1093/europace/euy212

117. Blackstone EH; Chang HL; Rajeswaran J; Parides MK; Ishwaran H; Li L; Ehrlinger J; Moskowitz AJ; Argenziano M и соавт. Biatrial maze procedure versus pulmonary vein isolation for atrial fibrillation during mitral valve surgery: New analytical approaches and points. *JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY*. 2019 jan; 157(1): 234; DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.06.093

118. Bogachev-Prokophiev AV, Afanasyev AV, Pivkin AN, Ovcharov MA, Zheleznev SI, Sharifulin RM, Karaskov AM. A left atrial versus a biatrial lesion set for persistent atrial fibrillation ablation during open heart surgery. *EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY*. 2018 Oct; 54(4):738-744; doi: 10.1093/ejcts/ezy126

119. Churyla A, Idriss A, Andrei AC, Kruse J, Malaisrie SC, Passman R, Li Z, Lee R, McCarthy PM. Biatrial or Left Atrial Lesion Set for Ablation During Mitral Surgery: Risks and Benefits. *Annals of thoracic surgery*. 2017 jun; 103(6):1858-1865. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.017.

120. Graham R. McClure, Emilie P. Belley-Cote, Iqbal H. Jaffer, Nazari Dvirnik, Kevin R. An, Gabriel Fortin, Jessica Spence, Jeff Healey, Rohit K. Singal, and Richard P. Whitlock. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2018; 20: 1442–1450. doi:10.1093/europace/eux336.



121. Miyazaki S, Taniguchi H, Kusa S, Nakamura H, Hachiya H, Hirao K, Iesaka Y. Five-year follow-up outcome after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using a sequential biatrial linear defragmentation approach: What does atrial fibrillation termination during the procedure imply? *HEART RHYTHM*. 2017 jan; 14(1):34-40. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.08.041.

122. Zheng S, Zhang HB, Li Y, Han J, Jia YX, Meng X. Comparison of Left Atrial and Biatrial Maze Procedure in the Treatment of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Clinical Studies. *Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2016 dec; 64(8):661-671. Doi: 10.1055/s-0035-1554941.

123. Cappabianca G, Ferrarese S, Tutino C, Corazzari C, Matteucci M, Mantovani V, Musazzi A, De Ponti R, Beghi C. Safety and efficacy of biatrial vs left atrial surgical ablation during concomitant cardiac surgery: A meta-analysis of clinical studies with a focus on the causes of pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019 Aug 11. doi: 10.1111/jce.14117.

124. Jiang Z, Ma N, Yin H, Ding F, Liu H, Mei J. Biatrial ablation versus limited right atrial ablation for atrial fibrillation associated with atrial septal defect in adults. *Surg Today*. 2015 Jul;45(7):858-63. doi: 10.1007/s00595-014-1009-y.

125. Dinshaw L, Schäffer B, Akbulak Ö, Jularic M, Hartmann J, Klatt N, Dickow J, Gunawardene M, Münkler P, Hakmi S, Pecha S, Sultan A, Lüker J, Pinnschmidt H, Hoffmann B, Gosau N, Eickholt C, Willems S, Steven D, Meyer C. Long-term efficacy and safety of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in patients with cardiac implantable electronic devices and transvenous leads. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019 May;30(5):679-687. doi: 10.1111/jce.13890.

126. Lapenna E, De Bonis M, Giambuzzi I, Del Forno B, Ruggeri S, Cireddu M, Gulletta S, Castiglioni A, Alfieri O, Della Bella P, Benussi S. Long-term outcomes of stand-alone Maze IV for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2019 Jul 17. pii: S0003-4975(19)31021-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.05.061.

127. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation // *Arch Intern Med*. – 1994. - №154. – P. 1449-1457

128. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (the European community stroke project). *Stroke* 2001;32:392–8. 4. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham study. *Stroke* 1996;27:1760–4.

129. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study // *JAMA*. – 1994. - №271. – P. 840–844.

130. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M., et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. - №35. – P. 183–187.

131. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70

132. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008 Jun;39(6):1901-10. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.501825. Epub 2008 Apr 17. PMID: 18420954.

133. Larsen TB, Lip GYH, Skjøth F, et al. Added predictive ability of the CHA2DS2VASc risk score for stroke and death in patients with atrial fibrillation: the prospective Danish diet, cancer, and health cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:335–42.

134. Van Den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, et al. Comparative performance of atria, CHADS2, and CHA2DS2-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: results from a national primary care database. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1851–9.

135. Shahid F, Lip GYH. Risk stratification models in atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:505–13.

136. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020 Jan;106(1):10-17. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31533990; PMCID: PMC7881355.

137. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(1 Suppl):194S–206.

138. Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD, Wojdyla DM, Gersh BJ, Giczewska A, Carnicelli A, Lewis BS, Hanna M, Wallentin L, Vinereanu D, Alexander JH, Granger CB. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol*. 2019 May;42(5):568-571. doi: 10.1002/clc.23178. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30907005; PMCID: PMC6522998.

139. Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561

140. Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D.,

Christopher C. Nessel, M.D., et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638

141. Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D.,

Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzylo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907

142. Chow S, Shao J, Wang H. 2008. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. 2nd Ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. page 90.
143. Nakagawa H., Scherlag B.J., Aoyama H., et.al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of atrial fibrillation in a canine model [abstract]// *heart rhythm*. 2004; 1:10
144. Hald MO, Lauritzen DJ, Heiberg J, Juhl W, Moss E, Vodstrup HJ. Biatrial ablation vs. Pulmonary vein isolation in atrial fibrillation patients undergoing cardiac surgery: a retrospective study. *Scand Cardiovasc J*. 2021 Apr;55(2):116-121. doi: 10.1080/14017431.2020.1846775.
145. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1399–1409.
146. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85(3):909–914.
147. T. Deneke, K. Khargi, D. Voss et al., “Long-term sinus rhythm stability after intraoperative ablation of permanent atrial fibrillation,” *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 32, no. 5, pp. 653–659, 2009.
148. Y. Takami, K. Yasuura, Y. Takagi et al., “Partial maze procedure is effective treatment for chronic atrial fibrillation associated with valve disease,” *Journal of Cardiac Surgery*, vol. 14, no. 2, pp. 103–108, 1999.
149. Z. Meng, J. Dong, and F. Jiang, “Biatrial ablation versus left atrial ablation with bipolar system in the surgical treatment of atrial fibrillation with mitral valve diseases,” *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 30, pp. 482–485, 2014.
150. J. Gualis, M. Castaño, J. M. Martínez-Comendador et al., “Biatrial vs. isolated left atrial cryoablation for the treatment of long-lasting permanent atrial fibrillation. Midterm recurrence rate,” *Archivos de Cardiología de México*, vol. 86, no. 2, pp. 123–129, 2016.
151. A. Albage, M. Peterffy, and G. Kallner, “Learning what works in surgical cryoablation of atrial fibrillation: results of different application techniques and benefits

of prospective follow-up,” *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, vol. 13, no. 5, pp. 480–484, 2011.

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

152. J. R. Breda, A. S. C. R. Breda, R. G. Ragoonette et al., “Comparison of uniaxial and biaxial radiofrequency ablation procedures in atrial fibrillation: Initial results,” *Heart Surgery Forum*, vol. 14, no. 5, pp. E271–E275, 2011.

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

154. F. Gaita, L. Calò, R. Riccardi et al., “Different patterns of atrial activation in idiopathic atrial fibrillation: Simultaneous multisite atrial mapping in patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 37, no. 2, pp. 534–541, 2001.

155. Jaïs P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004; 110 (19) 2996-3002

156. Пак И.А. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца: Дис. ... док. мед. наук. 03.06.2015/ И.А.Пак. - Н, 2015. - 265 с.

157. Богачев-Прокофьев А.В. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий у пациентов с клапанными пороками сердца: Дис. ... док. мед. наук. 22.11.2013/ А.В.Богачев-Прокофьев - Н, 2013. - 153 с.