

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

На правах рукописи

ЕВТУШЕНКО ВЛАДИМИР ВАЛЕРИЕВИЧ

**КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ДЛИТЕЛЬНО
ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

14.01.05 – кардиология

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Попов С.В., академик РАН,

д-р мед. наук, профессор

Евтушенко А.В., д-р мед. наук

ТОМСК – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕЗ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ЭТИХ СОСТОЯНИЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1. Взаимосвязь хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.....	16
1.1.1. Механизмы развития и формы ФП.....	16
1.1.2. Факторы риска развития ФП после операций на сердце	27
1.1.3. Предикторы ФП.....	30
1.1.4. Профилактика фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде.....	31
1.1.5. Медикаментозное лечение ФП в послеоперационном периоде	37
1.1.6. Кардиоверсия в послеоперационном периоде и профилактика тромбоэмболических осложнений.....	40
1.2. Сердечная недостаточность у кардиохирургических пациентов	42
1.3. Роль локальной вегетативной нервной системы сердца в генезе сердечной недостаточности.....	44
1.4. Центральные механизмы активации симпатического тонуса	53
1.4.1. Последствия активации СНС	53
1.4.2. Методы коррекции симпатического тонуса. Медикаментозное и немедикаментозное подавление активации симпатической нервной системы.....	59
1.5. Симпатовагусный дисбаланс как один из факторов прогрессирования сердечной недостаточности у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде.....	64

1.6. Технологии восстановления синусового ритма у кардиохирургических больных.....	65
1.6.1. Медикаментозная терапия ФП.....	65
1.6.2. Хирургическое лечение ФП	69
1.6.3. Современные подходы к хирургическому лечению ФП	86
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	99
2.1. Методология исследования	99
2.2. Дизайн исследования	101
2.3. Методика разработки новых принципов радиочастотного воздействия на миокард.....	105
2.4. Методика исследования эффективности клинического применения пенетрирующей радиочастотной деструкции миокарда.....	107
2.5. Сроки и методы исследования, клинические технологии и оборудование, использованные в работе	113
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВ РАЗВИТИЯ НЕОРОШАЕМЫХ СИСТЕМ ДЛЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕСТРУКЦИИ МИОКАРДА.....	130
3.1. Формирование концепции пенетрирующего радиочастотного воздействия на миокард.....	130
3.2. Зависимость глубины радиочастотного повреждения миокарда от исходного сопротивления тканей в различных температурных условиях ...	133
3.3. Результаты применения пенетрирующего электрода в эксперименте.....	139
ГЛАВА 4. СИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ	144
4.1. Клиническая оценка радиочастотной денервации сердца	144
4.2. Симпатическая активность сердца по данным однофотонной эмиссионной томосцинтиграфии с радиофармпрепаратом (¹²³ I-метайодобензилгуанидином).....	148
4.3. Нейрогуморальные маркеры денервации сердца.....	161

4.4. Модель выполненной денервации сердца на основе дискриминантного анализа	175
4.5. Соотношение нейрогуморальных и электрофизиологических показателей сердца	177
4.6. Нейрогуморальные предикторы сохранённой функции синусового узла	179
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК РАДИОЧАСТОТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МИОКАРД ПРЕДСЕРДИЙ.....	188
5.1. Монополярное радиочастотное воздействие на миокард предсердий по схеме «Лабиринт III»	188
5.2. Хирургическая техника радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт»	189
5.3. Технология изучения функции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий	193
5.4. Клиническое применение классической монополярной методики радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт».....	198
5.4.1. Непосредственные результаты процедуры	198
5.4.2. Среднесрочные результаты РЧ-процедуры «Лабиринт IV», выполненной с применением классической монополярной методики РЧ-воздействия	211
5.4.3. Отдаленные результаты РЧ-процедуры «Лабиринт IV», выполненной с применением классической монополярной методики РЧ-воздействия	213
5.4.4. Функциональный статус пациентов после хирургической коррекции длительно персистирующей ФП.....	215
5.5. Клиническое применение модифицированной (пенетрирующей) методики РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт IV»	216
5.5.1. Непосредственные результаты пенетрирующей методики РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт IV».....	216

5.5.2. Клинические и инструментальные показатели у пациентов в группах с пенетрирующей и классической монополярной методикой воздействия	228
5.5.3. Среднесрочные результаты пенетрирующей методики РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт IV».....	240
5.5.4. Оценка влияния пенетрирующей методики на исход лечения длительно персистирующей ФП.....	242
5.6. Сравнение отдалённых результатов пенетрирующей и классической монополярной методик РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт IV»	251
ГЛАВА 6. КОНЦЕПЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА	
К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	263
6.1. Концепция комплексного подхода как итог изучения факторов, влияющих на эффективность хирургического лечения длительно персистирующей ФП	263
6.2. Хирургическое ремоделирование предсердий и его влияние на электрофизиологические свойства миокарда в послеоперационном периоде	264
6.3. Нарушения автоматизма сердца как фактор, снижающий эффективность хирургического лечения длительно персистирующей ФП	269
6.4. Основные положения концепции комплексного подхода к хирургическому лечению длительно персистирующей ФП	271
ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	274
ВЫВОДЫ	292
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	294
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	295
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	297

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к одному из наиболее распространенных и социально значимых нарушений сердечного ритма. Так, в популяции лиц пожилого и старческого возраста ее встречаемость достигает 10%. По данным Фремингемского исследования ФП увеличивает риск развития сердечной недостаточности (СН) с 3,2 до 20,6% у мужчин и с 2,9 до 26,0% у женщин, повышая общую летальность в 2 раза, а летальность при сердечно-сосудистых заболеваниях почти в 3 раза. Расходы на лечение пациентов с ФП только в США могут достигать 8–16 млрд долл. в год. При этом в кардиохирургической практике она осложняет течение послеоперационного периода от 10 до 65% всех случаев. В настоящее время ФП затрагивает более 2 миллионов человек в США, и к 2050 году это число согласно прогнозам возрастет до 10 миллионов [58; 241]. Общее количество на самом деле может быть намного выше, так как почти у 50% пациентов с ФП не наблюдаются признаки или симптомы аритмии. Полагают, что ФП, по-видимому, составляет не менее 10–12% всех ишемических инсультов, и риск неуклонно увеличивается с возрастом и другими распространенными состояниями, включая системную гипертензию [49; 52].

Ревматическая болезнь сердца с вовлечением в процесс митрального клапана вызывает воспаление и фиброз с нарушением предсердной архитектуры и повышением внутрипредсердного давления. Повышенное давление в левом предсердии (ЛП) способствует его расширению и усилению стресса. Считается, что эти приобретенные локальные условия представляют собой основные предрасполагающие факторы для развития ФП [49]. Современные исследования показали, что одну из возможных ролей в патогенезе ФП может играть микро-РНК [26; 190].

Известно, что неклапанная ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5 раз, но при этом риск его развития у пациентов с митральным стенозом

становится еще выше, возрастая почти в 17 раз [49; 108]. Примерно у двух третей пациентов с митральным стенозом, осложнённым ФП (клапанной ФП), которые переживают первый ишемический инсульт, случается второе событие в последующем десятилетии. Половина событий происходит в первый год. Ретроспективное исследование Е. Walker и его коллег показало, что у пациентов с ревматическим митральным стенозом и синусовым ритмом частота возникновения эмболических событий составляет 8% в год. Этот показатель увеличивается до 31,5% у пациентов с сопутствующей ФП. Пациенты с другими ревматическими пороками клапанов сердца, преимущественно с митральной регургитацией, также подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых событий. Даже у пациентов с синусовым ритмом частота заболеваемости составляет 7,7% в год, а у пациентов с ФП – 22% [230; 259].

Руководство АНА / ACC / HRS в 2014 году определило ФП как «клапанную» при наличии ревматической болезни сердца с поражением клапанов либо механического или биологического протеза в митральной позиции [48]. Рекомендации Европейского общества кардиологов в 2012 году также свидетельствуют о том, что определение «клапанная ФП» применимо при сопутствующем ревматическом заболевании сердца (прежде всего при митральном стенозе) или же при наличии протезов клапанов сердца [109; 110].

Общеизвестным является факт, что персистирующая ФП даже после успешного хирургического лечения заболеваний сердца ухудшает состояние прооперированных пациентов, как минимум, на один функциональный класс (ФК) NYHA [4], повышает риск инфарктов паренхиматозных органов и инсультов примерно в 7 раз, а также снижает качество их жизни и психологического комфорта [259]. Известно также, что сохраняющаяся после операции ФП снижает производительность сердца и эффективность самой операции, в частности тем, что ухудшает расход крови по аортокоронарным шунтам [104].

Основными проблемами хирургических подходов в лечении ФП на открытом сердце являются трудность достижения трансмурального

повреждения стенки предсердия, её аритмогенное ремоделирование и субстратность вовлечения миокарда в процесс формирования очагов re-entry [90]. При этом главной причиной рецидивов ФП в послеоперационном периоде является отсутствие трансмуральности повреждения миокарда предсердий по наносимым линиям [82; 153].

Гипотеза

Эффективность методов коррекции сердечной недостаточности, таких как нарушения ритма сердца и гиперсимпатикотония, улучшает ближайшие и отдаленные результаты хирургической коррекции клапанных пороков сердца.

Цель и задачи исследования

Согласно выдвинутой гипотезе поставлена **цель** настоящего исследования: *повышение эффективности хирургического лечения и снижение функционального класса сердечной недостаточности у пациентов с клапанными пороками сердца, осложненными длительно персистирующей фибрилляцией предсердий в отдаленные сроки после хирургической коррекции.*

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи.

1. Изучить основные морфофункциональные особенности патогенеза ремоделирования левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и их влияние на прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

2. Выделить новые звенья патогенеза тахиаритмий у пациентов с пороками митрального клапана и основные направления воздействия на них в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.

3. Выделить новые звенья патогенеза и механизм развития брадиаритмий в раннем и отдаленном послеоперационных периодах у больных, оперированных по поводу пороков митрального клапана.

4. Изучить гормональную функцию предсердий в послеоперационном периоде и её влияние на развитие сердечной недостаточности у больных с пороками сердца, осложнённых наджелудочковыми аритмиями.

5. Определить в эксперименте основные принципы повышения эффективности достижения трансмуральности повреждения миокарда предсердий при радиочастотном воздействии.

6. Разработать и внедрить в клиническую практику новые подходы к хирургической коррекции тахикардий, направленные на множественные звенья патогенеза фибрилляции предсердий у пациентов с пороками митрального клапана.

7. Изучить эффективность пенетрирующей методики радиочастотной деструкции миокарда в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.

8. Разработать новые методы изучения симпатической иннервации сердца для оценки её влияния на развитие аритмий и оценить их эффективность и безопасность.

Научная новизна

1. Определена зависимость глубины радиочастотного повреждения миокарда от исходного сопротивления тканей в различных температурных условиях.

2. Разработана методика изучения функции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий.

3. Впервые изучены предикторы дисфункции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий.

4. Разработана, внедрена в клиническую практику и оценена в отдалённом периоде принципиально новая методика радиочастотного воздействия на миокард предсердий.

5. Изучены новые звенья патогенеза прогрессирования СН и разработаны прогностические критерии прогрессирования СН в послеоперационном периоде у пациентов с фибрилляцией предсердий на основе изучения гормональной функции предсердий и активности локальной симпатической системы сердца.

6. Сформулирована концепция комплексного подхода к хирургическому лечению длительно персистирующей ФП, включающая как этап отбора пациентов, так и факторы повышения эффективности самой процедуры.

Положения, выносимые на защиту

1. Пенетрирующая методика радиочастотного (РЧ) воздействия на миокард предсердий является безопасной и превосходит классическую монополярную методику по эффективности в ближайшие и отдалённые сроки наблюдения.

2. Пенетрирующая методика РЧ-воздействия на миокард предсердий статистически значимо повышает эффективность процедуры «Лабиринт» у пациентов с пороками митрального клапана (МК), осложненными длительно персистирующей ФП.

3. Атриомегалия ухудшает прогноз хирургического лечения длительно персистирующей ФП вне зависимости от методики воздействия, поэтому вопрос атриопластики может быть рассмотрен у всех пациентов с размерами ЛП больше 55 мм.

4. Выявление дисфункции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий позволяет сократить количество имплантированных искусственных водителей ритма в послеоперационном периоде.

5. Концентрация уровней норадреналина, метанефрина и норметанефрина в восходящей аорте и коронарном синусе позволяет выявить дисфункцию синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий.

6. Уровень NT-proBNP у пациентов после хирургического лечения ФП снижается статистически значимо по сравнению с дооперационным уровнем, что говорит о снижении функционального класса сердечной недостаточности.

7. Определение уровней адреналина, норадреналина и их метаболитов в восходящей аорте и коронарном синусе позволяет оценить эффективность вегетативной модуляции сердца после РЧ-воздействия.

8. Применение комплексного подхода к хирургическому лечению длительно персистирующей фибрилляции предсердий, включающего изучение функции синусового узла, пенетрирующую методику радиочастотного

воздействия на миокард предсердий, атриопластику и модуляцию вегетативной иннервации сердца, позволяет повысить эффективность данной технологии в ближайшем и отдалённом послеоперационных периодах.

Практическая значимость

Разработан алгоритм профилактики брадиаритмий в послеоперационном периоде, а также критерии оценки локального симпатического тонуса сердца, эффективности выполненной вегетативной РЧ-модуляции сердца и исходной дисфункции синусового узла. Разработана и внедрена в практическое здравоохранение пенетрирующая методика РЧ-воздействия на миокард предсердий, позволяющая добиться гарантированной трансмуральности повреждения.

Достоверность выводов и рекомендаций

Повышение уровня статистической значимости и доверия к исследованию достигнуто за счет:

- 1) значительного объема выборки в пилотном исследовании;
- 2) применения технологии PSM для псевдорандомизации;
- 3) подбора релевантных методов статистической обработки материала в соответствии с целями и задачами исследования;
- 4) сравнения разработанных методик с уже исследованными референтными;
- 5) проведения морфологических и экспериментальных параллелей с результатами клинических исследований.

Отличие полученных данных от результатов других исследователей

Впервые на значительном клиническом материале представлены непосредственные, отдаленные и очень отдаленные результаты применения пенетрирующей методики РЧ-воздействия на миокард предсердий в лечении длительно персистирующей фибрилляции предсердий.

Описана, применена в клинической практике и исследована на чувствительность и специфичность новая методика оценки функции синусно-предсердного узла (СУ), а также приведены результаты ее сравнения с уже

существующей. Описаны клинико-морфологические и экспериментальные параллели изучаемых явлений.

Впервые в кардиологической практике применены новые методы изучения вегетативного тонуса сердца и новые диагностические критерии, позволяющие оценить модуляцию вегетативной НС.

Впервые в кардиохирургической практике применена новая пенетрирующая методика РЧ-воздействия, проведены параллели с использованием классической монополярной методики воздействия на миокард, исследованы последовательно контролируемые группы пациентов в раннем, среднесрочном и отдалённом послеоперационных периодах. Полученные данные подтверждены псевдорандомизацией (метод PSM).

Проанализирован значительный клинический материал (325 пациентов), набранный одной хирургической бригадой, что повышает стандартизацию данных.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного научного учреждения «Томский национальный медицинский исследовательский центр» «Научно-исследовательский институт кардиологии». Разработка и пилотное применение предложенных методик позволили создать концепцию, изложенную в данной работе. Большой объем клинического материала, отслеженного и проанализированного в рамках настоящего исследования, позволил получить достоверные выводы, на основании которых была разработана и внедрена оригинальная технология хирургического лечения длительно персистирующей фибрилляции предсердий. Результаты диссертационной работы используются в лекциях и на практических занятиях в рамках курса сердечно-сосудистой хирургии при кафедре госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на

специализированных конференциях и мастер-классах по лечению ФП. Создан обучающий фильм для хирургов, отражающий основные положения применяемой технологии.

Полученные данные позволили вывести хирургическое лечение длительно персистирующей ФП на новый уровень, повысив его эффективность и безопасность, снизив количество осложнений. В настоящем исследовании высокая эффективность конкомитантной пенетрирующей РЧ-абляции при коррекции клапанных пороков сердца и ИБС подтверждена длительным мониторингом на большом клиническом материале, что не имеет отражения ни в отечественной, ни в зарубежной литературе и позволяет отнести полученные результаты к новым научным данным. Кроме того, разработаны новые способы изучения функции синусового узла до вмешательства на предсердиях, что позволило создать и внедрить в клиническую практику новый комплексный подход к коррекции длительно персистирующей ФП, позволяющий сохранить функцию синусового узла и контрактильную функцию предсердий.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 328 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 289 отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 81 рисунком, содержит 29 таблиц.

Публикации и патенты на изобретения

По материалам диссертации опубликовано 37 печатных работ, 15 из которых в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Получены патенты на изобретения: RU 2348364 C2 «Способ хирургической редукции полости левого предсердия во время операции протезирования митрального клапана в условиях искусственного кровообращения» (2009); RU 2394522 C2 «Способ достижения трансмуральности повреждения миокарда предсердий при лечении наджелудочковых аритмий и устройство для его осуществления» (2010); RU 2486868 C2 «Способ отбора пациентов для

хирургического лечения длительно персистирующей фибрилляции предсердий» (2012); RU 2631601 «Способ определения предикторов сохраненной функции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий» (2017).

Также по материалам диссертации написаны 2 главы в коллективной монографии «Фундаментальные аспекты лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии» (под ред. В.М. Шипулина, Р.С. Карпова. Томск: STT, 2009. 262 с.): «Наджелудочковые аритмии и сердечная недостаточность в кардиохирургии» и «Хирургическое лечение наджелудочковых аритмий как способ контроля сердечной недостаточности в отдалённом послеоперационном периоде» и монография «Монополярная радиочастотная абляция длительно персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с пороками сердца и хронической сердечной недостаточностью» (Томск, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2019 – 238 с.).

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены на X, XIII, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV и XXV Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2004–2019); Первом съезде кардиологов Сибирского Федерального округа (Томск, 2005); Всероссийских съездах аритмологов (2005–2017); Панславянском конгрессе с международным участием «Кардиостим – 2008», «Кардиостим – 2010», «Кардиостим – 2012», «Кардиостим – 2014», «Кардиостим – 2016», «Кардиостим – 2018» (Санкт-Петербург); VII–X научных чтениях, посвященных памяти акад. Е.Н. Мешалкина, с международным участием (Новосибирск), II международном симпозиуме «Фибрилляция предсердий: пути решения проблемы» (Пермь, 2012); Международных симпозиумах FCVB-2014 (Барселона, Испания), FCVB-2016 (Флоренция, Италия).

В рамках выполнения работы освоен грант РФФИ молодым ученым и специалистам научно-образовательного комплекса на поддержку проекта «Изучение и модуляция симпатической иннервации сердца» в 2016–2018 гг.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в обследовании, хирургическом лечении (в качестве оперирующего хирурга и ассистента), послеоперационном ведении больных. Самостоятельно провел анализ 325 историй болезни, на основании которых разработал макет базы данных, а также осуществлял её ведение и заполнение. Самостоятельно проводил анкетирование и дистанционный опрос больных, а также обработал данные отдаленного периода при повторном поступлении пациентов в клинику либо при амбулаторных обращениях. Провел статистическую обработку материала и анализ полученных данных.

ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕЗ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ЭТИХ СОСТОЯНИЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Взаимосвязь хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий

1.1.1. Механизмы развития и формы ФП

Прогрессирование СН в отдалённые сроки после кардиохирургических вмешательств резко снижает результат хирургического лечения и качество жизни пациентов. Одной из важных причин прогрессирования сердечной недостаточности является ФП. Это тяжелое осложнение течения пороков сердца, которое, не являясь смертельным заболеванием напрямую, вызывает жизнеопасные состояния, такие как тромбоэмболические осложнения и неконтролируемость частоты сердечных сокращений (ЧСС). Последнее и приводит к прогрессированию СН. При этом, однако, следует отметить, что наличие СН само по себе является фактором, поддерживающим развитие ФП. Так, по данным Фремингемского исследования хроническая сердечная недостаточность (ХСН) повышает риск ФП в 8,5 раза у мужчин и в 14 раз у женщин. При тяжелой ХСН суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии развиваются в 57%, а устойчивая ФП – в 37% случаев. Среди наблюдаемых в течение 38 лет мужчин развившаяся ФП вызывала СН в 20,6% случаев против 3,2% у лиц без ФП. Для женщин эти показатели составили соответственно 26% и 2,9% [61]. Наличие ХСН ассоциируется с увеличением риска развития ФП в 2,7 раза [118]. ФП приводит к нарушению гемодинамики вследствие тахикардии и связанных с ней укорочения диастолы, отсутствия координированной систолы предсердий (при синусовом ритме вклад предсердной систолы в ударный объем

крови составляет 15–20%), нерегулярности возбуждения желудочков. При персистирующей ФП снижается сократительная способность желудочков, особенно левого, что приводит к дисфункции сердца и развитию ХСН, которая остается одним из наиболее частых и грозных осложнений заболеваний, протекающих с поражением миокарда [23].

Современные стандарты лечения ХСН ориентированы в основном на создание благоприятных условий для работы сердца путем снижения пред- и постнагрузки [85]. Стратегическими задачами коррекции ХСН являются восстановление насосной функции сердца, а также устранение излишней нейрогормональной активности плазмы крови, ликвидация порочного круга прогрессирования декомпенсации, который в случае повышения сердечного выброса может исчезнуть сам по себе в связи с устранением гипоксии тканей. Вместе с тем смерть от нарушений ритма при ХСН может наступить внезапно, несмотря на применение лекарственных средств с доказанной эффективностью, включая бета-адреноблокаторы [23].

Патогенез развития ФП многофакторный, при этом механизмы его формирования сложны. Современная классификация ФП представлена в таблицах 1 и 2 (110).

Таблица 1 – Классификация фибрилляции предсердий

Тип фибрилляции предсердий	Определение
Впервые выявленная	ФП, не диагностированная ранее, независимо от продолжительности аритмии или наличия и тяжести связанных с ней симптомов
Пароксизмальная	Самостоятельно купируется в большинстве случаев в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы ФП могут продолжаться до 7 дней. Эпизоды ФП, которые купированы кардиоверсией в течение 7 дней, следует считать пароксизмальными

Тип фибрилляции предсердий	Определение
Персистирующая	ФП, которая длится более 7 дней, включая эпизоды, заканчивающиеся кардиоверсией, либо с помощью препаратов, либо с помощью ЭИТ через 7 дней или более
Длительно персистирующая	Непрерывная ФП, продолжающаяся 1 год и более, когда принимается решение перейти к стратегии управления ритмом
Постоянная	Достигнуто соглашение между пациентом и врачом о невозможности восстановления синусового ритма. Вмешательства по контролю ритма, по определению, не планируются у пациентов с постоянной ФП. Если принимается стратегия управления ритмом, то аритмия переклассифицируется как длительно персистирующая ФП

Электрофизиологические механизмы развития ФП отличаются в зависимости от типа аритмии. В целом схема формирования ФП напоминает порочный круг, который может привести к двум исходам – восстановлению СР или перехода ФП в персистирующую форму (рисунок 1).

Таблица 2 – Клинические типы фибрилляции предсердий

Тип фибрилляции предсердий	Клиническое выражение	Возможная патофизиология
Вторичная ФП при структурном поражении сердца	ФП у пациентов с систолической или диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), давняя гипертензия с гипертрофией ЛЖ и / или другие структурные заболевания сердца. Наступление такой ФП является общей причиной госпитализации пациентов и предиктором плохого исхода	Повышенное внутрипредсердное давление и структурное ремоделирование предсердий, а также активация симпатической и ренин-ангиотензиновой систем

Тип фибрилляции предсердий	Клиническое выражение	Возможная патофизиология
Фокусная ФП	Пациенты с повторяющимися пароксизмами предсердной тахикардии и частыми, короткими эпизодами пароксизмальной ФП. Часто очень симптоматичные молодые пациенты с различными предсердными волнами (крупноволновая ФП), эктопией предсердий и/или предсердной тахикардией, переходящей в ФП	Локализованные триггеры, в большинстве случаев происходящие из легочных вен, инициируют ФП. Сюда же относится ФП из-за одного или нескольких кругов рециркуляции возбуждения
Полигенная ФП	ФП в носителях общих вариантов генов, которые связаны с её ранним началом	В настоящее время изучается. Наличие выбранных вариантов гена может также влиять на результаты лечения
Послеоперационная ФП	Впервые начавшаяся ФП (обычно самокупирующаяся) после больших (обычно кардиохирургических) операций у пациентов, которые находились в синусовом ритме до операции и не имели предшествующего анамнеза ФП	Острые факторы: воспаление, окислительный стресс предсердий, высокий симпатический тонус, изменения электролитного баланса и объемная перегрузка, возможно, взаимодействие с уже существующим субстратом
ФП у пациентов с митральным стенозом или имеющимися протезами клапанов сердца	ФП у пациентов с митральным стенозом, после операций на митральном клапане и в некоторых случаях других патологий клапанов сердца	Повышение давления в левом предсердии (стеноз) и объемная перегрузка (при недостаточности) являются основными факторами увеличения предсердий и ремоделирования их структур у этих пациентов

Тип фибрилляции предсердий	Клиническое выражение	Возможная патофизиология
ФП у атлетов	Обычно пароксизмальная, связанная с продолжительностью и интенсивностью тренировок	Повышенный тонус вагуса и увеличение объема предсердий
Моногенная ФП	У пациентов с наследственными кардиомиопатиями, включая патологию каналов	Аритмогенные механизмы, ответственные за внезапную смерть, вероятно, способствуют возникновению ФП у этих пациентов



Рисунок 1 – Электрофизиологические механизмы формирования ФП
(Kyrrianiou K. et al., 2016)

По результатам 20-летнего ретроспективного исследования была предпринята попытка оценить факторы риска развития ФП в послеоперационном периоде. Установлено, что такими факторами являются возраст, вмешательства на митральном клапане (вероятность 1,91), хирургия аневризм левого желудочка (1,57), хирургия аортального клапана (1,52), раса (белая) (1,51), использование кардиopleгии (1,36), внутриаортальная баллонная контрпульсация (1,28), застойная СН до операции (1,28) и артериальная

гипертензия (1,15). Увеличение риска ФП после операции происходит у пациентов старше 55 лет. У пациентов, перенесших коронарное шунтирование, только возраст и ХСН были факторами риска развития послеоперационной ФП. Не было обнаружено никаких факторов, предотвращающих развитие ФП, в том числе лекарственных [186].

Также при оценке факторов риска развития ФП было показано, что основными являются генетическая предрасположенность, заболевания клапанов сердца, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эпизоды ночного апноэ, курение. Кроме того, к значимым факторам отнесены инфаркт миокарда, СН, гипертиреоз, длительность рабочего времени более 55 ч в неделю, артериальная гипертензия, диабет и ожирение (рисунок 2) [179].

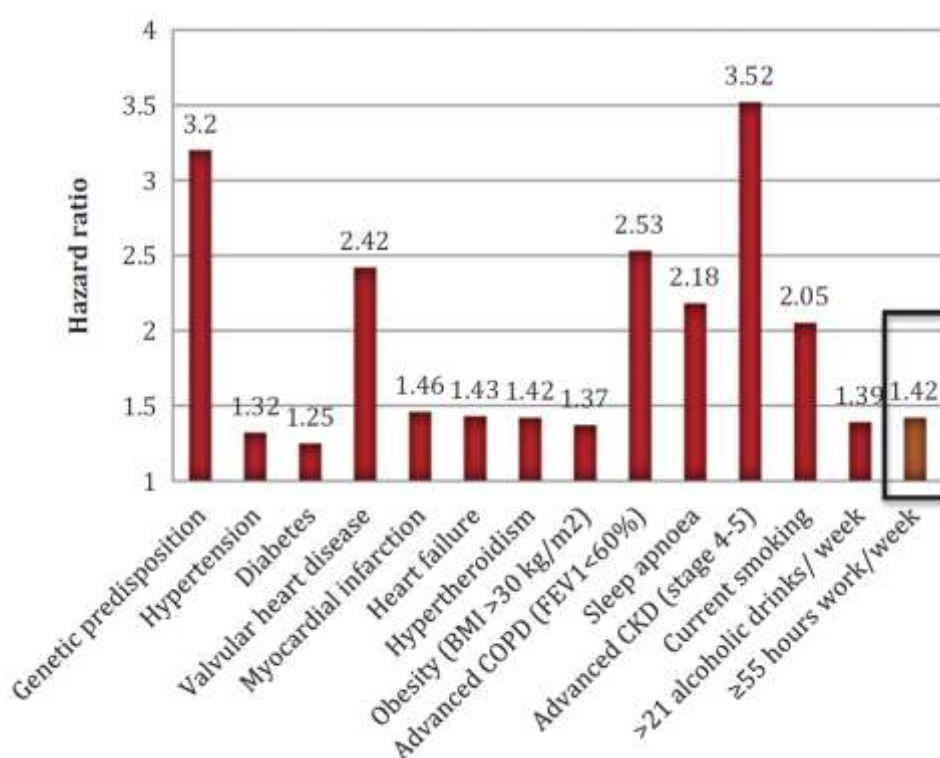


Рисунок 2 – Соотношения факторов риска ФП и продолжительного рабочего времени (> 55 ч в неделю): BMI – индекс массы тела; CKD – хроническая болезнь почек; COPD – хроническая обструктивная болезнь легких; FEV1 – объем форсированного выдоха за 1 с

Авторы указывают, что активный или малоактивный образ жизни, интенсивность и частота курения, объём и частота потребления алкоголя и иные

факторы слабо влияют на частоту возникновения ФП. Хотя рабочая нагрузка более 55 ч в неделю может являться фактором риска развития ФП, но механизм ее влияния пока неизвестен.

В ряде исследований показано, что возникновение наджелудочковых аритмий не зависит от вида вводимого кардиоплегического раствора (кристаллоидный или кровяной), но зависит от способа введения. Так, при ретроградном или комбинированном, антеретроградном, пути введения риск развития наджелудочковых аритмий (ДСУ и ФП) выше, чем при антеградном [31; 201].

Таким образом, даже качественно выполненное хирургическое вмешательство не приводит к значительному улучшению самочувствия пациента, так как в связи с сохраняющейся аритмией ФК СН зачастую остаётся на прежнем уровне [209].

Очень важной проблемой в формировании СН у кардиохирургических больных является послеоперационная ФП. Она возникает, примерно, в 35% случаев всех операций на сердце и связана с многочисленными опасными последствиями [42; 206; 209]. Напротив, частота ФП после торакальной хирургии составляет от 10 до 30%, а заболеваемость после хирургии, не связанной с органами грудной клетки, варьирует от 1 до 15% [42; 206].

Послеоперационная ФП является независимым предиктором многих неблагоприятных исходов, в том числе повышения риска инсульта в 2–4 раза, повторных вмешательств по поводу кровотечения, инфекции, почечной или респираторной недостаточности, остановки сердца, церебральных осложнений, необходимости постоянной ЭКС и двукратного увеличения смертности в течение 30 дней и 6 мес [42; 48; 144; 206; 209; 288]. Не являясь напрямую причиной этих осложнений, послеоперационная ФП, скорее всего, способствует и, безусловно, служит субстратом для повышения заболеваемости и смертности после кардиохирургических вмешательств [209]. Пациенты, у которых развивается ФП в послеоперационном периоде, требуют дополнительных расходов на стационарное лечение в среднем 10000–20000 долларов США.

Кроме того, ФП увеличивает сроки пребывания в палате реанимации на 12–24 ч, а также длительность госпитализации на 2–5 суток [41; 42; 209]. Расходы, связанные с лечением послеоперационной ФП, в США оцениваются в более чем 1 миллиард долларов в год [209].

Клинические усилия по профилактике и лечению послеоперационной ФП пока представляют серьезную проблему, а результаты лечения оказались менее оптимальными, чем ожидалось. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные профилактическим и лечебным методам, заболеваемость ФП после кардиохирургических вмешательств не изменилась за последние несколько десятилетий (рисунок 3) [186; 245].

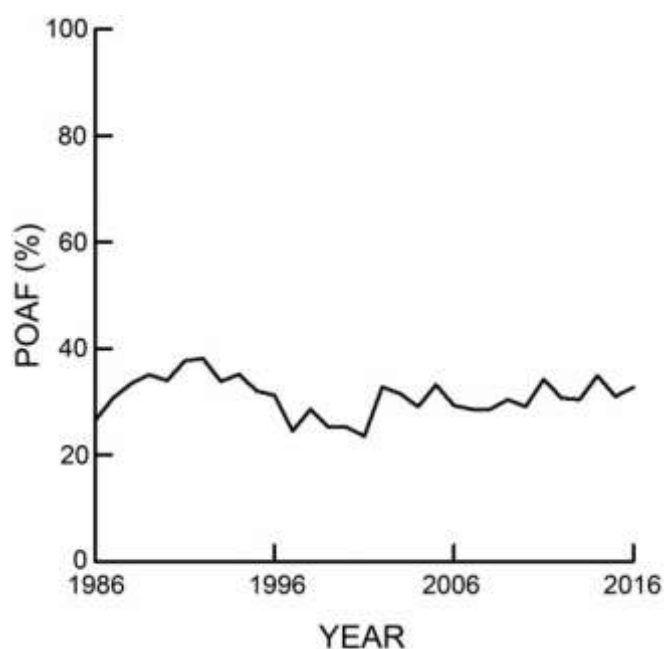


Рисунок 3 – Заболеваемость ФП (POAF) после кардиохирургических вмешательств у всех пациентов в одном учреждении за 30-летний период. Средняя частота возникновения ФП 31% при стандартном отклонении 3,7% (Greenberg J. et al., 2017)

В патогенезе послеоперационной ФП основное значение имеют несколько факторов.

1. Системное воспаление и окислительный стресс. Хирургическая травма, ишемическое повреждение вследствие длительного искусственного кровообращения, а также реперфузия обуславливают окислительный стресс и

высвобождение провоспалительных молекул, что приводит к активации эндотелия и лейкоцитов, высвобождению оксидаз, НАДФ-Н, образованию закиси азота и атомарного кислорода [48; 143; 130; 144; 288].

Исследования с участием людей продемонстрировали связь между системным воспалением, окислительным стрессом и развитием послеоперационной ФП [98; 129; 130; 144]. Эта ассоциация подтверждается снижением частоты ФП в послеоперационном периоде вследствие противовоспалительной профилактики с использованием кортикостероидов [143; 83; 133; 206; 144; 288].

2. Местное воспаление и окислительный стресс. Нарушение целостности перикарда вызывает локальное воспаление вокруг сердца и увеличение объема перикардиальной жидкости [42; 209].

Послеоперационный перикардиальный выпот является высокоокислительным и содержит кровь, гемолизированные клетки крови, гемоглобин и высокий уровень воспалительных маркеров, которые способствуют активации лейкоцитов и тромбоцитов (рисунок 4) [98; 129].

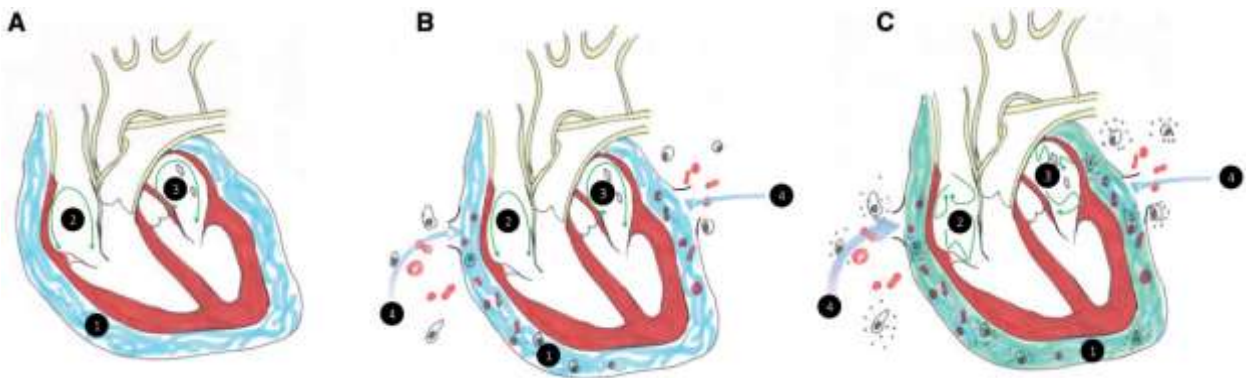


Рисунок 4 – Патогенез послеоперационной ФП: А – перикардиальная жидкость (синяя) омывает нормальное сердце, включая правое 2 и левое 3 предсердие, зелеными стрелками показана предсердная проводимость; В – хирургическое нарушение целостности перикарда, кровь и воспалительные клетки входят в перикардиальное пространство 4; С – состав перикардиальной жидкости 1 включает воспалительные клетки, цитокины и высокоокислительные белки, вызывая ФП (зеленые стрелки)

Сам миокард также продуцирует провоспалительные молекулы, которые способствуют локальному воспалению и непосредственно изменяют сердечную функцию [144]. Воспаление в перикардальном пространстве приводит к апоптозу кардиомиоцитов и изменению электрической активности, что позволяет генерировать и распространять гетерогенные потенциалы действия и формировать различные типы аритмий [143; 144; 209]. Модели на животных показали, что степень воспаления предсердий непосредственно соответствует частоте послеоперационной ФП [143; 98; 129]. Контакт между воспалительными клетками и миокардом, вероятно, играет роль в патогенезе послеоперационной ФП, хотя точные механизмы еще не выяснены [143].

3. Электролитные нарушения. Гипомагниемия (уровень магния в сыворотке меньше 1,2–2,0 мг/дл) часто встречается после операции и была определена некоторыми исследователями в качестве предиктора возникновения ФП [209; 270]. Магний регулирует транспорт кальция, влияет на сократимость кардиомиоцитов и, как было установлено, оказывает антиишемическое действие [97]. Высокие уровни внутриклеточного магния продлевают время проводимости атриовентрикулярного (АВ) узла и могут помочь предотвратить окислительное повреждение, в то время как низкие уровни магния увеличивают автоматизацию синусового узла [42; 177; 233].

Недавнее исследование поставило под сомнение предполагаемые антиаритмические свойства магния, показав, что его высокие уровни в сыворотке были связаны с послеоперационной ФП дозозависимым образом (рисунок 5) [210].

Гипокалиемия (уровень калия в сыворотке ниже 3,5 ммоль/л) приводит к гиперполяризации клеток, более высокому потенциалу покоя, повышенному автоматизму и возбудимости, что провоцирует развитие желудочковых аритмий [48; 257]. Данные современных исследований ставят под сомнение широко распространенное предположение, что гипокалиемия способствует развитию послеоперационной ФП [36; 244].

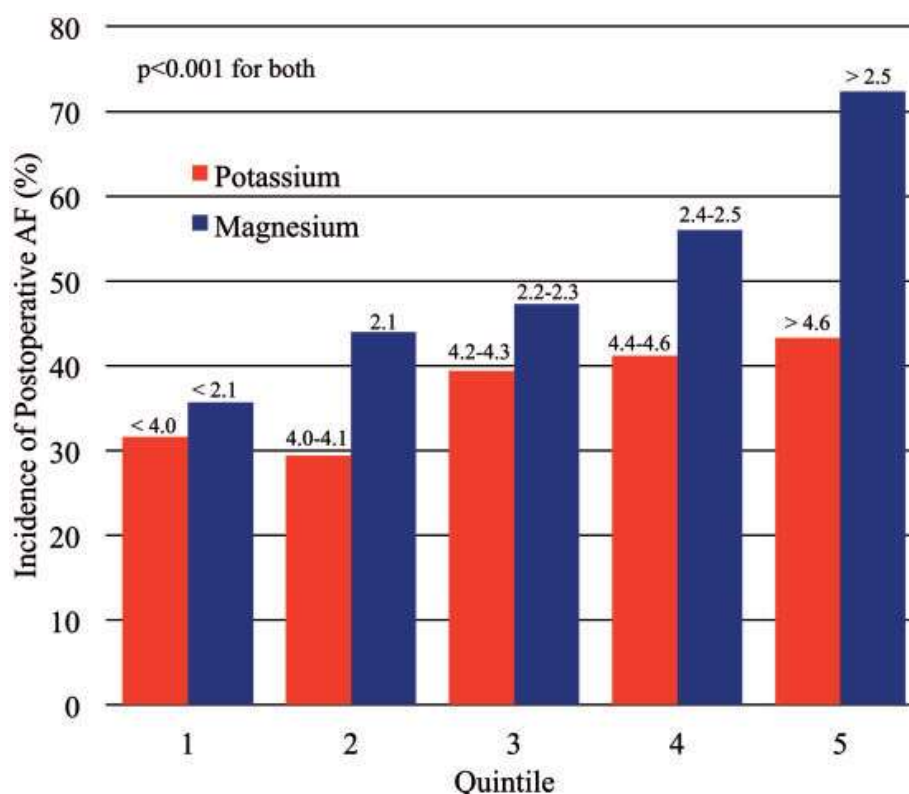


Рисунок 5 – Заболеваемость послеоперационной ФП в зависимости от уровней калия (красный) и магния (синий) в крови. Более высокий уровень калия или магния связан с большей вероятностью ФП ($p < 0,001$ для обоих элементов). Числа над столбцами – уровни калия (ммоль/л) или магния (мг/дл) для соответствующей группы (Lancaster T.S. et al., 2016)

Показано, что низкий уровень сывороточного калия не связан с повышенным риском возникновения ФП, а его более высокие уровни не являются защитными (см. рисунок 5) [210].

4. Роль микроРНК в патогенезе ФП. Недавние исследования показали, что микроРНК (miRNA), короткие некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию гена, могут быть вовлечены в патофизиологию ФП. МикроРНК участвуют в ремоделировании ионных каналов, вызванном ФП и фиброзом. Это может дать представление о патофизиологии ФП или характеризовать новые мишени для терапии препаратами, схожими по структуре с микроРНК или анти-микроРНК. Более того, циркулирующие микроРНК были предложены как новый класс диагностических и прогностических биомаркеров ФП. Однако происхождение и функция микроРНК в тканях и плазме часто остаются неизвестными, а исследования, изучающие роль микроРНК в генезе ФП,

различаются по дизайну и фокусу, и даже представляют противоречивые результаты. Исследования показали, что микроРНК тканей и плазмы дифференцированно экспрессируются у пациентов с ФП и без нее, а функциональные исследования связаны с микроРНК в нескольких звеньях патогенеза. Тем не менее полемика между исследователями была поразительной, и при интерпретации предыдущих исследований об обнаружении или функционировании микроРНК при ФП данному фактору необходимо было уделять пристальное внимание. Несмотря на явные различия в исследованиях, изучающих микроРНК при ФП, они могут помочь выявить механизмы, лежащие в основе аритмии, и иметь потенциал для формирования нового класса биомаркеров, способствуя развитию инновационных методов лечения [26; 191].

1.1.2. Факторы риска развития ФП после операций на сердце

1. Возраст. Пожилой возраст – это наиболее часто регистрируемый и широко распространенный фактор риска развития послеоперационной ФП [48; 206; 244; 245]. Процесс старения приводит к утрате миокардиальных волокон, увеличению количества фиброза и отложения коллагена в предсердиях, особенно вблизи синусового узла, что изменяет электрические свойства предсердий [142; 206]. Связанные с возрастом физиологические изменения наряду с острой хирургической травмой и воспалением, вероятно, обеспечивают возбуждающие факторы, индуцирующие послеоперационную ФП [48; 142].

Большое ретроспективное одноцентровое исследование, в которое вошло 14960 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в течение двух десятилетий, обнаружило нелинейный тренд между возрастом и частотой ФП (рисунок 6) [Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G. et al., 2008; 245].

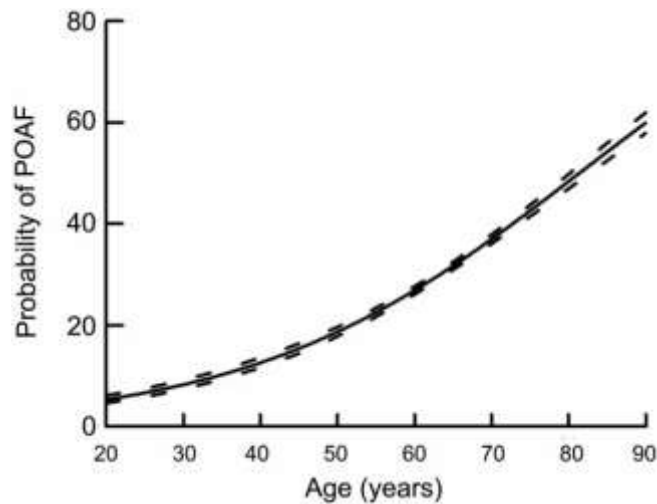


Рисунок 6 – Предполагаемая вероятность развития послеоперационной ФП в зависимости от возраста (Shen J. et al., 2011)

Вероятность развития ФП в послеоперационном периоде увеличивалась у пациентов старше 55 лет, а у пациентов в возрасте 72 лет и старше она развивалась примерно в 5 раз чаще, чем у пациентов моложе 55 лет [245].

2. Сердечно-сосудистые факторы риска. Сердечно-сосудистые факторы риска развития послеоперационной ФП включают анамнез ФП или других аритмий, некоронарные сосудистые заболевания, застойную СН, ИБС, гипертонию, увеличение ЛП и дисфункцию ЛЖ [42; 206; 129; 288; 209]. Предыдущие эпизоды ФП или электрофизиологических аномалий последовательно идентифицировались как предикторы послеоперационной ФП, вероятно, потому что патофизиологические факторы, необходимые для развития и поддержания аритмий, уже существуют у этих пациентов [206; 209].

3. Факторы риска, не связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. К сердечно-сосудистым факторам риска развития ФП относятся: мужской пол, белая раса, хроническая обструктивная болезнь легких, высокий уровень холестерина, гипертиреоз, хронические заболевания почек, диабет, ожирение и большая площадь поверхности тела [42; 206; 288; 209]. Люди с большой площадью поверхности тела (около $2,0 \text{ м}^2$) часто имеют более крупные предсердия и аномальное внутригрудное давление, что может изменить электрофизиологические свойства предсердий и повысить предрасположенность к ФП [142].

Послеоперационная ФП также ассоциируется со сниженной митохондриальной функцией у пациентов с диабетом и метаболическим синдромом [144]. Маркер функции митохондрий (биоэнергетический индекс здоровья) недавно был использован для характеристики биоэнергетических изменений после кардиохирургических вмешательств и может служить в качестве предиктора послеоперационной ФП [98; 129; 262].

Кардиохирургические вмешательства могут также усугублять явления воспаления у пациентов с хроническим воспалительным состоянием, тем самым увеличивая вероятность развития ФП [144]. Генетическая предрасположенность к послеоперационному воспалению недавно была идентифицирована как фактор риска развития ФП, но требуется больше исследований в этом направлении [209].

1.1.3. Предикторы ФП

1. Сроки развития ФП в послеоперационном периоде. Риск развития ФП является нелинейным трендом и наиболее высок во второй послеоперационный день [41]. Исследование причин развития ФП может быть направлено на одну из двух фаз риска, каждая с различными факторами (рисунок 7).

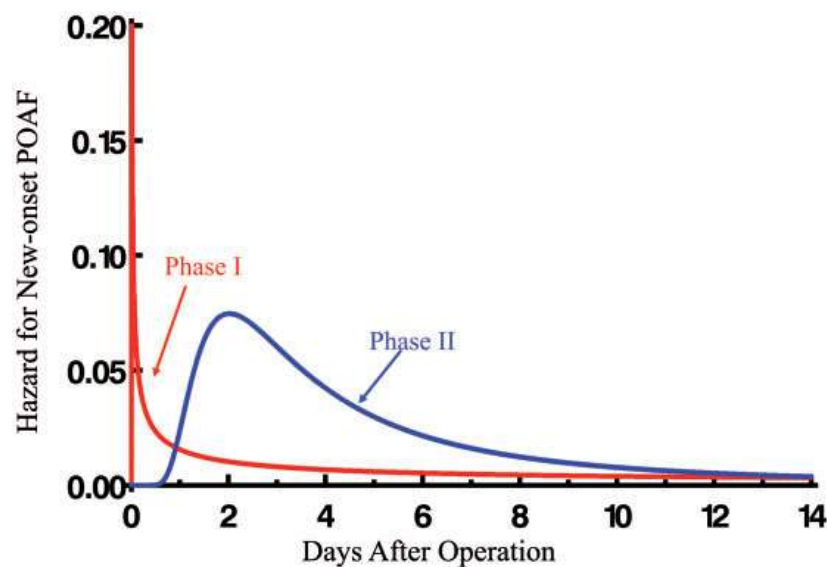


Рисунок 7 – Опасные периоды для развития ФП после операции АКШ +/- вмешательство на клапанах сердца с фазой I (красная линия) и фазой II (синяя линия), показанной отдельно (Melby S. J. et al., 2015)

Риск развития ФП в послеоперационном периоде напрямую связывают с типом выполненного хирургического вмешательства. Так, риск развития ФП после вмешательств на сердце составляет приблизительно 35%, но сильно варьируется в зависимости от типа выполняемой процедуры и характеристик пациента [209]. При изолированном АКШ риск развития ФП составляет 20–30%, а в случае отдельных операций на клапанах сердца – 35–40%. Сочетанная хирургия коронарных артерий и клапанов имеет более высокую вероятность возникновения ФП, от 35 до 60% и более [209].

2. Интраоперационные и периоперационные факторы. Продолжительность искусственного кровообращения (ИК) и длительность

перезатяжки аорты последовательно ассоциировались с послеоперационной ФП, и в некоторых исследованиях показано, что уменьшение времени ИК и времени ушивания может снизить риск развития ФП [209]. Некоторые кардиохирургические вмешательства (в основном АКШ без ИК и транскатетерные процедуры) приводят к более низкой частоте возникновения ФП, как установлено в большинстве крупных исследований [141; 200; 209; 275]. Однако только около 20% АКШ в настоящее время выполняются без ИК и большинство хирургов обычно не делают таких операций [209].

Внутриаортальная баллонная контрпульсация, длительное время искусственной вентиляции лёгких, возврат в отделение интенсивной терапии, тампонада сердца и ревизии по поводу кровотечения также являются предикторами ФП [209]. Накопившаяся в перикарде кровь может привести к тампонаде сердца или формированию сгустков, которые подвергаются воспалительным изменениям, усиливая местный и системный воспалительный ответ. Таким образом, дренирование крови из перикардального пространства может уменьшить частоту развития послеоперационной ФП и других осложнений, связанных с кровотечением [248].

3. Оценки CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc. Показатели CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc сочетают сердечно-сосудистые и другие факторы риска инсульта у пациентов. Недавние исследования продемонстрировали корреляцию между предоперационными оценками риска по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc и развитием послеоперационной ФП, что делает эти шкалы потенциально полезными для определения предикторов возникновения ФП [78; 211].

1.1.4. Профилактика фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде

Дооперационная профилактика

1. β-блокаторы. Они являются антиаритмическими препаратами класса II и наиболее широко используемым профилактическим средством для пациентов,

перенесших вмешательства на сердце. Во многих исследованиях ранее сообщалось о связи между предоперационным приемом β -блокаторов и уменьшением частоты случаев ФП в послеоперационном периоде, а также о рекомендациях по применению β -блокаторов, по крайней мере, за 24 ч до операции для пациентов, которым предстоит АКШ, или для тех, у кого фракция выброса более 30% [188; 209; 216]. Однако обзоры рекомендаций и серии исследований вызвали много вопросов на тему правомочности этой рекомендации. Один крупномасштабный ретроспективный обзор более 500000 пациентов, перенесших АКШ в 1107 больницах, обнаружил, что предоперационное использование β -блокаторов было связано с небольшим, но заметным увеличением случаев развития ФП в послеоперационном периоде и неизменным или слегка увеличенным уровнем послеоперационной смертности [216]. Некоторые исследователи считают, что послеоперационная отмена β -блокаторов может быть причиной этих различий, поэтому рекомендуется, чтобы введение β -блокаторов пациентам, использующим их хронически, возобновлялось как можно скорее после операции [42; 44; 206; 209]. Поскольку β -блокаторы несут риск брадикардии, гипотонии, бронхоспазма и СН, назначение их пациентам с плохо контролируемой астмой, сердечной недостаточностью или другими состояниями, которые могут усугубляться при их использовании, необходимо тщательно анализировать [42].

2. Другие антиаритмические препараты. Профилактически широко использовались антиаритмические препараты III класса, такие как амиодарон (наиболее распространен), ибутилид, дофетилид и соталол (который также имеет β -блокирующие эффекты). Приём амиодарона и соталола в настоящее время является рекомендацией II класса для профилактики ФП [42; 48; 288; 209]. Исследования показали, что предоперационные профилактические пероральные схемы амиодарона (10 мг/кг за 6 дней до операции в одном крупном исследовании и 600 мг/сут в течение 7 дней до операции в другом) значительно уменьшали частоту возникновения послеоперационных предсердных аритмий, инсульта и длительность пребывания в стационаре по

отношению к плацебо без каких-либо неблагоприятных осложнений, кроме случайной брадикардии [42; 149; 206; 209].

Было также показано, что введение соталола за 24–48 ч до операции значительно снижает риск возникновения ФП, но профилактика соталолом связана с более высокой скоростью неблагоприятных побочных эффектов, таких как брадикардия и желудочковые аритмии [55; 288].

Предоперационное профилактическое введение антиаритмиков I класса, в том числе прокаинамида и пропафенона, не рекомендуется из-за их проаритмогенных свойств [209; 288].

3. Кортикостероиды. Кортикостероиды снижают гетерогенность проводимости предсердий и уменьшают воспалительные явления после кардиохирургических операций. Исследования показали, что предоперационное профилактическое назначение кортикостероидов снижает частоту послеоперационной ФП без увеличения количества инфекционных осложнений [83; 133; 143; 206]. Однако наиболее эффективный метод предоперационной дозировки и введения кортикостероидов с целью профилактики ФП остается неясным. Один из метаанализов показал, что дозы менее 1000 мг, введенные в течение 24–72 ч дооперационно, значительно снижают частоту развития ФП, в то время как в другом метаанализе сделан вывод, что промежуточные дозы (4 дня 100 мг, или одна доза 200–1000 мг гидрокортизона, или одна доза 50–210 мг дексаметазона) более эффективны, чем малые дозы (до 8 мг) или высокие (236–2850 мг) [133; 282]. Поскольку кортикостероиды несут риск гипергликемии, иммуносупрессии, нарушения заживления ран и повышают риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, они не получили широкого распространения [83; 133].

4. Статины. Статины также уменьшают воспаление и окислительный стресс после кардиохирургических операций. Ранние исследования показали, что предоперационное назначение статинов значительно снижает частоту возникновения послеоперационной ФП [217; 218; 227]. В этих исследованиях дозировку варьировали от 20 до 80 мг, как и время введения – с 4 недель до

операции до однократного вечернего приёма перед операцией [218]. Однако впоследствии были выявлены противоречивые данные, поэтому рекомендаций по предоперационной профилактике ФП статинами в настоящее время нет [42; 48; 65].

5. Другие препараты. Рекомендации AATS 2014 года допускают, что дооперационное введение блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем) является разумным у пациентов с высоким риском, которые не принимают β -блокаторы, хотя их влияние на развитие ФП в послеоперационном периоде остается неясным [42; 288; 209]. Сердечные гликозиды (дигоксин) не рекомендованы для использования при предоперационной профилактике [42]. Эффекты профилактического назначения антикоагулянтов также неясны; по крайней мере, одно учреждение сообщило, что предоперационное назначение варфарина снижает частоту ФП в послеоперационном периоде, но эти результаты, возможно, были вызваны другими препаратами [245]. Прерывание терапии антикоагулянтами перед выполнением хирургических манипуляций у пациентов с их длительным приёмом возможно при низком уровне риска инсульта согласно оценке CHA₂DS₂-VASc для пациента [42]. Так называемые «мосты» с гепарином, низкомолекулярными гепаринами или новыми оральными антикоагулянтами (НОАК), включая дабигатран, апиксабан и ривароксабан, у пациентов без клапанного заболевания могут стать альтернативой, когда полное прерывание антикоагулянтной терапии невозможно [42; 48; 206]. Хотя введение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в течение последних нескольких десятилетий значительно увеличилось, их предоперационное использование не уменьшало частоту ФП, однако отмена иАПФ приводила к развитию ФП в послеоперационном периоде по данным некоторых исследований [36; 245].

Интраоперационная профилактика

Интраоперационные мероприятия, направленные на предотвращение ФП, включают заднюю перикардиотомию (фенестрация от левой нижней легочной

вены до диафрагмы параллельно левому диафрагмальному нерву), сохранение передней жировой подушки и закрытие ушка ЛП [139; 288].

Ранние исследования показали, что задняя перикардиотомия значительно уменьшала частоту послеоперационной ФП, но дополнительные исследования не подтвердили этих положительных результатов [208; 266; 269].

По современным данным сохранение передней жировой подушки не оказывает редуکتивного эффекта на ФП [138; 145]. Профилактическое выключение ушка ЛП стало целью снижения риска послеоперационного инсульта и альтернативой долгосрочной антикоагулянтной терапии [40; 139]. Интерес к этой процедуре вырос из-за низких рисков развития инсульта у пациентов, которым было выполнено выключение ушка ЛП при проведении процедуры «Лабиринт». Данные, полученные после имплантаций устройства Watchman (Boston Scientific), которое позволяет выполнить чрескожное закрытие ушка ЛП, свидетельствуют, что риск инсульта может быть уменьшен только с помощью выключения ушка ЛП [40; 204]. Однако недавние исследования установили, что большинство процедур закрытия ушка ЛП не полностью исключают его из кровотока, а чрескожное закрытие связано с высокими показателями осложнений, связанных с процедурой. Также было показано, что выключение ушка ЛП увеличивает риск послеоперационной ФП, не влияя на частоту инсульта или смертность в отдалённом периоде [40; 103; 139]. Поэтому остается неясным, должны ли пациенты во время кардиохирургических вмешательств подвергаться сопутствующему выключению ушка ЛП и можно ли безопасно прекратить применение антикоагулянтов у тех пациентов, которые это делают. В настоящее время продолжаются большие исследования, чтобы оценить, является ли закрытие ушка ЛП профилактикой от инсульта в долгосрочной перспективе, но рекомендации для этого метода как возможного краткосрочного преимущества пока не могут быть сделаны [209].

Современные исследования показывают, что выполнение профилактической РЧ-аблации у пациентов, оперированных по поводу порока

МК с синусовым ритмом, но имеющих атриомегалию (диаметр ЛП более 60 мм), снижает риск развития послеоперационной ФП в среднесрочном периоде в 1,6 раза, не увеличивая при этом риск операции [29].

Послеоперационная профилактика

1. Лекарственные препараты. β -блокаторы – наиболее распространенные препараты для профилактики ФП в послеоперационном периоде. В то же время в некоторых исследованиях было установлено, что назначение в послеоперационном периоде β -блокаторов значительно уменьшает частоту ФП и иных послеоперационных осложнений, а в других, наоборот, что некоторые β -блокаторы отвечают за избыточную смертность и повышенную частоту инвалидизирующих инсультов [149; 216; 188; 288]. Периоперационная ишемическая оценка (POISE) позволяет сделать вывод, что назначение метопролола предотвращает 15 инфарктов миокарда, но вызывает 8 смертей и 5 инвалидизирующих инсультов на каждые 1200 пациентов, которых лечили [216]. Несмотря на такие противоречивые результаты, назначение β -блокаторов после операций на сердце остается рекомендацией класса I и выполняется почти в 82% случаев [44; 288].

Когда использование β -блокаторов противопоказано, например у пациентов с плохо контролируемой астмой или сердечной недостаточностью, вторым препаратом для профилактики ФП считается амиодарон, вводимый послеоперационно [42; 244].

Недавний обзор 118 исследований показал, что послеоперационное введение амиодарона значительно снижает частоту ФП по сравнению с контрольной группой [149].

Эффективность ингибиторов АПФ в профилактике послеоперационной ФП вызывает сомнения, хотя в некоторых исследованиях послеоперационные ингибиторы АПФ снижали частоту ФП, в то время как другие не выявили различий или показали увеличение количества сопутствующих заболеваний, таких как рецидивирующая стенокардия [44].

2. Коррекция электролитных нарушений. Еще одним важным методом профилактики ФП, применяемым в послеоперационном периоде, является коррекция уровней и состава электролитов крови. Текущая клиническая практика часто включает интраоперационное и послеоперационное переливание растворов магния и калия, хотя их эффекты остаются спорными [42; 233]. Кроме того, в качестве средства профилактики ФП было предложено интраоперационное и послеоперационное восполнение электролитов, но это также не было окончательно признано эффективным для предотвращения ФП [36; 42; 97; 149; 150; 177; 244; 257;]. В недавнем ретроспективном обзорном исследовании более 2000 пациентов, перенесших операции АКШ и/или вмешательства на клапанах сердца, было обнаружено, что, вопреки клинической догме, добавление магния связано с повышенным риском послеоперационной ФП, тогда как добавление калия не предотвращало развитие ФП, а гипокалиемия никак не была связана с ФП (см. рисунок 5) [210].

3. Предсердная электрокардиостимуляция. В различных исследованиях сообщалось о противоречивых результатах, касающихся эффективности одно- или двухкамерной предсердной электрокардиостимуляции (ЭКС) после кардиохирургических операций для предотвращения развития послеоперационной ФП [149; 288; 209]. Однако предсердная стимуляция обычно хорошо переносится и даёт положительный гемодинамический эффект [209].

1.1.5. Медикаментозное лечение ФП в послеоперационном периоде

При отсутствии эффекта от профилактических мероприятий и возникновении ФП в послеоперационном периоде состояние пациентов ухудшается, требуется длительное пребывание в палате интенсивной терапии и повышается риск сосудистых осложнений [209]. В связи с этим лечение ФП должно быть максимально быстрым и эффективным.

Пароксизмы ФП могут купироваться без лечения в течение нескольких минут или часов, но длительные эпизоды ФП и происходящие у гемодинамически нестабильных пациентов требуют клинического вмешательства [48; 225].

В основном лечение ФП включает применение одного или нескольких из трех основных препаратов: β -блокаторов, амиодарона или блокаторов кальциевых каналов [48; 244]. Обычно лечение начинают с использования одного препарата и добавляют второй по мере необходимости. Параллельный прием всех трех лекарств может привести к брадикардии и гипотонии, поэтому их следует назначать с осторожностью. Особое внимание необходимо также уделять предотвращению тромбоэмболических событий [206]. Существуют два общих подхода к лечению ФП: контроль частоты сокращений желудочков и контроль ритма [225]. Контроль частоты сокращений фокусируется на замедлении частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) и включает использование β -блокаторов или блокаторов кальциевых каналов. Управление ритмом фокусируется на преобразовании аритмии в синусовый ритм с использованием антиаритмических препаратов I или III класса либо электрической кардиоверсии для нестабильных пациентов или пациентов с персистирующей ФП. Недавнее проспективное клиническое исследование, в котором сравнивалось соотношение между контролем ЧСЖ и контролем ритма, выявило, что ни одна из вышеупомянутых стратегий лечения не оказывает существенной клинической пользы в плане послеоперационной смертности, кровотечений, тромбоэмболических событий, продолжительности пребывания в стационаре или свободы от ФП в течение 60 дней [225].

Бета-блокаторы (препараты II класса), как уже было сказано выше, позволяют контролировать ЧСЖ, обладают антиаритмическими эффектами и перечислены в качестве рекомендации класса I для лечения послеоперационной ФП [42; 48; 209]. Из-за отрицательных инотропных эффектов и урежения сердечного ритма, вызываемых многими традиционными β -блокаторами, их следует использовать с осторожностью у пациентов с гипотензией, дисфункцией ЛЖ или сердечной недостаточностью [42; 186; 225].

У гемодинамически нестабильных пациентов применение β -блокаторов ультракороткого действия, таких как эсмолол или ландиолол, может обеспечить значимое улучшение состояния. Маломасштабные исследования, изучающие эффективность миокарда, показали многообещающие результаты, но дальнейшие исследования, тем не менее, оправданы [186; 236].

Антиаритмические препараты III класса (блокаторы калиевых каналов), такие как амиодарон, также могут быть использованы для преобразования ФП в синусовый ритм, но ассоциированы с брадикардией, гипотензией и удлинением интервала QT [42; 206; 288]. Назначение этих препаратов является рекомендацией класса II для купирования ФП и может использоваться независимо или в сочетании с β -блокаторами либо в качестве терапии первой линии у пациентов с гипотонией, сердечной недостаточностью или дисфункцией ЛЖ [42; 48]. Переход на любой антиаритмический препарат III класса связан со снижением послеоперационной смертности от всех причин, но долгосрочное применение этого класса антиаритмиков приводит к удлинению рефрактерных периодов предсердий и желудочков [53].

В руководстве AATS 2014 года указано, что в качестве рекомендации II класса следует использовать антиаритмические препараты для пациентов, находящихся в синусовом ритме в течение 4 недель с момента последнего перенесенного пароксизма ФП или до первого послеоперационного визита (через 2–6 недель после выписки), в то время как пациентам с ФП следует продолжать приём этих препаратов в течение 4 недель после первого послеоперационного визита при отсутствии пароксизмов ФП [42]. В рекомендациях Канадского общества по лечению сердечно-сосудистых заболеваний 2010 года говорится, что лечение может быть прекращено в течение 6–12 недель после восстановления синусового ритма [244].

Эффективность антиаритмических препаратов I класса (блокаторы натриевых каналов), таких как прокаинамид, флекаинид и пропафенон, в лечении послеоперационной ФП не ясна. Кроме того, эти препараты несут

значительный риск проаритмических побочных эффектов и поэтому не рекомендуются для лечения [42; 48; 206; 288].

Блокаторы кальциевых каналов замедляют распространение потенциалов действия в АВ-соединении путем изменения клеточного потока кальция. Блокаторы кальциевых каналов перечислены в качестве рекомендаций I класса для лечения ФП, когда использование β -блокаторов противопоказано или неэффективно [42; 48; 186; 244].

1.1.6. Кардиоверсия в послеоперационном периоде и профилактика тромбоэмболических осложнений

Одним из основных методов купирования ФП является кардиоверсия с использованием постоянного тока. Она может потребоваться у пациентов с пароксизмами ФП, которые продолжаются более 48 ч, у гемодинамически нестабильных пациентов или при затрудненном контроле ЧСЖ [42; 48; 206]. Кардиоверсия указана в качестве показаний класса I по рекомендациям AATS и класса II целевой группой АНА/ACC/HRS 2014 года [42; 48]. Необходимость антикоагуляции перед кардиоверсией должна определяться исходя из риска кровотечения у пациента, определяемого с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc, и при отсутствии внутрисердечного тромбоза, особенно в полости ушка ЛП (42; 206). Антикоагулянты следует назначать за 3 недели до кардиоверсии, как минимум, на 4 недели [42; 209]. У пациентов с высоким риском кровотечения кардиоверсия без назначения антикоагулянтов указана в качестве рекомендации II класса AATS [42].

Антикоагулянты и антитромботические средства. В течение первых 48 ч возникновения послеоперационной ФП назначение антикоагулянтов для предотвращения тромбоэмболии является рекомендацией класса I, когда показатель CHA₂DS₂-VASc у пациента выше нуля [42]. Однако риск кровотечения может перевесить преимущества антикоагулянтов у пациентов с преклонным возрастом, неконтролируемой гипертензией или кровотечениями в

анамнезе [209]. Таким пациентам оправдано отсроченное назначение антикоагулянтов, реализация подхода контроля ритма с использованием фармакологических агентов или выполнение кардиоверсии без назначения антикоагулянтов [42; 244].

Назначение антикоагулянтов и антитромботических препаратов пациентам без противопоказаний является рекомендацией I класса для эпизодов ФП продолжительностью более 48 ч [42; 48; 244]. Использование НОАК указывается в качестве рекомендации II класса у пациентов, которым варфарин противопоказан. НОАК более эффективны, чем традиционный варфарин, для предотвращения инсульта и крупных послеоперационных кровотечений, а также они имеют меньшее количество взаимодействий с наркотическими препаратами, обладают быстрым началом и прекращением действия [42; 48; 206]. Короткий период полувыведения НОАК требует строгого соблюдения их приёма, чтобы обеспечить полную свободу от тромбоемболий [48]. НОАК не следует использовать у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку не существует антагонистов для предотвращения повреждения почек при неправильном использовании. Кроме того, они противопоказаны пациентам с протезами клапанов сердца или с нарушенной гемодинамикой клапана [42; 110; 206].

Низкомолекулярные гепарины могут служить альтернативой варфарину у пациентов с высоким риском кровотечения, низким количеством тромбоцитов, а также у тех, кому могут потребоваться дополнительные инвазивные процедуры после выписки [42]. Антикоагулянты и антитромботические препараты следует принимать в течение, как минимум, 4–6 недель после восстановления синусового ритма, но приём их может продолжаться и дольше в зависимости от риска инсульта у пациента [42; 206; 244]. Из-за частого самостоятельного восстановления синусового ритма (СР) длительное использование антикоагулянтов обычно не оправдано [233]. Тем пациентам, которым может потребоваться долгосрочный приём непрямых антикоагулянтов

по поводу ФП в послеоперационном периоде, AATS рекомендует наблюдение кардиолога [42].

1.2. Сердечная недостаточность у кардиохирургических пациентов

Как видно из приведенных выше литературных данных, даже при отсутствии у пациента в анамнезе ФП, риск развития этого вида аритмии у кардиохирургических больных колеблется от 35 до 60% и выше. При этом нет однозначного мнения, как и на каком этапе хирургического лечения можно провести эффективную профилактику этого состояния. К тому же при наличии ФП до операции риск её сохранения в послеоперационном периоде приближается к 100%, что будет способствовать прогрессированию СН [209]. В связи с этим повышение эффективности хирургического лечения ФП является важным фактором профилактики СН в послеоперационном периоде.

Механизм прогрессирования СН у кардиохирургических пациентов сложен и многокомпонентен.

Ряд исследователей придает важное значение в патогенезе СН ремоделированию камер сердца, в частности ЛП. Увеличение ЛП не только нарушает его электрическую функцию, но и изменяет механическую (транспортную), что усугубляется присоединением нарушений ритма сердца [170].

Сохранение активной систолы предсердий является очень важным аспектом хирургического лечения ФП, так как предсердный вклад в сердечный выброс может составлять до 40% всего ударного объёма [9].

В настоящее время большинство клиницистов рассматривает увеличенное ЛП как значимый фактор риска при хирургическом лечении больных с митральным пороком сердца, тем не менее механизмы дилатации ЛП до сих пор до конца не выяснены [63; 169; 181; 256].

Несмотря на то, что увеличение ЛП рассматривается как неблагоприятный фактор в прогнозе развития СН, К. Yamanaka et al. считают, что сохранение

ушка ЛП после процедуры Maze играет значимую роль в повышении предсердного вклада в сердечный выброс. В своём исследовании они изучали 2 группы пациентов: 1-я группа с пороками МК и ФП, вторая – с ИБС и синусовым ритмом. Пациентам 1-й группы было выполнено вмешательство на МК и радиочастотная процедура Maze, а пациентам 2-й группы – АКШ без радиочастотного вмешательства на предсердиях. По данным мультиспиральной компьютерной томографии объём ЛП в первой группе оказался выше, чем во второй ($128,8 \pm 54,6$ мл против $105,3 \pm 36,1$ мл в группе КШ), а фракция выброса ЛП составила $16,1 \pm 7,0\%$, что значительно ниже, чем в группе КШ, где она составляла $26,8 \pm 8,7\%$. Между тем максимальный объём ушка ЛП (УЛП) в 1-й группе был значительно больше ($16,9 \pm 7,3$ мл против $8,4 \pm 4,7$ мл), но фракция выброса УЛП ($34,1 \pm 12,8\%$ против $36,1 \pm 7,4\%$) была сопоставима в обеих группах, таким образом, вклад УЛП является значимым, особенно у пациентов, перенесших РЧ-процедуру Maze, так как показатели сократимости ЛП в целом у них хуже [165].

Другим важным аспектом в патогенезе прогрессирования СН у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде является дисфункция синусового узла (ДСУ). При этом ДСУ может возникать непосредственно как следствие хирургического вмешательства в связи с нарушением кровообращения или структурным повреждением самих элементов проводящей системы сердца, а также развиваться после хирургической коррекции ФП вследствие угнетения функции синусового узла длительно существующей ФП. В литературе нет данных об изучении функции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей ФП, что не позволяет прогнозировать развитие брадиаритмий в послеоперационном периоде. В работе Pasic M. et al., 1999, показано, что после проведения хирургического лечения ФП «Лабиринт» по способу J. Cox [263] в раннем послеоперационном периоде часто встречаются брадиаритмии, что связано с частичной денервацией сердца. У некоторых больных эти брадиаритмии проходят через несколько месяцев, что авторы связывают с реиннервацией сердца. Однако нельзя с

уверенностью прогнозировать восстановление синусового ритма достаточной частоты у таких больных в связи с тем, что на фоне существующей до операции ФП функция синусового узла остается неизвестной.

Существует способ прогнозирования успешного восстановления синусового ритма после процедуры «Лабиринт», основанный на дооперационном анализе электрокардиограмм в стандартных и грудных отведениях [17; 229]. Способ заключается в анализе волны f на электрокардиограммах. Восстановление нормального синусового ритма возможно при наличии амплитуды f -волны более 0,1 мВ. Это не дает непосредственной информации о физиологическом состоянии синусового узла до операции, а лишь позволяет прогнозировать восстановление нормальной сократительной активности предсердий. О восстановлении нормальной функции синусового узла после процедуры «Лабиринт» таким способом судить невозможно.

Тем не менее эта проблема является актуальной, так как наличие дисфункции синусового узла требует и увеличения времени пребывания пациента в палате интенсивной терапии, и имплантации искусственного водителя ритма в последующем.

1.3. Роль локальной вегетативной нервной системы сердца в генезе сердечной недостаточности

В последние годы в литературе большое значение придается разработке методик выявления субстрата ФП (зон, ответственных за поддержание аритмии) и его устранению или модификации. Чаще всего для этих целей применяется та или иная методика фрагментации миокарда ЛП путем нанесения линейных повреждений по задней стенке, крыше ЛП и в области митрального перешейка. Этот дизайн позволяет повысить эффективность процедуры, однако именно с фрагментацией ЛП связывают возникновение таких осложнений, как постинцизионные тахикардии и пищеводно-предсердные фистулы. Поиски

метода радиочастотной абляции (РЧА), который позволил бы исключить риск данных осложнений, привел к разработке процедур, направленных на коррекцию одного из важнейших индукторов ФП – симпатовагусного дисбаланса. Развитие данного направления связано с деятельностью С. Rappone et al., идентифицировавшими области нервных волокон по вагусным рефлексам во время РЧА и предпринявшими попытку абляции этих участков. В России получила распространение методика анатомической абляции вегетативных ганглионарных сплетений (ВГС) сердца, предложенная Е.А. Покушаловым с соавт. [12; 18].

Симпатическая нервная система (СНС) (рисунок 8) играет важнейшую роль в регуляции функции кардиомиоцитов, проводящей системы, коронарных сосудов, сократительной функции миокарда, оказывает влияние на его электрофизиологические свойства [2; 15; 140; 163; 231].

Симпатический отдел вегетативной нервной системы оказывает на сердечную деятельность положительное влияние [238]:

1) хронотропный эффект – увеличение ЧСС вследствие повышения автоматизма синоатриального узла, то есть увеличение скорости спонтанной диастолической деполяризации пейсмекерных клеток;

2) инотропный эффект – увеличение силы и скорости сокращения миокарда желудочков и предсердий;

3) дромотропный эффект – укорочение рефрактерного периода атриовентрикулярного соединения и ускорение атриовентрикулярного проведения;

4) батмотропный эффект – укорочение рефрактерного периода миокарда желудочков и повышение их возбудимости.

Нарушение нейрональной функции сердца может являться повреждающим и прогностически неблагоприятным фактором в развитии и течении многих сердечно-сосудистых заболеваний [2; 15; 132; 147; 239].

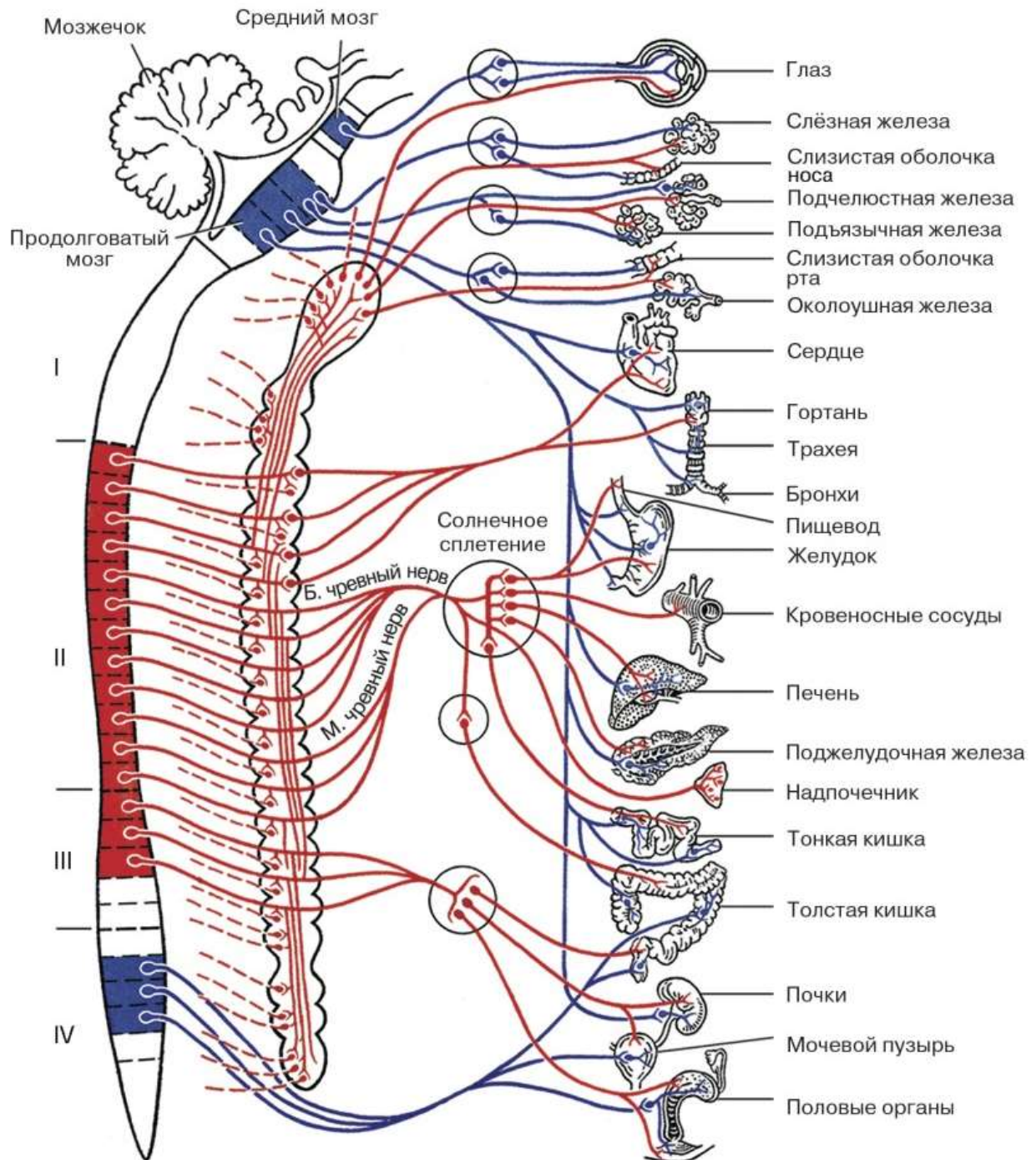


Рисунок 8 – Схема вегетативной нервной системы человека (Ноздрачев А.Д., 1983). Красным обозначены симпатические отделы, синим – парасимпатические

Функции сердца поддерживают блуждающий нерв и симпатический нерв посредством своих ганглиев. У блуждающего нерва – аортальные ганглии. У симпатического нерва – нижние шейные узлы (звездчатые ганглии) (рисунок 9).

Изменение нейрогенной регуляции кровообращения, проявляющееся преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), играет существенную роль в патогенезе многих кардиологических заболеваний, приводя к формированию целого комплекса устойчивых патологических изменений в сердечно-сосудистой системе. Высокая симпатическая активность оказывает влияние на течение болезни, прогноз и выбор лечебной тактики пациента. В связи с этим изучение различных проявлений симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему является актуальной проблемой современной медицины [16].

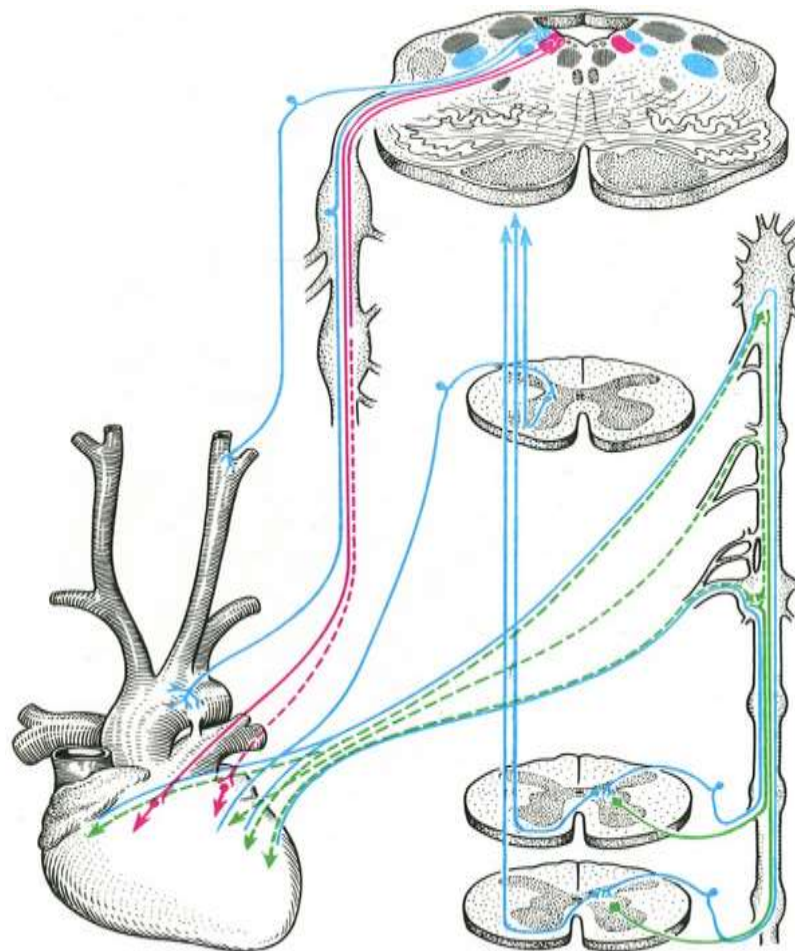


Рисунок 9 – Схема вегетативной иннервации сердца
(синие линии – чувствительные волокна, красные – парасимпатические,
зеленые – симпатические)

Некоторые авторы считают, что работу сердца (его четыре функции) обеспечивают четыре ганглия (рисунок 10). При этом правая часть тела является

скоростной стороной иннервации сердца: правый аортальный ганглий – парасимпатический и относится к блуждающему нерву. Он уменьшает частоту сердечных сокращений. Правый звёздчатый ганглий является симпатическим и относится к спинно-мозговому нерву. Он увеличивает частоту сердечных сокращений. Левая часть тела является силовой стороной иннервации сердца. Левый аортальный ганглий – парасимпатический и относится к левому блуждающему нерву. Он усиливает сердечные сокращения. Левый звёздчатый ганглий является симпатическим и относится к спинно-мозговому нерву. Он ослабляет сердечные сокращения [11].

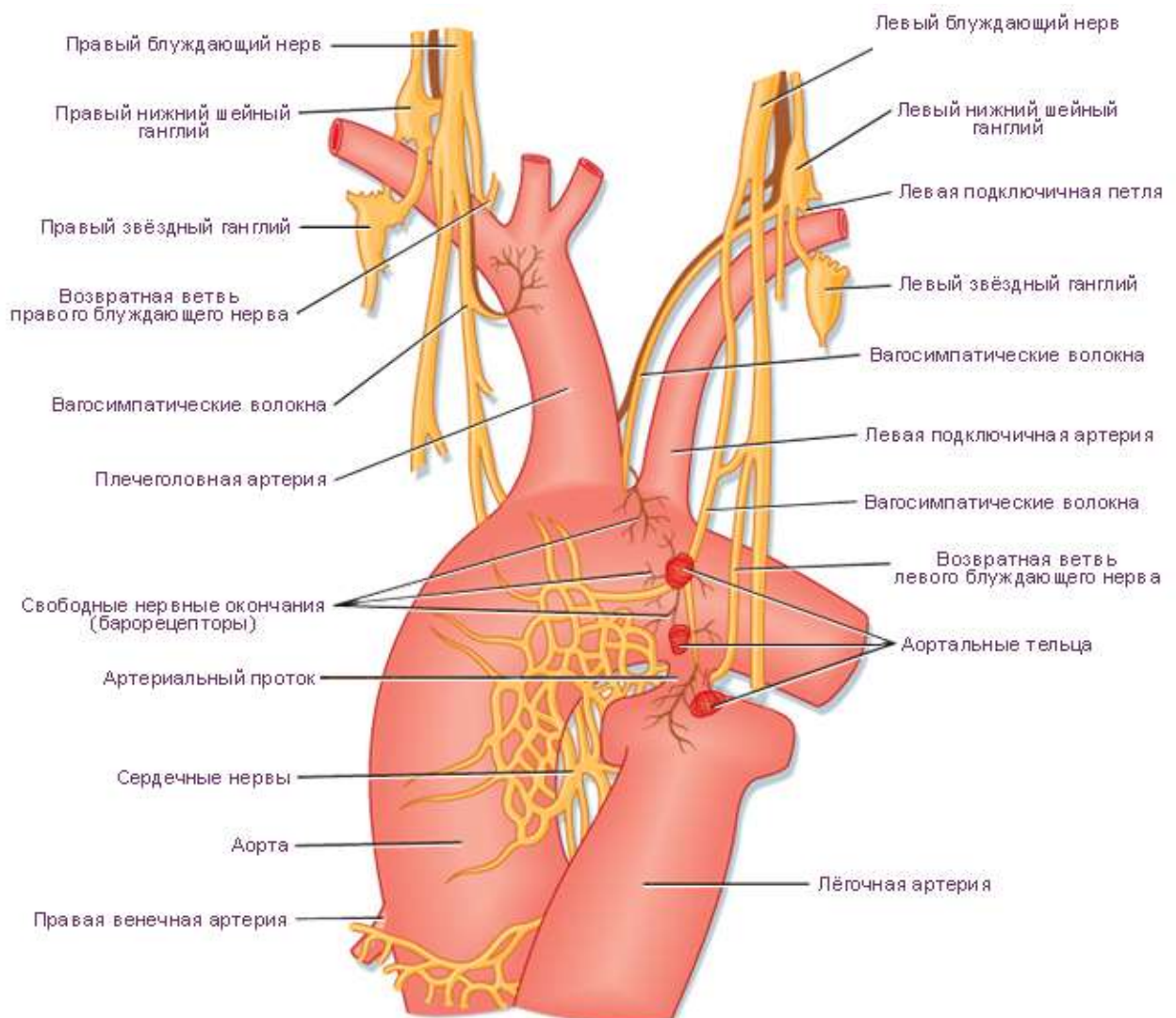


Рисунок 10 – Ганглионарная организация поддержания функции сердца (Лойт А.А., Чинчук И.К., 2008)

Для исследования вегетативной нервной системы используются функциональные и количественные методы.

1. Функциональные методы:

- спектральный анализ суточной ЭКГ;
- индексы Кердо, Вейна – Соловьёвой и пр.;
- вагусная стимуляция;
- глазосердечная проба Даньини – Ашнера;
- синокаротидный рефлекс Чермака – Геринга;
- дермографизм.

2. Количественные методы:

- сцинтиграфия с МИБГ;
- исследование метаболитов адреналина и норадреналина в биологических жидкостях;
- исследование нейропептида Y.

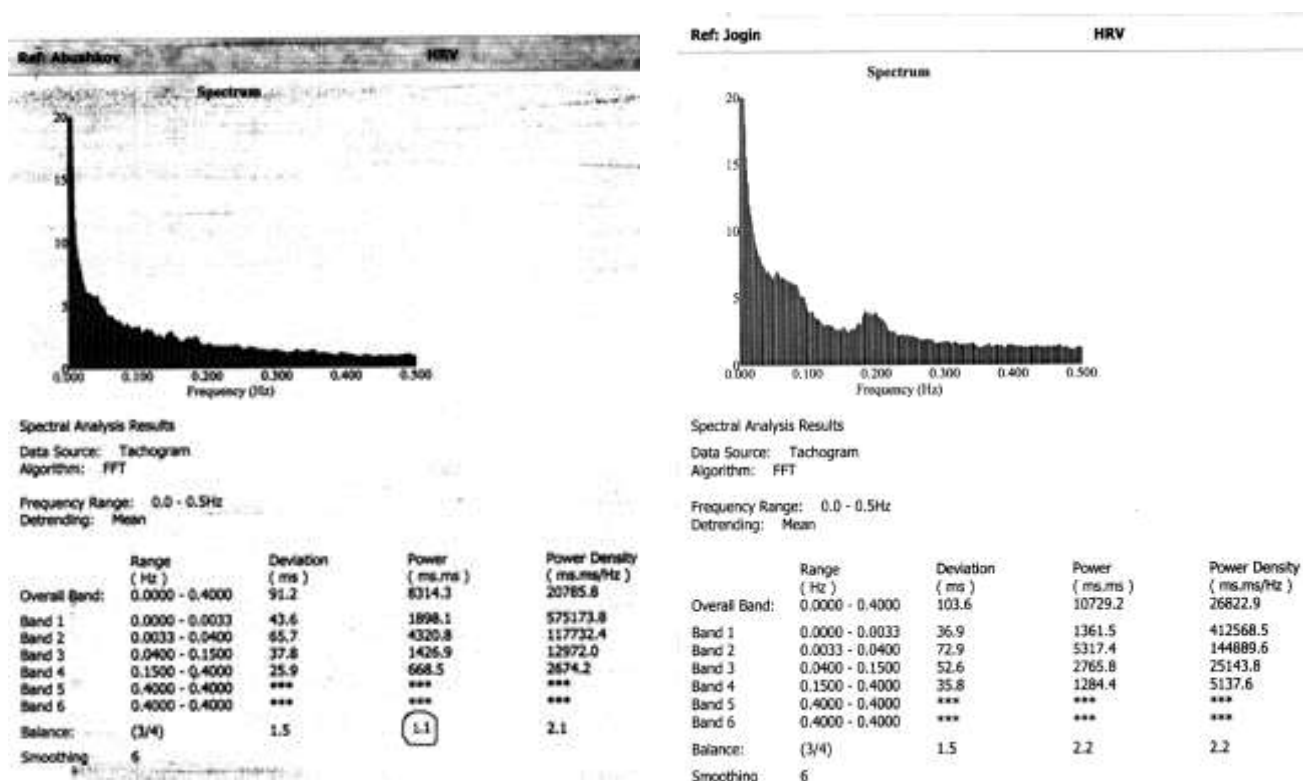
Из функциональных методов исследования наиболее распространенным способом оценки тонуса вегетативной нервной системы является анализ variability сердечного ритма (BCP).

Используются две методики – временной и частотный анализ.

К основным параметрам временного анализа относятся:

- 1) средняя продолжительность интервала RR (mean RR, мс);
- 2) стандартное отклонение интервала RR (standart deviation, SDNN, мс);
- 3) стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (standart deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours, SDANN, мс);
- 4) процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (persantage of successive intervals differening by more than 50 ms, pNN50);
- 5) корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (square root of the mean of the sum of

the squares of differences between adjacent normal R-R intervals, r-MSSD) (рисунок 11).



a

б

Рисунок 11 – Спектральный анализ данных холтеровского мониторингирования:

a – повышение симпатического тонуса;

б – повышение парасимпатического тонуса

Общий тонус вегетативной нервной системы отражает SDNN, тонус парасимпатического отдела – pNN50 и r-MSSD, симпатического отдела – SDANN [30].

Частотный анализ позволяет определить максимальную общую мощность спектра (S2/Hz), спектральные мощности высокочастотного (High Frequency, HF), низкочастотного (Low Frequency, LF) и ультранизкочастотного (Very Low Frequency, VLF) компонентов (диапазон частот 0,15–0,35 Hz, 0,05–0,15 Hz и 0,004–0,05 Hz соответственно), а также соотношение (индекс) LF/HF. При этом HF характеризует тонус парасимпатического, а LF, индекс LF/HF и VLF – симпатического отдела вегетативной нервной системы [30].

На основании анализа соотношения быстрых и медленных ритмов экспериментально доказано, что при наличии опасных для жизни аритмий

увеличивается симпатическая активность и снижается парасимпатическая активность. В популяционном исследовании североамериканской многоцентровой группы больных после инфаркта миокарда было обнаружено, что низкий показатель стандартного отклонения интервалов RR за сутки ($SDNN < 50$ мс) тесно коррелирует с риском внезапной смерти. Noda N.S. et al. установили, что уменьшение BCP – независимый предиктор смерти при хронической СН [3].

Таким образом, данные литературы убедительно свидетельствуют, что математический метод анализа вариабельности сердечного ритма является простым, неинвазивным, безопасным способом оценки состояния вегетативной нервной системы. Однако у него есть существенное ограничение: он абсолютно неинформативен у пациентов с длительно персистирующей ФП [157; 219]. Для оценки симпатического тонуса у такой когорты пациентов используются не функциональные, а количественные методы исследования вегетативной нервной системы.

Радионуклидная кардиология предоставила в последние годы возможность исследования симпатической иннервации сердца с помощью меченых нейротрансмиттеров и антагонистов адренорецепторов [10; 72; 99; 100; 126; 137; 146; 151; 195-197; 207; 240]. Распределение симпатических нервных волокон в сердце неоднородно [35; 238]. В большем количестве симпатические нервы представлены в синусовом и атриовентрикулярном узлах, а в несколько меньшем количестве – в миокарде предсердий и желудочков. Симпатические нервы, располагаясь на поверхности эпикарда, идут параллельно коронарным артериям в направлении от основания к верхушке, проникая внутрь миокарда. Верхушка и диафрагмальная поверхность имеют менее выраженную иннервацию, чем передняя стенка сердца [35]. Симпатические волокна, разветвляясь в сердце, заканчиваются симпатическими нейрональными окончаниями, которые представляют собой варикозные расширения нервного волокна. В варикозных расширениях находятся везикулы, содержащие медиатор. Основным медиатором СНС является норадреналин (НА). В

везикулах происходит его биосинтез. НА накапливается в пресинаптическом отделе нервного окончания в больших и маленьких везикулах. Некоторое количество НА находится в экстранейрональном пространстве [32; 35; 137]. После высвобождения НА из симпатических окончаний под влиянием импульсов СНС происходит его взаимодействие с адренорецепторами постсинаптической мембраны и с β -адренорецепторами клеток рабочего миокарда [32]. Высвободившийся НА частично обратно захватывается нервными окончаниями, частично диффундирует в коронарный кровоток. Баланс НА зависит от его синтеза, депонирования, нейронального и экстранейронального захвата и ферментных превращений.

К сожалению, большинство применяемых методик исследования симпатической нервной системы позволяет лишь косвенно оценивать данную систему и не учитывают различия ее активности в органах и тканях, что существенно затрудняет возможности интерпретации полученных результатов. Все методы оценки активности СНС у человека можно разделить на несколько групп в зависимости от принципа методического подхода к анализу, степени инвазивности методики, а также ее специфичности.

1. Метод оценки суммарной активности СНС заключается в определении экскреции катехоламинов с мочой или концентрации катехоламинов в плазме крови. Поскольку концентрация норадреналина в плазме крови зависит, скорее, от скорости его выведения из плазмы, чем от высвобождения, то данный метод сегодня считается малоинформативным и применяется в основном в исследованиях с большим числом испытуемых, так как технически легко выполним и относительно широко доступен [119].

2. Методы оценки регионарного тонуса СНС:

- микронейрография симпатических нервов дает возможность оценить симпатическую импульсацию к коже и скелетной мускулатуре, но не к внутренним органам;

- регионарный спилловер норадреналина обеспечивает возможность оценки скорости высвобождения медиатора в различных органах (сердце, почки);
- спектральный анализ variability сердечного ритма дает возможность, хотя и косвенно, но по количественным критериям оценивать селективную импульсацию к сердцу;
- скintiграфия миокарда с метайодбензилгуанидином – аналогом норадреналина, позволяет оценивать симпатическую иннервацию сердца, в том числе активность, плотность и равномерность иннервации, а также косвенно судить о плотности β -адренорецепторов [73; 152; 194].

1.4. Центральные механизмы активации симпатического тонуса

1.4.1. Последствия активации СНС

Конкретные механизмы, ответственные за повышение симпатического тонуса при стрессе, ожирении, снижении физической активности, неизвестны, но одной из наиболее вероятных причин может быть нарушение аминергических механизмов в центральной нервной системе (ЦНС). Катехоламинергические нейроны широко представлены в ЦНС, в основном в продолговатом мозге, откуда сигналы поступают к гипоталамусу и лимбической системе. Экспериментальные анатомические и электрофизиологические исследования продемонстрировали связь активации данных структур и повышения периферического тонуса СНС [112].

Получить подобную информацию о человеке трудно по очевидным причинам. Однако первые исследования с участием здоровых добровольцев продемонстрировали, что мозговой спилловер норадреналина и его липофильных метаболитов (по яремным венам) прямо пропорционален активности СНС по данным микронейрографии мышечных нервов [199]. У больных артериальной гипертензией (АГ) имеется повышение мозгового

спилловера норадреналина от субкортикальных структур, оно сопровождается активацией периферической СНС [250]. К сожалению, конкретные структуры, ответственные за повышение симпатической импульсации, равно как и нейрофизиологические механизмы стимуляции СНС, сегодня остаются неизвестными.

Активация СНС путем прямых трофических эффектов, а также через сопутствующую активацию ренин-ангиотензиновой системы, инсулина и других факторов роста сопровождается целым рядом структурных изменений, прежде всего в сосудистой стенке и миокарде. Изменения в стенке сосудов при гипертонической болезни включают и структурное ремоделирование (утолщение стенки и относительное уменьшение внутреннего диаметра сосуда), а также нарушение вазодилататорного ответа на эндогенные и экзогенные стимулы и склонность к вазоконстрикторным реакциям. Все это сопровождается дисфункцией эндотелия. В крупных сосудах структурные изменения заключаются в основном в увеличении жесткости сосуда, что является отражением повышения содержания в его стенке коллагена. СНС принимает непосредственное участие в реализации процессов ремоделирования крупных и мелких сосудов, способствуя закреплению стабильной АГ. Структурные изменения в сосудах обуславливают формирование ишемии миокарда, инсульта и поражения других органов-мишеней, в частности развитие нефроангиосклероза. Трофический ответ сосудов, связанный со стимуляцией альфа-адренорецепторов, продемонстрирован в многочисленных экспериментальных работах [60; 102; 125].

Последствия повышения симпатического тонуса для сердца хорошо известны. Они включают в себя прежде всего аритмогенные эффекты, что может являться одним из механизмов формирования нарушений ритма при АГ [111]. Тем не менее основным эффектом катехоламинов на сердце является трофический. Нарушение баланса автономной нервной системы само по себе может являться причиной развития гипертрофии ЛЖ. Так, катехоламины принято называть «гормонами миокардиальной гипертрофии» [180]. Известно,

что норадреналин способен вызвать гипертрофию миокардиальных клеток *in vitro* [46; 47; 247].

Важную роль в возникновении желудочковых аритмий играет активация симпатического отдела вегетативной нервной системы. Развитие дисбаланса в вегетативной нервной системе может быть обусловлено наличием десимпатизированных очагов в миокарде, обладающих повышенной чувствительностью к катехоламинам. Неоднородность распределения симпатических окончаний в мышце сердца является одним из факторов, предрасполагающих к возникновению электрической нестабильности миокарда [70].

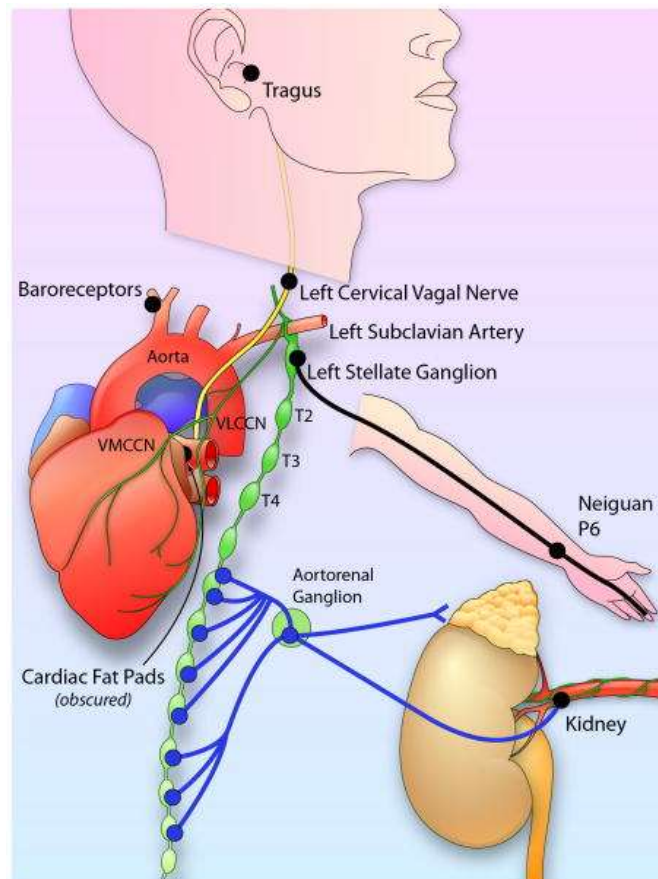


Рисунок 12 – Вегетативная иннервация и нейромодуляция:

VLCCN – вентральный боковой шейный сердечный нерв;

VMCCN – вентромедиальный шейный нерв сердца; P6 – акупунктурная точка, используется в клиническом исследовании ФП;

черные точки – места, используемые различными исследователями для нейромодуляции и контроля ФП

Влияние вегетативной нервной системы на сердце и другие органы взаимосвязано, что позволяет проводить модуляцию сердечного ритма путем воздействия на активные точки или сплетения в различных органах и тканях (рисунок 12) [79].

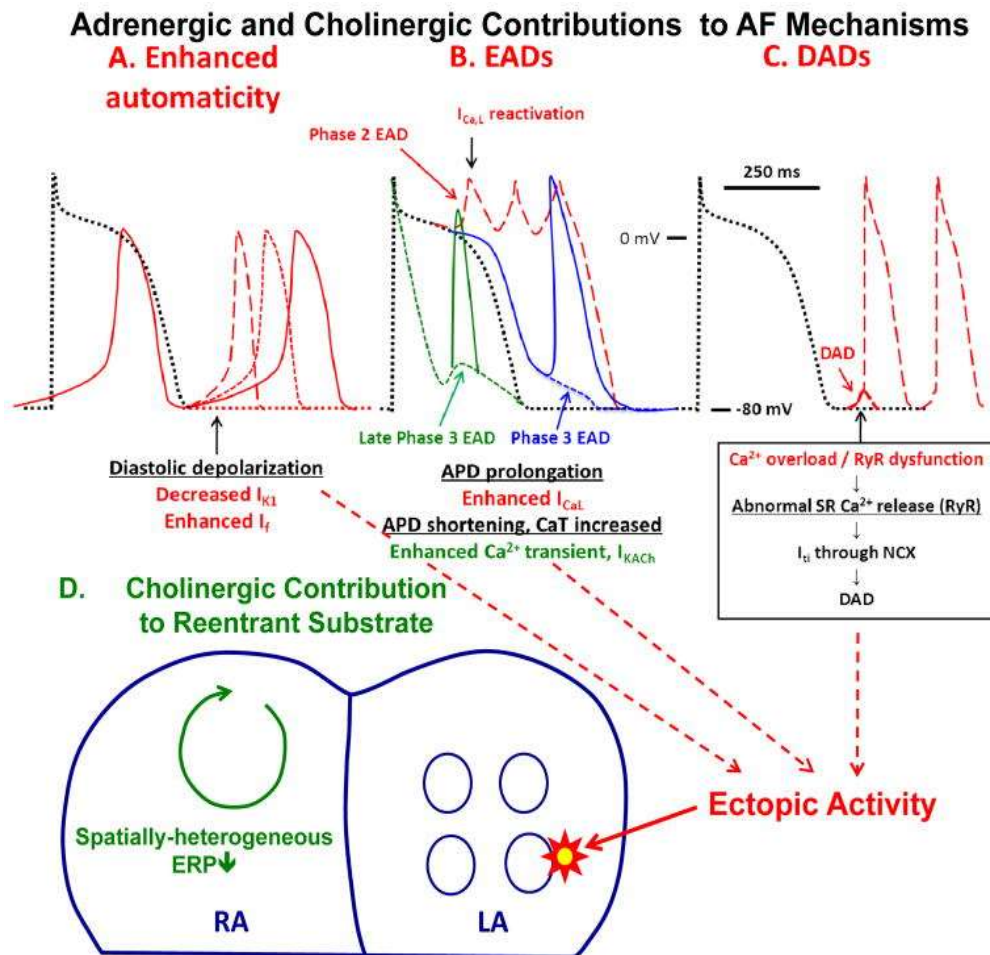


Рисунок 13 – Механизмы влияния вегетативного тонуса на возникновение ФП. Вверху – активные изменения потенциалов, показывающие клеточные механизмы, с помощью которых активация адренергических волокон может привести к запуску фокальной эктопии. Черные пунктирные линии представляют собой нормальные активные потенциалы в каждой панели.

А – повышенный автоматизм. В – ранняя постдеполяризация (EADS).

С – поздняя постдеполяризация (DADS).

Вклады только адренергической активации показаны красными пунктирными линиями, холинергической в сочетании с адренергической активацией – зелеными

Адренергическая стимуляция в условиях нарушенной реполяризации может привести к фазе 2 ранней постдеполяризации (красная пунктирная линия

в В) (рисунок 13). Большинство фазы 3 ранней постдеполяризации также связано с длительностью потенциала действия (ADP) (синяя пунктирная линия в В).

Комбинированное адренергическое/холинергическое воздействие может привести к поздней фазе 3 ранней постдеполяризации (зеленая пунктирная линия в В) из-за длительного и усиленного Ca^{2+} -транспорта, что дольше, чем индуцированная калиевыми каналами (IKACH) ускоренная реполяризация. Внизу на рисунке 13: тканевые механизмы аритмии с очаговой эктопической активностью поддержания ФП в качестве триггера или основанные на поддержании ФП за счет субстрата. Парасимпатические окончания выделяют ацетилхолин, создавая пространственно-неоднородные потенциалы действия и сокращая рефрактерный период, что способствует возникновению и поддержанию re-entry [79].

Таким образом, в аритмогенезе играет роль прежде всего несбалансированная работа как симпатической, так и парасимпатической вегетативной нервной системы. При этом не всегда активация центральных механизмов регуляции приводит к возникновению дисбаланса в постганглионарных нервных сплетениях сердца. Так, Choi et al. были показаны внешние и внутренние механизмы активации симпатического тонуса сердца (рисунок 14).

На рисунке обозначены связка Маршалла (LOM) и верхнее левое сплетение (SLGP). LOM берет свое начало от коронарного синуса и соединяется с левой верхней легочной веной (LSPV). SLGP расположено между ушком ЛП и ЛВЛВ (А). Также показаны левый звездчатый ганглий (В) и верхняя сердечная ветвь левого блуждающего нерва (С). Далее приведен пример, в котором внутренняя сердечная нервная активность (LOMNA и SLGPNA) возникла до появления внешней (SGNA и VNA) и эпизод пароксизмальной НЖТ. Увеличенная электрограмма показывает различные морфологии Р-волн во время синусового ритма (Da) и во время НЖТ (Db) [81].

всего в жировой ткани предсердий, но локализуются с очень большой вариабельностью, что затрудняет изучение их роли в аритмогенезе. Открытым остается вопрос, поможет ли абляция постганглионарных сплетений в лечении ФП [234].

1.4.2. Методы коррекции симпатического тонуса. Медикаментозное и немедикаментозное подавление активации симпатической нервной системы

Для коррекции симпатического тонуса используются различные медикаменты: от ганглиоблокаторов и бета-адреноблокаторов до центральных альфа-2-адреномиметиков. Последнее направление изучено недостаточно, но полученные результаты показывают высокую эффективность и минимальные побочные эффекты [21].

Вторым эффективным способом, описанным в литературе, является снижение симпатической активности путем электровагостимуляции (ЭВС). Для этого проводится воздействие на *r. auricularis n. vagi* (рисунок 15) биполярными импульсами электрического тока низкой частоты через электроды, зафиксированные на внутренней поверхности основания ушных раковин, в области проекции чувствительной ветви этого нерва. Процедура выполняется по схеме, включающей постепенное нарастание силы тока (от 0,05 до 0,15 мА) и времени (с 5 до 30 мин) воздействия. Состояние пациента оценивается до и после каждого сеанса. Данная методика безопасна, проста в использовании [21].

Другие методы коррекции симпатической активности являются инвазивными, например верхнегрудная симпатэктомия.

Показания к операции грудной и шейно-грудной симпатэктомии не однозначны и в ряде случаев спорны.

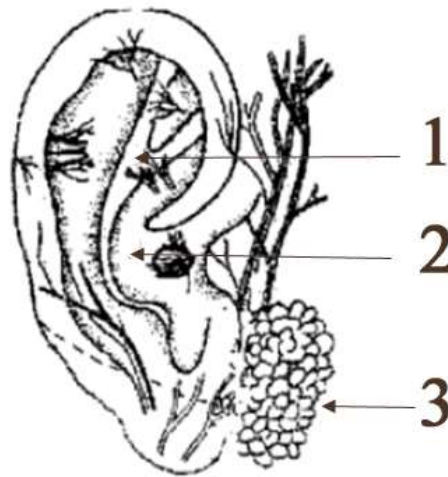


Рисунок 15 – Топографическое расположение чувствительных окончаний черепно-мозговых нервов на поверхности ушной раковины: 1 – n. facialis; 2 – r. auricularis n. vagi; 3 – околоушная слюнная железа (Писклова А.В., 2006)

Чаще используют верхнегрудную преганглионарную симпатэктомию в следующих вариантах:

- 1) резекция II и III грудных ганглиев, rami communicantes albi et griseus к спинному мозгу и ко II и III межреберным нервам (Smithwick, 1936);
- 2) удаление II и III грудных ганглиев (Serville, 1952);
- 3) удаление III левого грудного симпатического ганглия (Огнев Б.В., 1950, 1957);
- 4) резекция нижней половины звездчатого, а также II и III грудных ганглиев (Крестинов Г. и др., 1973) [34].

Другим оригинальным методом вегетативной денервации сердца является аутотрансплантация. Аутотрансплантацию сердца впервые выполнили в 1977 г. Angell W.W. et al., а затем в 1981 г. Warembourg H. et al. с целью лечения тяжёлой стенокардии Принцметалла. Эти операции сопровождались крайне высокой летальностью, вследствие чего от них вынуждены были отказаться. С развитием техники методом выбора в лечении застойной СН стал хирургический, а одной из альтернатив – аутотрансплантация сердца. Описан успешный опыт применения данной методики у пациентки с умеренно сниженной сократительной функцией ЛЖ, крайней степенью митральной и

трикуспидальной регургитации, атриомегалией, ФП и выраженными проявлениями застойной СН [7].

В последнее десятилетие активно развивается концепция радиочастотной денервации сердца. Основоположителем данной теории считается С. Рарроне, который в 2004 году впервые опубликовал статью на данную тему. Рарроне et al. [224] первыми предположили, что эффекты денервации могут способствовать предотвращению рецидивов ФП. Ряд исследователей проводили только изолированную абляцию ганглионарных сплетений, при этом эффективность её варьировала от низкой (29% – Scanavacca et al., 2006), до средней (50% – Lemery et al., 2006) и высокой (84% – Platt et al., 2004) [75; 115; 171; 242].

Впервые о клиническом опыте абляции постганглионарных нервных сплетений в своей работе сообщили Doll N. et al. [43]. Они представили схему расположения постганглионарных нервных сплетений с рекомендациями по их абляции (рисунок 16).

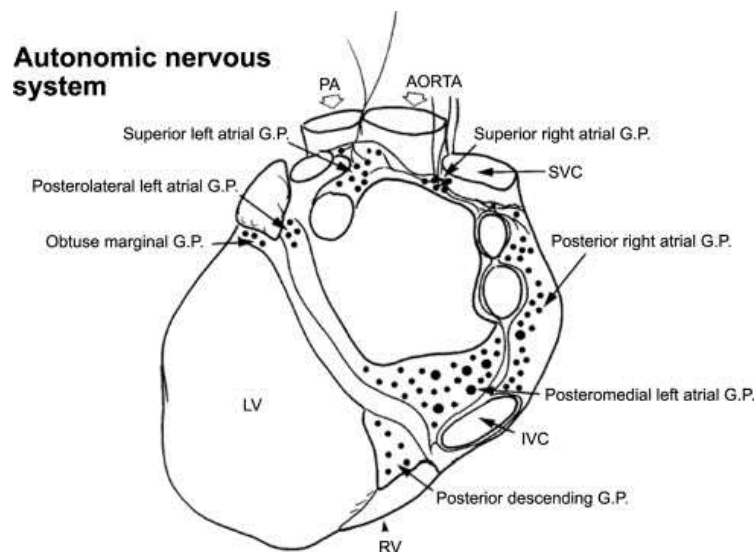


Рисунок 16 – Схематическое изображение сердца человека – задняя поверхность. Общее анатомическое расположение ганглионарных сплетений, обозначенных черными точками. Они находятся в «жировых подушках», которые визуализирует хирург. GP – ганглионарное сплетение; IVC – нижняя полая вена; LV – левый желудочек; PA – легочная артерия; RV – правый желудочек; SVC – верхняя полая вена (адаптировано из «Макро- и микроскопической анатомии иннервации сердца человека», Anat Rec. – 1997. – Vol. 247, No 2. – P. 289–298)

Ориентируясь на схему, N. Doll проводил стимуляцию сплетений и при наличии ответа со стороны вагуса выполнял РЧ-деструкцию этих зон. Повторно стимулируя зоны, он снова оценивал вагусный ответ. При отсутствии реакции со стороны парасимпатической нервной системы процедура считалась успешной (рисунок 17). Однако это не была изолированная процедура. Всем пациентам выполнялась либо эпикардальная изоляция лёгочных вен при помощи биполярной РЧА, либо процедура «Лабиринт» [43].

Данная процедура, по мнению авторов, была эффективна. При 1-летнем наблюдении 83% пациентов имели синусовый ритм. Эхокардиография подтвердила удовлетворительную сократимость обоих предсердий. Частота ритма изменялась адекватно физическим нагрузкам. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было [43].

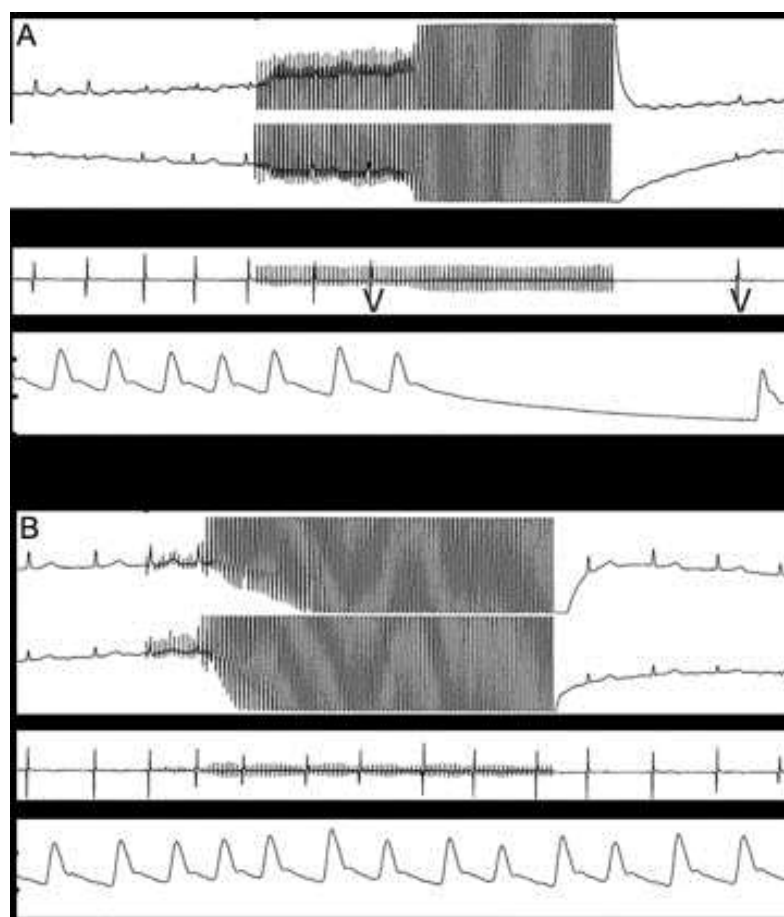
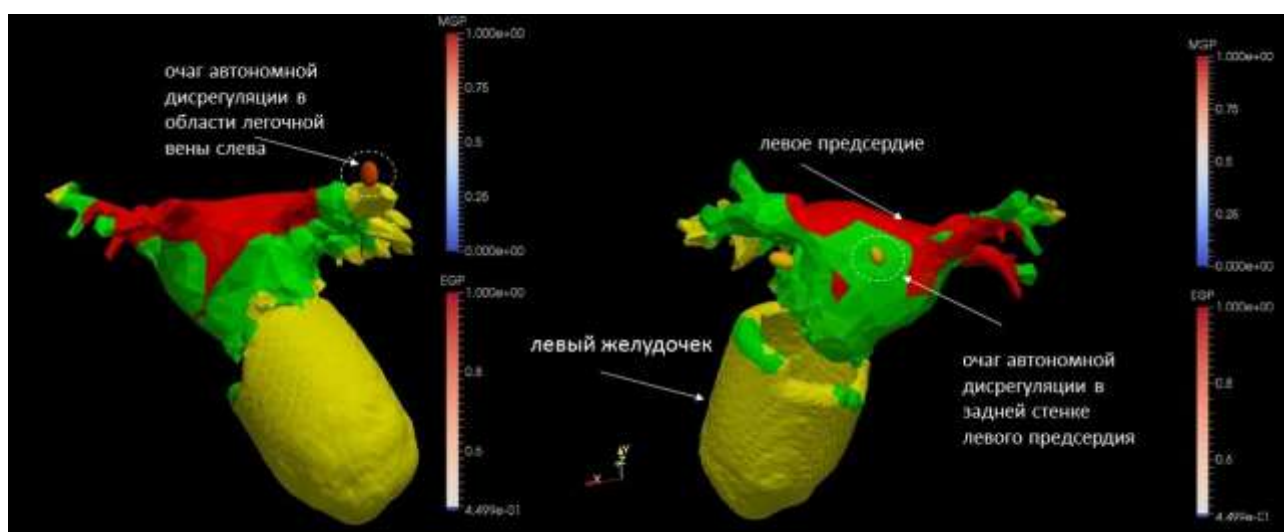


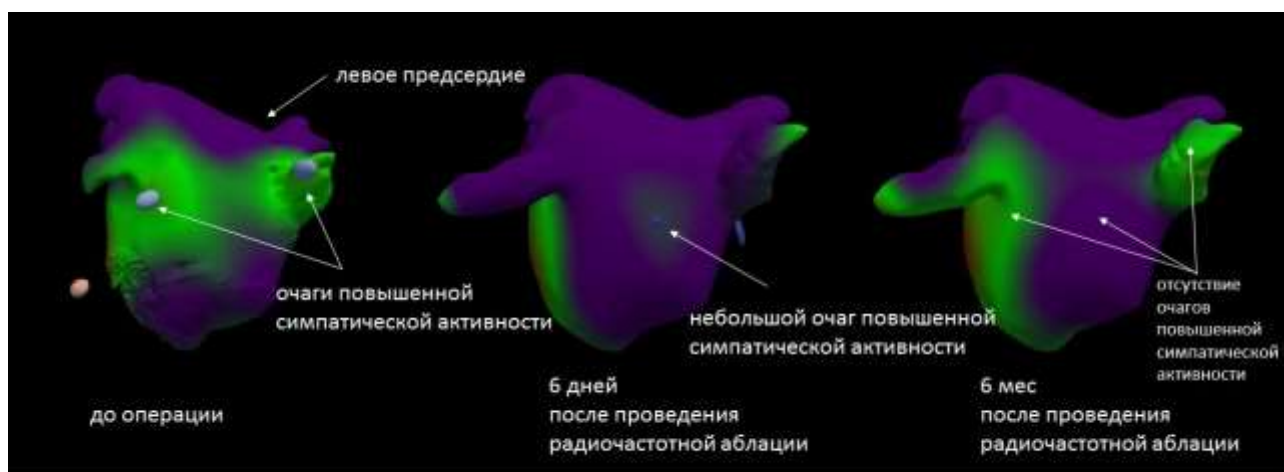
Рисунок 17 – Стимуляция ганглионарного сплетения (GP) с результирующей реакцией блуждающего нерва перед аблацией (А); стимуляция GP после аблации без результирующего ответа блуждающего нерва (В)

Еще одним подходом к коррекции симпатовагусного дисбаланса у пациентов с ФП является технология точечной абляции постганглионарных нервных сплетений, предложенная Е.А. Покушаловым и соавт. Характерной особенностью данной технологии является визуализация с помощью радионуклидных методов исследования патологически активных ганглиев сердца с их последующей точечной абляцией (рисунок 18) [234].



Очаги повышения локальной симпатической активности
(по данным однофотонной эмиссионной томографии с ^{123}I -МИБГ)

a



Результаты РЧ-денервации сердца

б

Рисунок 18 – Симпатическая активность сердца до (*a*)
и после (*б*) абляции постганглионарных сплетений

В сроки наблюдения до 6 мес описывается отсутствие ФП, а также патологически активных постганглионарных нервных сплетений, регистрируемых по накоплению радиофармпрепарата.

1.5. Симпатовагусный дисбаланс как один из факторов прогрессирования сердечной недостаточности у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде

Как говорилось выше, симпатовагусный дисбаланс является одним из предикторов не только возникновения жизнеугрожающих аритмий, но и прогрессирования хронической СН. Гиперактивность симпатической нервной системы служит признаком хронической СН и способствует прогрессированию заболевания (Rengo G., Pagano G., Vitale D.F. et al., 2016). Дисбаланс между симпатической и парасимпатической системой у больных сердечно-сосудистой патологией является не просто плохим прогностическим фактором – это путь к смерти [202].

Для профилактики СН у оперированных пациентов важно формирование прогностических критериев. Кроме традиционных показателей оценки функции сердца, таких как размеры и формы полостей, значения конечного диастолического индекса и конечного систолического индекса, фракции выброса, в настоящее время значительное внимание уделяется гормональным факторам, особенно предсердному натрийуретическому пептиду. Однако, несмотря на большое количество работ на эту тему, в литературе не существует единого мнения насчет значимости фракций предсердного натрийуретического пептида в прогнозе развития СН в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Таким образом, учитывая, что не всегда хирургическое лечение обеспечивает ожидаемый эффект в отдалённом периоде даже при качественно выполненной операции, необходимы чёткие алгоритмы профилактики и прогностические критерии СН в послеоперационном периоде.

Большинство систем оценки риска хирургического вмешательства сложно применить у кардиохирургических больных. Поэтому, например, такие из них, как Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) и Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), исключают эту категорию пациентов. Многие патофизиологические изменения, происходящие в организме пациентов, перенесших ИК, могут быть преходящими, а могут быть замаскированы различными системами поддержки, такими как внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), либо различными другими системами вспомогательного кровообращения, гемофильтрации и искусственной вентиляции лёгких. Поэтому в 2005 году была разработана шкала CASUS для кардиохирургических больных, учитывающая все вышеописанные состояния [95; 128]. Что касается оценки риска хирургического вмешательства, то здесь достаточно хорошей системой является EuroSCORE, которая зарекомендовала себя как простая, надёжная, но, по мнению некоторых авторов, не лишённая ряда недостатков [154]. Тем не менее, несмотря на оценку риска хирургического вмешательства, указанные системы не дают никакого представления о том, насколько эффективным будет хирургическое лечение сердечной патологии у таких больных и как это скажется на классе СН.

1.6. Технологии восстановления синусового ритма у кардиохирургических больных

1.6.1. Медикаментозная терапия ФП

Проблема восстановления синусового ритма у кардиохирургических больных стоит в списке приоритетных задач современного здравоохранения. Так, даже успешно выполненное коронарное шунтирование при сохранении у пациента ФП не способно значительно улучшить ФК СН. ФП в послеоперационном периоде статистически значимо ухудшает показатели объёмной скорости кровотока по шунтам: по маммарокоронарному шунту с $44,3 \pm 26,2$ до

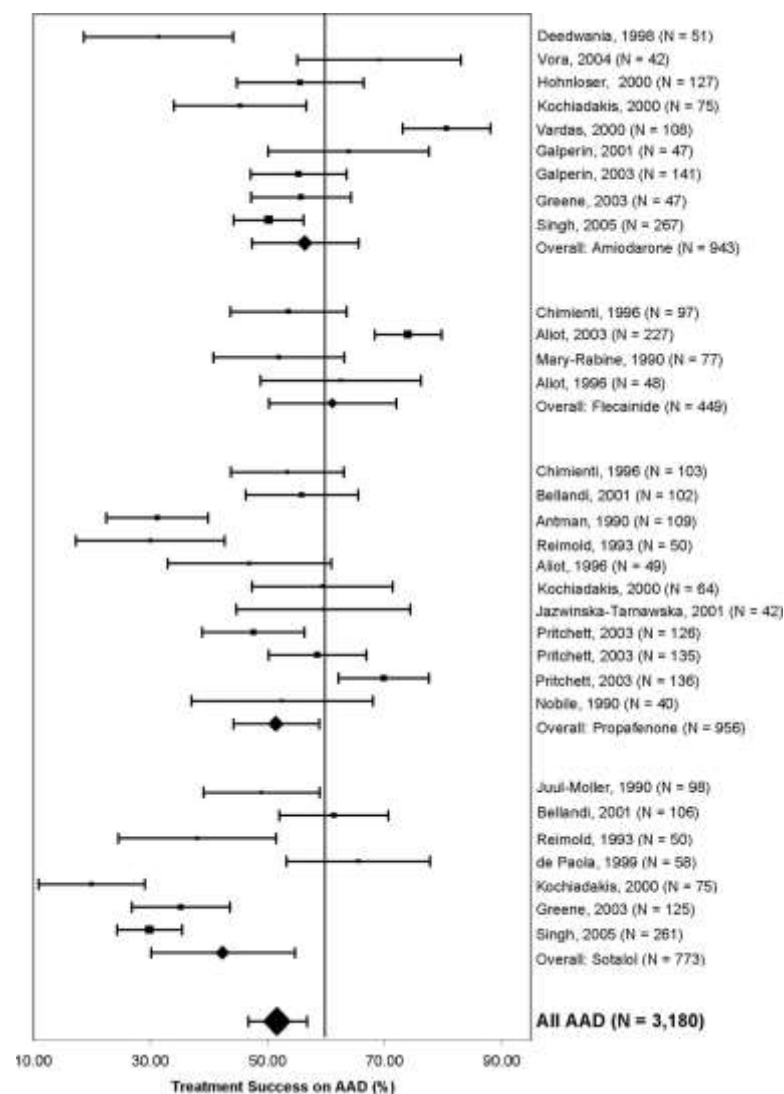
26,2±20,7 мл/мин; по аутовенозному аортокоронарному шунту с 39,7±15,6 до 33,3±14,3 мл/мин [104]. Сохранение ФП повышает риск тромбоэмболических осложнений, что требует назначения не прямых антикоагулянтов даже тем пациентам, которым они не были показаны при синусовом ритме вовсе либо в отдаленном послеоперационном периоде (пациенты после коронарного шунтирования, после реконструктивных вмешательств на клапанах сердца без использования механических протезов, при биопротезировании клапанов сердца). Прием не прямых антикоагулянтов в свою очередь резко повышает риск геморрагических осложнений, что может стать фатальным, особенно у пожилых пациентов.

Технологии коррекции наджелудочковых аритмий у кардиохирургических больных прошли несколько этапов развития. Немаловажное место занимают медикаментозные методики коррекции ритма, направленные на восстановление и удержание синусового ритма в послеоперационном периоде. Используется назначение с целью профилактики антиаритмических препаратов II и III классов либо их и препаратов I класса для выполнения медикаментозной кардиоверсии.

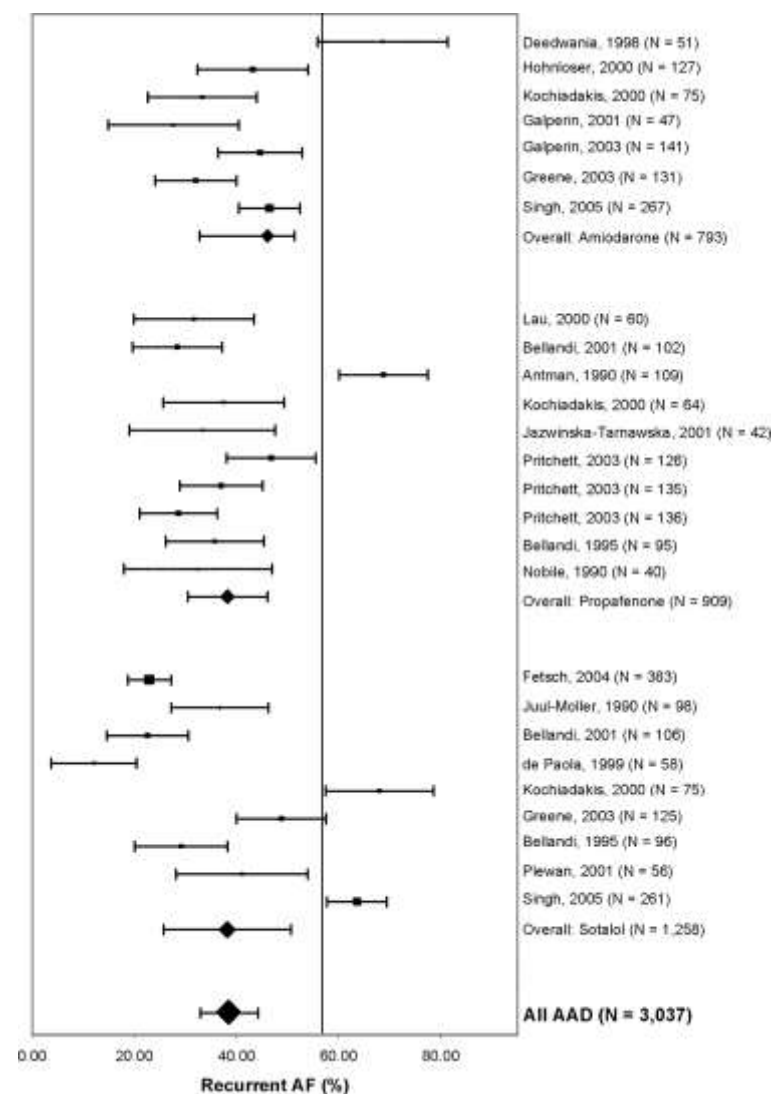
Также широко применяется электрическая кардиоверсия или электроимпульсная терапия (интраоперационная или наружная) посредством синхронизированного разряда, позволяющая восстановить синусовый ритм, с последующим назначением антиаритмических препаратов. Недостатком такого способа восстановления ритма является высокая частота рецидивов наджелудочковых аритмий (НЖА), так как данный метод не устраняет причину и патогенез развития аритмий, а лишь позволяет провести одномоментную деполяризацию мембран кардиомиоцитов с последующим восстановлением их электрической активности и нормализацией ритма. Эта процедура выполняется только после назначения антагонистов витамина К под контролем МНО, целевые цифры которого должны находиться в терапевтическом окне от 2,0 до 3,0. Однако сохранение циклов макро- и микро-re-entry не позволяет надолго обеспечить синусовый ритм без дополнительного назначения антиаритмической терапии.

В целом медикаментозное лечение ФП малоэффективно и сводится обычно к контролю частоты сокращения желудочков и профилактике тромбоэмболических осложнений. Большинство методов медикаментозной коррекции ФП имеет эффективность, не превышающую 50% [71].

Общий показатель успеха (чаще всего определяемый авторами как исчезновение аритмии в течение периода наблюдения) для всех групп лечения антиаритмическими препаратами составил 52% (95% ДИ, от 47 до 57%) в 32 группах лечения с 3180 пациентами. Успешность лечения и возврат ФП демонстрирует рисунок 19; для метаанализа результатов лечения дофетилидом было недостаточно средств.



A



B

Рисунок 19 – Эффективность медикаментозной терапии ФП (метаанализ). Эффективность была представлена как метааналитическая пропорция с 95% ДИ, с указанием количества лечащих врачей и числа пациентов (Calkins H. et al. Circ. Arrhythmia Electrophysiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 349–361)

Для сравнения: при 8 плацебо-препаратах у 655 пациентов успех лечения составил 24,9% (95% ДИ, 15–34%). Амиодарон обладал наибольшей эффективностью по сравнению с плацебо при соотношении шансов 6,11 (95% ДИ, 4,37–8,5), что выше, чем у других классов препаратов, на 20–100%. Недостаточность данных исключала наиболее прямое сравнение эффективности между конкретными лекарствами. Выполнены только прямые сравнения между амиодароном и соталолом, пропафеноном и соталолом с флекаинидом. Результаты были значимыми при сравнении амиодарона и соталола с отношением шансов 2,46 (95% ДИ, 1,88–3,23) в 3 исследованиях с 934 пациентами. Также было проведено косвенное сравнение амиодарона и пропафенона с плацебо, показавшее успех для обоих препаратов при отношении шансов 2,04 (95% ДИ, 1,26–3,31).

Среднее время рецидива ФП варьировалось в разных исследованиях от 2 недель до более 8 мес. В некоторых исследованиях лечение антиаритмическими препаратами значительно увеличивало время повторения по сравнению с плацебо. Средний период наблюдения медикаментозного лечения ФП составлял 12 мес с интервалом от 1 до 48 мес [71].

1.6.2. Хирургическое лечение ФП

Меры, направленные на сохранение синусового ритма, эффективны лишь при пароксизмальной форме ФП, когда основным механизмом ее развития является триггерный. При появлении в миокарде субстрата для поддержания ФП и развития микро-re-entry медикаментозная терапия становится неэффективной. Таким образом, при развитии персистирующей и длительно персистирующей ФП на первое место в лечении выходят хирургические методы.

История развития подходов к хирургии ФП

К хирургическим методам лечения ФП относятся изоляция ЛП, процедура «коридор» и операции «Лабиринт I–III» и их модификации. Основное значение имеет операция «Лабиринт III» и её разновидности (радиочастотный «Лабиринт», крио-«Лабиринт» и пр.), так как они обеспечивают контрактильную функцию обоих предсердий и предсердный вклад в сердечный выброс, что играет существенную роль в предотвращении развития СН. Главным условием эффективности хирургических методов лечения ФП является трансмуральность повреждения миокарда предсердий.

Согласно рекомендациям HRS/EHRA/ESC 2012 года термин «Лабиринт» (Maze) следует использовать только для обозначения набора повреждений миокарда предсердий, предложенного J. Cox («Лабиринт III»). Этот термин не должен использоваться для других, менее обширных наборов повреждений. Кроме того, предлагаемая терминология касается следующих процедур аблации: полный набор линий по схеме «Лабиринт III», исключение ушка ЛП; изоляция лёгочных вен; [127; 254; 287].

Процедура Cox-Maze I и II по методике «разрез – шов» впервые была применена в клинике в 1987 г. и описана Cox J. et al. в 1991 г. [271]. Сначала была разработана процедура Cox-Maze I (CM-I), состоящая из набора повреждений, создающих «электрический лабиринт» через предсердия. Сегменты предсердий создавались хирургическим путем (разрезами) с последующим ушиванием таким образом, чтобы формирующиеся рубцы позволяли прервать и устранить схемы повторного входа возбуждения (очаги макро-re-entri) [254]. Процедура «Лабиринт I» имела ряд недостатков, включая дисфункцию ЛП и отсутствие прироста ЧСС при физической нагрузке. Впоследствии была разработана процедура «Лабиринт II» с целью преодоления этих ограничений. В ней был использован пересмотренный набор линий разрезов, целью которого было улучшение проводимости между предсердиями. Однако это привело к технически более сложной процедуре с теми же недостатками, что и «Лабиринт I».

Вскоре последовала разработка процедуры Cox-Maze III («Лабиринт III»), которая исключала недостатки предыдущих двух процедур. Она позволяла сохранить транспортную функцию предсердий, а также проведение возбуждения от синусового узла до АВ-соединения для эффективного сокращения предсердий. «Лабиринт III» избавляла от ФП в 93% случаев наблюдения за 8,5 года с успешной кардиоверсией во всех случаях при приёме одного антиаритмического препарата. Кроме того, в большинстве случаев не требовался искусственный водитель ритма, а частота рецидивов ФП резко сократилась [90; 91; 249; 272]. Столь же обнадеживающие результаты процедуры «Лабиринт III» были получены Кливлендской клиникой и клиниками Мейо [92; 264].

Несмотря на высокие показатели успеха, эта процедура оставалась технически сложной и очень травматичной. Для «Лабиринт III» требуется срединная стернотомия и ИК, что ограничивает ее использование только когортой пациентов с сопутствующими вмешательствами на сердце, так как считается, что процедура «Лабиринт III» слишком травматична, чтобы выполняться исключительно для лечения ФП.

Классическая методика «разрез – шов», обеспечивающая трансмуральность повреждения и применяемая для выполнения операции «Лабиринт III», сложна, длительна по времени и повышает риск кровотечения. В связи с этим все большее внимание хирургов уделяется альтернативным методам выполнения этого вмешательства, однако они не всегда позволяют добиться гарантированной трансмуральности повреждения, что влечёт за собой рецидивы ФП.

Несколько лет спустя была разработана процедура «Лабиринт IV», которая первоначально описана Gaynor et al. в 2004 году [38]. В ней использовался другой метод нанесения повреждений. Традиционная методика «разрез – шов» была заменена использованием аблационных устройств. В исследовании Gaynor et al. использовалась комбинированная процедура биполярной радиочастотной аблации с криоаблацией. Более того, у операции

«Лабиринт IV» имелось дополнительное преимущество. Она была технически проще, чем «Лабиринт III», что означало возможность применения в большем количестве центров. Схема линий воздействия была похожа на «Лабиринт III», но все еще нужно было выполнять вмешательство с использованием ИК [38; 96]. Часть линий воздействия в «Лабиринт IV» была упрощена по сравнению с «Лабиринт III». В современной литературе эти линии постоянно меняются [254]. Основная причина изменения схем воздействия заключается в том, что хирурги стараются выполнить минимально инвазивные процедуры, стремясь при этом достичь как можно лучших клинических результатов.

Принципом, положенным в основу радиочастотных технологий лечения ФП, стал резистивный нагрев тканей. При определённой температуре нагрева происходит денатурация белков кардиомиоцитов и гибель клеток без нарушения структуры ткани (рисунок 20, таблица 3). При этом необходимым условием эффективности данной технологии является обеспечение равномерного нагрева ткани на всю толщину до температуры 50–70 °С. Температура ниже 50 °С недостаточна, чтобы вызвать обратимую гибель клетки, а температура выше 70 °С приводит к обугливанию тканей, что резко повышает сопротивление поверхностных слоёв, вследствие чего происходит недостаточный нагрев более глубоких слоёв миокарда [77; 105].

Следующим шагом в хирургическом лечении ФП стало развитие эндоваскулярных технологий. Подход к эндоваскулярной изоляции лёгочных вен был разработан после открытия их роли в формировании ФП.

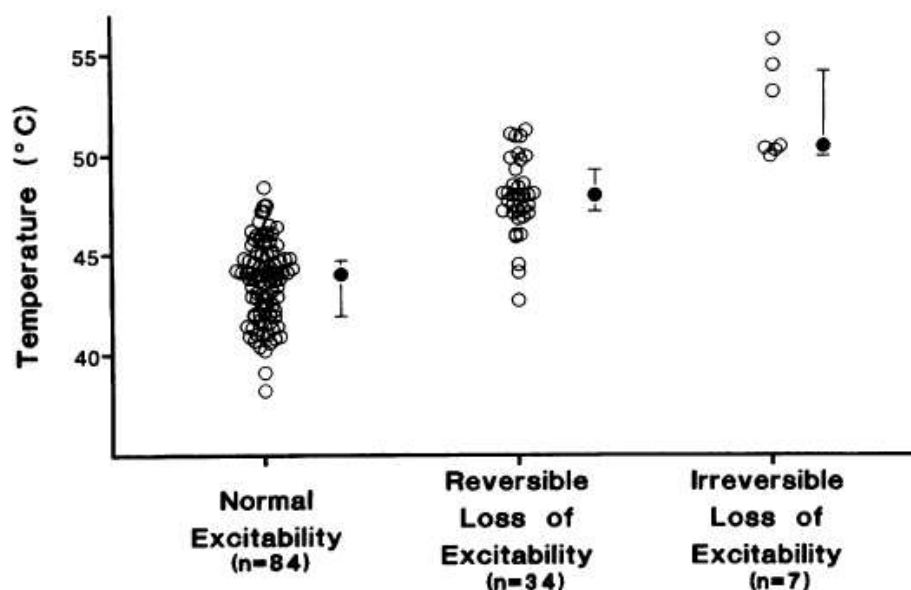


Рисунок 20 – Диаграмма рассеивания, демонстрирующая влияние гипертермии на клеточную возбудимость. Вертикальные полосы представляют медианные значения с межквартильным размахом. Медиана температуры, при которой сохранялась нормальная возбудимость клеток (44,0 °C), статистически значимо отличалась от медиан температур, связанных с обратимой потерей возбудимости (48,0 °C) и необратимой потерей возбудимости и повреждением тканей (50,5 °C) ($p < 0,001$) (Nath S., 1993)

Таблица 3 – Температурные диапазоны и их влияние на физиологию кардиомиоцитов

Температура, °C	Клеточная реакция
< 40	Отсутствие признаков повреждения
40–49	Обратимое повреждение клетки
49–70	Необратимое повреждение клетки
70–100	Коагуляция
100–200	Высыхание (выкипание)

Так, было установлено, что устья лёгочных вен являются ключевой областью эктопической деполяризации, приводящей к эктопическим возбуждениям предсердий и в конечном счете к ФП. Данный подход был испытан в ряде исследований и показал хорошие результаты при

пароксизмальной ФП. При первом выполнении данной процедуры Haïssaguerre et al. [249] обнаружили, что 62% пациентов были свободны от ФП в среднем периоде наблюдения до 7 мес. В последующих исследованиях эмпирическая изоляция легочных вен стала наиболее распространенным подходом, так как было отмечено, что эктопические очаги, влияющие на возникновение ФП, часто являются переменными.

В исследовании Haïssaguerre et al. [249; 254] 94% эктопических очагов было обнаружено в легочных венах. Таким образом, можно было ожидать, что путем устранения данных триггеров удастся добиться свободы от ФП в 90% случаев. Однако это не подтвердилось в исследованиях, посвященных долгосрочной (5-летней) свободе от ФП после изоляции лёгочных вен, при этом показатель успеха составлял всего 30–50%, а частота рецидивов – до 70% [84; 175]. Низкая эффективность изоляции лёгочных вен может быть связана с неполным трансмуральным поражением и восстановлением проведения из легочной вены. Другой причиной является тот факт, что легочные вены – не единственные триггеры ФП. Применение тактики изоляции только лёгочных вен может быть недостаточным у пациентов с длительно персистирующей ФП, о чем свидетельствуют исследования, в которых абляция дополнительных областей предсердий позволила улучшить результаты [37; 69; 277]. Однако из-за большого различия между исследованиями в технике абляции трудно оценить эффективность только изоляции лёгочных вен.

Важным этапом операции «Лабиринт» является выключение ушка ЛП, так как ушко связывают с возникновением инсультов у пациентов с ФП. Исследования показали, что около 90% тромбов обнаруживается в ушке ЛП, что делает его основным источником эмболии. Это привело к выводу, что успешное закрытие УЛП уменьшит риск таких тромбоэмболических событий [64; 205; 268]. В нескольких исследованиях была изучена связь между выключением УЛП и сокращением случаев инсульта у пациентов с ФП.

Healey et al. [167] провели рандомизированное исследование 77 пациентов, которым проводилось коронарное шунтирование, а 52 из них

подверглись окклюзии УЛП. Однако окклюзия была успешной только у 66% пациентов. У одного пациента был интраоперационный ишемический инсульт, а у другого – транзиторная ишемическая атака (ТИА). Двенадцать процентов пациентов имели последующие инсульты по результатам, полученным с помощью опросника.

Kanderian et al. [251] продемонстрировали, что 55% из 137 пациентов, которым выполнялось закрытие УЛП, успешно прошли процедуру. У 11% пациентов с успешным закрытием случился в последующем инсульт или ТИА по сравнению с 15% пациентов с неудачной процедурой. Тем не менее эти результаты оказались несущественными.

García-Fernández et al. [232] обследовали 205 пациентов, перенесших операцию по поводу порока МК, причем 58 из них имели лигирование УЛП. Успешное лигирование наблюдалось у 89,7% пациентов. Было обнаружено, что отсутствие лигирования УЛП является независимым предиктором тромбоэмболии после операции по поводу пороков МК. Системные эмболии чаще встречались в группе пациентов, УЛП у которых не было лигировано.

В сравнении с вышеизложенными исследованиями Almahameed et al. [166] выявили более высокую частоту инсульта, наблюдая за 136 пациентами, которым было выполнено лигирование УЛП во время операции по поводу пороков МК.

Таким образом, наблюдается неоднородность результатов выключения УЛП. Показатель успеха варьируется между исследованиями от 55 до 93%. Согласно рекомендациям EACTS недостаточно доказательств, что выключение УЛП имеет преимущество с точки зрения снижения частоты инсульта или смертности от него [120].

Отдельным вопросом является необходимость закрытия ушка ЛП у пациентов, оперированных по поводу ФП. Тромбоэмболии, которые являются грозным и зачастую фатальным осложнением ФП, статистически значимо ухудшают исход заболевания, требуют значительных социальных и экономических затрат на лечение и реабилитацию пациентов [62; 64; 260]. Так,

выполнение полного объема процедуры «Лабиринт» на открытом сердце предусматривает удаление ушек обоих предсердий, однако существуют и другие методы закрытия ушка ЛП – перевязка, ушивание эпикардially либо эндокардially. Проведение эпикардially аблации ФП через минидоступы существенно затрудняет окклюзию ушка ЛП, однако разработаны устройства, представляющие собой клипаторы либо степлеры, позволяющие выполнить данную процедуру. Другим направлением разработки подобных устройств являются эндоваскулярные окклюдеры (например, Watchman, Boston Scientific) [62], однако до сих пор они не показали существенного преимущества своего применения по сравнению с пероральными непрямыми антикоагулянтами [220]. Сопоставимые с приёмом антикоагулянтов результаты достигаются либо увеличением размера окклюдера от нормативного [185], либо назначением двойной дезагрегантной терапии после имплантации окклюдера [164].

Последние клинические исследования выявили, что закрытие ушка ЛП не имеет статистически значимых различий по количеству системных тромбоэмболий в послеоперационном периоде у пациентов с риском развития ФП по сравнению с пациентами, у которых закрытие ушка не выполнялось. Однако в этих исследованиях не было показано, есть ли позитивный эффект при закрытии ушка ЛП у тех пациентов, которые длительно страдают персистирующей ФП [139].

Стремление хирургов к ускорению операции, минимизации операционной травмы и осложнений привело к тому, что за последнее десятилетие появились различные источники энергии, которыми пытаются заменить традиционную технику «разрез – шов» путем нанесения трансмуральных повреждений [86]. Самая важная предпосылка для успешной аблации ФП, о чем свидетельствует концепция процедуры «Лабиринт III», заключается в том, что поражения должны быть полностью трансмуральными и совпадать в эпикарде и эндокарде. Кроме того, основным принципом выполнения процедуры служит то, что наносимые на миокард предсердий повреждения должны точно укладываться в схему «Лабиринт III» [38; 90]. Поэтому важным требованием при создании

новых методов аблации является достижение полной трансмуральности повреждения миокарда предсердий.

Радиочастотная аблация

Принципом радиочастотной аблации (РЧА) является проведение переменного электрического тока через миокард. Энергия электрического тока рассеивается через ткань миокарда в виде тепловой энергии, вызывая коагуляционный некроз и приводя к возникновению линий или областей электрического блока. Основным осложнением РЧА является повреждение коллатеральных структур, таких как легочные вены, пищевод и коронарные артерии [254].

Монополярная РЧА. Разновидностью радиочастотного воздействия на миокард является монополярная РЧА. Принцип данного метода следующий: энергия от активного электрода рассеивается через миокард, создавая резистивный нагрев, при этом пассивный электрод может располагаться под пациентом или непосредственно в полости перикарда под сердцем [254].

Известен ряд исследований эффективности монополярной РЧА при сопутствующей кардиохирургии.

Johansson et al. [246] обследовали пациентов, перенесших АКШ в сочетании с монополярной РЧА. Пациентов наблюдали в период 32 ± 11 мес (с промежуточным наблюдением в 3 и 6 мес), отслеживая синусовый ритм. В группе РЧА 62% пациентов имели синусовый ритм по сравнению с 33% в группе, которым РЧА не проводилась. Пациенты, у которых была пароксизмальная или персистирующая ФП, с большей вероятностью оставались в синусовом ритме, чем пациенты с длительно персистирующей ФП. Обнаружено, что наличие синусового ритма в сроки до 3 мес является высоким предиктором сохранения синусового ритма в дальнейшем.

Khargi et al. [161] рассмотрели когорту пациентов с длительно персистирующей ФП, перенесших операцию на открытом сердце (АКШ, хирургия аортального или митрального клапана) вместе с монополярной РЧА.

Синусовый ритм наблюдался у 79% пациентов, перенесших операцию АКШ либо вмешательство на аортальном клапане, и у 71% пациентов с хирургией МК. Примечательно, что сопутствующая РЧА не увеличивала смертность по сравнению с обычными вмешательствами.

Beukema et al. [148] обследовали пациентов, отвечающих критериям для длительно персистирующей ФП, которым было выполнено конкомитантное вмешательство – хирургическое вмешательство по поводу основной патологии и монополярная РЧА. В сравнении с высокими показателями успеха, отмеченными в вышеупомянутых исследованиях, только 52% пациентов сохраняли синусовый ритм при 5-летнем наблюдении.

Во всех рассмотренных исследованиях использовался 24-часовой амбулаторный ЭКГ-мониторинг по Холтеру для выявления синусового ритма. Его недостатком является то, что бессимптомная ФП может быть легко пропущена, так как мониторинг не является непрерывным в течение периода наблюдения. Это необходимо учитывать в будущих исследованиях [120].

Монополярная РЧА в сочетании с сопутствующими кардиохирургическими вмешательствами считается эффективной для восстановления синусового ритма. Более высокие степени успеха наблюдаются при пароксизмальной или персистирующей ФП, молодом возрасте и меньшем размере ЛП [120].

Биполярная РЧА. Другим способом приложения радиочастотной энергии является биполярный, когда энергия распространяется между двумя браншами электрода, между которыми находится участок миокарда.

По данным Bugge E. et al., 2005, при использовании монополярной РЧА-абляции происходит статистически значимое увеличение площади РЧ-повреждения в зонах воздействия на стенку правого желудочка и ушка ЛП (рисунок 21). Но при этом не наблюдается статистически значимой разницы в глубине повреждения миокарда. В зонах лёгочных вен не выявлено статистически значимой разницы ни в глубине, ни в ширине повреждения [67].

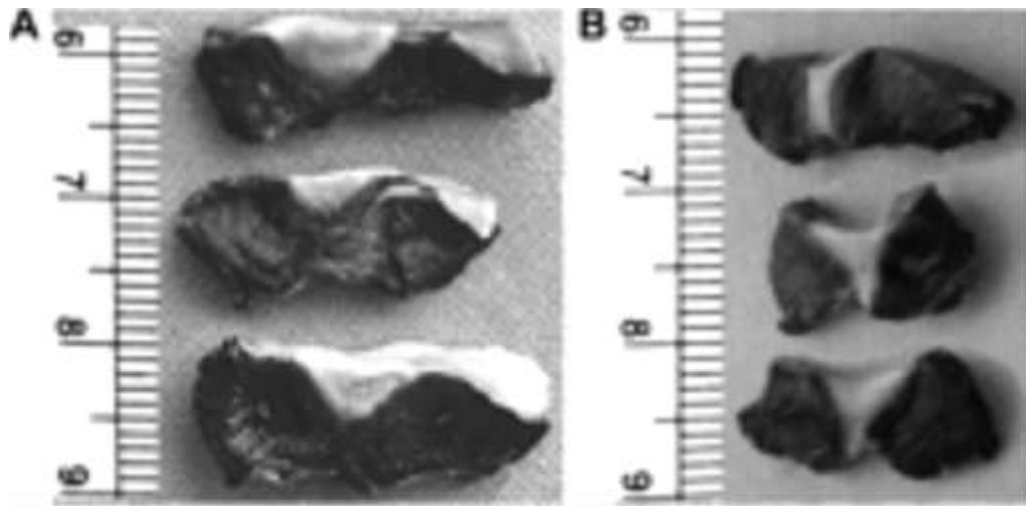


Рисунок 21 – Сравнение геометрии и глубины повреждения миокарда при монополярном (А) и биполярном (В) РЧ-воздействии (Bugge E. et al., 2005)

Технология биполярной РЧА, выполняемой в ЛП, была описана S. Benussi в 2008 г. Кроме линий антральной аблации правых и левых лёгочных вен и соединения их через предсердный разрез, Benussi предложил технологию аблации левого перешейка, которая заключалась в сквозном проколе иглой для подкожных инъекций задней стенки ЛП в зоне ФК МК. Точка прокола обозначала отсутствие в данной зоне крупных ветвей коронарных артерий. Затем следовало наложение биполярного зажима для РЧА через эту точку с частичным перекрытием ФК МК (рисунок 22) [88].

Эффективность биполярной РЧА изучалась во время сопутствующих вмешательств на сердце. В метаанализе, проведенном Chiappini et al. [80], было рассмотрено 6 нерандомизированных исследований пациентов с ФП, которым РЧА выполнялась в качестве дополнения к основным кардиохирургическим вмешательствам. Авторы обнаружили, что 76% свобода от ФП была достигнута на 13,8 мес, а общая выживаемость составила 97,1%.

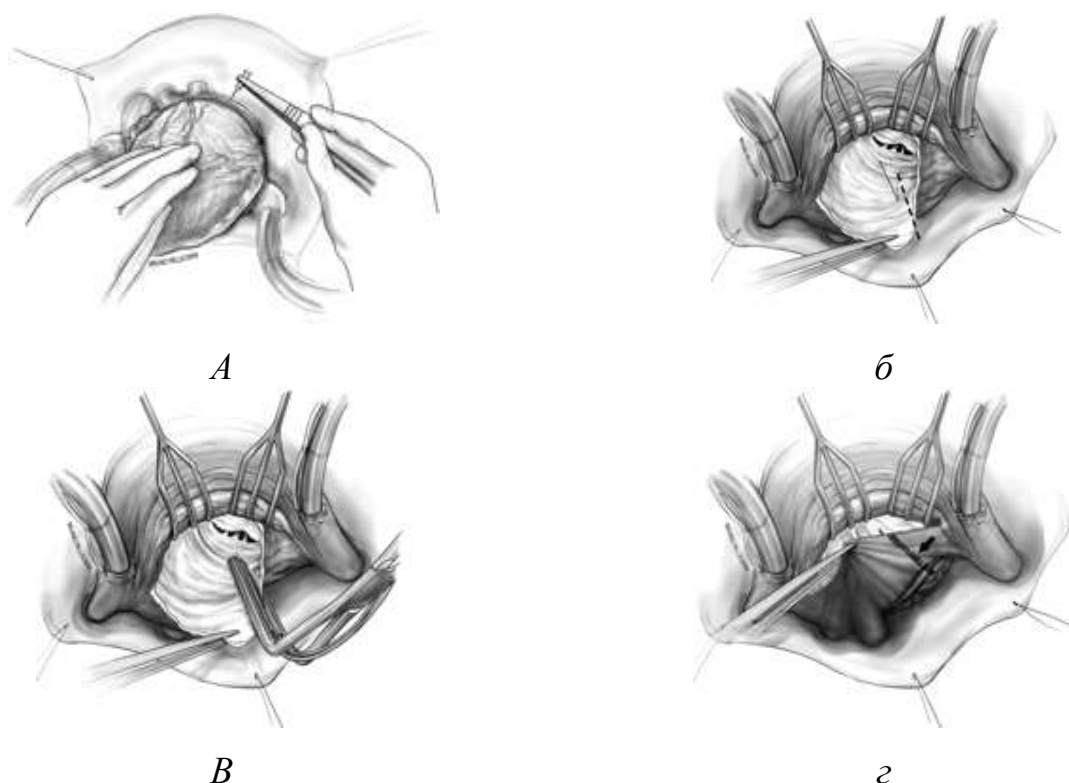


Рисунок 22 – Технология аблации левого истмуса (Benussi S., 2008):
a – обозначение сквозным проколом бессосудистой зоны со стороны задней стенки ЛП; *б, в* – наложение зажима для биполярной РЧА через точку прокола; *г* – линия аблации левого истмуса и коронарного синуса

Аналогичным образом von Oppel et al. [193] сравнивали пациентов с персистирующей ФП, перенесших конкомитантные вмешательства на сердце и биполярную РЧА, с группой больных, которым РЧА не выполнялась. В группе с РЧА 75% пациентов были свободны от ФП в сроки наблюдения 1 год, причем у более чем 60% пациентов отмечалось восстановление сократительной функции ЛП.

Лучшая доказательная информация об эффективности биполярной РЧА при сопутствующих кардиохирургических операциях была собрана Basu et al. [59]. Она показала, что применение биполярной РЧА было более успешным для восстановления синусового ритма в течение, по меньшей мере, 1 года, когда оно выполнялось вместе с сопутствующим кардиохирургическим вмешательством. Кроме того, наблюдалась высокая выживаемость и для этой процедуры требовалось в среднем 15 мин дополнительного времени пережатия аорты.

Биполярная РЧА, применяемая в сочетании с кардиохирургическими вмешательствами по поводу основной патологии, имеет более высокий успех в восстановлении синусового ритма по сравнению с вмешательствами без РЧА. Существует ограниченное количество доказательств того, что биполярная РЧА является более эффективной, чем монополярная РЧА. Необходимы дальнейшие исследования, сравнивающие эти два метода [120].

Криоабляция

Криоабляция осуществляется за счет криотермической энергии, создаваемой при помощи жидкой закиси азота под давлением, что приводит к охлаждению окружающей ткани. Тканевая травма возникает при формировании в клетках кристаллов льда, нарушающих клеточную функцию и электропроводность. Кроме того, происходит микрососудистое нарушение, приводящее к гибели клеток. Осложнения криоабляции включают повреждение диафрагмального нерва, предсердно-пищеводные фистулы и повреждения коронарных артерий [69]. В нескольких исследованиях доказана эффективность криоабляции при лечении ФП.

PRAGUE 12 (2012) – рандомизированное многоцентровое исследование, которое считается вехой в лечении ФП. В него вошли 224 пациента с ФП, которым было выполнено вмешательство на клапанах сердца или коронарная хирургия. Пациенты были рандомизированы на две группы, при этом группа А подвергалась хирургической абляции, а в группе В абляция не проводилась. В группе с абляцией 96% пациентов было выполнено вмешательство на предсердиях с использованием криозонда. Процедура состояла из изоляции легочных вен, воздействия на зону ФК митрального кольца, ушко ЛП и нанесения соединительных линий. Через 1 год 60% пациентов, подвергшихся абляции, имели синусовый ритм по сравнению с 36% в группе без абляции. Через 1 год клинические преимущества у пациентов, перенесших вмешательство по поводу ФП, не наблюдались; однако исследование все еще продолжается и результаты 5-летнего наблюдения еще не опубликованы [87].

Самм et al. [134] опубликовали лучшую доказательную работу, в которой рассматривается эффективность криоабляции при сопутствующей кардиохирургии. Было проанализировано девять исследований, включая рандомизированные контролируемые исследования и ретроспективные исследования. При этом обнаружено, что криоабляция является приемлемым хирургическим вмешательством, позволяющим достичь синусового ритма у 60–82% пациентов с последующим его сохранением до 12 мес.

Blomström-Lundqvist et al. [39] провели рандомизированное контролируемое исследование, которое включало пациентов, перенесших конкомитантную хирургию ФП и вмешательство на МК. Результаты показали, что при проведении криоабляции для лечения ФП значительно увеличился процент восстановления синусового ритма. У 73,3% пациентов в группе с криоабляцией был синусовый ритм по сравнению с 42,9% пациентов, перенесших операцию на МК. Однако пациенты в группе криоабляции имели повышенный уровень осложнений. В обеих группах не наблюдалось значительного увеличения смертности.

Было доказано, что криоабляция во время сопутствующей кардиохирургии позволяет достичь восстановления синусового ритма и более эффективна у пациентов с пароксизмальной ФП, в отличие от длительно персистирующей. Увеличение количества осложнений от криоабляции наблюдалось только в одном исследовании.

К сожалению, отсутствие 24-часового мониторинга затрудняет точную оценку эффективности лечения ФП [120; 287].

Микроволновая энергия

Микроволновая абляция обеспечивает хорошее демаркационное поражение при термическом повреждении. Ее главным преимуществом является то, что она вызывает хорошие эпикардальные повреждения и может использоваться при минимально инвазивных методах.

MacDonald et al. [178] собрали лучшую доказательную базу, касающуюся эффективности микроволновой аблации для лечения ФП при сопутствующих операциях на сердце. Ими было рассмотрено одиннадцать исследований с большой степенью гетерогенности между ними. Показатель успеха составлял от 65 до 87% в течение периода наблюдения (в сроки 6–12 мес). Был сделан вывод, что микроволновая аблация в настоящее время не рекомендуется из-за ограниченных доказательств эффективности и неясных долгосрочных показателей успеха.

Lin et al. [265] сравнили микроволновую аблацию с биполярной РЧА. Они провели рандомизированное контролируемое исследование, где пациенты были разделены на группы с радиочастотной и микроволновой аблацией. Затем пациенты наблюдались в сроки 3, 6, 9 и 12 мес, а далее ежегодно. Средний срок наблюдения составил 24 мес, свобода от ФП в группе с биполярной РЧА составила 88,7% по сравнению с 71,2% в группе с микроволновой аблацией ($p = 0,0008$). Таким образом, было продемонстрировано, что биполярная радиочастотная аблация превосходит микроволновую аблацию.

Kim et al. [51] сравнили криоаблацию с микроволновой аблацией у пациентов с пороками МК и ФП. Они выявили 5-летнюю свободу от ФП в 61,3% случаев в группе с микроволновой аблацией по сравнению с 79,9% в группе с криоаблацией. Кроме того, микроволновая аблация была связана с более частыми пароксизмами ФП в послеоперационном периоде.

В настоящее время микроволновая аблация считается менее эффективной, чем другие методы аблации. Данный вывод основан на ограниченном количестве доказательств [120]. Необходимы дальнейшие исследования эффективности микроволновой аблации как метода лечения ФП.

Ультразвуковая аблация с высокой интенсивностью фокусировки

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU) является относительно новой аблационной системой, принцип действия которой основан на создании локализованного теплового поражения сфокусированным пучком

энергии ультразвука. Было доказано, что HIFU создает постоянные трансмуральные повреждения при применении эпикардially. Это имеет преимущество перед другими методами из-за того, что не требуется ИК и процедура может выполняться на работающем сердце. HIFU также может быть доставлен через баллонный катетер, чтобы облегчить круговую абляцию легочных вен [82].

Neven et al. [279] провели изоляцию легочных вен с использованием HIFU и наблюдали за пациентами в течение 2 лет. В попытке минимизировать осложнения они использовали алгоритм безопасности, основанный на применении пищевого термодатчика. Через 2 года оценка эффективности процедуры показала, что она была сопоставима с эффективностью радиочастотной абляции. Однако серьезные осложнения не были предотвращены, несмотря на использование алгоритма безопасности. Осложнения включали предсердно-пищеводные фистулы, перикардialный выпот и паралич купола диафрагмы. Исследователи пришли к выводу, что HIFU не соответствует стандартам безопасности, необходимым для лечения ФП, главным образом из-за повреждения диафрагмального нерва и образования предсердно-пищеводного свища. Клиническое использование HIFU в настоящее время прекращено.

Davies et al. [173] наблюдали 110 пациентов, перенесших абляцию ФП с использованием HIFU. При 2-летнем наблюдении всего 49% пациентов имели синусовый ритм. Процент пациентов с синусовым ритмом определялся для каждого из предоперационных типов ФП и составил 81% при пароксизмальной ФП, 56% при персистирующей ФП и 18% при длительно персистирующей ФП. Был сделан вывод, что HIFU безопасен и эффективен для использования при пароксизмальной ФП, однако при персистирующей и длительно персистирующей ФП следует рассмотреть альтернативные стратегии абляции.

Klinkenberg et al. [114] и Schmidt et al. [223] продемонстрировали, что, несмотря на относительно высокие показатели лечения ФП при использовании ультразвуковой абляции, существует большая вероятность осложнений. Они

пришли к выводу, что необходимы дальнейшие исследования для поиска оптимальных методов аблации.

HIFU-аблацию в настоящее время не рекомендуется проводить вне эксперимента из-за высоких показателей осложнений. Кроме того, ее эффективность уступает другим методикам аблации [120]. Дальнейшие исследования касаются эффективности HIFU в сочетании с кардиохирургическими вмешательствами, поскольку имеющиеся данные в настоящее время ограничены.

Лазерная аблация

Основным принципом лазерной аблации при лечении ФП является использование лазерной энергии для создания локализованных гипертермических поражений [96].

Gal et al. [117] использовали эндоскопическую лазерную систему аблации с баллоном для изоляции легочных вен, которая оказалась эффективна у 58% пациентов. Пациенты оставались свободны от ФП без приёма антиаритмических препаратов. Исследователи пришли к выводу, что лазерная аблация имеет низкий риск осложнений, а ее успешность в целом сравнима с другими методами аблации.

Šedivá et al. [281] проводили изоляцию легочных вен с использованием визуально направленной лазерной аблации у 194 пациентов. Через 1 год наблюдения оставались свободными от ФП 82,3% пациентов с пароксизмальной формой ФП и 75% пациентов с длительно персистирующей ФП; этот показатель оставался близким к 75% в течение 3 и 4 лет. Они пришли к выводу, что визуальная лазерная аблация является эффективным и безопасным способом, который может использоваться в клинической практике с хорошими клиническими результатами и низкими показателями осложнений.

Hamman et al. [123] использовали лазер с диодной накачкой для выполнения левопредсердного модифицированного или полного объёма процедуры «Лабиринт III». Полученные результаты были очень

обнадеживающими: 95% свободы от ФП и 76% свободы от всех тахикардий. Однако следует отметить, что исследование было очень небольшим, включающим всего лишь 28 пациентов.

В настоящее время лазерная абляция не одобрена для клинического применения вне эксперимента из-за ограниченных доказательств ее эффективности и безопасности.

1.6.3. Современные подходы к хирургическому лечению ФП

Помимо использования различных устройств для абляции ФП, существует несколько способов выполнения самой процедуры абляции.

Традиционно двумя вариантами были катетерная технология и хирургическая абляция.

Хирургическая абляция может быть выполнена с помощью обычной хирургической техники при сопутствующих операциях на клапанах сердца или при коронарном шунтировании, а также менее инвазивными способами, такими как мини-стернотомия, мини-торакотомия или торакоскопия.

Катетерная абляция считается наименее инвазивной и используется для создания эндокардиальных линий воздействия. Было показано, что в некоторых исследованиях катетерная абляция ФП эффективна в 80% случаев, причем 70% пациентов не нуждаются в каких-либо антиаритмических препаратах при промежуточном контроле [287].

При проведении метаанализа результатов различных исследований по эффективности эндоваскулярных процедур удалось установить, что первичная однократная радиочастотная абляция, выполненная эндокардиально транскатетерным доступом, даёт среднюю эффективность около 57%. И только при проведении повторных абляций эффективность лечения ФП повышается до 71% (рисунок 23) [71]

При анализе 5-летней эффективности катетерной абляции у пациентов с длительно персистирующей ФП было показано, что эффективность однократной

процедуры составляет 20%. Повторные процедуры, выполняемые в течение последующих пяти лет, повышают эффективность лечения до 45% без антиаритмической терапии. Назначение антиаритмической терапии несколько повышает процент эффективности лечения, однако нельзя с уверенностью говорить о том, что данная процедура имеет преимущество перед другими техниками аблации ФП [76].

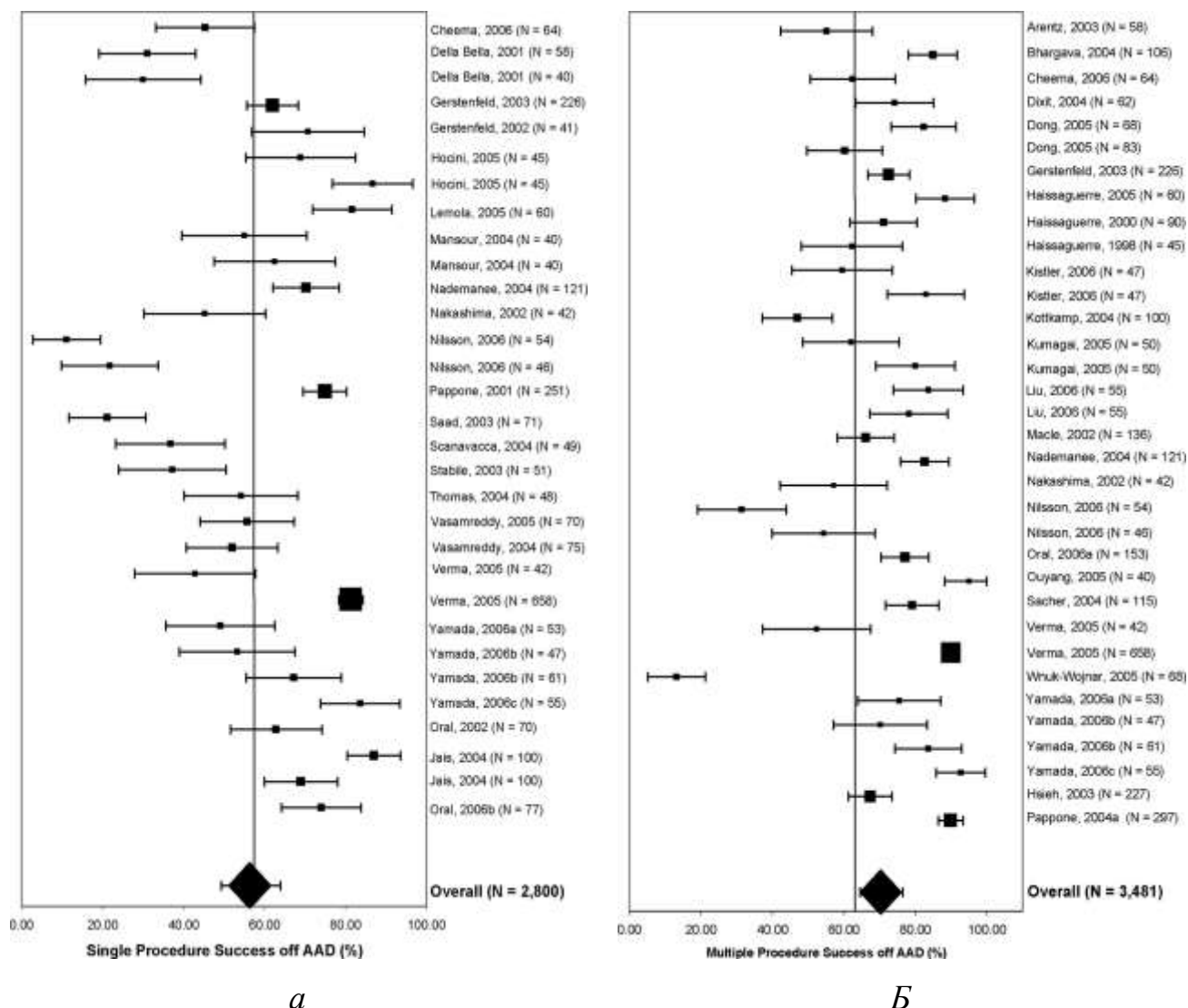


Рисунок 23 – Эффективность эндокардиальной РЧА ФП: *a* – однократная процедура; *б* – повторные процедуры (Calkins H. et al., 2009)

Одним из знаковых исследований на тему сравнения эффективности эндокардиальной РЧ-аблации ФП и эпикардиальной хирургической минимально инвазивной процедуры «Лабиринт» стало исследование FAST [57]. Это

двухцентровое рандомизированное клиническое исследование показало, что при меньшем количестве осложнений однократная катетерная абляция в сроки наблюдения до 12 мес эффективна лишь в 36% случаев против 66% при хирургическом лечении ФП [57].

Гибридный подход состоит из комбинации хирургических и катетерных процедур. Основной целью данной технологии было обеспечить хорошую эпикардальную и эндокардальную трансмуральность повреждения, а также повысить долгосрочную эффективность абляции ФП. По сути, этот подход направлен на преодоление ограничений хирургических и катетерных процедур.

Гибридная процедура может быть выполнена как одно- или двухэтапная, при этом каждый вариант имеет свои преимущества и недостатки. При одноэтапном проведении одной процедуры пациент вынужден дважды за одну госпитализацию находиться в наркозе с дальнейшим наблюдением в стационаре. Напротив, при выполнении двухступенчатого подхода со средним интервалом 1–3 мес рубцы по линиям повреждения, скорее всего, уже сформируются и будут иметь стабильные проводящие свойства. Это позволит более точно определить дефекты выполнения первой процедуры и качественно провести второй этап лечения (рисунок 24) [285].

Gaita et al. [280] рассмотрели гибридный подход, включающий хирургическую криоабляцию и катетерную РЧА, для выполнения изоляции лёгочных вен и ЛП. Процедура была выполнена у 33 пациентов, 73% из которых имели синусовый ритм после процедуры в среднем $10 \pm 3,1$ лет. В конце периода наблюдения 81% пациентов, у которых было выполнено нанесение линий повреждения в полном объеме, имели синусовый ритм по сравнению с 43% пациентов с неполным объёмом линий повреждения. Использовалась электрофизиологическая оценка трансмуральности повреждения, способствующей значительному улучшению результатов.

Kumar et al. [136] использовали гибридный подход, состоящий из радиочастотной биполярной абляции эпикардально и абляции криобаллоном эндокардально. Этот метод оказался осуществимым и безопасным, хотя

результаты следует интерпретировать с осторожностью, так как исследование включало только из 7 пациентов.



Рисунок 24 – Принципы гибридного подхода к хирургии ФП

Bulava et al. [243] выполняли поэтапное гибридное лечение ФП, включающее комбинированную хирургическую торакоскопическую РЧА с катетерной РЧА, которая проводилась через 6–8 недель после торакоскопической. Через 12 мес после завершения гибридной абляции 94% пациентов имели синусовый ритм.

Эта же группа авторов показала, что выполнение только эпикардимальной торакоскопической РЧА эффективно лишь у 76% пациентов с синусовым ритмом в начале электроанатомического картирования. Правые лёгочные вены (ЛВ) были изолированными у большего количества пациентов по сравнению с левыми легочными венами (91,4% против 75,7%, $p < 0,001$). Все четыре ЛВ и задняя стенка ЛП были изолированы соответственно у 68,6% и 22,9% пациентов. Большая часть прорывов вокруг левых ЛВ локализовалась в верхнем и переднем квадрантах, тогда как в правых ЛВ прорывы находились преимущественно на крыше и задней стенке ЛП. Типичным местом

восстановления проведения на нижней соединительной линии был сегмент, смежный с правой нижней ЛВ. На линии крыши не обнаружено никаких типичных мест прорывов, но 58,5% пациентов потребовалось завершение линии крыши по всей ее длине. Таким образом, эпикардальная изоляция ЛВ была успешной у большинства пациентов, но менее эффективной в отношении изоляции левых ЛВ. Соединительные линии со стороны эпикарда выполнялись некачественно у большинства пациентов, что свидетельствует о значительных ограничениях, связанных с одноэтапным хирургическим подходом. Это также подчеркивает необходимость использования гибридного подхода с двумя стадиями лечения при персистирующей ФП [68].

Je H.G. et al. [156] сравнивали эндокардиальную процедуру «Лабиринт», эпикардальную хирургическую абляцию и гибридную процедуру. Результаты показали, что минимально инвазивная процедура «Лабиринт» с поддержкой ИК была наиболее эффективным методом лечения ФП через 12 мес после процедуры.

Гибридный подход является многообещающей новой процедурой, которая может значительно улучшить результаты у пациентов, проходящих хирургическое лечение ФП. Было показано, что смертность близка к 0%, при этом долгосрочные показатели успеха приближаются к 95%, что аналогично результатам хирургической процедуры «Лабиринт III», представленным J. Cox.

Таким образом, при умеренно симптоматическом течении ФП без сопутствующей сердечной патологии, требующей хирургического лечения, гибридная процедура может стать вмешательством выбора в ближайшем будущем [283]. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы определить комбинацию опций, которая даст наиболее оптимальные результаты при выполнении гибридных процедур.

Сочетанная хирургия патологии сердца и ФП. Хирургическое лечение ФП может проводиться как самостоятельная операция, так и в сочетании с другими кардиохирургическими вмешательствами. В нескольких исследованиях сравнивалась эффективность сочетанных вмешательств при патологии сердца и

ФП. Хирургия МК является наиболее распространенной процедурой, которая сочетается с аблацией ФП. Известно, что у 30–50% пациентов, перенесших операцию на МК, возникает ФП, что приводит к увеличению риска инсульта и снижению выживаемости [258].

Phan et al. [258] провели метаанализ исследований по хирургической аблации ФП во время вмешательств на МК. Результаты показали, что дополнение основной операции аблацией ФП приводит к статистически значимо большему числу (64,4% против 17,9%, $p < 0,00001$) пациентов с восстановленным синусовым ритмом в течение периода наблюдения более 12 мес. При этом не отмечено увеличения смертности, риска инсульта или тромбоэмболии, а также роста потребности в имплантации кардиостимулятора.

Рандомизированное исследование, проведенное Gillinov et al. [253], включало группу из 260 пациентов с персистирующей или длительно персистирующей ФП. Исследователи сравнивали пациентов, перенесших вмешательство на МК либо с хирургической аблацией, либо без нее. Результаты показали, что сочетание хирургии МК с аблацией ФП привело к значительному увеличению свободы от ФП в сроки до 1 года ($p < 0,001$). Контрольная группа имела всего лишь 29,4% свободы от ФП по сравнению с 63,2% в группе с аблацией.

Проспективное рандомизированное многоцентровое исследование (SAFIR) [168] – это двойное слепое централизованное исследование с участием четырех университетских клиник, в котором сравнивались пациенты, перенесшие левопредсердную РЧА в сочетании с протезированием МК. Полученные результаты оказались в пользу аблации в сочетании с вмешательством на МК. При последующем наблюдении в сроки до 12 мес свободны от ФП были 95,2% пациентов при сочетанном лечении порока МК и РЧА ФП против 33,3% в контрольной группе ($p < 0,005$).

Рандомизированное контролируемое исследование SAFS (2011) включало пациентов с сочетанным вмешательством на сердце и РЧА ФП. Исследователи пришли к выводу, что хирургическая РЧА ФП в качестве сопутствующей

процедуры при кардиохирургических операциях значительно снижает частоту возникновения ФП. Однако у 13% пациентов были бессимптомные эпизоды ФП, выявленные только при непрерывном мониторинге. Это считается существенным для определения успешности хирургической аблации ФП, а также необходимости в послеоперационном приёме антиаритмических препаратов и антикоагулянтов [267]. Потенциальными недостатками комбинированного подхода являются увеличение частоты имплантации постоянных искусственных водителей ритма и времени хирургического вмешательства [168; 253; 258; 267]. Использование источников энергии для аблации ФП рекомендуется при сопутствующих кардиохирургических вмешательствах, так как подтверждена эффективность комбинированной процедуры [120]. Однако необходимы дальнейшие исследования эффективности совмещения хирургической аблации ФП с конкретными вмешательствами на сердце. Это поможет определить комбинацию опций, дающую наилучшие результаты.

Послеоперационная антикоагулянтная терапия. Michael Gray et al. [189] рассматривалась безопасность отмены антикоагулянтов после успешной операции по поводу ФП. Анализируя скомпилированные данные о 10000 пациенто-годах, они пришли к выводу, что прекращение приёма варфарина после операции по поводу ФП безопасно. В этих исследованиях наблюдался годовой уровень тромбоэмболического инсульта 0,3–8% у пациентов, которым варфарин был отменен в среднем в сроки 3,6 мес (0–8 мес) после операции по поводу ФП. Однако при интерпретации этих результатов необходимо проявлять осторожность, поскольку дефицит качественных рандомизированных исследований означает, что их заключения основывались главным образом на данных низкого качества, таких как обсервационные исследования.

Риск инсульта также варьировался в зависимости от выполняемой процедуры. Было показано, что изоляция лёгочных вен, выполняемая как изолированная процедура, а также как процедура, наиболее широко оцениваемая, имеет самый низкий риск инсульта без варфарина (0–0,4% в год).

Напротив, сопутствующие кардиохирургические вмешательства, такие как операции на МК, значительно увеличивают частоту тромбоэмболического инсульта. Вследствие этого хирургия МК оказалась фактором риска позднего тромбоэмболического инсульта у пациентов, перенесших сопутствующую операцию по поводу ФП.

Таким образом, прекращение приёма варфарина в сроки 3 мес после операции возможно у отдельных пациентов после рассмотрения индивидуального профиля факторов риска [189].

Результаты вышеупомянутого исследования согласуются с Руководством HRS/ENRA/ESC 2012 года, где хирургическое вмешательство по поводу ФП не рекомендуется исключительно для прекращения использования варфарина или других антикоагулянтов. Кроме того, прекращение приёма антикоагулянтов после аблации ФП у пациентов не рекомендуется, если риск инсульта высокий, что можно определить по шкале CHADS₂ (CHA₂DS₂-VASc). Однако, если у пациента нет высокого риска по шкале CHADS₂ (CHA₂DS₂-VASc) и он имеет синусовый ритм непрерывно в течение длительного времени, возможна замена варфарина только аспирином [254].

Комитет по клиническим рекомендациям EACTS также рекомендует прекратить прием антикоагулянтов через 3 мес после процедуры аблации ФП при условии, что пациент имеет устойчивый синусовый ритм и риск инсульта считается низким [120].

На основе доказательной хирургии опубликован документ о представлении результатов операций по поводу ФП. Он включает отчетность по регулярным интервальным оценкам ЭКГ и поощряет широкое использование имплантируемых записывающих устройств для оценки сердечного ритма [121].

Рабочая группа STS в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению ФП предписывает, чтобы качество блока проведения возбуждения по предсердиям после аблации оценивалось интраоперационно [254]. Кроме того, рекомендуется наблюдение, по крайней мере, в течение 12 мес с он-лайн мониторингом не менее 24–72 ч, транстелефонным мониторингом, 30-дневным

автоматическим определением события или амбулаторной телеметрией [120; 254].

EACTS рекомендует регулярное тестирование блока проведения импульса после операции по поводу ФП, чтобы установить создание эффективных линий повреждений миокарда предсердий. Также предписывается следовать Европейским рекомендациям по лечению ФП для представления результатов операций и публикаций [120].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что хирургическое лечение ФП является быстро развивающейся областью сердечно-сосудистой хирургии. В пользу этого говорит множество исследований, охватывающих различные доступные варианты аблационных техник. Обзор литературы включает несколько рандомизированных исследований, а также несколько проспективных, ретроспективных и когортных исследований. При изучении этих данных существуют определенные ограничения, которые необходимо учитывать [254].

Во-первых, при представлении результатов есть переменное определение «успех». Это часто описывается как «свобода от ФП», хотя и не определяется более конкретно [254]. И наоборот, в нескольких исследованиях сообщается об «успехе», когда пациенты имеют синусовый ритм при наблюдении. Стандартизация отчетности о результатах исследований будет неоценима для их последующего анализа. Это позволит провести точные сопоставления, чтобы сделать надежные выводы. Такие предложения находят отражение в рекомендациях по лечению ФП и приобретенных пороков сердца [254].

Во-вторых, существует огромная гетерогенность в отношении периодов наблюдения, используемых в каждом исследовании. Периоды наблюдения от 1 года до 5 лет были отмечены в разных исследованиях. Отсутствие стандартизованного интервала наблюдения очень затрудняет надежное сравнение результатов. Рабочая группа STS опубликовала документ, в котором сообщается о результатах и рекомендуемых периодах наблюдения в хирургии ФП [121].

При обзоре современной литературы становится очевидным, что при хирургическом лечении ФП используется множество наборов линий повреждения. Объяснением этому может быть переход к минимально инвазивной хирургии, целью которого является достижение хороших результатов при использовании менее инвазивных методов. Кроме того, широко признано, что процедура «Лабиринт III» имеет ограниченное применение из-за ее технической сложности. Это привело к разработке других методов воздействия, которые менее инвазивны и легче выполнимы. Было бы целесообразно установить некоторую общую совокупность линий повреждения миокарда предсердий и использовать в исследованиях.

В настоящее время EACTS рекомендуется использовать терминологию «Лабиринт», «изоляция лёгочных вен» (PVI) и «ушко ЛП» (LAA) при описании различных модификаций процедур [120]. Это устранил разночтения в многообразии схем воздействия на миокард в каждом исследовании и позволит точно сравнивать результаты исследований [254].

Кроме того, данные по сравнению различных источников энергии при аблации ФП весьма ограничены. В нескольких исследованиях изучалось использование индивидуальных методов аблации для лечения ФП в сочетании с кардиохирургическими вмешательствами [254]. Однако очень немногие исследователи сравнивали возможности различных источников энергии [254]. Исследования, выполняющие такое сравнение, жизненно важны, поскольку необходимы доказательства, чтобы определить способы аблации с самыми высокими показателями успеха и наименьшими осложнениями [254].

Рассматривая клинические характеристики пациентов, включенных в вышеописанные исследования, можно отметить следующую особенность: у этих пациентов существует большое различие между типами ФП. Лишь несколько исследований включали выборку с одним типом ФП, а именно с длительно персистирующей, и у данной категории пациентов изучались методы аблации [254]. Исследования, включающие пациентов с конкретными типами ФП, необходимы для определения наиболее подходящих источников энергии,

используемых при аблации каждого типа ФП. Гибридный подход является многообещающей новой процедурой, которая потенциально может улучшить показатели успеха при хирургическом лечении ФП. За последние годы все большее число исследований изучают этот новый подход [254]. Дополнительные исследования гибридного подхода необходимы для получения статистически значимых доказательств, следует ли клинически рекомендовать гибридную процедуру для хирургического лечения ФП, а также чтобы определить наилучшую комбинацию методов, которые будут использоваться в данной процедуре.

Основным ограничением в оценке эффективности того или иного метода хирургического лечения ФП является отсутствие литературных данных о рандомизированных исследованиях, в которых получены достоверные результаты, позволяющие сделать правильные клинические рекомендации. Необходимы хорошо проработанные проспективные рандомизированные исследования, рассматривающие различные методы аблации [254].

В заключение следует отметить, что ФП – это огромная нагрузка на общественное здравоохранение, связанная со значительной заболеваемостью и смертностью. Хирургическое лечение в настоящее время рекомендуется при пароксизмальной, персистирующей или длительно персистирующей ФП во время сопутствующей операции на сердце. Хирургическое лечение ФП как самостоятельная операция может рассматриваться с осторожностью у пациентов с непереносимостью или резистентностью к антиаритмическим препаратам. Некоторые исследования показали многообещающие результаты, используя новые аблационные методы, разработанные за последние несколько лет. Тем не менее по-прежнему существует потребность в дополнительных высококачественных рандомизированных исследованиях, чтобы иметь возможность делать надежные клинические рекомендации относительно хирургического лечения ФП [254].

Выраженная разнородность исследуемых больных не позволяет определить, какой источник энергии для выполнения аблации ФП имеет

преимущество перед остальными. Необходимо более глубокое изучение механизмов запуска и поддержания ФП, чтобы одномоментно воздействовать на несколько звеньев патогенеза. Для применения гибридного лечения ФП необходимо предложить концепцию комплексного подхода, способного воздействовать с разных сторон на это заболевание. Все вышеописанные исследования практически не включали пациентов с ревматической болезнью сердца, что также ставит под сомнение проекцию их результатов на общую популяцию. Таким образом, создание комплексного подхода к хирургической коррекции ФП позволит улучшить результаты и среди тех пациентов, которые страдают ревматизмом. С учетом данных литературы, приведённых в настоящем обзоре, можно предположить, что основными компонентами комплексного подхода к хирургическому лечению ФП могут стать следующие: лечение основного заболевания, осложнением которого стала ФП; воздействие на участки рециркуляции электрического импульса по предсердиям (процедура «Лабиринт»); воздействие на вегетативную иннервацию сердца и обратное ремоделирование предсердий. Основным критерием эффективности этой процедуры следует считать статистически значимое снижение ФК СН у пациентов, сохранение синусового ритма, желательно без приёма антиаритмических препаратов, а также отсутствие в раннем и отдаленном периодах наблюдений больших и малых тромбоэмболических осложнений.

Что касается приведенных литературных данных по коррекции симпатовагусного дисбаланса у кардиохирургических пациентов, то в них нет однозначного ответа на то, что и как было подвергнуто РЧ-деструкции. Эффективность процедуры, выполненной N. Doll, не отличается от эффективности РЧ-аблации без воздействия на постганглионарные нервные сплетения. Кроме того, срок наблюдения 12 мес не позволяет судить об эффективности процедуры в отдалённом периоде. Работы, выполненные под руководством Е.А. Покушалова, также не дают полного ответа на вопрос об эффективности аблации элементов вегетативной нервной системы сердца.

В связи с этим поиск ответов на данные вопросы, несомненно, является актуальным и будет проведен в предлагаемой работе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология исследования

В качестве объекта исследования выбраны пациенты, требующие хирургической коррекции пороков сердца.

Объём выборки рассчитывался соответственно поставленным задачам исследования. Так как за предполагаемые исходы были взяты свобода от ФП и сохранение ФП в послеоперационном периоде, то объём выборки рассчитывался по формуле

$$n = \frac{z^2 p q}{e^2},$$

где n – объём выборки; z – нормированное отклонение, определяемое исходя из выбранного уровня доверительности. Этот показатель характеризует вероятность попадания ответов в доверительный интервал. Мы приняли доверительный интервал 95%, поэтому $z = 1,96$; p – вариация для выборки в долях. Так как по данным других авторов эффективность радиочастотной абляции ФП составляет от 60 до 85% [254], то предполагаемую эффективность нашей методики мы приняли равной 70%, следовательно, $p = 0,7$; $q = 1 - p = 0,3$; e – допустимая ошибка в долях. Допустимую ошибку выборки считали равной 10%, то есть $e = 0,1$ (Галяутдинов Р.Р., 2013).

Таким образом,

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,7 \cdot 0,3}{0,1^2} = 81.$$

Минимальный объём выборки, необходимый для получения статистически значимых результатов, включает 81 пациента.

Всего в исследование было отобрано 325 пациентов, из которых рандомизировано 276 человек.

Для решения задачи 1:

1-я группа – 42 пациента с приобретёнными пороками сердца, которым во время кардиохирургического вмешательства проводилась редукция полости ЛП;

2-я группа – 40 пациентов с приобретёнными пороками сердца без редукции полости ЛП.

Сроки наблюдения – до 100 месяцев после операции.

Для решения задачи 2:

1-я группа – 192 пациента с корригированной сердечной патологией и хирургической коррекцией нарушений ритма сердца с использованием разрабатываемой пенетрирующей РЧ-методики воздействия;

2-я группа – 100 пациентов с корригированной сердечной патологией и классической монополярной РЧ-методикой хирургической коррекции нарушений ритма сердца.

Для решения задачи 3:

1-я группа – 118 человек с длительно персистирующей ФП, у которых функция СУ сохранена;

2-я группа – 18 человек с длительно персистирующей ФП с дисфункцией СУ.

Для решения задачи 4:

1-я группа – 53 пациента с пороками МК, осложненными длительно персистирующей ФП, которым выполнена РЧ-фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» с деструкцией постганглионарных нервных сплетений;

2-я группа – 15 пациентов с пороками МК и синусовым ритмом без вмешательства на предсердиях.

Сроки наблюдения – до 12 месяцев.

Для решения задачи 5: 20 изолированных сердец животных для экспериментальных исследований.

Для решения задач 6 и 7:

1-я группа – 192 пациента, оперированных по поводу сердечной патологии с коррекцией ФП при помощи разработанной пенетрирующей методики;

2-я группа – 100 пациентов, оперированных по поводу сердечной патологии с коррекцией ФП при помощи классической монополярной методики воздействия.

Сроки наблюдения – до 120 месяцев.

Пациенты в группы сравнения были отобраны методом PSM по принципу «ближайшего соседа».

Для решения задачи 8:

1-я группа – 53 пациента с пороками МК, осложненными длительно персистирующей ФП, которым выполнена РЧ-фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» с деструкцией постганглионарных нервных сплетений;

2-я группа – 15 пациентов с пороками МК и синусовым ритмом без вмешательства на предсердиях.

Сроки наблюдения – до 12 месяцев.

2.2. Дизайн исследования

Паспорт исследования

1. Исследование проведено в 2 этапа: 1-й этап – ретроспективное исследование с псевдорандомизацией по методу propensity score matching (PSM); 2-й этап – проспективное рандомизированное исследование.

2. Критерии включения:

- пациенты, имеющие показания для хирургической коррекции приобретенной патологии сердца, осложнённой длительно персистирующей ФП, для формирования основных исследуемых групп;

- пациенты, имеющие показания для хирургической коррекции неосложнённой приобретенной патологии сердца для формирования контрольных групп.

3. Критерии исключения из исследования:

- полиорганная недостаточность;
- повторные вмешательства на сердце либо спаечный процесс в перикарде иного генеза;
- внутрисердечный тромбоз;
- тяжелая сопутствующая патология;
- нежелание пациента участвовать в исследовании.

4. Объекты изучения: архивные и текущие истории болезни, протоколы операций, наркозные и перфузионные карты, амбулаторные карты пациентов, базы данных диагностических служб НИИ кардиологии.

5. Всего в исследование включено 325 пациентов:

- 292 человека с пороками клапанов сердца, осложнёнными ФП до и после коррекции патологии сердца;
- 15 человек с пороками сердца, не осложненными ФП;
- 18 человек с поражением клапанов сердца, осложненным ФП, которым на этапе отбора было решено не проводить хирургическое лечение аритмии.

По каждой задаче были определены конечные точки. Первичными конечными точками выделены две группы:

- 1) по безопасности методики – смертность от кардиальных причин и большие сердечно-сосудистые эпизоды, такие как инфаркт миокарда и инсульт;
- 2) по эффективности – рецидив ФП.

Вторичными конечными точками являлись имплантация ЭКС, снижение транспортной функции предсердий, отказ пациента продолжать участие в исследовании (рисунок 25).

Набор пациентов в исследование проводился как проспективно, так и ретроспективно.

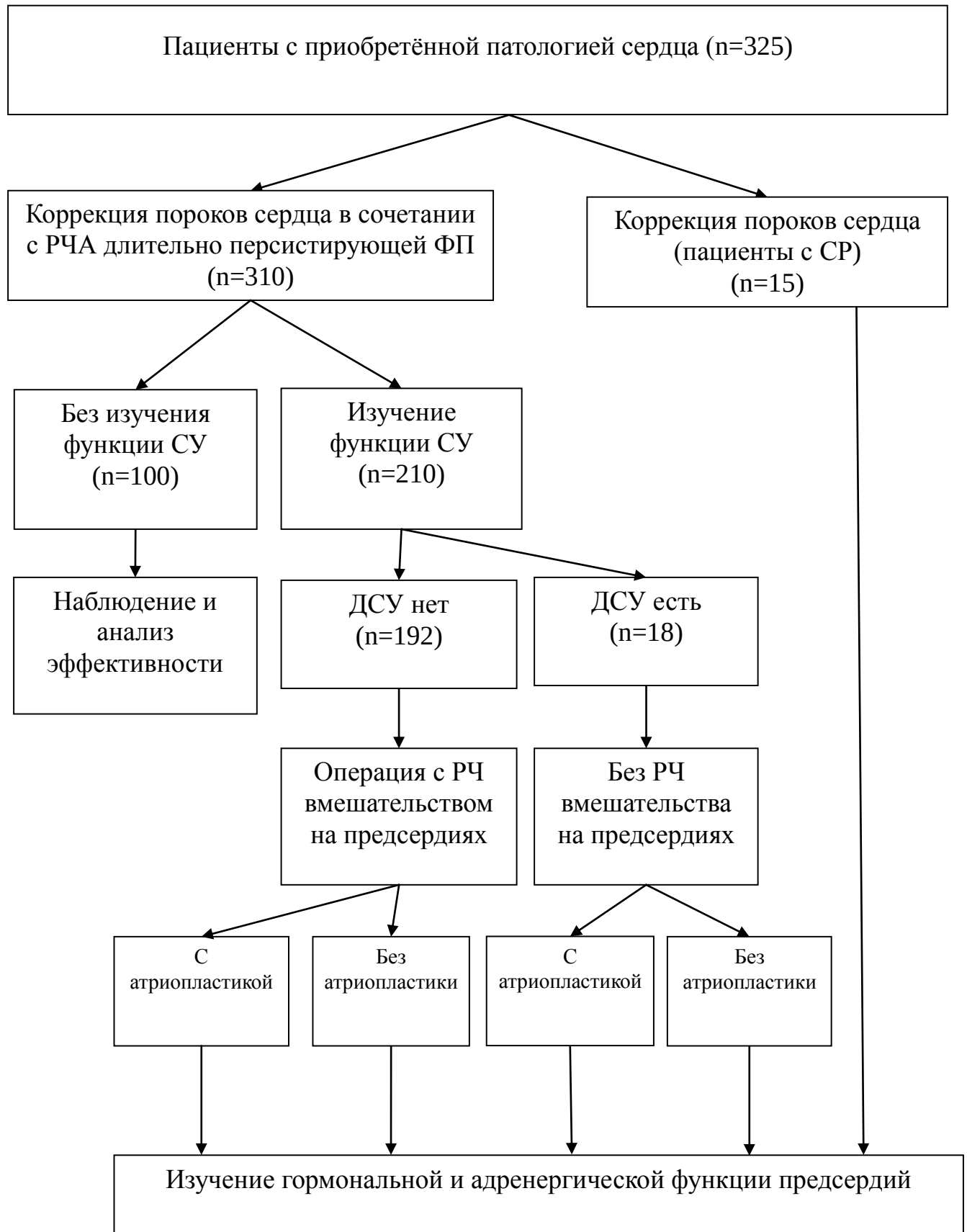


Рисунок 25 – Дизайн исследования

Для решения поставленных задач анализ эффективности процедур и достижения конечных точек проводился отдельно по группам. В дальнейшем для сравнения эффективности двух методик была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching, в результате которой сформирована 81 пара пациентов. Первую группу составили пациенты, оперированные с использованием неорошаемого пенетрирующего электрода (n=81); во вторую группу вошли пациенты, оперированные с применением орошаемого шаровидного монополярного электрода (n=81) (рисунок 26).

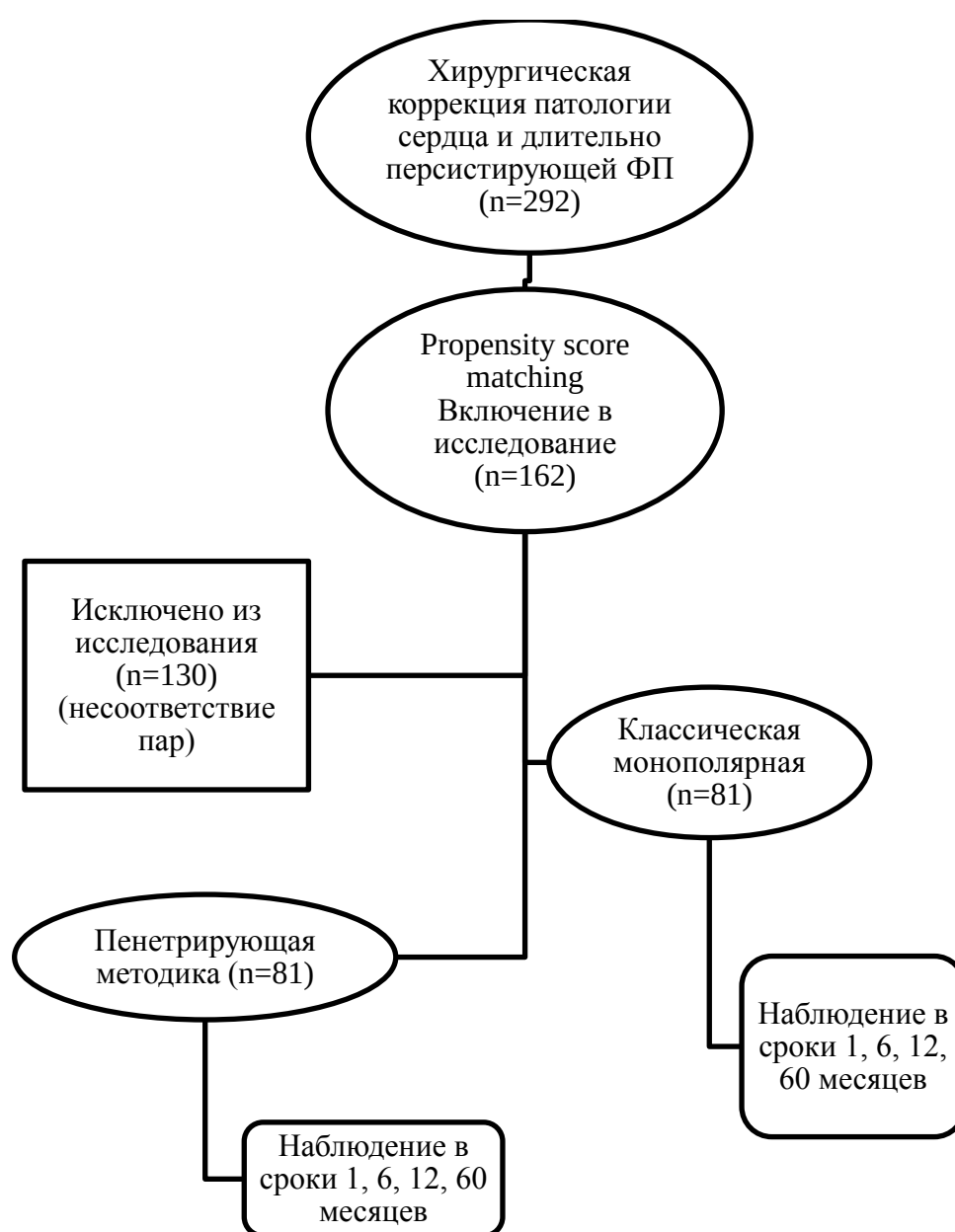


Рисунок 26 – Схема Consort ретроспективной части исследования

Экспериментальные исследования проводились на изолированных сердцах млекопитающих (свиней), которые забирались сразу же после убоя животных, охлаждались и помещались в электрофизиологический стенд. Сердца перфузировались физиологическим раствором до достижения заданной температуры, после чего на миокарде ЛЖ проводилась РЧ-деструкция с измерением сопротивления миокарда в точках деструкции и температуры. Деструкция проводилась с использованием шаровидного электрода с орошением и сухого пенетрирующего электрода, конструкция которого была разработана в ходе эксперимента. Затем сердца разрезались через центры линий деструкции, визуально оценивалась зона деструкции, измерялась ее глубина и ширина, данные заносились в протокол.

2.3. Методика разработки новых принципов радиочастотного воздействия на миокард

Для разработки новых принципов достижения гарантированной трансмуральности радиочастотного повреждения миокарда нами была проведена серия экспериментальных исследований. В экспериментах изучалось сопротивление миокарда и глубина радиочастотного повреждения при различных температурах и воздействии двумя типами монополярных электродов. В эксперименте, проведенном *in vitro*, использовались сердца свиней, на которых проводилось РЧ-воздействие при нормальной температуре тела человека (36,6 °C) и при гипотермии (20 °C). Исследования выполнялись на электрофизическом стенде с измерением температуры тканей и сопротивления. Было произведено 20 серий экспериментов. Все сердца не имели структурных повреждений. Толщина ЛЖ составила в среднем $9,8 \pm 1,2$ мм.

В ходе эксперимента серии наблюдений были разделены на 2 группы. Первая группа наблюдений проводилась в следующих условиях: в электрофизический стенд помещались сердца, нагретые до 36,6 °C, измерялось сопротивление между эпикардом и эндокардом, затем проводилось РЧ-

воздействие на стенку ЛЖ сердца модифицированным пенетрирующим электродом в течение 10 с по монополярной методике с мощностью 30 Вт, после чего повторно измерялись те же показатели. Диаметр рабочей части электрода 6 мм, длина игольчатой части 10 мм. В момент воздействия измерялась температура ткани в 3 точках: на эпикарде в зоне воздействия, на эндокарде точно под зоной воздействия и на середине расстояния между эпикардом и эндокардом в зоне воздействия.

Затем сердца охлаждали до 20 °С, измеряли сопротивление между эпикардом и эндокардом и на интактном участке проводили радиочастотное воздействие по монополярной схеме в течение 10 с с последующим измерением температуры и сопротивления по вышеописанной схеме (рисунок 27).

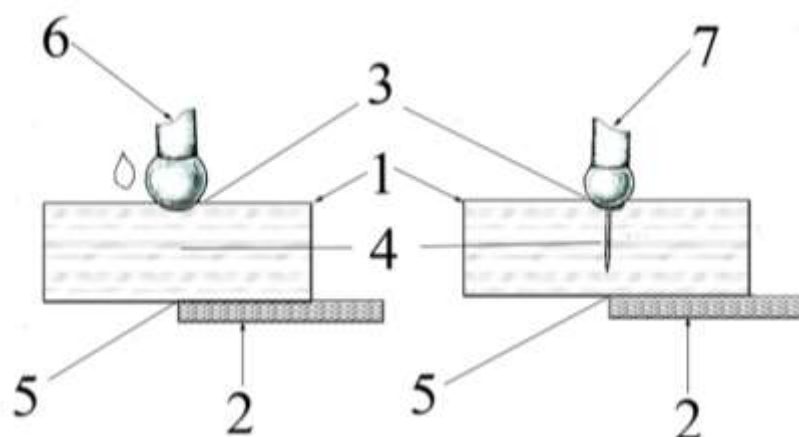


Рисунок 27 – Схема эксперимента: 1 – миокард; 2 – пассивный электрод; 3 – точки измерения температуры в зоне воздействия; 4 – температурный датчик между эпи- и эндокардом; 5 – точка приложения температурного датчика со стороны эндокарда; 6 – активный монополярный орошаемый электрод; 7 – активный монополярный пенетрирующий электрод

При проведении второй группы наблюдений для воздействия использовался обычный шаровидный монополярный орошаемый электрод с диаметром рабочей части 10 мм, воздействие проводилось по вышеописанной схеме. Затем выполняли поперечный разрез сердечной мышцы через центры точек воздействия и измеряли макроскопически видимую глубину радиочастотного повреждения.

Гипотезой применения пенетрирующей методики воздействия было то, что благодаря оригинальной конструкции электрода можно выполнить трансмуральное радиочастотное повреждение как на участках миокарда, покрытых жировой тканью, так и на участках предсердий, имеющих неоднородную толщину миокарда, – зонах фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов и участках предсердий, имеющих трабекулярное строение.

2.4. Методика исследования эффективности клинического применения пенетрирующей радиочастотной деструкции миокарда

Для решения данной задачи в исследование было включено 250 пациентов с пороками сердца и ИБС, осложнёнными ФП, которым одномоментно с коррекцией основной сердечной патологии была выполнена монополярная радиочастотная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт». Пациенты были разделены на 2 группы по методике воздействия. В первую группу вошли пациенты, которым радиочастотное вмешательство на предсердиях выполнялось с использованием пенетрирующего электрода (150 человек), во вторую, контрольную, группу были включены пациенты, которым радиочастотная фрагментация по схеме «Лабиринт» выполнялась с использованием шарового электрода (100 человек). Особенностью технологии, использованной в обеих группах пациентов, было проведение воздействия эпи- и эндокардиально. При этом эпикардиальный этап воздействия и правопредсердный эндокардиальный этап выполнялись в условиях параллельного ИК на работающем сердце. Перед выполнением левопредсердного эндокардиального этапа устанавливался катетер в коронарный синус, пережималась аорта и после антеградной индукции кардиоплегическим раствором переходили на ретроградное его введение с одномоментным выполнением радиочастотного воздействия эндокардиально по линиям, чётко совпадающим с эпикардиальными линиями деструкции. Таким образом, все этапы радиочастотной деструкции миокарда предсердий по схеме

«Лабиринт» выполнялись в условиях коронарной перфузии для предотвращения повреждения коронарных артерий и снижения риска термического повреждения миокарда желудочков.

Средний возраст оперированных $50, \pm 10,2$ лет. Характеристика пациентов представлена в таблице 4. Использовалась комбинированная (эпи- и эндокардиальная) методика РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт». «Лабиринт» выполнен при коррекции порока МК 153 пациентам, при протезировании митрального и аортального клапанов 8 пациентам, при аортокоронарном шунтировании 5 пациентам, при коррекции врожденных септальных дефектов 14 пациентам. У 42 пациентов процедура «Лабиринт» была дополнена круговой атриопластикой ЛП. Особенность данной группы больных заключалась в том, что при отборе кандидатов на процедуру были исключены пациенты с предшествовавшими операциями на сердце в связи с наличием спаечного процесса в перикарде, который препятствует достаточной экспозиции ЛП. Все пациенты до операции были отнесены к IV ФК NYHA.

Средняя давность длительно персистирующей ФП, которая была у всех пациентов, составила $4,6 \pm 3,1$ года. До операции антиаритмические препараты принимали 142 (71%) пациента (во всех случаях использовались β -блокаторы и дигоксин). В послеоперационном периоде всем пациентам для профилактики тромбоэмболических осложнений со стороны клапанного имплантата первые двое суток назначался фраксипарин 0,3 мл дважды в сутки без лабораторного контроля либо клексан 0,4 один раз в сутки. Затем пациенты переводились на пероральный прием непрямого антикоагулянта варфарина в дозе, необходимой для поддержания международного нормализованного отношения 2,5–3,5. При наличии тромбоза ЛП терапия фраксипарином продолжалась весь госпитальный период. Интраоперационно качество проведенной аблации оценивалось электростимуляцией площадки лёгочных вен после восстановления сердечной деятельности. При отсутствии проведения стимула линии расценивались как трансмуральные, при сохранении проведения стимула воздействие повторяли эпикардиально до достижения электрического блока проведения стимула.

Глубина повреждения оценивалась морфологически при исследовании биоптатов стенки предсердия. Прижизненные гистологические образцы стенки предсердий в области радиочастотного воздействия были исследованы у 18 пациентов, подвергшихся радиочастотной процедуре «Лабиринт». Образцы стенки предсердий брались из следующих областей воздействия: правое предсердие – область ушка; ЛП – область воздействия между правыми легочными венами вдоль задней межпредсердной борозды; межпредсердная перегородка – зона воздействия в области лимбуса. После фиксации образцов сердца в 10% растворе нейтрального формалина и стандартной парафиновой проводки изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Гистологические срезы исследовали и фотографировали на микроскопе МБИ-15.

Исследование гемодинамики в интра- и раннем послеоперационном периоде осуществлялось методом термодилуции и эхокардиографически.

С 1998 по 2005 год процедура «Лабиринт» выполнялась преимущественно при помощи РЧ-воздействия (рисунок 28). Хирургическое рассечение заднего межпредсердного валика от устьев правых легочных вен до овальной ямки использовалось для доступа к митральному клапану. Ушко правого предсердия (ПП) резецировалось, левого – изолировалось и ушивалось. В дальнейшем РЧ-воздействие на свободную стенку ПП было заменено хирургическими разрезами и редукцией его полости.

Проблема ранней ДСУ побудила нас к уменьшению термического и волнового воздействия на зону СУ путём замены части линий РЧ-воздействия в этой зоне хирургическими разрезами. Так, с внедрением верхнепредсердной атриотомии по G.M. Guiraudon (1991) [122] хирургически выполнялись разрезы на свободной стенке ПП, рассекался верхний край овальной ямки и разрез продолжался на крышу ЛП до верхнего края основания ушка ЛП, изолируя сверху площадку легочных вен. После разработки пенетрирующей методики РЧ-воздействия хирургическое лечение ФП выполнялось с применением данной технологии. Части пациентов выполнялась левая круговая шовная

атриопластика, позволяющая уменьшить полость ЛП и таким образом снизить нагрузку на стенку предсердия.

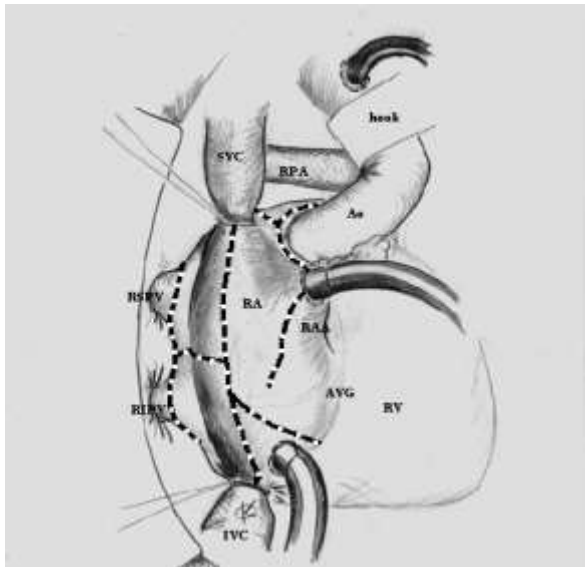


Схема «правопредсердного»
эпикардального этапа
радиочастотной фрагментации
предсердий в условиях
параллельного ИК

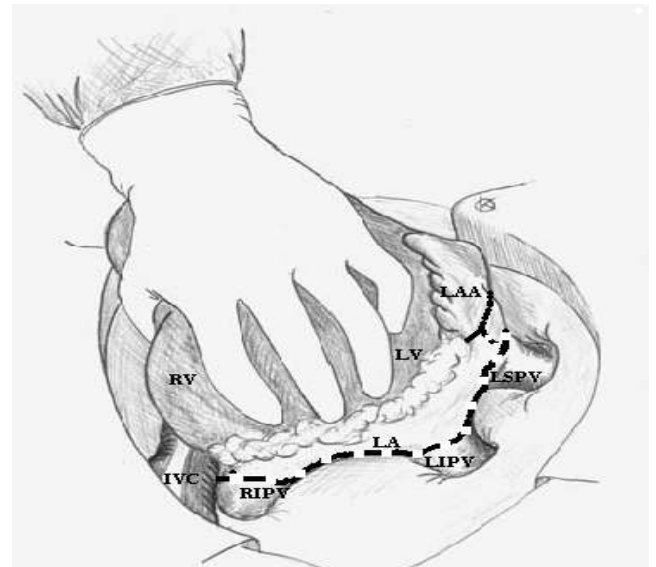


Схема «левопредсердного»
эпикардального этапа радиочастотной
фрагментации предсердий в условиях
параллельного ИК



Схема «левопредсердного»
эндокардиального этапа
радиочастотной фрагментации
предсердий в условиях ишемии
миокарда и полного ИК



Схема «правопредсердного»
эндокардиального этапа радиочастотной
фрагментации предсердий в условиях
параллельного ИК

Рисунок 28 – Схема РЧ-фрагментации предсердий по процедуре «Лабиринт»,
применяемая в нашей клинике (эпи- и эндокардиальный этапы)

Оценка результатов хирургического лечения ФП проводилась по шкале Santa Cruz [187]:

- 0 – сохранение ФП;
- 1 – регулярный ритм без сокращений предсердий;
- 2 – правильный ритм с сохранением сократимости ПП;
- 3 – правильный ритм с сохранением сократимости обоих предсердий;
- 4 – синусовый ритм с сохранением сократимости обоих предсердий.

Ранее было доказано, что частота возникновения наджелудочковых (НЖ) нарушений ритма сердца (НРС) у пациентов после протезирования МК в сроки до 7 дней после операции составляет до 80%, а у пациентов после протезирования аортального клапана – до 25%. При использовании ретроградной кардиopleгии вне воздействия на стенки ЛП и ПП наджелудочковые НРС встречаются в 61% случаев, что связано с особенностями венозного оттока сердца; при антеградной кардиopleгии НЖ НРС в ранние сроки после операции не отмечено. Тем не менее при выполнении операций использовалось последовательное анте- и ретроградное введение кардиopleгических растворов [31]. При этом мы старались сохранить перфузию коронарного русла в течение всего времени выполнения радиочастотной фрагментации предсердий. Эпикардальный и правопредсердный эндокардальный этапы процедуры выполнялись полностью на параллельном искусственном кровообращении и сохранённом коронарном кровотоке, а левопредсердный эндокардальный этап проводился в условиях пережатия аорты, но в момент ретроградной перфузии коронарного русла кардиopleгическим раствором. Так как принцип радиочастотного воздействия монополярный, то это необходимо для предотвращения развития сердечной слабости, обусловленной термическим поражением миокарда желудочков.

На основании оригинальных экспериментальных исследований («Способ исследования анатомии коронарного русла изолированных сердец млекопитающих», RU 2308971 С1 от 27.10.2007) было показано, что для профилактики наджелудочковых нарушений ритма сердца при протезировании МК обязательно следует учитывать тип кровоснабжения миокарда и СУ, так как

несоблюдение этого может привести к повреждению артерий, питающих проводящую систему сердца, причем предпочтение следует отдавать левопредсердному доступу и верхней атриосептотомии через крышу ЛП по G.M. Guiraudon как обеспечивающей наилучшую визуализацию МК и меньшую травматизацию артерий проводящей системы, чем транссептальный доступ [1].

Важным этапом в развитии РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» стала разработка пенетрирующей методики воздействия, позволяющей одномоментно проводить РЧ-воздействие на всю толщину стенки предсердия. Так, на эпикардальном этапе проводится воздействие пенетрирующим электродом, следы которого отчётливо видны на эндокарде, что позволяет проводить эндокардиальное воздействие по линиям, точно совпадающими с эпикардиальными. Принцип данной методики позволяет использовать электрод с малым диаметром рабочей поверхности, что снижает степень термического и волнового воздействия на миокард предсердий при гарантированной трансмуральности повреждения.

С 2009 года при проведении РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» всем пациентам проводится интраоперационное электрофизиологическое исследование функции СУ с использованием электрофизиологического комплекса «ЭЛКАРТ-М» («Электропульс», Россия). Технология изучения синусового узла осуществлялась следующим образом: пациентам с длительно персистирующей ФП, которым планировалось выполнение РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт», пред- или интраоперационно проводили чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца и при отсутствии тромбоза полостей сердца выполняли ЭИТ. В случае успешного восстановления СР через 10 мин после стабилизации показателей ЧСС выполняли эпикардальное ЭФИ функции СУ до этапа выделения структур сердца и подключения ИК. Это позволяло минимизировать внешнее воздействие на ткань СУ и жировых подушек, содержащих постганглионарные нервные сплетения сердца. ЭФИ проводилось с определением ВВФСУ, КВВФСУ и точки Венкебаха. При выявлении дисфункции синусового узла

(ВВФСУ более 1500 мс, КВВФСУ более 900 мс) радиочастотную фрагментацию предсердий таким пациентам не выполняли либо выполняли только в том случае, если имелась выраженная тахисистолия, оказывающая существенное отрицательное влияние на гемодинамику. При сохранной функции синусового узла проводили РЧ-фрагментацию предсердий по схеме «Лабиринт» с рядом мероприятий, оказывающих щадящее воздействие на зону синусового узла.

В случае выявления внутрисердечного тромбоза РЧ-фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» пациентам не выполнялась в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Пациенты с выявленной исходной ДСУ, которым была выполнена РЧ-фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» (10 человек), вошли в контрольную группу сравнения с пациентами без ДСУ, при этом первичной конечной точкой анализа стала имплантация ЭКС.

2.5. Сроки и методы исследования, клинические технологии и оборудование, использованные в работе

Дооперационное обследование. Физикальное и общеклиническое обследование

Инструментальные методы исследования:

- электрокардиография (включая суточное мониторирование ЭКГ);
- рентгенография сердца с кардиометрией на аппарате EDR-750D (Венгрия) с фокусным расстоянием 150 см в четырех проекциях (передней, правой переднекосой (45°) (первой косой), левой переднекосой (45°) (второй косой) и левой боковой);
- эхокардиография (включая чреспищеводное и интраоперационное исследование по показаниям) на аппаратах Ultramark-9 (ATL, США), Aloka-SSD 2200 и Philips Envisor C HD в одно- и двухмерном режиме с использованием стандартных методик;
- спирография;

– зондирование полостей сердца и левая вентрикулография, по показаниям – коронарография на ангиографическом комплексе Coroscop (Siemens, Германия).

Функциональные и медикаментозные пробы во время ЗПОС:

- проба с прямой нагрузкой объемом;
- проба с нитроглицерином;
- проба с эуфиллином;
- проба с ингаляцией кислорода;
- сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ для определения индекса «сердце – средостение», ранней и отсроченной скорости вымывания радиофармпрепарата и дефекта накопления радиофармпрепарата. Исследование проводилось на гибридном томографе GE Healthcare Discovery NM/CT 570 с.

При необходимости выполнялось томографическое исследование, для чего использовался мультиспиральный компьютерный томограф Somatom sensation-4 (Siemens, Германия) либо гибридный томограф GE Healthcare Discovery NM/CT 570 с.

Функциональные нагрузочные пробы:

- тест с 6-минутной ходьбой;
- интраоперационное электрофизиологическое исследование с использованием мобильного электрофизиологического комплекса «Элкарт-М» (НПО «Электропульс»). Определялись следующие показатели: ВВФСУ, КВВФСУ, точка Венкебаха.

Лабораторные методы исследования:

- ИФА для определения уровней ProANP и ProBNP в крови;
- ИФА для определения уровней катехоламинов (адреналина, норадреналина) и их метаболитов (метанефрина и норметанефрина) в пробах крови из восходящей аорты и коронарного синуса.

**Послеоперационное обследование через 4 недели после операции
при выписке из стационара**

Инструментальные методы исследования:

- электрокардиография (включая суточное мониторирование ЭКГ);
- рентгенография сердца с кардиометрией;
- эхокардиография (включая чреспищеводное и интраоперационное исследование по показаниям);
- спирография;
- сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ для определения индекса «сердце – средостение», ранней и отсроченной скорости вымывания радиофармпрепарата и дефекта накопления радиофармпрепарата;
- тест с 6-минутной ходьбой;
- электрофизиологическое исследование при восстановлении синусового ритма.

Лабораторные методы исследования: ИФА для определения уровней ProANP и ProBNP в крови.

Проспективное наблюдение в сроки 1, 3, 6, 12, 24 мес с момента операции

Физикальное и общеклиническое обследование.

Инструментальные методы исследования:

- электрокардиография (включая суточное мониторирование ЭКГ);
- эхокардиография (включая чреспищеводное исследование по показаниям);
- спирография;
- электрофизиологическое исследование.

Хирургическое лечение выполнялось с использованием радиочастотных деструкторов РЧ-50ері и Д-100РЭ производства НПО «Электропульс».

Методика изучения симпатической активности сердца

Клиническая характеристика больных. В исследование было включено 80 пациентов, которые в соответствии с поставленными задачами были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты с пороками сердца

(n=53), осложненными длительно персистирующей ФП, которым одномоментно с хирургическим лечением основной сердечной патологии выполнялась радиочастотная процедура «Лабиринт» с дополнительным воздействием на зоны локализации симпатических постганглионарных нервных сплетений. Критерием отбора на радиочастотное воздействие было интраоперационное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) с определением функции синусового узла. Исследование проводилось следующим образом: за неделю до предполагаемой даты операции пациентам отменялись все препараты, способные повлиять на автоматизм и проводимость сердца (амиодарон, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы). Интраоперационно проводили чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца для исключения тромбоза его полостей и после стернотомии, но до выделения структур сердца выполняли кардиоверсию. В случае успешного восстановления синусового ритма исследовали основные показатели функции синусового узла (время восстановления синусового узла, скорректированное время восстановления синусового узла). При нормальной функции синусового узла пациентам проводилась радиочастотная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт-III» (использовалась пенетрирующая методика воздействия) с выключением ушек обоих предсердий и дополнительным радиочастотным воздействием на зоны локализации постганглионарных нервных сплетений. Пациенты, которым не удавалось восстановить синусовый ритм, либо те, которые имели дисфункцию синусового узла, включались во вторую группу (n=12) и им не выполнялось радиочастотное воздействие на миокард предсердий. Характеристики групп представлены в таблице 4. В качестве контрольной группы (группа 3) были взяты 15 пациентов с синусовым ритмом, которым выполнялось только хирургическое вмешательство по поводу пороков сердца.

Критериями исключения из данного исследования были высокая коморбидность, спаечный процесс в перикарде, многососудистое поражение коронарного русла, полиорганная недостаточность, отказ пациента от участия в исследовании.

Все пациенты проходили стандартный набор исследований, включающий определение основных лабораторных показателей крови, мочи; рентгенологическое исследование сердца в трёх проекциях, ультразвуковое исследование сердца и сосудов, спирометрию, коронаровентрикулографию с зондированием полостей сердца. Для неинвазивного определения симпатического тонуса сердца использовалась планарная сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином. Для определения функционального класса СН использовался тест с 6-минутной ходьбой.

Большую часть группы 1 составляли мужчины (55,5%), а группы 2 и группы 3 – женщины (63,6% и 88,9% соответственно). Пациенты 1-й и 2-й группы не имели статистически значимых различий по дооперационным показателям, за исключением возраста и операционного риска по шкале EuroSCORE (см. таблицу 4). Больные этих групп статистически значимо отличались от пациентов группы 3 по размерам ЛП и по результатам теста с 6-минутной ходьбой, что, очевидно, связано с наличием у них ФП.

Анализ этиологии пороков сердца показал, что в большинстве случаев у пациентов 1-й и 2-й групп причиной заболевания был ревматизм (50% и 63,7% соответственно), в группе 3 ревматическая этиология пороков и дисплазия соединительной ткани представлены поровну – по 44,4%. В 1-й и 2-й группах дисплазия соединительной ткани встречалась в 28% и 27,3% случаев. У ряда пациентов всех групп имелось сочетанное поражение коронарного русла, потребовавшее коронарного шунтирования (1–2 шунта) (таблицы 4, 5).

Таблица 4 – Основные дооперационные клинические и инструментальные показатели пациентов с ФП (группы 1 и 2) и СР (контрольная группа 3), у которых проводилось исследование симпатической нервной системы сердца (n=80)

Показатель	Группа 1 (n=53) Медиана (Q1; Q3)	Группа 2 (n=12) Медиана (Q1; Q3)	Группа 3 (n=15) Медиана (Q1; Q3)	Группы 1–2, p-value	Группы 1–3, p-value	Группы 2–3, p-value
Возраст, лет	59,5 (53; 64)	66,0 (65; 72)	57,0 (53; 64)	0,002	0,9	0,01
ЛП до операции, мм	52,0(47; 55)	53,5(50; 57)	46,0 (40; 46)	0,3	0,002	0,004
ПЖ до операции, мм	24,0(21; 28)	24,0 (21; 25)	22,0 (22; 24)	0,9	0,3	0,3
МЖП до операции, мм	10,0(9; 10)	9,5 (9; 12)	9,0 (9; 10)	0,8	0,7	0,7
КДР ЛЖ до операции, мм	53,75(51; 58)	54,0 (50; 60)	53,0 (47; 56)	0,9	0,5	0,5
КСР ЛЖ до операции, мм	33,5(32; 39)	36,0 (32; 41)	32,5 (29; 34)	0,9	0,2	0,2
ФВ(М) до операции, %	61,0(56; 70)	63,0 (60; 67)	69,0 (66; 75)	0,9	0,2	0,08
ФВ(В) до операции, %	66,0(60; 68)	65,0 (62; 68)	66,0 (65; 72)	0,6	0,3	0,6
КДО ЛЖ до операции, мл	132,5(106; 194)	124,0 (100; 147)	112,0 (104; 142)	0,7	0,6	0,9
КСО ЛЖ до операции, мл	45,5(35; 71)	44,0 (37; 64)	49,0 (31; 50)	0,6	0,5	0,3
СДПЖ до операции, mmHg	44,0(40; 50)	53,0 (45; 65)	40,0 (38; 61)	0,07	0,9	0,01
Риск по EuroSCORE, %	3,07(1,96; 4,68)	6,36 (3,99; 7,96)	2,27 (2,08; 4,81)	0,04	0,9	0,9
Риск по EuroSCORE, балл	4,0(3; 6)	6,0 (5; 8)	3,0 (3; 5)	0,02	0,6	0,7
Тест с 6-минутной ходьбой до операции, м	220,0 (200; 256)	279,0 (256; 289)	322,0 (250; 356)	0,2	0,02	0,02

Таблица 5 – Основные послеоперационные клинические и инструментальные показатели пациентов с ФП (группы 1 и 2) и СР (контрольная группа 3), у которых проводилось исследование симпатической нервной системы сердца (n=80)

Показатель	Группа 1 (n=53) Медиана (Q1; Q3)	Группа 2 (n=12) Медиана (Q1; Q3)	Группа 3 (n=15) Медиана (Q1; Q3)	Группы 1–2, p-value	Группы 1–3, p-value	Группы 2–3, p-value
ЛП после операции, мм	45,0(44; 49)	48,0 (45; 55)	39,0 (25; 41)	0,15	0,005	0,006
ПЖ после операции, мм	23,5(20; 27)	24,0 (21; 25)	20,0 (20; 22)	0,8	0,13	0,06
МЖП после операции, мм	10,0(9; 10)	9,0 (8; 11,5)	9,0 (9; 10)	0,6	0,5	0,9
КДР после операции, мм	49,0(47; 54)	49,0 (48; 56)	46,0 (44; 48)	0,4	0,1	0,02
КСР после операции, мм	33(30; 37)	35,0 (31; 39)	30,0 (26; 35)	0,6	0,2	0,1
КДО после операции, мл	119,5(90; 127)	110,0 (93; 125)	87,0 (72; 98)	0,8	0,2	0,5
КСО после операции, мл	40,5(34; 53)	42,0 (31; 48)	31,0 (27; 37)	0,7	0,03	0,04
ФВ(М) после операции, %	61,5(57; 65)	63,0 (53; 66)	64,0 (61; 75)	0,8	0,04	0,08
ФВ(В) после операции, %	60,5(58; 66)	61,0 (56; 66)	67,0 (64; 70)	0,9	0,08	0,1
СДПЖ после операции, mmHg	35,0(30; 40)	37,0 (34; 40)	35,0 (28; 37)	0,5	0,5	0,004
Время ИК, мин	120,0(110; 161)	120,0 (98; 155)	120,0 (113; 140)	0,6	0,6	0,3
Время пережатия Ао, мин	70,0(57; 98)	75,0 (66; 113)	92,0 (79; 110)	0,4	0,3	0,1
Тест с 6-минутной ходьбой после операции, м	406,5(380; 435,5)	310,5 (290; 320)	412,0 (290; 450)	0,00003	0,7	0,006

Медикаментозная терапия на догоспитальном и предоперационном этапе была представлена, как правило, препаратами, направленными на коррекцию СН и контроль ЧСС. Все пациенты с ФП на догоспитальном этапе принимали непрямые антикоагулянты (варфарин), которые при поступлении в клинику на этапе подготовки к хирургическому лечению заменялись прямыми антикоагулянтами. За 7 дней до предполагаемого хирургического лечения всем пациентам, включенным в исследование, отменялись препараты, способные повлиять на автоматизм и проводимость сердца (таблица 6).

Хирургическое лечение проводилось в соответствии с общепринятыми мировыми рекомендациями по ведению больных с патологией клапанов сердца (ESC/EACTS, 2012). В большинстве случаев во всех 3 группах выполнена реконструкция МК с имплантацией опорного кольца (50, 55 и 55,5% соответственно). На втором месте – протезирование МК (33,3, 36, 33,3%). Ряду пациентов выполнены многоклапанные вмешательства: одномоментная пластика трикуспидального клапана в группе 1 выполнена в 28% случаев, в группе 2 – в 36,4% случаев, в группе 3 – 22,2%. Некоторым пациентам потребовалось одномоментное вмешательство на аортальном клапане. Все выполненные операции представлены в таблице 7.

Послеоперационный протокол ведения пациентов включал обязательное назначение не прямых антикоагулянтов, антибиотиков, антиаритмических, гипотензивных и диуретических препаратов, при необходимости назначались глюкокортикоидные гормоны и противодиабетические препараты. Антиаритмическая терапия у пациентов группы 1 назначалась только в случае возникновения пароксизмов ФП, при устойчивом синусовом ритме в профилактических целях не назначалась для сохранения функции синусового узла и атриовентрикулярного проведения. Медикаментозная терапия до операции и после операции представлена в таблицах 8 и 9 соответственно.

Таблица 6 – Нозологические формы сердечной патологии у пациентов с ФП (группы 1 и 2) и СР (контрольная группа 3), у которых проводилось исследование симпатической нервной системы сердца (N=80)

Этиология	Группа 1 (n, %)	Группа 2 (n, %)	Группа 3 (n, %)
Ревматическая болезнь сердца	36 (68)	8 (63,7)	9 (60)
Дегенеративный кальцинированный аортальный стеноз	–	1 (9)	1 (6,7)
Дефект межпредсердной перегородки	1 (1,9)	–	–
ИБС (сочетанная патология)	2 (3,7)	1 (9)	2 (13,3)
Дисплазия соединительной ткани	10 (19)	3 (27,3)	5 (33,3)
Инфекционный эндокардит	4 (7,5)	–	–
Миксома ЛП	2 (3,7)	–	–

Таблица 7 – Распределение пациентов, которым проводилось исследование симпатической нервной системы сердца, в группах по типу хирургического вмешательства (N=80)

Вид хирургического лечения	Группа 1 (n, %)	Группа 2 (n, %)	Группа 3 (n, %)
Реконструкция МК	27 (51)	6 (50)	8 (53)
Протезирование МК	26 (49)	6 (50)	7 (47)
Коронарное шунтирование (сочетанное)	2 (3,8)	1 (9)	2 (13,3)
Пластика ДМПП	1 (1,9)	1 (9)	–
Протезирование АоК	–	3 (27)	3 (20)
Пластика ТК	15 (28,2)	4 (36,4)	2 (13,3)
Пластика АоК	1 (1,9)	1 (9)	–
Тромбэктомия из ЛП	1 (1,9)	1 (9)	–
Удаление миксомы ЛП	1 (1,9)	–	–
РЧА «Лабиринт»	53 (100)	–	–

Таблица 8 – Медикаментозная терапия до операции по группам (N=80)

Препарат	Группа 1 (n, %)	Группа 2 (n, %)	Группа 3 (n, %)
Варфарин*	53 (100)	12 (100)	–
Амиодарон*	15 (28)	1 (8,3)	–
Бета-блокаторы*	44 (83,3)	8 (66,6)	8 (53,3)
Ацетилсалициловая кислота*	7 (13,3)	1 (8,3)	5 (33,3)
Ингибиторы АПФ	27 (51)	10 (83,3)	15 (100)
Диуретики	50 (94,4)	10 (83,3)	4 (26,7)
Сердечные гликозиды*	41 (77,7)	10 (83,3)	–
Антагонисты кальция	12 (22,3)	3 (25)	5 (33,3)
* Препараты отменялись за 7 дней до операции			

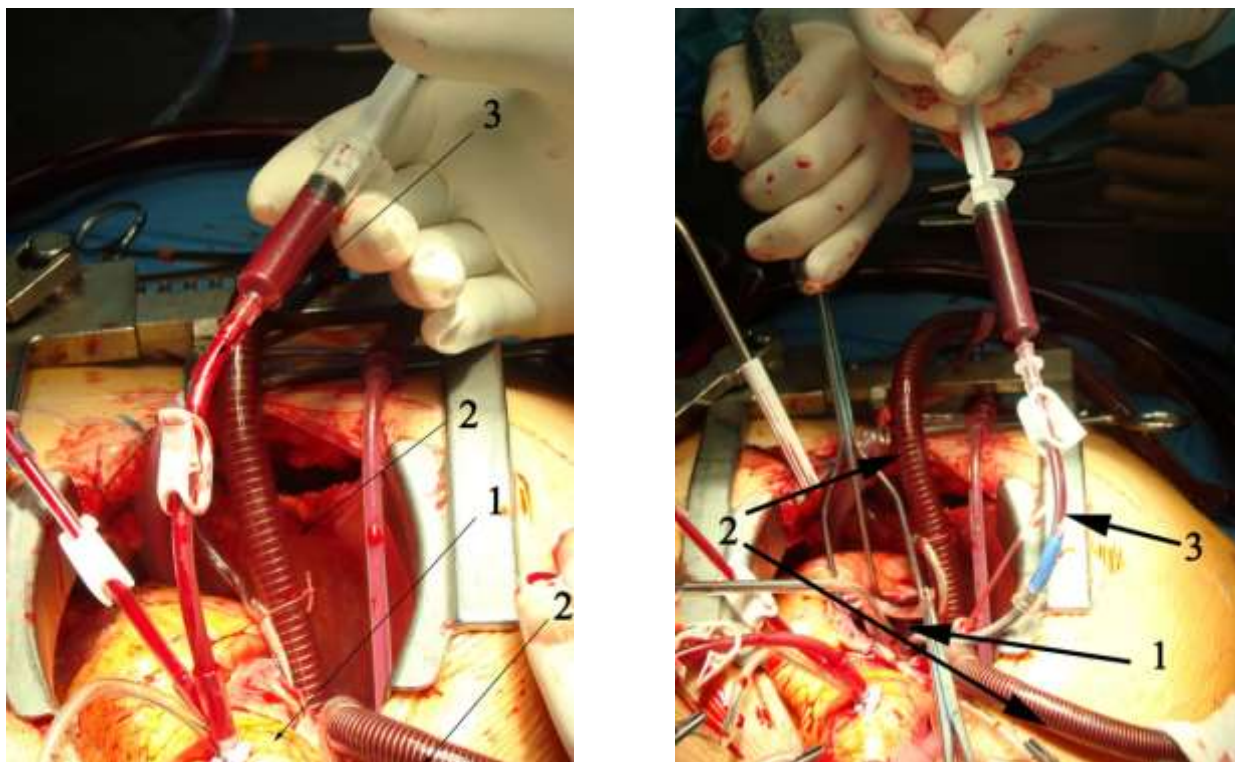
Таблица 9 – Медикаментозная терапия после операции по группам (N=80)

Препарат	Группа 1 (n, %)	Группа 2 (n, %)	Группа 3 (n, %)
Варфарин	53 (100)	12 (100)	9 (100)
Амиодарон	21 (49)	5 (41,7)	5 (33,3)
Бета-блокаторы	12 (66)	9 (75)	15 (100)
Ацетилсалициловая кислота	7 (13,3)	1 (8,3)	5 (33,3)
Ингибиторы АПФ	53 (100)	12 (100)	15 (100)
Диуретики	53 (100)	12 (100)	15 (100)
Сердечные гликозиды	–	12 (100)	–
Антагонисты кальция	12 (22,5)	3 (25)	4 (46,7)

На этапе проведения исследования группа пациентов, которым планировалось выполнение РЧ-процедуры «Лабиринт», методом конвертов была рандомизирована на 2 подгруппы. В первую подгруппу попали пациенты, которым РЧ-процедура «Лабиринт» выполнялась с дополнительным воздействием на эпикардialные жировые подушки предсердий в соответствии со схемой N. Doll [43]. Распределение по группам производилось следующим образом: пациентам с длительно персистирующей ФП выполняли интраоперационно чреспищеводное УЗИ сердца и в случае отсутствия внутрисердечного тромбоза выполняли ЭИТ. После этого методом интраоперационного эпикардialного ЭФИ изучали функцию синусового узла. При сохранной функции синусового узла (время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) не более 1500 мс, скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ) не более 900 мс) пациент планировался на РЧ-фрагментацию предсердий по схеме «Лабиринт». Далее вскрывался один из конвертов, в котором было указано, выполнять ли пациенту дополнительную деструкцию постганглионарных нервных сплетений или не выполнять. Таким образом в подгруппу с дополнительной денервацией сердца вошло 27 пациентов. В подгруппу с РЧ-процедурой «Лабиринт» без дополнительной денервации сердца вошло 26 пациентов (один пациент был исключен из исследования в связи с недостаточным количеством крови, набранным для анализа уровней катехоламинов). Пациенты, у которых была выявлена ДСУ и которым не выполнялась РЧ-процедура «Лабиринт» (12 человек), составили вторую группу, использованную для сравнительного анализа уровней катехоламинов у пациентов с ДСУ и без нее.

В качестве контрольной группы для данной части исследования были выбраны 15 человек с синусовым ритмом без документированных пароксизмов ФП в анамнезе. У данной группы пациентов не выполнялось никаких РЧ-воздействий на предсердия и жировые подушки, однако всем им проводилось изучение симпатической иннервации сердца радиоизотопным методом, взятие проб крови из восходящей аорты и коронарного синуса до и после основного

этапа операции, а также биопсия фрагментов ПП для определения количества нервных волокон и синаптофизина (рисунок 29).



а

б

Рисунок 29 – Техника интраоперационного забора проб крови:
а – из восходящей аорты (1 – аорта, 2 – канюли аппарата ИК, 3 – катетер в аорте для взятия проб крови); *б* – из коронарного синуса (1 – правое предсердие, 2 – канюли в полых венах, 3 – катетер в устье коронарного синуса)

Уровни катехоламинов в плазме крови определялись при помощи иммуноферментного анализа (ИФА). Для количественного определения норадреналина в плазме крови использовался набор Noradrenalin ELISA (фирма IBL, Гамбург, Германия). Метод основан на твердофазном иммуноферментном анализе с использованием «сэндвич»-метода. Антиген иммобилизован на поверхности лунок планшета (твердой фазе). Экстрагированные калибраторы, контроли и исследуемые образцы, а также иммобилизованный на твердой фазе аналит конкурируют за ограниченное число центров связывания специфичных антител. Когда система достигает равновесия, несвязавшийся антиген и несвязавшиеся комплексы антиген-антитело удаляют промывкой. Связавшиеся

антитела выявляют конъюгатом антикроличьих IgG с пероксидазой. В качестве субстрата используется ТМБ. Интенсивность реакции измеряют при длине волны 450 нм. Количественное содержание аналита в образцах вычисляется по стандартной кривой, построенной по калибраторам с известной концентрацией.

Для количественного определения свободного метанефрина и норметанефрина в плазме крови использовался набор MetCombi ELISA (фирма IBL, Гамбург, Германия). Метод определения основан на принципе конкурентного иммуноферментного анализа, при котором биотинилированные и несвязанные с биотином антигены конкурируют за ограниченное количество сайтов связывания антител. Количество биотинилированных антигенов, связавшихся с антителами, обратно пропорционально аналитической концентрации антигенов в образцах. Когда система приходит к равновесию, несвязавшиеся биотинилированные антигены удаляют промыванием, а количество антител, связавшихся с биотинилированными антигенами, определяют с помощью конъюгата стрептавидин-пероксидаза. В качестве субстрата используют ТМБ. Количественное содержание в исследуемых образцах оценивают, сравнивая ферментативную активность образца с калибровочной кривой, построенной с помощью поставляемых в наборе стандартов.

Морфологические исследования проводили с применением иммуногистохимического анализа. Материал предсердий фиксировали в 10% формалине (Биовитрум, Россия), приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере pH=5,5 в течение 48 ч. Затем, после дополнительной вырезки целевых зон аблации, выполняли гистологическую проводку биоматериала по общепринятой методике с помощью тканевого процессора STP120 (ThermoScientific, США). Полученные фрагменты заливали парафином Гистомикс (Биовитрум, Россия) и микротомировали с помощью полуавтоматического микротомы Microm HM340E (Carl Zeiss, Германия). Гистологические срезы толщиной 4 мкм монтировали на позитивно заряженные предметные стекла SuperFrost+ (Menzel, Германия) и подсушивали в течение ночи в термостате при 40 °C.

Окрашивание гематоксилином-эозином выполняли системой автоматической гистологической окраски HMS70 (ThermoScientific, США).

Для проведения ИГХ-реакции использовали автоматический иммуногистостейнер Ventana Benchmarck XT, систему детекции UltraView Universal DAB Detection kit, моноклональные кроличьи антитела к синаптофизину (клон SP11) и моноклональные мышинные антитела к нейрофиламенту (клон 2F11) – все производства Roche Diagnostic, США. Подготовку реагентов и процесс иммуногистохимической окраски образцов осуществляли согласно рекомендациям производителя. Затем стекла обезжиривали слабым раствором мягкого поверхностно активного вещества, дегидратировали с помощью батареи водных растворов этилового спирта в восходящей концентрации от 50 до 100%, потом в растворе спирт-ацетон 1:1 и чистом ацетоне. Наконец, предметные стекла подсушивали и заключали в монтирующую среду BioMount (BioOptica, Италия).

Для микроскопического анализа использовали микроскоп AxioSkop 40FL с цветной фотокамерой MRc и программное обеспечение AxioVision v.4.7 (все Carl Zeiss, Германия). Данный этап исследования был выполнен совместно с Д.С. Сергеевичевым (НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина).

Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ Statistica 10 for Windows (StatSoft). Для проверки выборок на соответствие нормальному закону распределения использовали критерий Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk). Равенство дисперсий проверялось по критерию Левена. Описание данных осуществлялось с помощью среднего и стандартного отклонения $M \pm StD$ (в случае нормальности распределения данных), медианы, верхнего и нижнего квартилей, межквартильного размаха (при ненормальном распределении). Для оценки степени значимости межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни. Для оценки степени значимости внутригрупповых различий (динамика показателей до/после

воздействия внутри одной группы) применяли тест Вилкоксона. При сравнении в динамике трех и более показателей пользовались методом попарных сравнений с поправкой Бонферрони. Для оценки качественных показателей использовали критерий χ^2 (при ожидаемой частоте событий более 5) либо точный критерий Фишера в случае меньшего количества частоты встречаемости. Уровень значимости p принимали равным 0,05, соответственно доверительная вероятность $P_{\text{дов}} = 0,95$.

Оценка отдаленных результатов хирургического лечения ФП проводилась с использованием кривых Каплана – Мейера. При сравнении межгрупповой эффективности применялся лог-ранк-тест. Математические модели выстраивались на основании ROC-анализа и дискриминантного анализа.

Псевдорандомизация проведена методом propensity score matching с использованием способов Kernel и поиска ближайшего соседа.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВ РАЗВИТИЯ НЕОРОШАЕМЫХ СИСТЕМ ДЛЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕСТРУКЦИИ МИОКАРДА

3.1. Формирование концепции пенетрирующего радиочастотного воздействия на миокард

Проблема коррекции СН, усугубляемой ФП, у кардиохирургических пациентов напрямую зависит от эффективности восстановления синусового ритма с сохранением систолы предсердий. В работах А.В. Евтушенко с соавторами показано, что вклад предсердий в сердечный выброс является значимым и может составлять до 40% минутного объема кровообращения (МОК) [9]. В связи с этим была поставлена задача разработать и внедрить в клиническую практику эффективную методику радиочастотной деструкции миокарда предсердий, гарантирующую трансмуральность повреждения миокарда предсердий при минимизации площади термического и волнового повреждения стенки предсердий и элементов проводящей системы сердца [254].

Общепризнано, что наиболее эффективным методом хирургического лечения ФП является операция Maze III, предложенная J. Cox. Однако в оригинале для проведения такого вмешательства используется методика «разрез – шов», что позволяет создать эффективный электрический блок для формирования кругов макро-re-entry в результате достижения механического трансмурального повреждения путем нанесения множества определенным образом ориентированных разрезов с их последующим ушиванием. Этот процесс достаточно трудоемкий (продолжительное время ИК) и сопровождается повышенным риском кровотечения [254]. В связи с этим была поставлена задача разработать методику достижения трансмуральности, не уступающую по эффективности методике «разрез – шов», однако позволяющую значительно сократить время ИК и количество осложнений, связанных с вмешательством.

В настоящее время наибольшее распространение в клинике получили устройства для радиочастотной деструкции миокарда. Это связано с относительной простотой их производства, использования и обслуживания. Их применение эволюционировало от монополярной методики к биполярной [254].

В нашей клинике применение монополярной методики РЧ-деструкции миокарда началось с 1998 г. и прошло путь от изолированного эндокардиального воздействия к комбинированному (эпи- и эндокардиальному). С 1998 по 2005 г. процедура «Лабиринт» выполнялась преимущественно при помощи радиочастотного воздействия. Хирургическое рассечение заднего межпредсердного валика от устьев правых легочных вен до овальной ямки использовалось для доступа к митральному клапану [5]. Ушко правого предсердия резецировалось, левого – изолировалось и ушивалось.

Данная разновидность процедуры использовалась в клинике с 1997 г. и состояла в радиочастотном воздействии на миокард предсердий в качестве основного повреждающего агента. Путем проведения экспериментальных исследований было показано, что глубину повреждения и пятно контакта ткани с электродом можно увеличить двумя способами. Первым является непрерывная подача физиологического раствора к рабочей поверхности электрода. Второй способ заключается в увеличении площади рабочей поверхности электрода. Мы остановились на втором способе как не требующем дополнительного оборудования для орошения и, следовательно, более простом в использовании.

Применение разрезов ограничивалось иссечением ушка правого предсердия и рассечением заднего межпредсердного валика (этот разрез использовался и для доступа к митральному клапану). Особенностью нашего метода является обработка симметричных участков параллельными линиями радиочастотной деструкции со стороны эпи- и эндокарда для достижения гарантированного трансмурального повреждения стенки предсердия. В дальнейшем радиочастотное воздействие на свободную стенку правого предсердия было заменено хирургическими разрезами и редукцией его полости.

Однако, учитывая исходно скомпрометированную функцию естественного водителя ритма у пациентов с хронической ФП, для предотвращения его термического и волнового повреждения с 2005 г. нами применяется модифицированная методика РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт», основанная на сочетании классической и радиальной методик.

С внедрением верхнепредсердной атриотомии по G. Guiraudon (1991) [122] часть линий радиочастотной деструкции была заменена хирургическими разрезами. Так, хирургически выполнялись разрезы на свободной стенке правого предсердия, рассекался верхний край овальной ямки и разрез продолжался на крышу ЛП до верхнего края основания ушка ЛП, изолируя сверху площадку легочных вен.

Ввиду того что радиочастотное воздействие выполнялось в непосредственной близости от синусового узла, мы модифицировали эту схему воздействия таким образом, чтобы избежать термического и волнового повреждения тканей в радиусе примерно 2 см от синоатриальной зоны. В результате новая схема воздействия на миокард предсердий осуществлялась следующим образом: этап фрагментации свободной стенки правого предсердия выполнялся хирургическим путем с иссечением ушка и при необходимости с расширенной редукцией полости. Хирургические разрезы дополнялись радиочастотным воздействием на область мышечной муфты нижней полой вены и нижней части правого предсердия до места стояния канюли аппарата ИК. Эпикардиальный этап РЧ-воздействия на ЛП мы ограничили отдельной деструкцией устьев легочных вен (в том числе используя косой синус перикарда), а также эпикардиальной изоляцией основания ушка ЛП до достижения им полной асистолии. При воздействии на зону правой верхней легочной вены мы старались избегать термического повреждения области задней межпредсердной борозды и устья верхней полой вены, то есть мест, находящихся в непосредственной близости от синусно-предсердного узла. РЧ-воздействие на межпредсердную перегородку выполняли по стандартной методике. В отличие от первоначальной схемы воздействия, задний

межпредсердный валик не рассекался, а обрабатывался по этой же линии радиочастотной энергией. Левопредсердный этап процедуры состоит из РЧ-деструкции мышечных муфт в устьях легочных вен, линии РЧ-воздействия проводятся от правой верхней до правой нижней легочной вены и от правой нижней ЛВ до фиброзного кольца МК. Слева – от левой верхней легочной вены до левой нижней легочной вены с продолжением до апертуры ушка ЛП и от апертуры ушка ЛП до фиброзного кольца МК. Ушко ЛП ушивалось. Таким образом формировалась «лучевая» структура, исключая появление re-entry вокруг анатомических структур ЛП. Ближайшими к синоатриальной зоне точками РЧ-воздействия при данном способе фрагментации предсердий являются задний межпредсердный валик кзади от овальной ямки и устье правой верхней легочной вены.

Однако неудовлетворенность непосредственными и отдалёнными результатами применения классической монополярной методики воздействия привела к гипотезе о конструкции электрода, позволяющего механически пенетрировать стенку предсердия с одновременным радиочастотным воздействием, что способно вызвать гарантированную трансмуральность повреждения миокарда.

3.2. Зависимость глубины радиочастотного повреждения миокарда от исходного сопротивления тканей в различных температурных условиях

Повышение эффективности воздействия радиочастотных систем на миокард остаётся одной из важнейших проблем современной сердечно-сосудистой хирургии. В основе данного метода лежит принцип резистивного нагрева тканей под действием переменного тока, при этом недостаточный нагрев тканей приводит к обратимым изменениям кардиомиоцитов, а следовательно, неэффективности процедуры. При использовании переменного тока в диапазоне частот от 100 до 1000 кГц происходит необратимое повреждение клеток сердечной мышцы, однако структура их при этом не

нарушается, что позволяет сохранить целостность полостей сердца [273]. Повреждение кардиомиоцитов с использованием радиочастотных систем по определённым линиям вызывает блокирование проведения патологических импульсов, что препятствует развитию жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Обязательным условием развития такого блока проведения является повреждение стенки полости сердца на всю толщину, от эпикарда до эндокарда [101; 222; 237; 273]. Для этого используются различные модификации радиочастотных систем, в основе которых лежит один и тот же принцип воздействия, но применяются разные схемы этих систем или же различные алгоритмы их действия. Так, выделяют монополярное воздействие на миокард, когда активный электрод находится непосредственно в месте воздействия, а пассивный располагается под спиной пациента, либо биполярное воздействие, когда обе бранши электрода располагаются непосредственно в зоне воздействия: одна на эпикарде, а вторая на эндокарде [191]. Однако остаётся открытым вопрос, при каких характеристиках внешней среды воздействие получается максимально эффективным.

Чтобы дать ответ на этот вопрос, мы исследовали сопротивление миокарда при различных температурах. Для этого были использованы трупные сердца, на которых проводилось радиочастотное воздействие при нормальной температуре тела человека (36,6 °C) и при гипотермии (20 °C). Исследования проводились на электрофизическом стенде с измерением температуры тканей и сопротивления. В ходе эксперимента серии наблюдений были разделены на 2 группы. Первая группа наблюдений проводилась в следующих условиях: в электрофизический стенд помещались сердца, нагретые до 36,6 °C, измерялось сопротивление между эпикардом и эндокардом, затем осуществлялось радиочастотное воздействие на стенку сердца в течение 7 с по монополярной методике, при этом пассивный электрод располагался под сердцем, а активный – на поверхности эпикарда с противоположной стороны, после чего повторно измерялось сопротивление и температура на поверхности эпикарда в точке воздействия, в глубине очага воздействия (на середине расстояния между

эпикардом и эндокардом) и на поверхности эндокарда. Для проведения второй группы наблюдений сердца охлаждали до 20 °С, измеряли сопротивление между эпикардом и эндокардом, на интактном участке осуществляли радиочастотное воздействие по монополярной схеме в течение 7 с с последующим измерением температуры и сопротивления по вышеописанной схеме (рисунки 30, 31).

В каждой группе наблюдений коронарное русло в ходе проведения эксперимента перфузировалось раствором Рингера заданной температуры. После окончания эксперимента выполняли поперечный разрез сердечной мышцы через центры точек воздействия и измеряли макроскопически видимую глубину радиочастотного повреждения. Всего было произведено 20 серий исследований. Все сердца не имели видимой патологии и рубцовых изменений стенок. Средняя толщина стенок ЛЖ составляла $9,8 \pm 1,2$ мм.

Медиана сопротивления миокарда при температуре 36,6 °С составила 3,75 МОм до воздействия и 4,8 МОм после воздействия, что, очевидно, связано с нагревом миокарда в данной точке. При этом медиана температуры эпикарда в точке воздействия составила 98,5 °С, в глубине очага воздействия – 67,0 °С, на эндокарде – 40,0 °С. Медиана макроскопически видимой глубины повреждения составила 5,8 мм. При охлаждении сердца до 20 °С сопротивление миокарда резко снижалось и до воздействия его медиана составляла 0,7 МОм. После воздействия в перифокальной зоне сопротивление возрастало до 0,95 МОм. Медиана температуры эпикарда в точке воздействия равнялась 97 °С, в глубине очага воздействия – 59 °С, на эндокарде – 38,5 °С. Медиана глубины радиочастотного повреждения в данной серии наблюдений составила 4,7 мм (таблица 10).

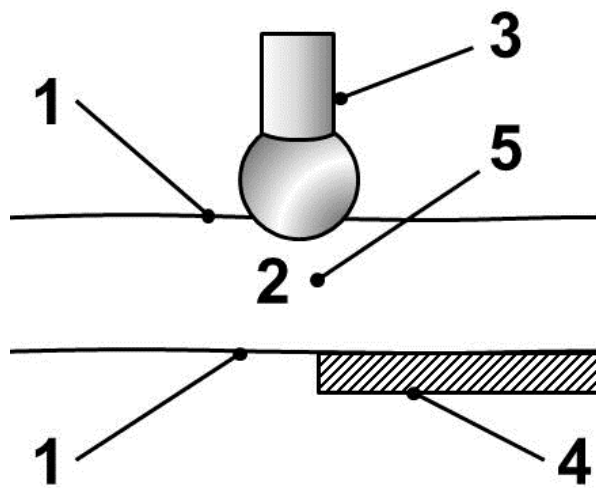


Рисунок 30 – Общая схема эксперимента: 1 – электроды для измерения температуры и сопротивления тканей; 2 – миокард; 3 – активный монополярный электрод; 4 – пассивный электрод; 5 – температурный датчик в толще миокарда на середине расстояния между эпи- и эндокардом

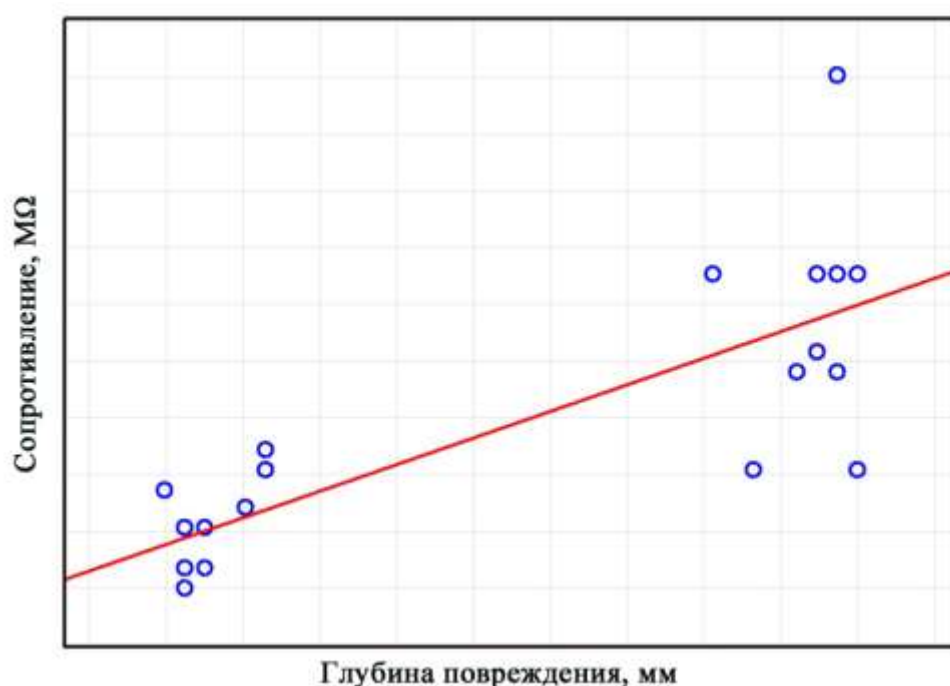


Рисунок 31 – Измерение сопротивления миокарда в условиях нормотермии после РЧ-воздействия

Таблица 10 – Показатели сопротивления, температуры различных слоев миокарда и глубины повреждения при нормотермии и гипотермии в эксперименте (воздействие шаровидным электродом)

Показатель	Нормотермия (36,6 °С, n=10)	Гипотермия (20,0 °С, n=10)	p-value (Mann – Whitney U-test)
	Me (Q25; Q75)	Me (Q25; Q75)	
Сопротивление миокарда до воздействия, МОм	3,75 (3,60; 3,80)	0,70 (0,60; 0,90)	< 0,001
Сопротивление миокарда после воздействия, МОм	4,80 (4,70; 4,90)	0,95 (0,90; 1,20)	< 0,001
Температура эпикарда после воздействия, °С	98,50 (97,00; 99,00)	97,00 (96,00; 98,00)	0,1
Температура средних слоёв миокарда после воздействия, °С	67,00 (65,00; 67,00)	59,50 (58,00; 61,00)	0,08
Температура эндокарда после воздействия, °С	40,00 (39,00; 41,00)	38,50 (38,00; 39,00)	0,07
Глубина повреждения, мм	5,80 (5,50; 6,00)	4,70 (4,50; 4,90)	0,03

Сопротивления тканей внутри каждого температурного значения, при котором проводился эксперимент, до и после воздействия различались статистически значимо, $p < 0,05$. Межгрупповые значения сопротивления, температуры до и после воздействия, глубины радиочастотного повреждения также различались между собой статистически значимо, $p < 0,01$. Выявлена сильная корреляционная связь с коэффициентом 0,804 между исходным сопротивлением миокарда и глубиной радиочастотного повреждения (рисунок 32).



Таким образом, эффективность радиочастотного воздействия на миокард напрямую зависит от температуры тканей. Чем выше температура, тем выше сопротивление, которое усиливает нагрев слоёв миокарда, приводя к его более глубокому повреждению. Гипотермия миокарда, напротив, приводит к резкому снижению сопротивления тканей, что не позволяет нагреть глубокие слои миокарда до значений, необходимых для необратимой гибели кардиомиоцитов, тем самым снижается эффективность процедуры. Разработка и внедрение новых принципов радиочастотного воздействия позволит повысить эффективность радиочастотной деструкции.

3.3. Результаты применения пенетрирующего электрода в эксперименте

В первой группе наблюдений медиана сопротивления миокарда при температуре 36,6 °C составляла 3,7 МОм до воздействия и 4,84 МОм после воздействия. При этом медиана температуры эпикарда в точке воздействия была 98 °C, в глубине очага воздействия – 81,0 °C, на эндокарде – 67 °C. Медиана макроскопически видимой глубины повреждения составляла 10 мм. При охлаждении сердца до 20 °C сопротивление миокарда резко снижалось и до воздействия составляло 0,75 МОм. После воздействия вследствие локального нагрева миокарда сопротивление статистически значимо возрастало и составляло 4,5 МОм ($p < 0,001$). Медиана температуры эпикарда при гипотермии в точке воздействия составляла 98 °C, в глубине очага воздействия – 81,0 °C, на эндокарде – 64 °C. Медиана макроскопически видимой глубины повреждения не изменялась и составляла 10 мм, что, очевидно, обусловлено особенностями конструкции пенетрирующего электрода (таблица 11).

Сопротивления тканей в первой группе внутри каждого температурного значения до и после воздействия различались статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 11 – Результаты радиочастотного воздействия на миокард разными типами электродов

Показатель	Пенетрирующий электрод Медиана (Q1; Q3)	Шаровидный орошаемый электрод Медиана (Q1; Q3)	p-value (Mann – Whitney U-test)
Сопротивление миокарда при нормотермии (36,6 °С) до РЧ-воздействия, МОм	3,70 (3,6; 4,0)	3,75 (3,6; 3,8)	0,5
Сопротивление миокарда при нормотермии (36,6 °С) после РЧ-воздействия, МОм	4,84 (4,5; 5,1)	4,8 (4,6; 5,0)	0,2
Сопротивление миокарда при гипотермии (20 °С) до РЧ-воздействия, МОм	0,75 (0,6; 0,8)	0,70 (0,6; 0,9)	0,34
Сопротивление миокарда при гипотермии (20 °С) после РЧ-воздействия, МОм	4,5 (4,3; 4,7)	4,4 (4,1; 4,6)	0,4
Температура эпикарда в точке воздействия при исходной нормотермии, °С	98,0 (97; 98)	98,0 (96; 99)	0,3
Температура миокарда в точке воздействия при исходной нормотермии, °С	81,0 (80; 86)	67,0 (65; 69)	<0,001
Температура эндокарда в точке воздействия при исходной нормотермии, °С	67,0 (64; 69)	38,5 (39; 41)	<0,001
Температура эпикарда в точке воздействия при исходной гипотермии, °С	98,0 (97; 98)	95,0 (93; 98)	<0,001
Температура миокарда в точке воздействия при исходной гипотермии, °С	81,0 (80; 86)	51,0 (49; 53)	<0,001
Температура эндокарда в точке воздействия при исходной гипотермии, °С	64,0 (61; 66)	38,0 (36; 39)	<0,001
Глубина повреждения, мм	10,0 (10; 11)	5,8 (5,5; 6,0)	<0,001

Во второй группе наблюдений медиана сопротивления миокарда при температуре 36,6 °С равнялась 3,75 МОм до воздействия и 4,8 МОм после воздействия. Медиана температуры эпикарда в точке воздействия составляла 98 °С, в глубине очага воздействия – 67,0 °С, на эндокарде – 38,5 °С. Медиана макроскопически видимой глубины повреждения составляла 5,8 мм.

При охлаждении сердца до 20 °С сопротивление миокарда в данной группе также снижалось и до воздействия составляло 0,7 МОм. Медиана температуры эпикарда в точке воздействия при 20 °С была 95 °С, в глубине очага воздействия – 51,0 °С, на эндокарде – 38 °С. Медиана макроскопически видимой глубины повреждения оказалась меньше и составляла 4,9 мм (см. таблицу 11).

Сопротивления тканей внутри каждого температурного значения до и после воздействия, так же как и в первой группе, различались статистически значимо при нормотермии ($p=0,03$). При гипотермии сопротивление возрастало с 0,7 до 4,4 МОм ($p<0,001$), что, очевидно, объясняется локальным нагревом миокарда в точке воздействия, как и в первой группе. Межгрупповые значения сопротивления, температуры эндокарда и миокарда до и после воздействия, глубина радиочастотного повреждения при каждом исходном температурном значении также различались между собой статистически значимо ($p<0,001$). Статистически значимые различия в температуре эпикарда после воздействия были получены лишь в условиях исходной гипотермии.

Таким образом, эффективность РЧ-воздействия на сердечную мышцу напрямую зависит от температуры окружающих тканей. Исходно более низкая температура способствует более медленному нагреву в зоне воздействия, что препятствует быстрому росту электрического сопротивления и уменьшает зону радиочастотной деструкции миокарда при использовании стандартного орошаемого монополярного электрода.

При равном времени воздействия пенетрирующий неорошаемый электрод позволяет выполнить деструкцию миокарда трансмурально, обеспечивая равномерный нагрев всей толщины тканей до температурных значений, приводящих к необратимой гибели клеток.

На рисунках 33, 34 приведены срезы через толщу миокарда ЛЖ параллельно эпикарду.



а



б

Рисунок 33 – Толщина среза миокарда ЛЖ 6 мм при использовании пенетрирующего электрода (*а*); отмечается непрерывная линия деструкции (*б*)

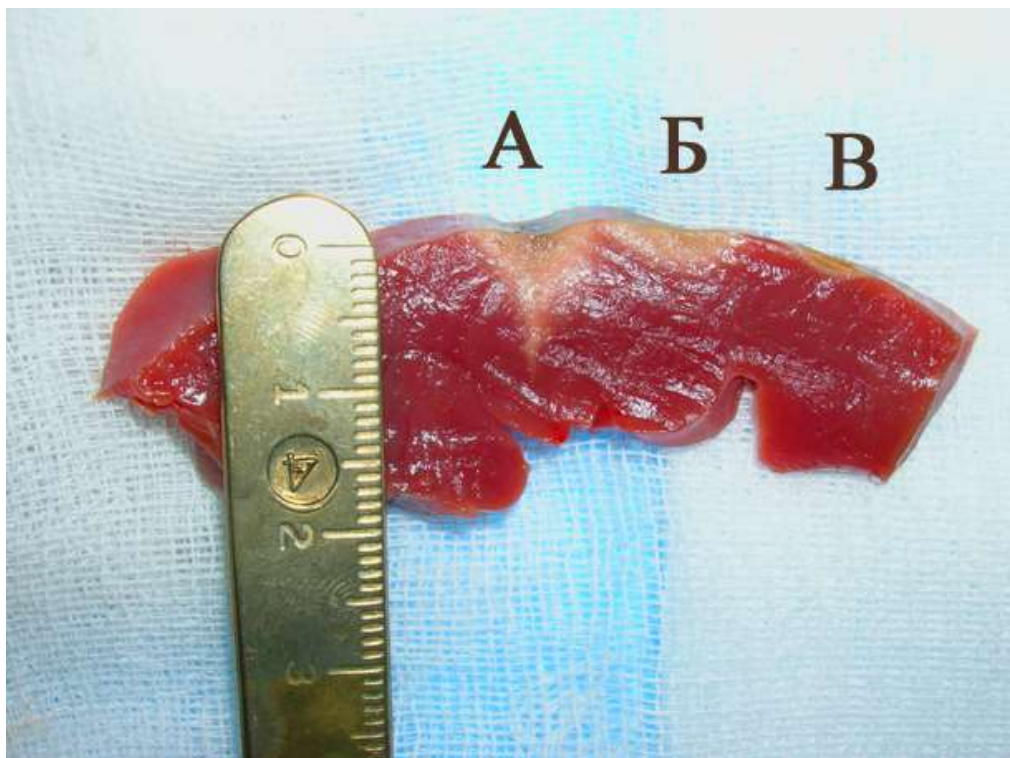


Рисунок 34 – Поперечный разрез миокарда ЛЖ сердца через центры точек радиочастотного воздействия: А – воздействие пенетрирующим электродом; Б – воздействие орошаемым монополярным электродом; В – воздействие неорошаемым монополярным электродом

На глубине среза 6 мм прослеживается непрерывная линия деструкции, выполненная пенетрирующим электродом. Воздействие было выполнено в условиях гипотермии миокарда до 20 °С. Эксперимент в данных условиях показал, что даже невысокое сопротивление миокарда позволяет не проводить длительное воздействие, чтобы достигнуть трансмуральности повреждения.

Таким образом, эффективность радиочастотного воздействия на миокард напрямую зависит от температуры и сопротивления тканей. Оптимальное воздействие достигается при нормальной температуре тела (36,6 °С), а по мере её снижения (ИК, гипотермия) эффективность воздействия падает. Использование пенетрирующей методики радиочастотного воздействия позволяет нивелировать отрицательное влияние гипотермии тканей.

ГЛАВА 4. СИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

4.1. Клиническая оценка радиочастотной денервации сердца

Автономная нервная система играет важную роль в модуляции нормальной сердечной электрофизиологии. Это достигается с помощью сложной сети пред- и постганглионарных симпатических и парасимпатических волокон, синапсы которых имеются на внешних и внутренних сердечных ганглиях и непосредственно иннервируют кардиомиоциты [158]. Изменения вегетативного тонуса могут вызвать изменения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, которые проявляются клинически несколькими путями, начиная от изменений в частоте сердечных сокращений и заканчивая нарушениями сердечного ритма. Среди сложных, спорных и во многом противоречивых механизмов развития ФП сердечная вегетативная нервная система (ВНС) может играть решающую роль в её инициировании и поддержании [56]. Поэтому денервация сердца способна усилить терапевтические эффекты различных процедур для лечения ФП. Тем не менее, долгосрочный эффект денервации в хирургическом лечении ФП до сих пор до конца не изучен [284]. Взаимосвязи между вегетативным тонусом и эволюцией сердечных аритмий являются областью исследований, увеличивающих количество доказательств ключевой роли вегетативных ганглиев и симпатических нервов в патогенезе ФП [158]. Нейрогуморальная активация, при которой повышенная активность вегетативной нервной системы является основным компонентом, играет важную роль в генезе СН. Нейрогуморальная система оказывает влияние на многие органы, но в настоящее время наших знаний о молекулярных и системных путях, участвующих в нейрогуморальной активации, недостаточно [261]. Все методы оценки степени активности вегетативной нервной системы имеют ограничения и не являются взаимозаменяемыми. Они включают определение содержания норадреналина,

микронейрографию, радиоизотопные методики, спектральный анализ ЧСС и артериального давления (вариабельность сердечного ритма, чувствительность барорецепторов, турбулентность сердечного ритма) [261]. Было показано, что для снижения смертности при СН механизм действия многих препаратов должен быть связан с ослаблением влияния симпатической нервной системы и со стимуляцией парасимпатической [261]. Однако противопоказания к приёму лекарств, побочные эффекты и недостаточное ослабление влияния симпатической нервной системы ставят под вопрос эффективность фармакологического подхода [22]. Это привело к появлению новых методик лечения с применением устройств для симпатической модуляции, показывающих обнадеживающие результаты [18; 27; 28; 261]. К сожалению, технология хирургической денервации вызывает ряд вопросов, поэтому разработка новых способов симпатической денервации и изучение её эффективности является в настоящее время актуальной проблемой.

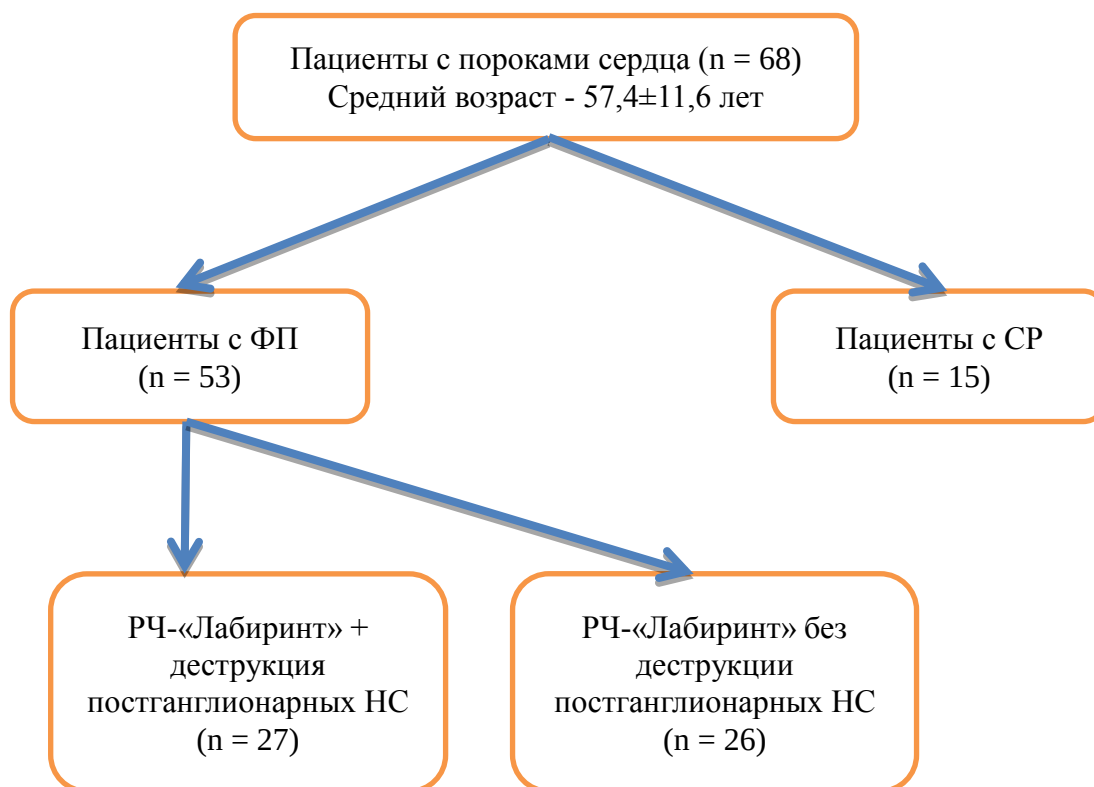


Рисунок 35 – Распределение пациентов для изучения возможностей РЧ-денервации сердца

В нашем исследовании изучались возможности РЧ-денервации сердца (рисунок 35).

Как было показано ранее, симпатовагусный дисбаланс в миокарде предсердий способен привести к возникновению пароксизма наджелудочковой аритмии [79]. В связи с этим необходимость локальной денервации сердца может играть одну из ведущих ролей в хирургическом лечении длительно персистирующей ФП, так как, снижая аритмогенную готовность, мы повышаем шансы на сохранение синусового ритма у пациентов.

Как мы видим из таблицы 12, статистически значимых различий между подгруппами пациентов с ФП нет. Проверка однородности дисперсий проведена с использованием теста Левена (Levene's test). С учетом того что данные в подгруппах не отвечали закону нормального распределения, их сравнение выполнено с использованием непараметрического критерия для независимых переменных – теста Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test).

Всем пациентам проведено дооперационное исследование симпатической иннервации сердца с использованием радиоизотопного метода – однофотонной эмиссионной томографии с РФП (^{123}I -МИБГ). При этом изучались следующие показатели: индекс «сердце – средостение», раннее и отсроченное время вымывания РФП, а также дефект накопления РФП. Для повышения чистоты получаемых данных за 7 дней до проведения каких-либо исследований пациентам отменялись любые препараты, способные повлиять на симпатический тонус.

Таблица 12 – Инструментальные и клинические данные пациентов, которым выполнено хирургическое лечение ФП

Показатель	РЧ-«Лабиринт» + десимпатизация (n=27) Me (Q1; Q3)	РЧ-«Лабиринт» без десимпатизации (n=26) Me (Q1; Q3)	p- value
Возраст, лет	59,0 (53,0; 64,0)	53,0 (50,0; 59,0)	0,37
ЛП до операции, мм	51,0 (47,0; 55,0)	50,0 (50,0; 53,0)	0,62

Показатель	РЧ-«Лабиринт» + десимпатизация (n=27) Me (Q1; Q3)	РЧ-«Лабиринт» без десимпатизации (n=26) Me (Q1; Q3)	p- value
ПЖ до операции, мм	24,0 (21,0; 28,0)	25,0 (23,0; 27,0)	0,71
МЖП до операции, мм	10,0 (9,0; 11,0)	10,0 (9,0; 10,5)	0,92
КДР до операции, мм	53,0 (48,0; 58,0)	48,5 (46,0; 52,0)	0,11
КСР до операции, мм	33,0 (31,0; 40,0)	34,0 (32,0; 37,0)	0,98
ФВ(М) до операции, %	63,0 (54,0; 70,0)	58,5 (51,0; 62,0)	0,22
КДО до операции, мл	123,0 (99,0; 168,0)	111,0 (83,0; 112,0)	0,21
КСО до операции, мл	45,0 (34,0; 71,0)	37,5 (35,0; 39,0)	0,41
ФВ(В) до операции, %	66,0 (57,0; 68,0)	61,5 (54,0; 66,0)	0,16
МК Гр до операции	6,8 (2,0; 10,0)	3,0 (2,0; 5,0)	0,59
МК Рег до операции	3,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,25
СДПЖ до операции, мм рт. ст.	45,0 (40,0; 52,0)	41,5 (36,0; 50,0)	0,46
Время ИК, мин	132,0 (110,0; 161,0)	147,5 (144,0; 153,0)	0,43
Пережатие Ао, мин	78,0 (58,0; 98,0)	89,0 (73,0; 120,0)	0,36
Риск по EuroSCORE, %	3,2 (2,1; 7,05)	3,3 (3,2; 6,2)	0,83
Риск по EuroSCORE, балл	4,5(3,0; 7,0)	4,0 (4,0; 6,0)	0,98
ВВФСУ до операции, с	907,0 (810,0; 1142,0)	1032,0 (877,0; 1042,0)	0,65
КВВФСУ до операции, с	156,0 (98,0; 246,0)	158,0 (125,0; 200,0)	0,82
Точка Венкебаха до операции	160,0 (140,0; 180,0)	190,0 (180,0; 190,0)	0,04

Пациенты отбирались для хирургического лечения ФП по алгоритму, описанному в главах 2 и 3. Интраоперационно всем пациентам с ФП проводилось изучение функции синусового узла с использованием технологии, описанной в главах 2 и 3. Интраоперационно всем пациентам независимо от определенной функции синусового узла проводился забор крови на анализ из восходящей аорты и коронарного синуса дважды. Первые пробы брались после подключения аппарата ИК, но до вмешательств на предсердиях и пережатия аорты. Через 10 мин после снятия зажима с аорты и восстановления сердечной деятельности, но до введения каких-либо симпатомиметических препаратов

проводился повторный забор проб крови из восходящей аорты и коронарного синуса. В пробах крови оценивалось содержание катехоламинов и их метаболитов: адреналина, норадреналина, метанефрина и норметанефрина. Пациенты с длительно персистирующей ФП, которым хирургическое лечение ФП не проводилось, в связи с выявленной ДСУ вошли в исследование по определению нейрогуморальных предикторов дооперационной ДСУ у пациентов с длительно персистирующей ФП.

Перед выпиской из стационара пациентам повторно проводилась однофотонная эмиссионная томография с РФП (^{123}I -МИБГ) и определением индекса «сердце – средостение», раннего и отсроченного времени вымывания РФП и дефекта накопления РФП.

Полученные данные анализировались, обрабатывались. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета Statistica 10 (StatSoft), сравнение данных по группам и подгруппам осуществлялось с использованием непараметрического критерия для независимых переменных – теста Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test), корреляционный анализ выполнялся с использованием критерия Спирмена r (Spearman r -test), зависимые переменные оценивались с использованием теста Фридмана (Friedman ANOVA-test). Различия считались статистически значимыми при $p=0,05$, соответственно доверительная вероятность $P_{\text{дов}}=0,95$.

4.2. Симпатическая активность сердца по данным однофотонной эмиссионной томосцинтиграфии с радиофармпрепаратом (^{123}I -метайодобензилгуанидином)

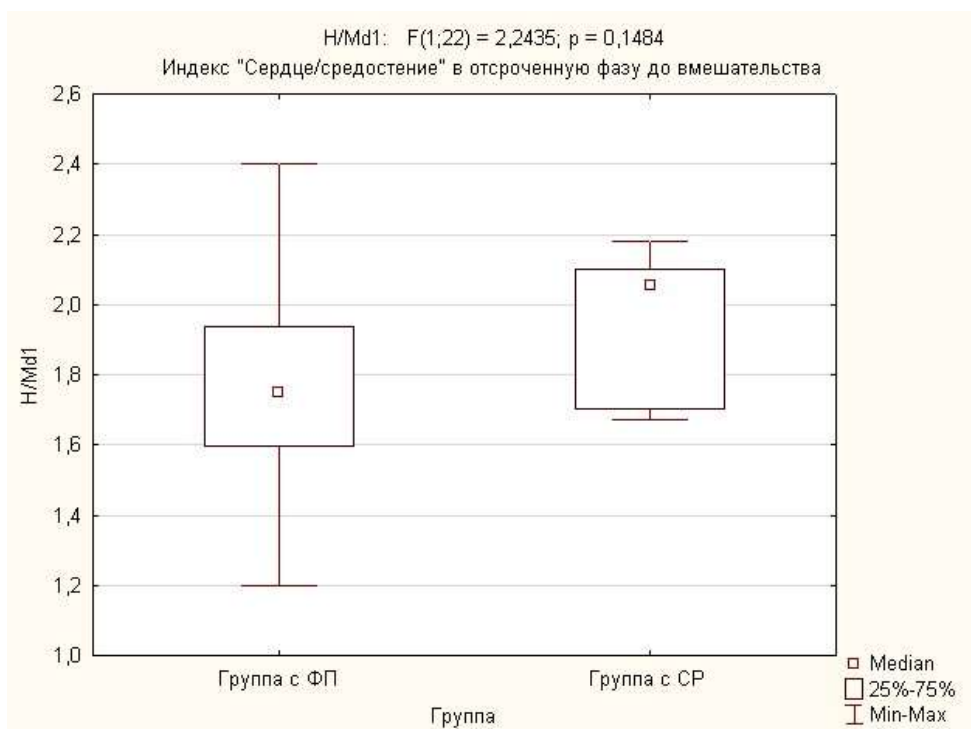
Данный этап исследования проводился совместно с отделением лучевых и радионуклидных методов диагностики и лечения НИИ кардиологии (руководитель – д-р мед. наук Завадовский К.В., соисполнитель исследования – канд. мед. наук Саушкина Ю.В.). В обеих группах не зафиксировано осложнений, связанных с процедурой. Введение радиофармпрепарата

удовлетворительно перенесли все пациенты. До операции все пациенты (100%) прошли раннюю и отсроченную фазы исследования. Результаты исследования представлены на рисунках 36–41. По данным, полученным до операции, в обеих группах не было статистически значимых различий в симпатическом тоне, хотя у пациентов с длительно персистирующей ФП медианы индекса «сердце – средостение» в раннюю и отсроченную фазу исследования до операции статистически значимо не отличались от таковых в группе пациентов с синусовым ритмом (1,75 (1,59; 1,91) и 2,06 (1,7; 2,1) соответственно, $p=0,1$) (см. рисунок 36,а).

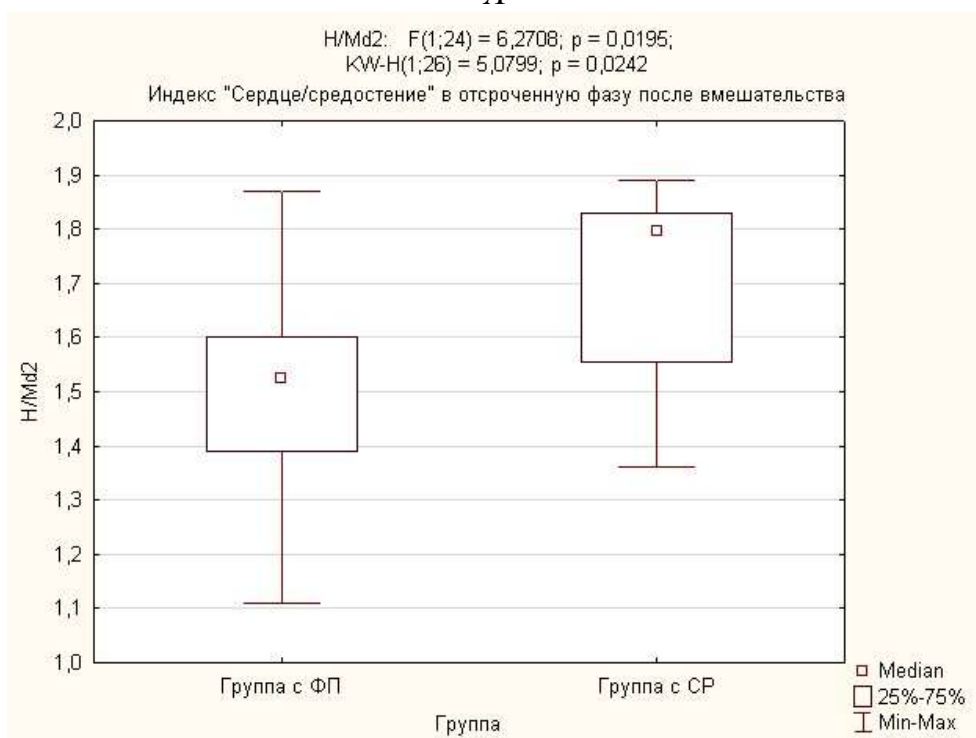
Скорость вымывания индикатора в основной группе также статистически значимо не отличалась от таковой в группе пациентов без ФП (24,5 (10,8; 41,1) % и 24,3 (12,3; 29,9) % соответственно, $p=0,15$) (см. рисунок 39,а). Дефект накопления ^{123}I -МИБГ до операции в обеих группах был сопоставим и статистически значимо не различался (13,0 (7,0; 24,0) % и 19,0 (9,5; 23,5) % соответственно, $p=0,59$) (см. рисунок 41,а).

После проведенного хирургического лечения у пациентов, которым выполнялась радиочастотная деструкция симпатических ганглиев, отмечалось не только статистически значимое снижение индекса «сердце – средостение» в отсроченную фазу исследования по сравнению с дооперационными показателями (1,5 (1,4; 1,6) и 1,71 (1,59; 1,91) соответственно, $p=0,0006$) (см. рисунок 38,а), но и статистически значимое увеличение дефекта накопления индикатора (13,0 (7,0; 24,0) % и 25,0 (24,0; 35,0) % соответственно, $p=0,01$) (см. рисунок 41,а).

В группе пациентов с синусовым ритмом, у которых вмешательства на предсердиях не выполнялись, после операции отмечалось только статистически значимое снижение индекса «сердце – средостение» (2,06 (1,71; 2,10) и 1,8 (1,56; 1,83) соответственно, $p=0,02$) (см. рисунок 38,б). После операции были выявлены статистически значимые внутригрупповые различия по скорости вымывания ^{123}I -МИБГ в контрольной группе (31,3 (24,0; 37,0) % и 25,1 (23,2; 27,3) % соответственно, $p=0,03$) (см. рисунок 39,б).



A



Б

Рисунок 36 – Индекс «сердце/средостение» в группах до (а) и после (б) операции

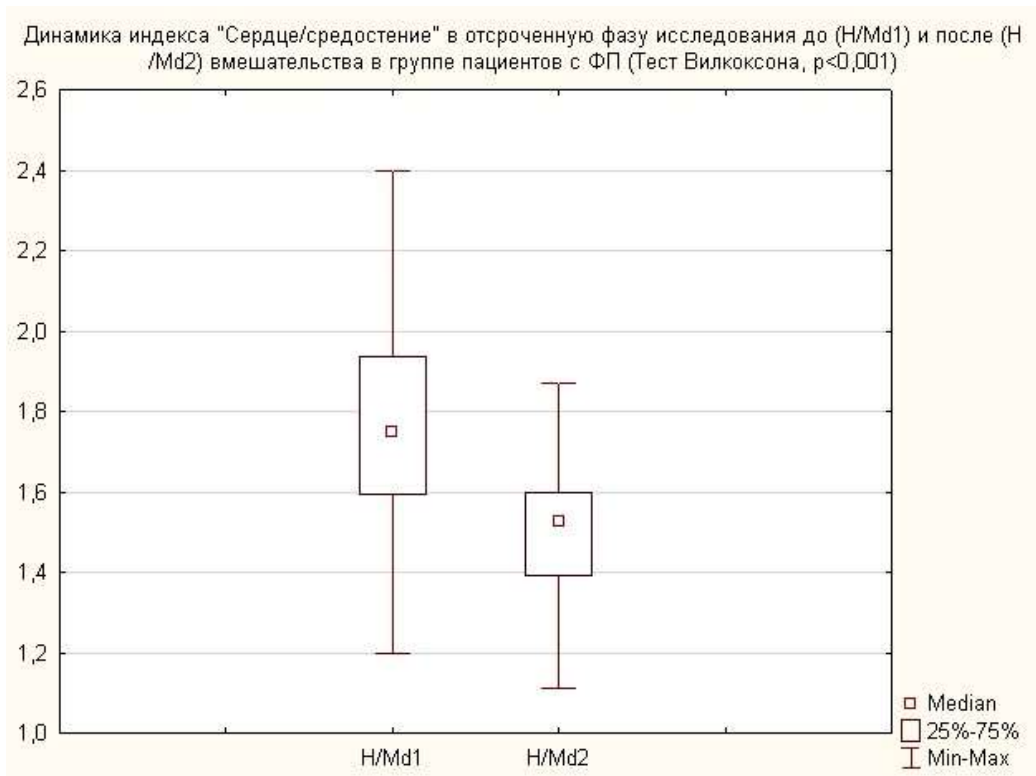
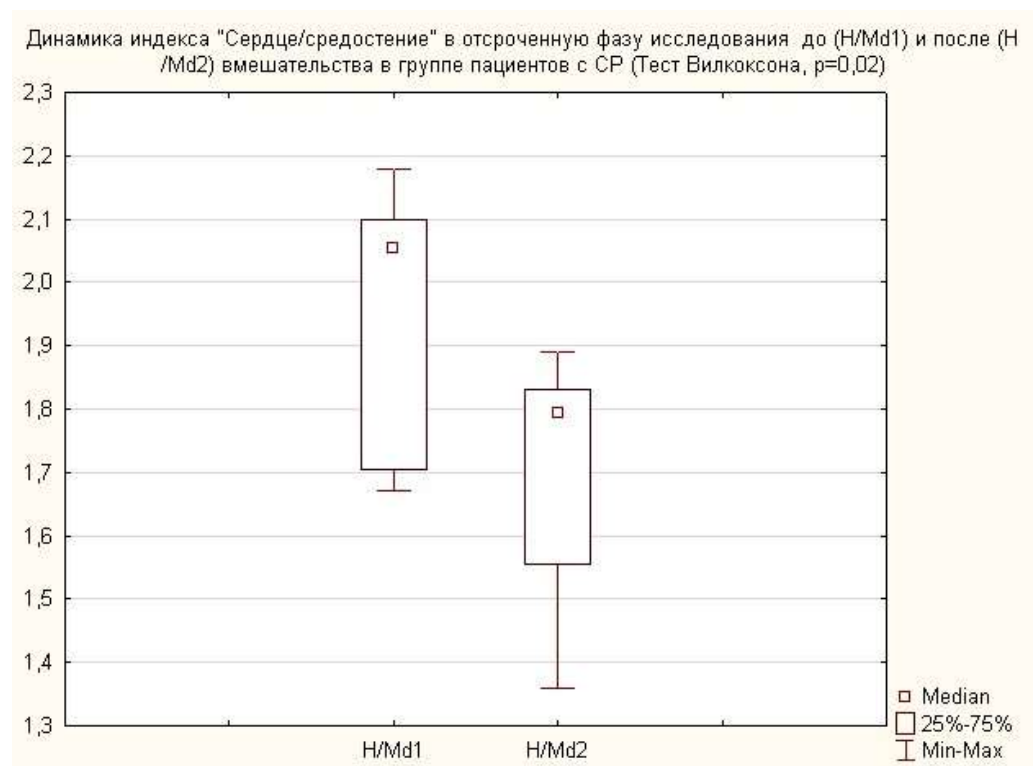
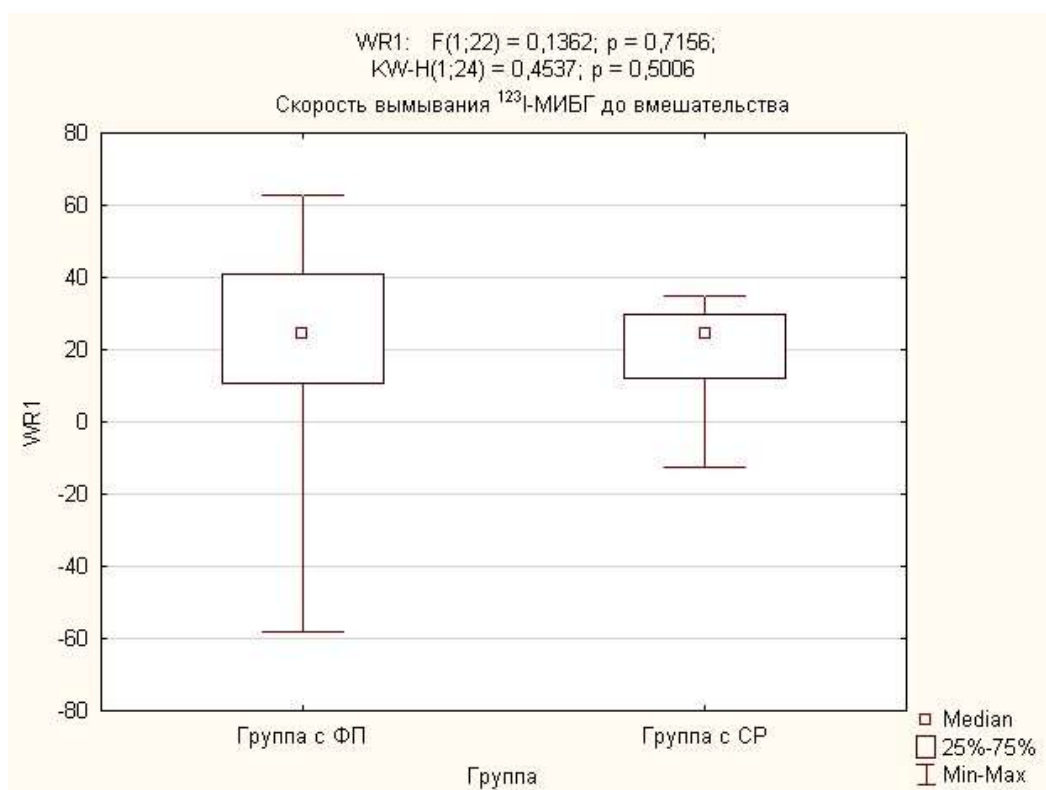
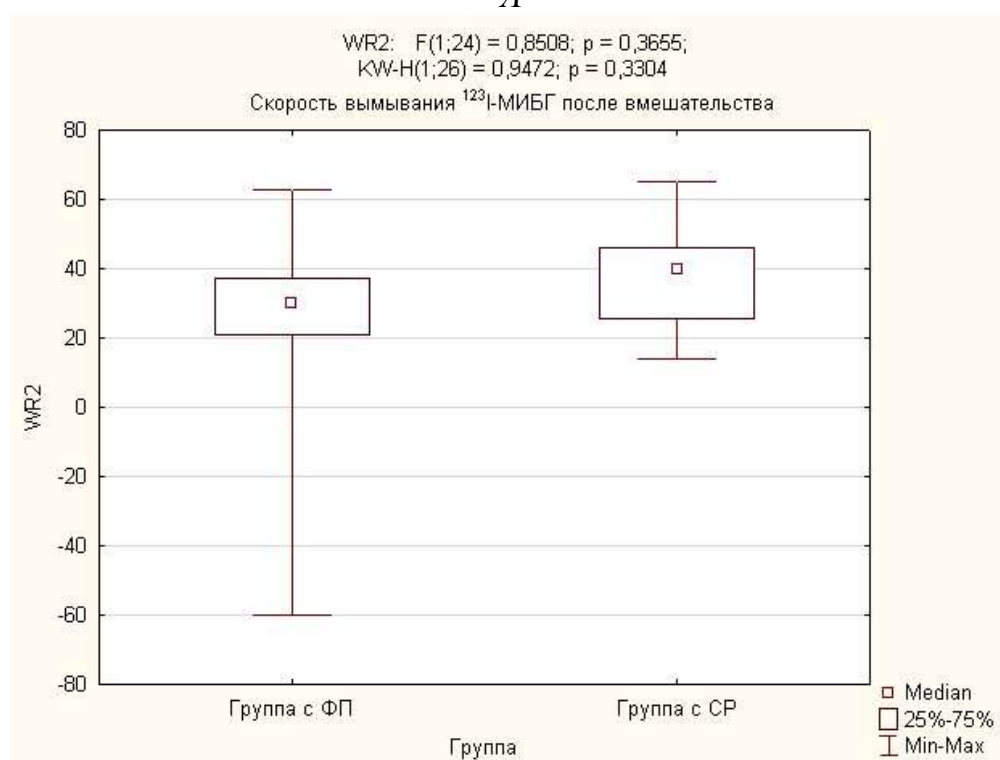
*a**б*

Рисунок 37 – Динамика индекса «сердце/средостение» внутри групп до и после операции: *a* – группа пациентов с ФП и РЧ-денервацией; *б* – группа пациентов с СР



A



Б

Рисунок 38 – Скорость вымывания ^{123}I -МИБГ в группах до (а) и после (б) операции

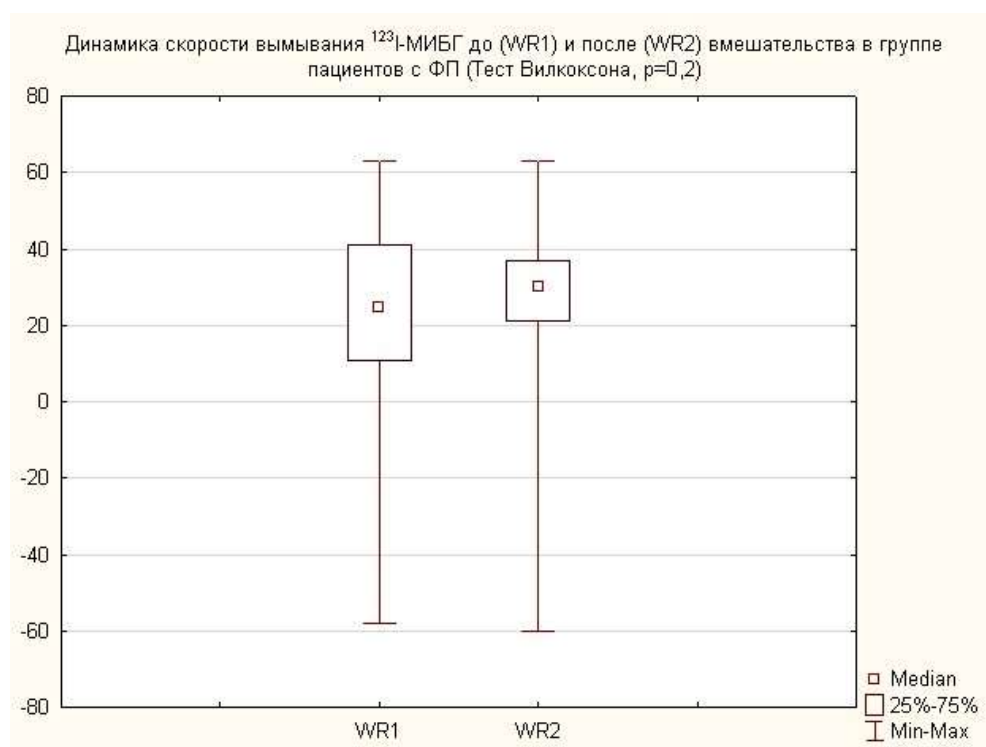
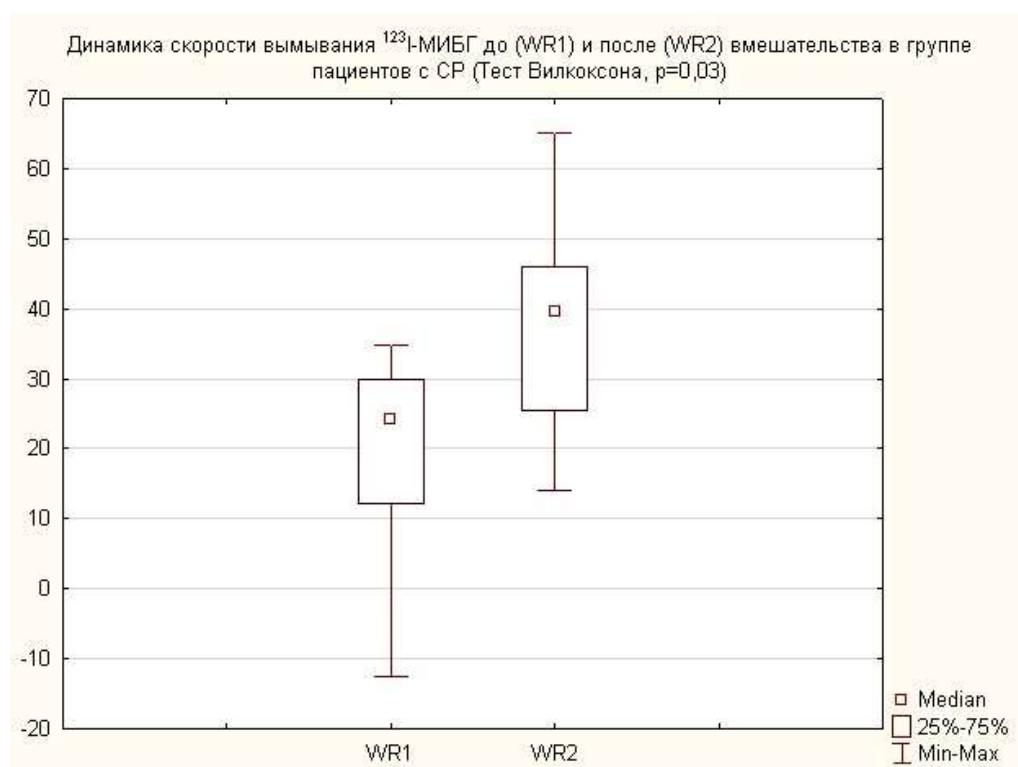
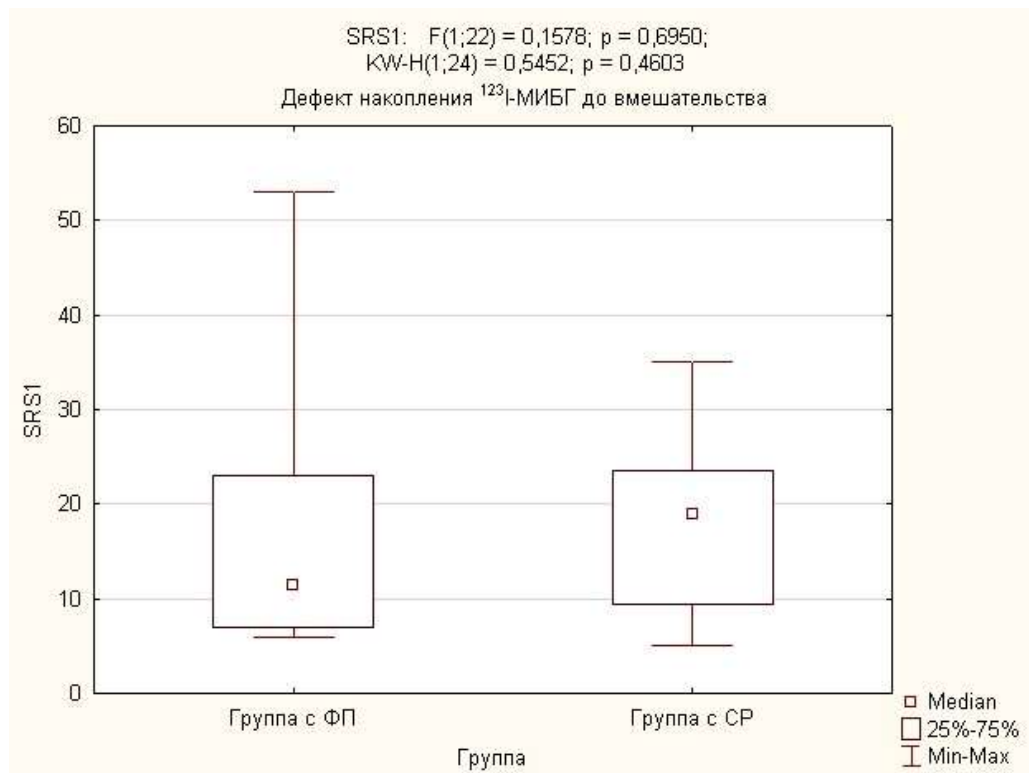
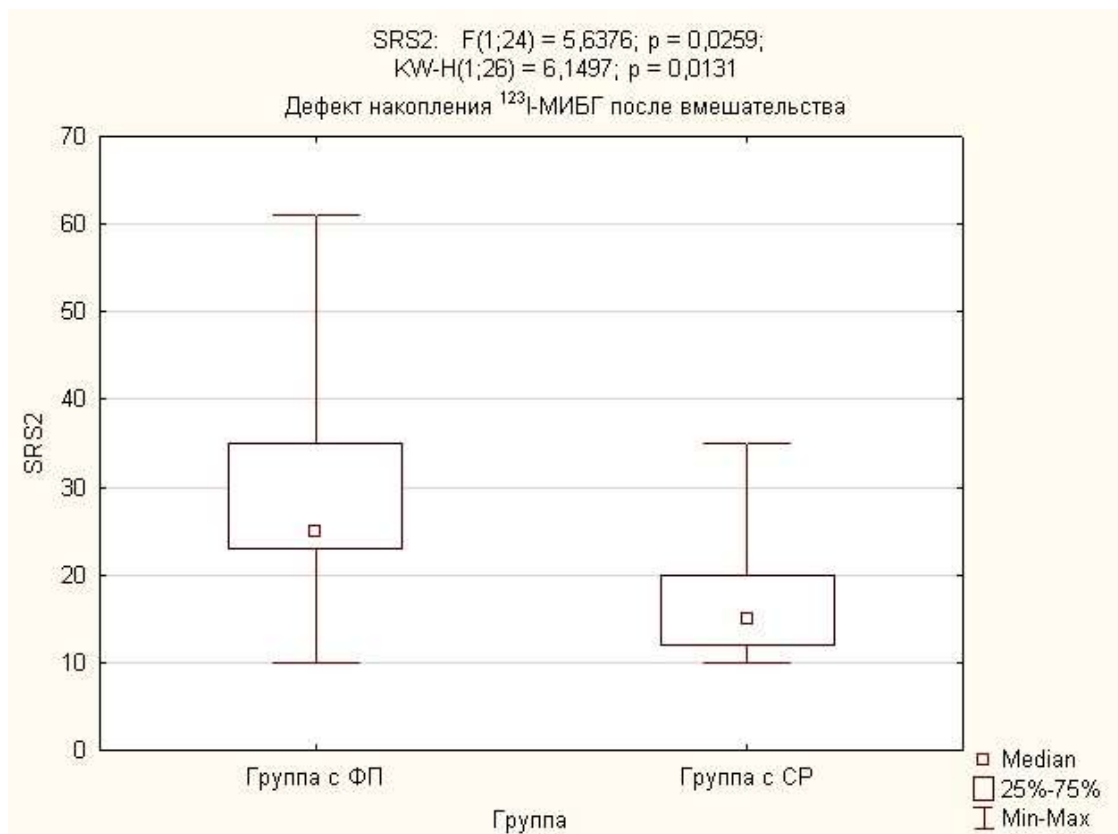
*a**б*

Рисунок 39 – Скорость вымывания ^{123}I -МИБГ внутри групп до и после операции: *a* – группа пациентов с ФП и денервацией; *б* – группа пациентов с СР



A



Б

Рисунок 40 – Дефект накопления ^{123}I -МИБГ в группах до (а) и после (б) операции

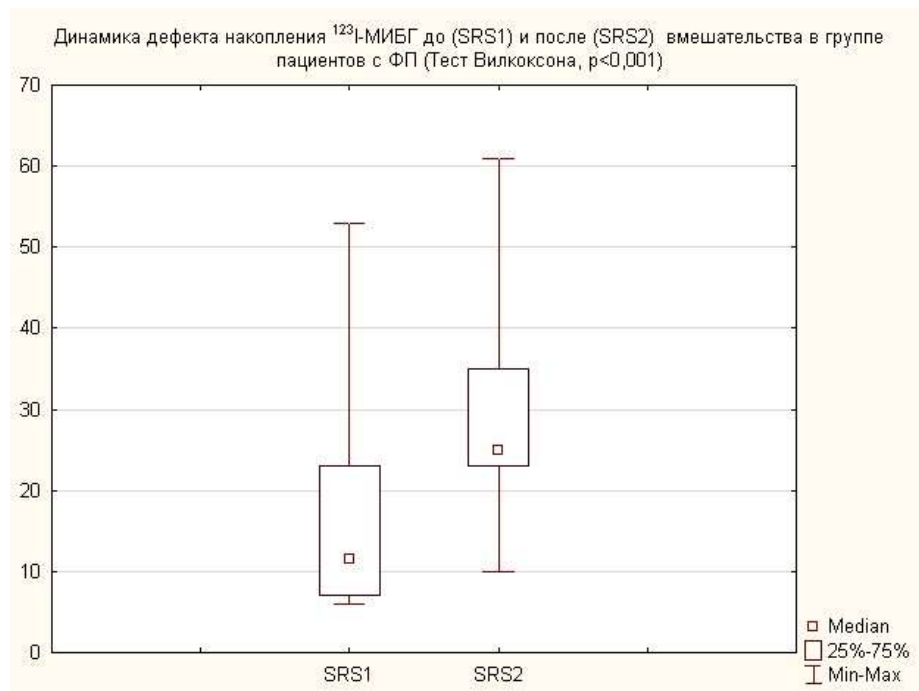
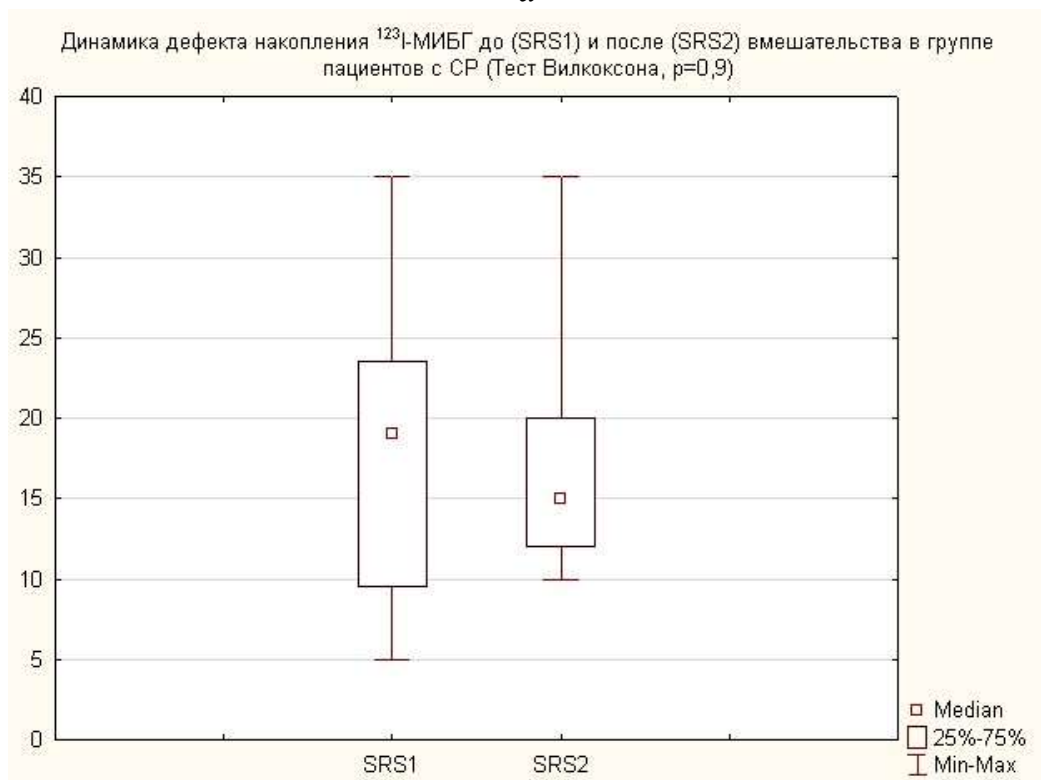
*a**б*

Рисунок 41 – Динамика дефекта накопления ^{123}I -МИБГ в группах до и после операции: *a* – группа пациентов с ФП и денервацией; *б* – группа пациентов с СР

У пациентов в группе с денервацией индекс «сердце – средостение» после вмешательства в отсроченную фазу исследования был статистически значимо

ниже по отношению к группе пациентов с исходным синусовым ритмом (1,5 (1,4; 1,6) и 1,8 (1,56; 1,83) соответственно, $p=0,02$). При оценке региональной симпатической активности у пациентов, которым выполнялась РЧ-фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» с дополнительной денервацией, дефект накопления ^{123}I -МИБГ был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой больных (25,0 (24,0; 35,0) % и 15,0 (12,0; 20,0) % соответственно, $p=0,01$) (см. рисунок 41,б). При анализе динамики показателей внутри групп выявлено, что снижение индекса «сердце – средостение» в обеих группах статистически значимо в послеоперационном периоде, тем не менее имеются межгрупповые различия (см. рисунки 37, 38).

Как видно из полученных результатов, имеются статистически значимые различия в дефекте накопления РФП как внутри группы с РЧ-вмешательством на предсердиях, так и межгрупповые. Но внутри контрольной группы (пациенты с СР) статистически значимых изменений в дефекте накопления РФП до и после операции не выявлено. Это, очевидно, свидетельствует, что данные изменения связаны с локальной вегетативной денервацией сердца при выполнении РЧ-деструкции. Таким образом, можно считать, что деструкция постганглионарных нервных сплетений выполнена эффективно.

Синусовый ритм достаточной частоты восстановился у 48 пациентов (90,5%) 1-й группы. Одной пациентке (2 %) потребовалась имплантация ЭКС. У одного пациента (2 %) сохранялась левопредсердная инцизионная тахикардия. В обеих группах по данным теста с 6-минутной ходьбой снизился класс СН: в 1-й группе в среднем на $1,2 \pm 0,7$ ФК NYHA, во 2-й группе – на $1,1 \pm 0,2$. Ни в одном из случаев использования пенетрирующей методики радиочастотного воздействия на миокард предсердий не было зафиксировано связанных с ней осложнений ни в раннем, ни в отдалённом послеоперационном периоде.

Сравнение двух подгрупп с хирургическим лечением ФП показало, что пациенты, которым проводилось дополнительное воздействие на постганглионарные нервные сплетения, расположенные в жировых подушках,

локализованных в зонах коронарного синуса, нижней полой вены и крыши ЛП, при исследовании с РФП имели сходные данные с пациентами, которым дополнительное воздействие на жировые подушки не выполнялось. Так, медиана индекса «сердце – средостение» ранней фазы в подгруппе с дополнительной десимпатизацией до операции составила 1,81 (1,75; 2,03), а в подгруппе без дополнительной десимпатизации – 1,97 (1,8; 2,2) при $p=0,08$. Статистически значимых различий не наблюдалось и по значениям индекса «сердце – средостение» в отсроченную фазу исследования. Также не было статистически значимых различий по дефекту накопления РФП и по скорости его вымывания (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели однофотонной эмиссионной томосцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в группе пациентов с хирургическим лечением ФП до операции

Показатель	Подгруппа с десимпатизацией, Me (Q25; Q75)	Подгруппа без десимпатизации, Me (Q25; Q75)	P
Индекс «сердце – средостение» (ранняя фаза)	1,81 (1,75; 2,03)	1,97 (1,8; 2,2)	0,08
Индекс «сердце – средостение» (отсроченная фаза)	1,72 (1,6; 1,9)	1,87 (1,65; 2,1)	0,09
Дефект накопления РФП, %	13,0 (7,0; 22,0)	14,1 (7,9; 22,3)	0,07
Скорость вымывания РФП, мин	26,7 (10,1; 40,5)	27,9 (11,0; 41,0)	0,74

При сравнении данных однофотонной эмиссионной томосцинтиграфии, проведенной после вмешательства, выявлено, что статистически значимых различий в подгруппах с хирургическим лечением длительно персистирующей ФП нет независимо от того, выполнялось дополнительное РЧ-воздействие на постганглионарные нервные сплетения (рисунок 42) или же нет (таблица 14). При сравнении обеих подгрупп с контрольной группой обнаружены

статистически значимые различия в симпатическом тоне после вмешательства.

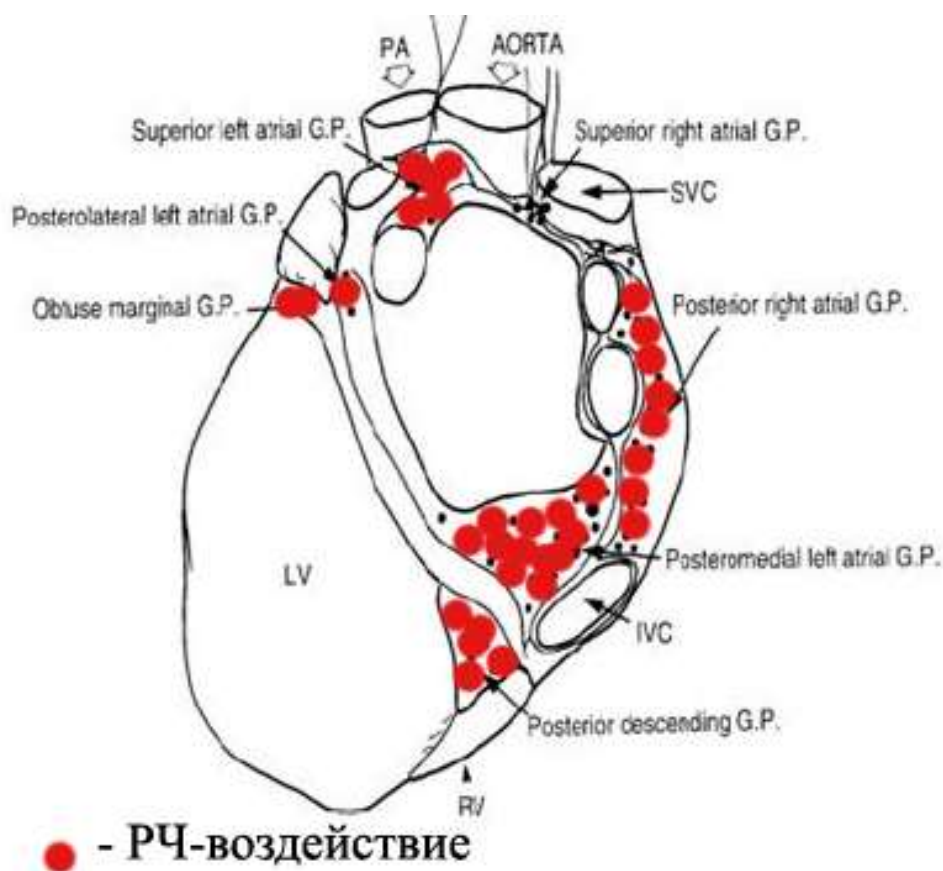


Рисунок 42 – Схема воздействия на постганглионарные сплетения сердца (с использованием схемы N. Doll)

Таблица 14 – Показатели однофотонной эмиссионной томосцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в группе пациентов с хирургическим лечением ФП после операции

Показатель	Подгруппа с десимпатизацией, Me (Q25; Q75)	Подгруппа без десимпатизации, Me (Q25; Q75)	p
Индекс «сердце – средостение» (ранняя фаза)	1,57 (1,4; 1,7)	1,46 (1,35; 1,64)	0,17
Индекс «сердце – средостение» (отсроченная фаза)	1,5 (1,39; 1,6)	1,4 (1,3; 1,5)	0,06
Дефект накопления РФП, %	24,9 (22,0; 35,0)	25,0 (22,1; 35,3)	0,49
Скорость вымывания РФП, мин	31,3 (21,0; 50,0)	29,7 (20,0; 48,0)	0,9

Различия в индексе «сердце – средостение» между подгруппами с РЧ-процедурой «Лабиринт» статистически незначимы (рисунок 43). С контрольной группой в послеоперационном периоде имеются статистически значимые различия у пациентов подгруппы с дополнительной десимпатизацией ($p=0,03$) и без нее ($p=0,025$).

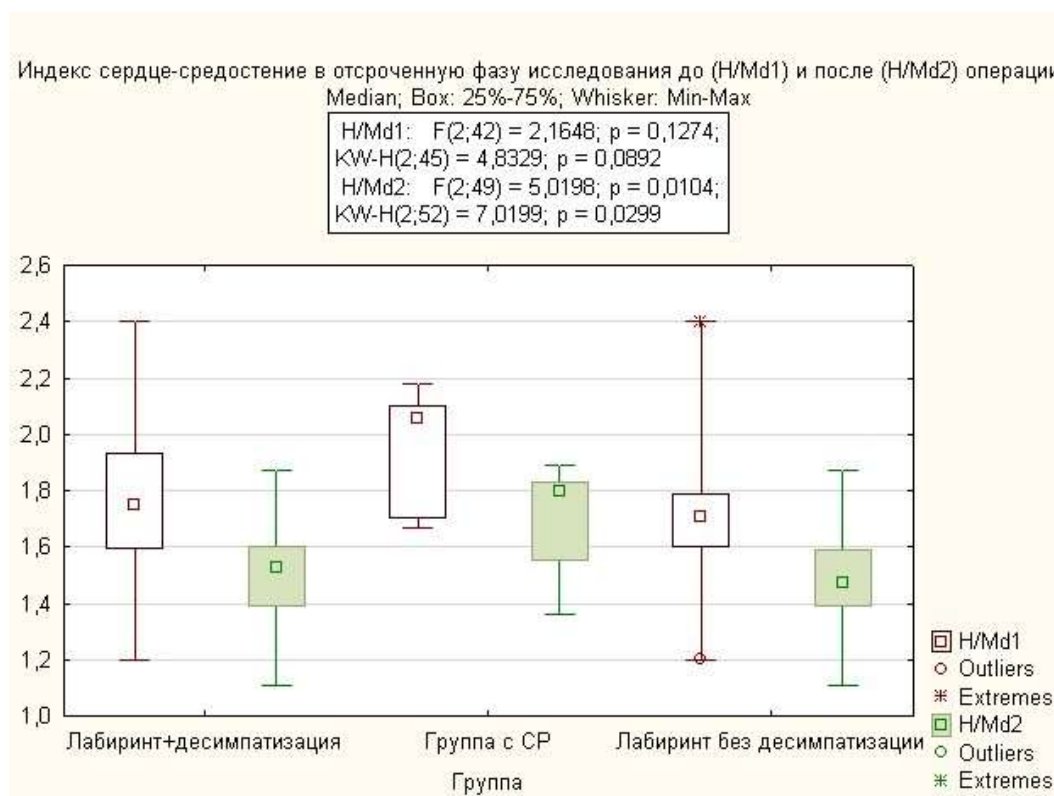


Рисунок 43 – Индекс «сердце – средостение» в отсроченную фазу исследования

Различия между подгруппами с РЧ-процедурой «Лабиринт» по скорости вымывания РФП статистически незначимы (рисунок 44). С контрольной группой в послеоперационном периоде также не обнаружены статистически значимые различия у пациентов обеих подгрупп.

Различия между подгруппами с РЧ-процедурой «Лабиринт» по дефекту накопления РФП статистически незначимы (рисунок 45). С контрольной группой в послеоперационном периоде имелись статистически значимые различия у пациентов подгруппы с дополнительной десимпатизацией и без нее.

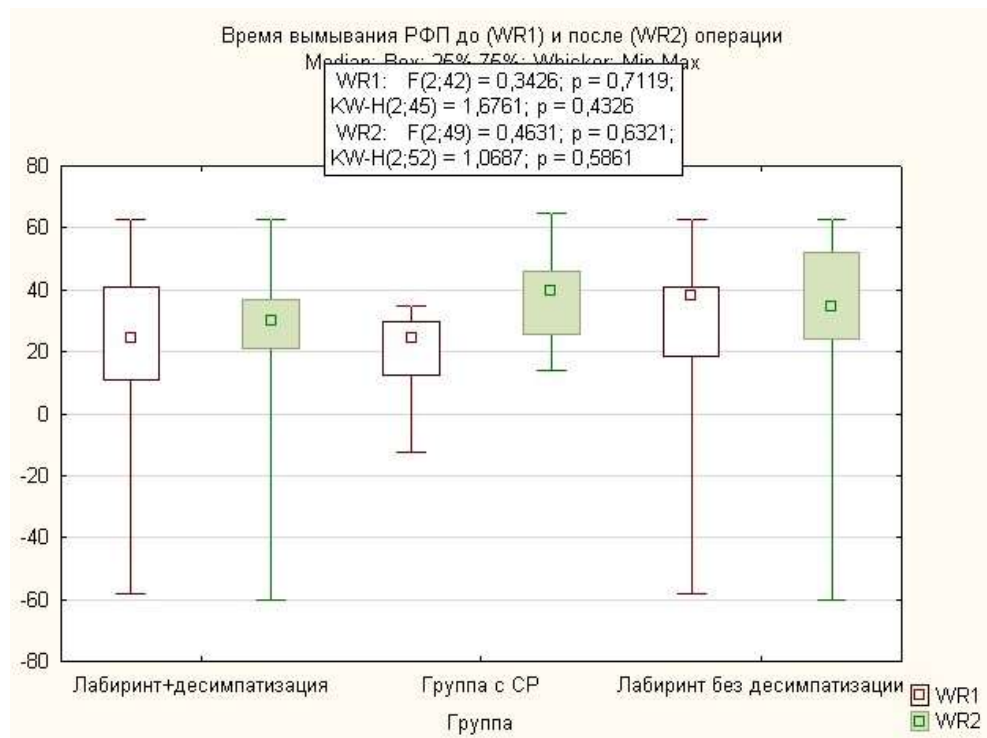


Рисунок 44 – Скорость вымывания РФП

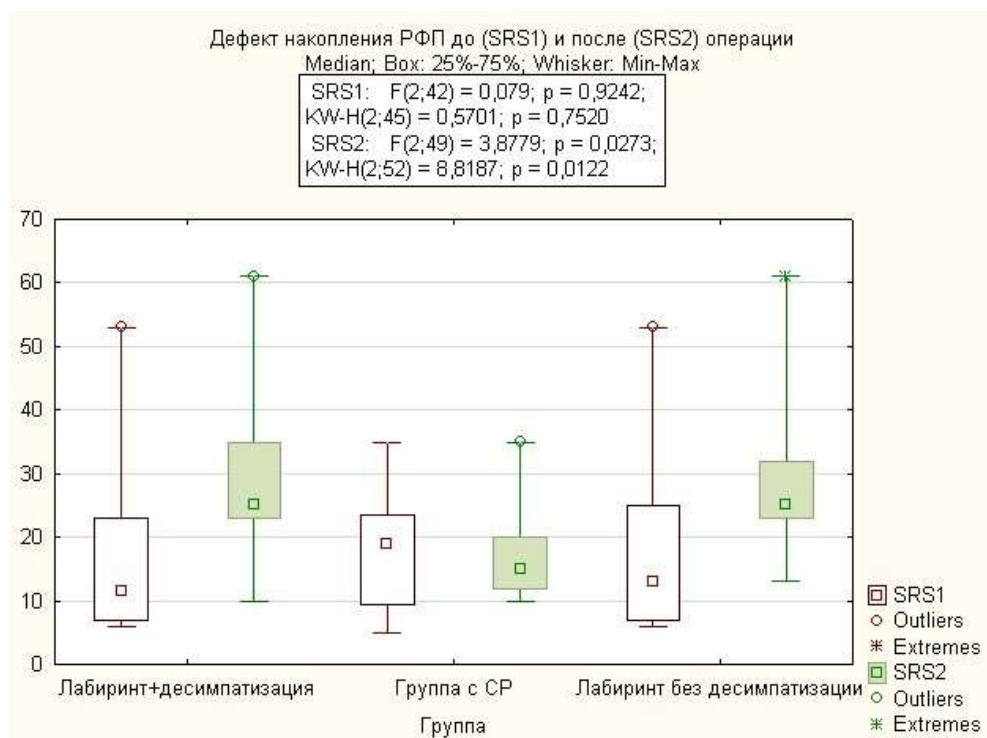


Рисунок 45 – Дефект накопления РФП

Таким образом, можно сделать вывод, что выполнение в полном объёме РЧ-процедуры «Лабиринт» позволяет добиться денервации сердца как дополнительного фактора повышения эффективности хирургического лечения

длительно персистирующей ФП. При этом отсутствие воздействия на миокард предсердий у пациентов контрольной группы статистически значимо не изменяет симпатический тонус в послеоперационном периоде, что говорит о сохранности постганглионарных нервных сплетений. Кроме того, пенетрирующая методика РЧ-воздействия не требует дополнительного воздействия на постганглионарные нервные сплетения, так как гарантированно воздействует на все слои миокарда, включая эпикардальные жировые подушки.

4.3. Нейрогуморальные маркеры денервации сердца

Одномоментно с исследованием симпатической иннервации сердца с использованием РФП ^{123}I -МИБГ интраоперационно забирали на анализ кровь из восходящей аорты и коронарного синуса до и после основного этапа операции. В крови оценивались уровни адреналина и норадреналина до и после РЧ-денервации сердца. Далее проводился анализ содержания гормонов и их метаболитов, а также взаимосвязи их уровней с показателями интраоперационного ЭФИ (ВВФСУ, КВВФСУ, точкой Венкебаха). Кроме того, выполнялся корреляционный анализ данных показателей в группах с результатами однофотонной томосцинтиграфии с РФП ^{123}I -МИБГ и площадью поверхности предсердий (см. главу 2).

До основного этапа операции статистически значимое различие получено по уровню метанефрина в восходящей аорте. Это позволяет утверждать, что общий симпатический тонус у пациентов с длительно персистирующей ФП исходно выше, чем у пациентов с СР (таблица 15). После основного этапа операции отмечались статистически значимые различия в уровнях норадреналина и норметанефрина в коронарном синусе (таблица 16). Содержание норадреналина и норметанефрина в коронарном синусе снижалось, при этом в группе пациентов с синусовым ритмом содержание норадреналина становилось выше по сравнению с дооперационными значениями. Это

позволяет говорить о том, что после деструкции постганглионарных нервных сплетений синтез и утилизация норадреналина в миокарде страдают.

Таблица 15 – Основные нейрогуморальные показатели пациентов обеих групп до основного этапа операции (n=68)

Показатель	Группа 1 (n=53) («Лабиринт»), Me (Q1; Q3)	Группа 2 (n=15) (контрольная, СР), Me (Q1; Q3)	p-value
Норадреналин КС, пг/мл	855,0 (669,4; 1078,5)	796,2 (453,6; 1252,1)	0,8
Норадреналин ВА, пг/мл	781,4 (619,41; 871,44)	1337,75 (867,0; 2727,0)	0,01
NT-proBNP КС, пг/мл	444,73 (311,15; 580,25)	266,8 (250,8; 436,32)	0,09
NT-proBNP ВА, пг/мл	380,89 (272,66; 520,13)	285,41 (215,5; 398,36)	0,14
Метанефрин КС, пг/мл	26,3 (8,93; 126,79)	55,13 (16,03; 78,95)	0,47
Метанефрин ВА, пг/мл	80,6 (14,61; 139,87)	16,8 (10,12; 102,84)	0,015
Норметанефрин КС, пг/мл	36,85 (19,83; 56,39)	24,39 (20,49; 27,5)	0,17
Норметанефрин ВА, пг/мл	32,69 (10,55; 57,02)	18,13 (16,45; 23,41)	0,11
Примечание: КС – коронарный синус; ВА – восходящая аорта			

Таблица 16 – Основные нейрогуморальные показатели пациентов обеих групп после основного этапа операции (n=68)

Показатель	Группа 1 (n=53) («Лабиринт»), Me (Q1; Q3)	Группа 2 (n=15) (контрольная, СР), Me (Q1; Q3)	p-value
Норадреналин КС, пг/мл	791,2 (613,85; 1058,0)	1190,8 (1034,75; 1811,75)	0,004
Норадреналин ВА, пг/мл	741,87 (613,85; 849,33)	676,750 (238,0; 1437,75)	0,84

Показатель	Группа 1 (n=53) («Лабиринт»), Me (Q1; Q3)	Группа 2 (n=15) (контрольная, СР), Me (Q1; Q3)	p-value
NT-proBNP КС, пг/мл	350,01 (240,74; 458,32)	260,6 (168,96; 403,61)	0,12
NT-proBNP ВА, пг/мл	344,92 (217,22; 470,58)	256,13 (147,81; 344,87)	0,042
Метанефрин КС, пг/мл	11,46 (5,0; 33,48)	23,812 (6,42; 40,27)	0,5
Метанефрин ВА, пг/мл	16,71 (11,88; 36,59)	30,81 (14,31; 57,51)	0,58
Норметанефрин КС, пг/мл	37,1 (20,35; 50,79)	28,9 (20,12; 44,56)	0,0037
Норметанефрин ВА, пг/мл	32,48 (13,41; 84,48)	24,06 (13,72; 39,27)	0,38
Примечание: КС – коронарный синус; ВА – восходящая аорта			

Нужно заметить, что уровни норадреналина и норметанефрина в восходящей аорте у пациентов обеих групп статистически значимо не различались, а значит, исключалось влияние внешних факторов.

После основного этапа операции выявлено статистически значимое снижение уровня норадреналина в сыворотке крови из коронарного синуса в основной группе по сравнению с дооперационными показателями. При этом в контрольной группе статистически значимой разницы в уровне норадреналина в сыворотке крови из коронарного синуса не наблюдалось. Также отмечалась статистически значимая разница при сравнении послеоперационных показателей уровня норадреналина между основной и контрольной группами в пробах крови, взятых из коронарного синуса (рисунки 46–48). Вероятнее всего, это говорит о том, что при разрушении постганглионарных нервных сплетений вследствие РЧ-воздействия норадреналин метаболизируется быстрее и его уровень в сыворотке крови, вытекающей из коронарного синуса, снижается.

Кроме того, в группе пациентов с РЧ-воздействием на миокард предсердий определялось статистически значимое повышение уровня NT-

ProBNP в пробах крови из коронарного синуса до вмешательства по сравнению с контрольной группой. Очевидно, это обусловлено тем, что пациенты с длительно персистирующей ФП имеют более тяжёлый класс СН, чем пациенты с пороками сердца, но сохранённым синусовым ритмом. После РЧ-процедуры «Лабиринт» и восстановления синусового ритма в пробах крови наблюдалось статистически значимое снижение уровня NT-ProBNP, в то время как у пациентов с исходным синусовым ритмом уровень NT-ProBNP статистически значимо не изменялся (рисунки 49, 50).

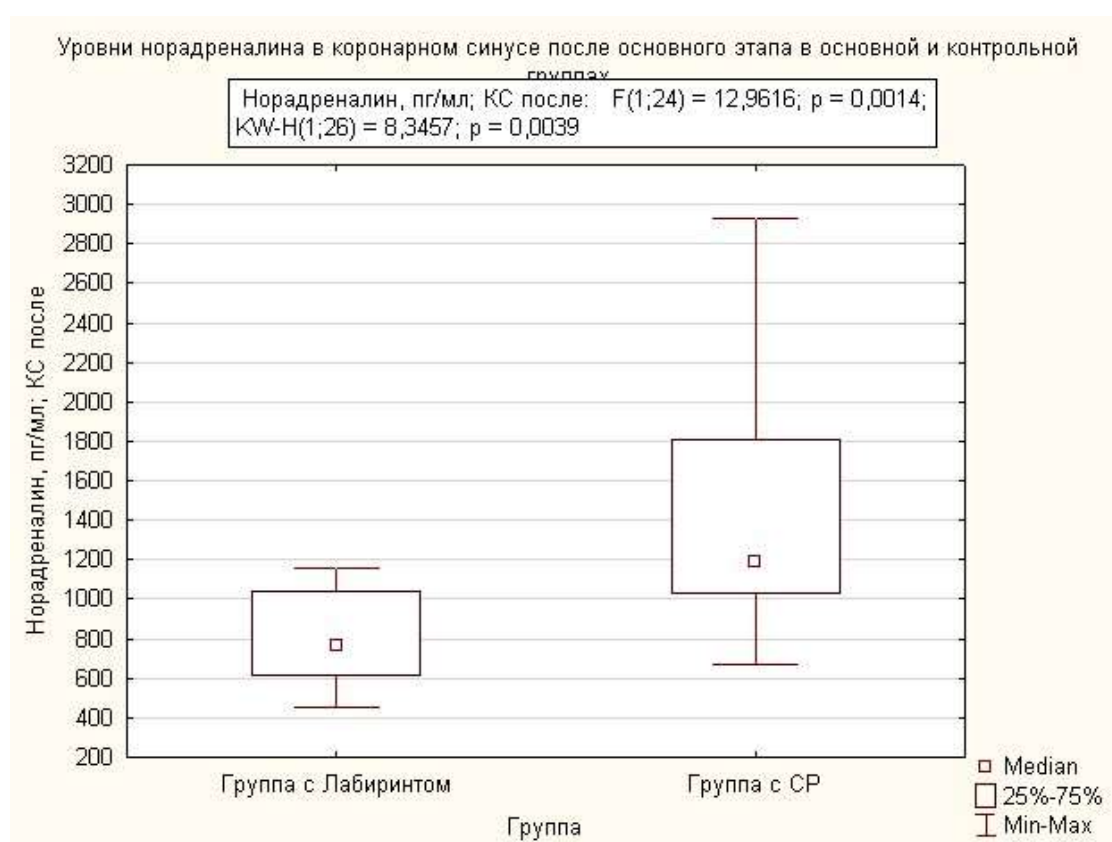


Рисунок 46 – Уровень норадреналина в коронарном синусе (пг/мл) после основного этапа операции. Различие между группами статистически значимо ($p=0,0039$)

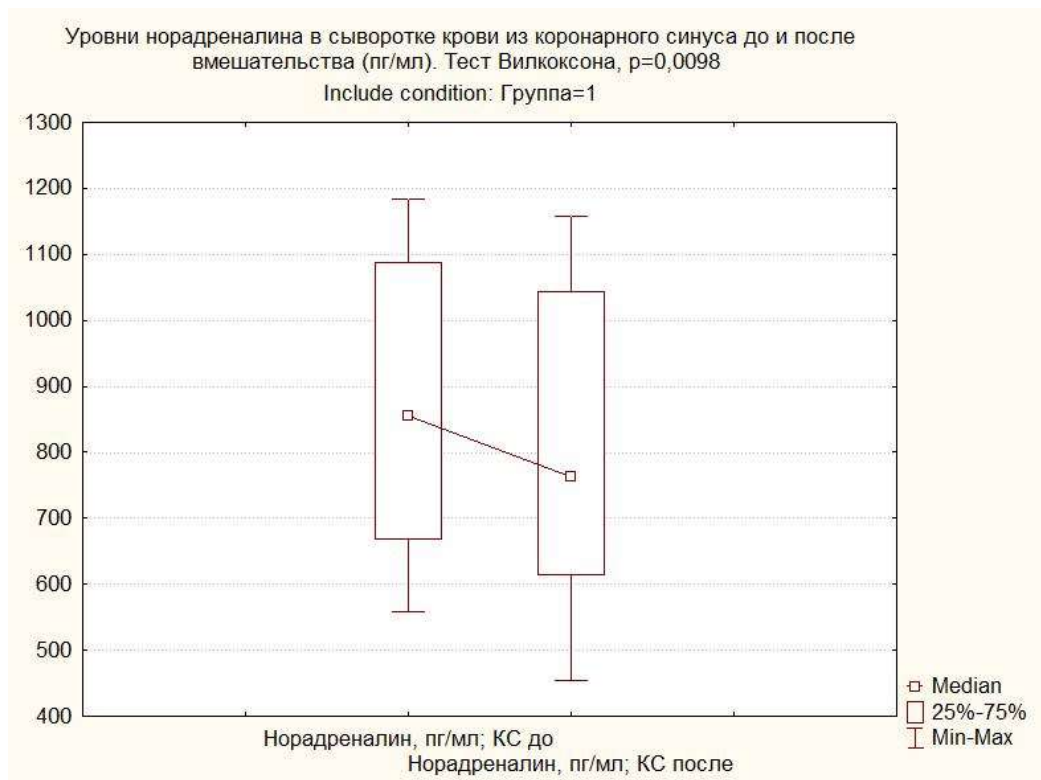


Рисунок 47 – Различия в уровнях норадреналина до и после основного этапа операции в сыворотке крови коронарного синуса (группа пациентов с РЧ-«Лабиринт»)

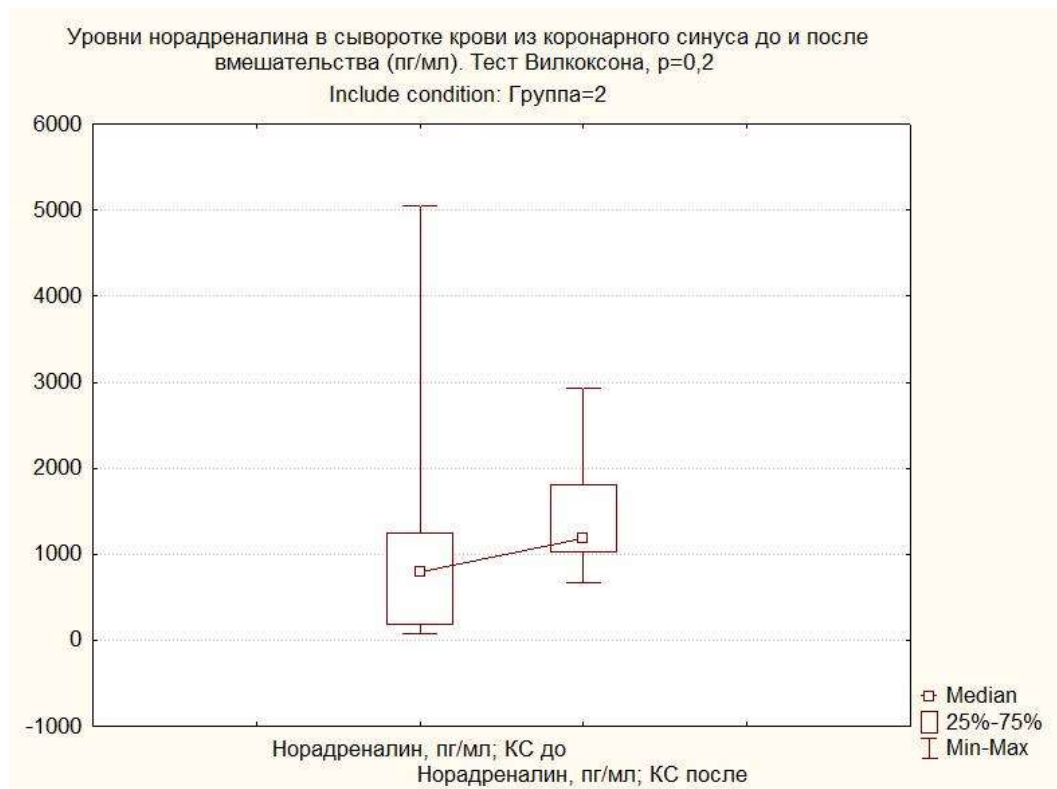


Рисунок 48 – Различия в уровнях норадреналина до и после основного этапа операции в сыворотке крови коронарного синуса (группа пациентов с СР)

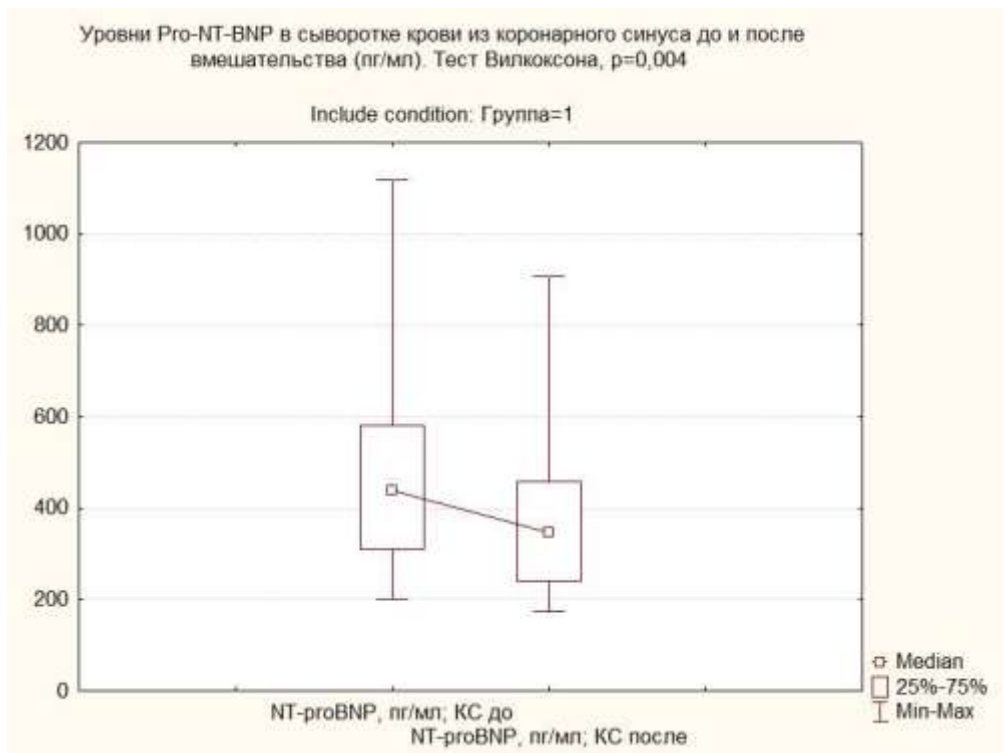


Рисунок 49 – Различия в уровнях NT-ProBNP до и после основного этапа операции в сыворотке крови коронарного синуса (группа пациентов с РЧ-«Лабиринт»)

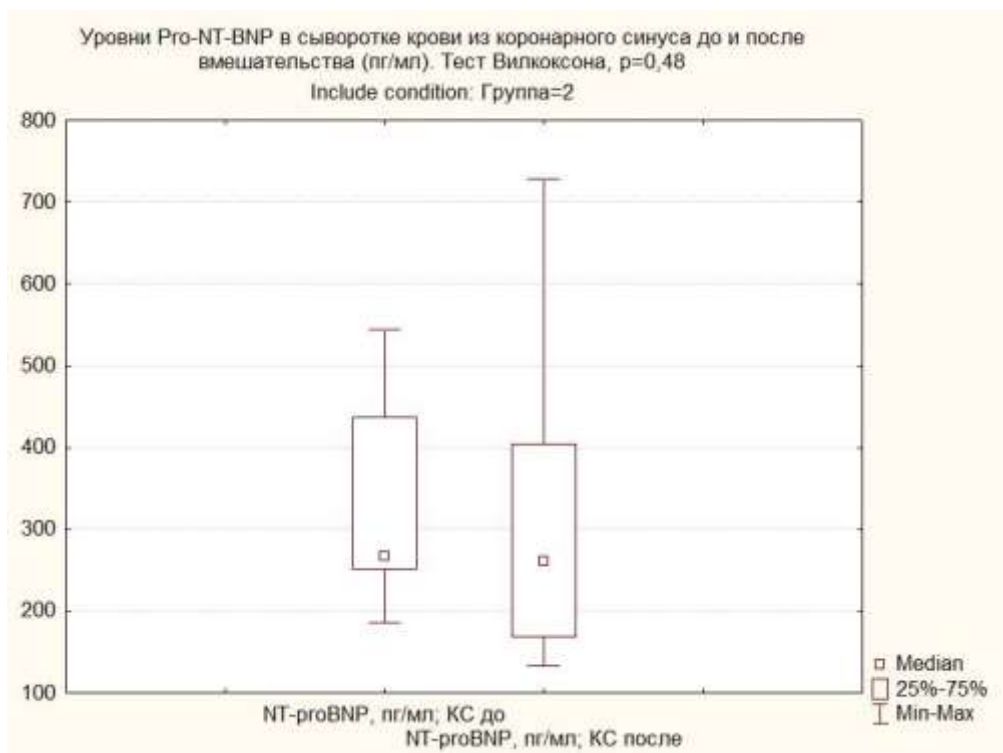


Рисунок 50 – Различия в уровнях NT-ProBNP до и после основного этапа операции в сыворотке крови коронарного синуса (группа пациентов с СР)

При корреляционном анализе с определением коэффициента корреляции r (тест Спирмена) в группе с РЧ-фрагментацией предсердий по схеме «Лабиринт» не выявлено сильных корреляционных связей между диагностически значимыми показателями. Однако выявлена высокая корреляционная связь между уровнями норадреналина в коронарном синусе до вмешательства и после него. При этом не установлено высоких корреляций между уровнями норадреналина в восходящей аорте и коронарном синусе как до, так и после вмешательства. Также не выявлено высокой корреляции между уровнями метаболитов – метанефрина и норметанефрина – в восходящей аорте и коронарном синусе до и после вмешательства (таблица 17).

Таблица 17 – Корреляция между показателями симпатической иннервации сердца в группе пациентов с РЧ-деструкцией постганглионарных нервных сплетений (основная группа)

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции Спирмена r
Норадреналин ВА после операции, пг/мл	Норадреналин КС после операции, пг/мл	0,47
Норадреналин КС до операции, пг/мл	Норадреналин КС после операции, пг/мл	0,87
Норадреналин ВА до операции, пг/мл	Норадреналин КС до операции, пг/мл	<0,6
Норадреналин КС до операции, пг/мл	Градиент уровня норадреналина ВА/КС до операции	-0,92
Норадреналин КС после операции, пг/мл	Градиент уровня норадреналина ВА/КС после операции	-0,70
Метанефрин ВА до операции, пг/мл	Метанефрин ВА после операции, пг/мл	<0,6
Метанефрин ВА после операции, пг/мл	Норметанефрин ВА после операции, пг/мл	<0,6
Метанефрин КС до операции, пг/мл	Метанефрин КС после операции, пг/мл	<0,6

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции Спирмена r
Метанефрин ВА до операции, пг/мл	Метанефрин КС до операции, пг/мл	<0,6
Метанефрин ВА до операции, пг/мл	Метанефрин КС после операции, пг/мл	<0,6
Метанефрин ВА после операции, пг/мл	Метанефрин КС после операции, пг/мл	<0,6
Метанефрин ВА до операции, пг/мл	Норметанефрин ВА до операции, пг/мл	<0,6
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	Нейрофиламенты, событий /кв.см	<0,6
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	Синаптофизин, событий /кв.см	<0,6
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	Индекс WR1	<0,6
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	Нейрофиламенты, общее количество	<0,6
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	Синаптофизин, общее количество	<0,6
Норметанефрин КС после операции, пг/мл	Индекс Н/Md2	<0,6
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	Норметанефрин КС после операции, пг/мл	<0,6
Норметанефрин ВА после операции, пг/мл	Норметанефрин КС после операции, пг/мл	<0,6
Норметанефрин ВА до операции, пг/мл	Норметанефрин ВА после операции, пг/мл	0,85
Нейрофиламенты, событий /кв.см	Синаптофизин, событий /кв.см	<0,6
Синаптофизин, событий /кв.см	Нейрофиламенты, общее количество	<0,6
Индекс WR1	Индекс WR2	0,75
Индекс Н/Me1	Индекс Н/Md1	0,90
Индекс Н/Me1	Индекс Н/Me2	0,70
Индекс Н/Me1	Индекс Н/Md2	0,72
Индекс Н/Md1	Индекс Н/Me2	0,78

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции Спирмена r
Индекс Н/Md1	Индекс Н/Md2	0,81
Индекс Н/Me2	Индекс Н/Md2	0,91
Градиент уровня метанефрина ВА/КС до операции	Градиент уровня метанефрина ВА/КС после операции	0,67
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	Норметанефрин ВА до операции, пг/мл	<0,6
NT-proBNP КС до операции, пг/мл	NT-proBNP КС после операции, пг/мл	0,86
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	NT-proBNP КС до операции, пг/мл	0,96
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	NT-proBNP КС после операции, пг/мл	0,86
NT-proBNP КС до операции, пг/мл	Метанефрин КС до операции, пг/мл	<0,6
NT-proBNP КС до операции, пг/мл	Метанефрин ВА до операции, пг/мл	<0,6
NT-proBNP КС до операции, пг/мл	Норметанефрин ВА до операции, пг/мл	<0,6
NT-proBNP ВА после операции, пг/мл	NT-proBNP КС после операции, пг/мл	0,96
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	NT-proBNP ВА после операции, пг/мл	0,88
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	Метанефрин ВА до операции, пг/мл	<0,6
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	Норметанефрин ВА до операции, пг/мл	<0,6
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	Градиент содержания норадреналина ВА/КС до операции	<0,6
Нейрофиламенты, событий /кв.см	Синаптофизин, событий /кв.см	<0,6
Нейрофиламенты, событий /кв.см	Нейрофиламенты, общее количество	<0,6
Нейрофиламенты, событий /кв.см	Синаптофизин, общее количество	<0,6

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции Спирмена r
Синаптофизин, событий /кв.см	Нейрофиламенты, общее количество	<0,6
Индекс SRS1	Индекс SRS2	<0,6
Индекс SRS1	Площадь ЛП	<0,6
Индекс Н/Ме2	Индекс Н/Мд2	<0,6
Нейрофиламенты, общее количество	Синаптофизин, общее количество	<0,6
Градиент уровня норадреналина ВА/КС до операции	Норметанефрин, разница до операции	<0,6
Градиент уровня метанефрина ВА/КС до операции	Градиент уровня норметанефрина ВА/КС до операции	<0,6

При анализе данных, полученных в контрольной группе с синусовым ритмом, удалось установить сильные корреляционные связи между уровнями норадреналина, метанефрина и норметанефрина в восходящей аорте и коронарном синусе как до, так и после проведенного вмешательства (таблица 18).

Таблица 18 – Корреляция между показателями симпатической иннервации сердца в группе пациентов с РЧ-деструкцией постганглионарных нервных сплетений (контрольная группа

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции Спирмена r
Норадреналин КС до операции, пг/мл	Норадреналин КС после операции, пг/мл	0,55
Норадреналин ВА после операции, пг/мл	Норадреналин КС после операции, пг/мл	0,73
Норадреналин ВА до операции, пг/мл	Норадреналин КС до операции, пг/мл	<0,6

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции Спирмена r
Норадреналин КС до операции, пг/мл	Градиент уровня норадреналина ВА/КС до операции	<0,6
Норадреналин КС после операции, пг/мл	Градиент уровня норадреналина ВА/КС после операции	<0,6
Метанефрин ВА до операции, пг/мл	Метанефрин ВА после операции, пг/мл	<0,6
Метанефрин ВА после операции, пг/мл	Норметанефрин ВА после операции, пг/мл	0,71
Норметанефрин ; КС до операции, пг/мл	Норметанефрин КС после операции, пг/мл	<0,6
Норметанефрин ВА после операции, пг/мл	Норметанефрин КС после операции, пг/мл	0,76
Метанефрин КС до операции, пг/мл	Метанефрин КС после операции, пг/мл	0,83
Метанефрин КС до операции, пг/мл	Метанефрин ВА до операции, пг/мл	0,95
Метанефрин КС после операции, пг/мл	Метанефрин ВА до операции, пг/мл	0,81
Метанефрин КС после операции, пг/мл	Метанефрин ВА после операции, пг/мл	0,90
Метанефрин ВА до операции, пг/мл	Норметанефрин ВА до операции, пг/мл	0,88
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	Нейрофиламенты, событий /кв.см	-0,78
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	Синаптофизин, событий /кв.см	-0,86
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	WR1	0,76
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	Нейрофиламенты, общее количество	-0,79
Норметанефрин КС до операции, пг/мл	Синаптофизин, общее количество	-0,86
Норметанефрин КС после операции, пг/мл	H/Md2	-0,78

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции Спирмена r
Норметанефрин КС после операции, пг/мл	Градиент уровня норметанефрина ВА/КС до операции	0,79
Норметанефрин ВА после операции, пг/мл	Градиент уровня норадреналина ВА/КС после операции	0,74
Норметанефрин ВА до операции, пг/мл	Норметанефрин ВА после операции, пг/мл	<0,6
Норадреналин КС после операции, пг/мл	Н/Ме1	0,83
NT-proBNP КС до операции, пг/мл	NT-proBNP КС после операции, пг/мл	0,74
NT-proBNP КС до операции, пг/мл	NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	0,93
NT-proBNP КС до операции, пг/мл	Метанефрин КС до операции, пг/мл	-0,81
NT-proBNP КС до операции, пг/мл	Метанефрин ВА до операции, пг/мл	-0,81
NT-proBNP КС до операции, пг/мл	Норметанефрин ВА до операции, пг/мл	-0,90
NT-proBNP КС после операции, пг/мл	NT-proBNP ВА после операции, пг/мл	0,86
NT-proBNP КС после операции, пг/мл	NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	0,90
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	NT-proBNP ВА после операции, пг/мл	0,76
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	Метанефрин ВА до операции, пг/мл	-0,76
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	Норметанефрин ВА до операции, пг/мл	-0,90
NT-proBNP ВА до операции, пг/мл	Норадреналин, разница до операции	-0,81
Нейрофиламенты, событий /кв.см	Синаптофизин, событий /кв.см	0,92
Нейрофиламенты, событий /кв.см	Нейрофиламенты, общее количество	0,94

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции Спирмена r
Нейрофиламенты, событий /кв.см	Синаптофизин, общее количество	0,92
Синаптофизин, событий /кв.см	Нейрофиламенты, общее количество	0,84
SRS1	SRS2	0,87
SRS1	Площадь ЛП	0,71
H/Me2	H/Md2	0,71
Нейрофиламенты, общее количество	Синаптофизин, общее количество	0,84
Градиент уровня норадреналина ВА/КС до операции	Градиент уровня норметанефрина ВА/КС до операции	0,74
Градиент уровня метанефрина ВА/КС до операции	Градиент уровня норметанефрина ВА/КС до операции	0,71

Это может свидетельствовать, что локальный симпатический тонус сердца слабо коррелирует с общим симпатическим тонусом организма у пациентов с длительно персистирующей ФП. Установленное отсутствие статистически значимой разницы между показателями сцинтиграфии с РФП ^{123}I -МИБГ у пациентов основной и контрольной групп до операции и появление статистически значимой разницы после операции между основными показателями, такими как индекс «сердце/средостение» и дефект накопления РФП в раннюю и отсроченную фазы исследования, наряду с динамикой гуморальных показателей позволяют говорить о выполненной денервации сердца.

На данном этапе исследования у всех пациентов обеих групп проводилось взятие биоптатов правого предсердия для определения количества нервных окончаний в них и гистохимического анализа с целью количественного выявления синаптофизина (событий на 1 см^2 предсердий). Кроме того, было

рассчитано общее количество нейрофиламентов и синаптофизина на всю площадь поверхности предсердий.

Площадь поверхности предсердий вычислялась по формуле

$$S_{\text{предс}} = P1 \cdot P2 \cdot 2 + P2 \cdot P3 \cdot 2 + P1 \cdot P3 \cdot 2,$$

где P1, P2 и P3 – размеры предсердий, см. Далее из этих показателей вычитались площади митрального и трикуспидального клапанов, рассчитываемые планиметрически по размерам фиброзных колец.

Затем площадь поверхности предсердий умножалась на количество событий нейрофиламентов или синаптофизина в 1 см² ткани.

Материал предсердий фиксировали в 10% формалине (Биовитрум, Россия), приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере с pH=5,5 в течение 48 ч. После дополнительной вырезки целевых зон аблации выполняли гистологическую проводку биоматериала по общепринятой методике с помощью тканевого процессора STP120 (ThermoScientific, США). Полученные фрагменты заливали парафином Гистомикс (Биовитрум, Россия) и микротомировали с помощью полуавтоматического микротомы Microm HM340E (Carl Zeiss, Германия). Гистологические срезы толщиной 4 мкм монтировали на позитивно заряженные предметные стекла SuperFrost+ (Menzel, Германия) и подсушивали в течение ночи в термостате при 40 °С.

Окрашивание гематоксилином-эозином при помощи системы автоматической гистологической окраски HMS70 (ThermoScientific, США).

Иммуногистохимическую реакцию выполняли с применением автоматического иммуногистостейнера Ventana Benchmarck XT, кроме того использовали систему детекции UltraView Universal DAB Detection kit, моноклональные кроличьи антитела к синаптофизину (клон SP11) и моноклональные мышинные антитела к нейрофиламенту (клон 2F11), все производства Roche Diagnostic, США. Реагенты готовили согласно рекомендациям производителя. Согласно им же проводили и процесс иммуногистохимической окраски. После этого стекла обезжиривали слабым раствором мягкого поверхностно активного вещества, дегидратировали с

помощью батареи водных растворов этилового спирта в восходящей концентрации от 50 до 100%, потом в растворе спирт – ацетон 1:1 и чистом ацетоне. Наконец, предметные стекла подсушивали и заключали в монтирующую среду BioMount (BioOptica, Италия).

Микроскопический анализ выполняли с помощью микроскопа AxioSkop 40FL с цветной фотокамерой MRc и программным обеспечением AxioVision v.4.7 (все Carl Zeiss, Германия).

За выполнение вышеописанного исследования автор выражает сердечную благодарность Д.С. Сергеевичеву (НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина).

Несмотря на то что медиана площади ЛП статистически значимо различалась в основной и контрольной группах ($228,2 \text{ см}^2$ и $154,9 \text{ см}^2$, $p=0,0003$), изучение морфологии биоптатов правого предсердия позволило выявить, что ни общее количество нейрофиламентов, ни количество синаптофизина, ни количество событий в единице площади предсердий в обеих группах статистически значимо не различались. Тем не менее в основной группе не было выявлено высоких корреляционных связей между показателями нейрофиламентов и синаптофизина, а также между данными показателями и гуморальными факторами. В то же время в контрольной группе были обнаружены высокие корреляционные связи как между нейрофиламентами и синаптофизинном, так и между этими показателями и исходным уровнем норметанефрина в пробах крови из коронарного синуса (см. таблицу 16). Это, очевидно, подтверждает тот факт, что длительно персистирующая ФП приводит к нарушению соотношения тонусов симпатической и парасимпатической нервной системы в самом сердце.

4.4. Модель выполненной денервации сердца на основе дискриминантного анализа

Для построения модели качества радиочастотной денервации сердца на основании гуморальных факторов применялся дискриминантный анализ. После пошагового добавления и анализа факторов было выявлено, что критерий

лямбда Вилкса составляет $p=0,0037$, что говорит об адекватности создаваемой нами модели (таблица 19).

Таблица 19 – Оценка адекватности модели качества РЧ-денервации на основании определения критерия лямбда Вилкса

Показатель	Wilks' Lambda: 0,56315 approx. F (3,23)=5,9471, $p < 0,0037$					
	Лямбда Вилкса	Partial Lambda	F-remove (1,23)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Градиент (Ао/КС) уровня норадреналина после операции (пг/мл)	0,89	0,64	13,2	0,001	0,99	0,01
Градиент (Ао/КС) уровня норметанефрина после операции (пг/мл)	0,59	0,94	1,41	0,24	0,99	0,006
Градиент (Ао/КС) уровня метанефрина после операции (пг/мл)	0,59	0,94	1,34	0,25	0,99	0,005

Как видно из таблицы, значимым фактором является разница в уровнях норадреналина после основного этапа операции. Данный показатель рассчитывался отдельно для каждого пациента следующим образом:

$$\Delta \text{НА} = \text{НА}_{\text{ва}} - \text{НА}_{\text{кс}},$$

где НА – норадреналин; ва – восходящая аорта; кс – коронарный синус.

На основании линейных классификационных функций (ЛКФ) осуществлялось распределение по группам. Общее количество правильных отношений к той или иной группе составило 89%, что говорит о высокой чувствительности и специфичности полученной модели (таблица 20).

На основании коэффициентов для канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ) составлено следующее уравнение:

$$\text{КЛДФ} = 0,77 + 0,003 \times \Delta \text{НА}_{\text{после}}.$$

Подставив в дискриминантное уравнение средние значения предикторов в группе пациентов с деструкцией постганглионарных нервных сплетений (контрольная группа), получили значения функции – центроиды (рисунок 51).

Таблица 20 – Классификационная матрица

Группа	Процент корректных распределений	G_1:1 p=0,70370	G_2:2 p=0,29630
G_1:1	94,7	50	3
G_2:2	75,0	3	12
Всего	88,9	53	15

Так, для группы пациентов с деструкцией постганглионарных нервных сплетений центроидом явился показатель 0,55, а для группы без деструкции – минус 1,36. Границей разделения будет $\Delta\text{НА} = -0,405$ пг/мл. Таким образом, качество денервации сердца можно рассчитать по уравнению КЛДФ и соотношению полученных данных с центроидами для каждой группы и границей разделения групп (см. рисунок 51).

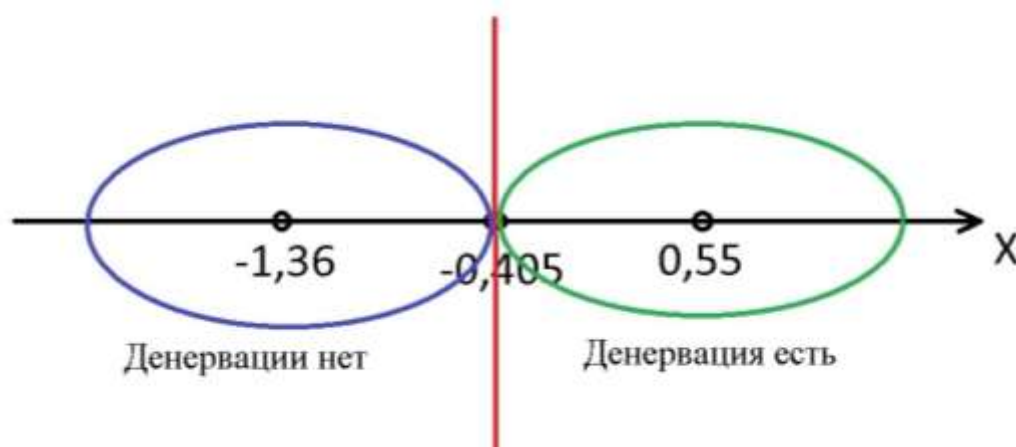


Рисунок 51 – Модель качества выполнения РЧ-денервации сердца на основании дискриминантного анализа

4.5. Соотношение нейрогуморальных и электрофизиологических показателей сердца

При корреляционном анализе полученных уровней нейромедиаторов с данными электрофизиологического исследования выявлено, что норадреналин в

пробах из коронарного синуса даёт высокую степень обратной корреляции с электрофизиологическими показателями синусового узла.

Корреляционный анализ проводился с использованием теста Спирмена, за высокую степень корреляции, как и в предыдущих анализах, принимали показатель $r > |0,8|$ (рисунки 52, 53).



Рисунок 52 – Корреляция ВВФСУ с уровнем норадреналина в пробах крови из коронарного синуса ($r = -0,95$)

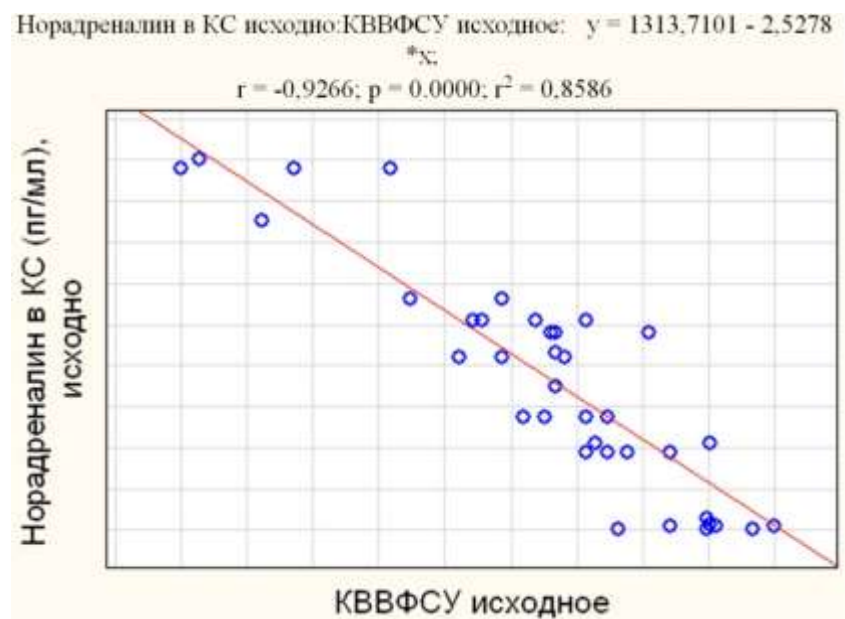


Рисунок 53 – Корреляция КВВФСУ с уровнем норадреналина в пробах крови из коронарного синуса ($r = -0,92$)

Таким образом, можно сделать вывод, что функция синусового узла зависит от симпатической иннервации сердца. Чем ниже уровень катехоламинов в постганглионарных сплетениях сердца, тем сильнее страдает функция синусового узла. Следовательно, можно предположить, что существуют пороговые значения катехоламинов, определение которых позволит диагностировать наличие у пациента дисфункции синусового узла, не прибегая к проведению ЭФИ. Это может стать ключевым фактором в диагностике нарушений работы проводящей системы сердца, особенно у пациентов с длительно персистирующей ФП, имеющих противопоказания к электроимпульсной терапии или проведению ЭФИ.

4.6. Нейрогуморальные предикторы сохранённой функции синусового узла

Повышение качества радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» за счёт восстановления синусового ритма достаточной частоты (4 по шкале Santa Cruz [187]), а также предотвращение пароксизмов наджелудочковых тахикардий и дисфункции синусового узла в раннем послеоперационном периоде является актуальной проблемой современной хирургической аритмологии. Наджелудочковые аритмии в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшают показатели гемодинамики пациентов, что приводит к пролонгированию нахождения этих пациентов в палате интенсивной терапии, повышает риск тромбоэмболических осложнений. При этом не менее опасной является дисфункция синусового узла, которая может привести к асистолии и требует проведения временной ЭКС в течение длительного периода, чаще всего заканчивающейся имплантацией постоянного искусственного водителя ритма. Таким образом, предотвращение развития жизнеугрожающих аритмий путем выбора грамотной стратегии и тактики в отношении ФП является одной из ведущих задач.

Известны способы изучения вегетативной иннервации сердца, однако ни один из них не является количественным, например оценка состояния

вегетативной иннервации сердца путем определения вариабельности сердечного ритма и лабораторного измерения концентрации адреналина и норадреналина в плазме крови [93;119].

Оценка функции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей ФП крайне затруднительна и может не дать окончательного ответа на вопрос, имеется ли у пациента с длительно персистирующей ФП дисфункция синусового узла или нет.

Нами разработан алгоритм отбора пациентов на хирургическое лечение длительно персистирующей ФП, базирующийся на электрофизиологическом изучении функции синусового узла. В его основу легло определение у пациентов с длительно персистирующей ФП времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и скорректированного времени восстановления функции синусового узла (КВВФСУ). Алгоритм заключается в следующем. Пациентам после чреспищеводного ультразвукового исследования сердца и исключения внутрипредсердного тромбоза на операционном столе восстанавливается синусовый ритм электроимпульсной терапией. После этого выполняется эпикардальное электрофизиологическое исследование с использованием мобильного электрофизиологического комплекса «Элкарт-М» (НПО «Электропульс»), во время которого оцениваются ВВФСУ и КВВФСУ. При сохранённой функции синусового узла (время восстановления функции синусового узла менее 1500 мс, скорректированное время восстановления функции синусового узла менее 900 мс) таким пациентам проводится хирургическое лечение ФП (радиочастотная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт III»). В случае диагностирования дисфункции синусового узла (ВВФСУ более 1500 мс, КВВФСУ более 900 мс) хирургическая коррекция ФП не проводится.

Данный способ изучения функции синусового узла и основанный на его принципе алгоритм отбора пациентов на хирургическое лечение ФП хорошо себя зарекомендовали, так как позволили статистически значительно снизить количество имплантированных искусственных водителей ритма в

послеоперационном периоде, однако они имеют существенные ограничения для применения у пациентов с внутрисердечными тромбозами. Эта категория пациентов имеет противопоказание к восстановлению ритма, что не позволяет провести электрофизиологическое исследование функции СУ.

В связи с этим актуально выявление предикторов сохранённой функции синусового узла, которые можно оценить, невзирая на вышеописанные ограничения.

Нами была выдвинута гипотеза о возможных нейрогуморальных факторах, способных по принципу как прямого воздействия на клетки проводящей системы сердца, так и отрицательной обратной связи оказывать влияние на функцию синусового узла. Объектами изучения стали адреналин, норадреналин и их метаболиты, содержащиеся в плазме крови восходящей аорты и коронарного синуса. Для снижения воздействия сторонних факторов пациентам за 7 дней до операции отменяли по возможности все препараты, которые могли оказать влияние на симпатический тонус сердца. Также во время вмешательства до забора всех необходимых проб крови на гормоны и их метаболиты полностью исключалось введение каких-либо симпатомиметических препаратов и ганглиоблокаторов. Интраоперационно после подключения ИК устанавливались катетеры в восходящую аорту и коронарный синус, из которых брались пробы крови (см. рисунок 29).

Пошагово данный способ осуществляется следующим образом. Пациента берут в операционную. Дают вводный наркоз, интубируют, канюлируют центральные вены и лучевую артерию слева. В условиях нейрорептанальгезии операционное поле обрабатывают раствором антисептика, отграничивают стерильным бельём. Разрезают кожу, подкожную клетчатку, выполняют срединную стернотомию, продольную Т-образную перикардиотомию. Выполняют чреспищеводную ЭхоКС, при отсутствии внутрисердечного тромбоза таким пациентам после гепаринизации восстанавливают синусовый ритм электроимпульсной терапией. После этого выполняют эпикардальное ЭФИ сердца для определения функции синусового узла. При сохраненной

функции синусового узла пациент попадает в группу для хирургического лечения ФП, при дисфункции синусового узла хирургическое лечение ФП не выполняется. Далее подключают аппарат ИК по схеме «полые вены – аорта». В восходящую аорту устанавливают канюлю для взятия проб крови. После начала ИК пережимают турникетами полые вены и выполняют правую атриотомию. Устанавливают катетер в устье коронарного синуса. Берут пробы крови из восходящей аорты (5 мл) и устья коронарного синуса (5 мл), определяют в них уровни адреналина, норадреналина, метанефрина и норметанефрина.

Далее пережимают восходящую аорту и выполняют кардиоплегию. Затем выполняют радиочастотную фрагментацию предсердий по линиям, совпадающим со схемой «Лабиринт-III», и деструкцию зон локализации параганглионарных нервных сплетений (у пациентов с сохранённой функцией СУ). У пациентов с выявленной ДСУ хирургическое лечение ФП не выполняется.

Следующим шагом выполняют основной этап планируемой операции, затем ушивают атриотомические разрезы, восстанавливают сердечную деятельность.

Дренируют полость перикарда и переднее средостение, осуществляют гемостаз, металлоостеосинтез грудины проволочными лигатурами. Послойно ушивают рану, обрабатывают раствором антисептика, накладывают асептическую повязку.

По результатам анализа наиболее чувствительным показателем в оценке функции синусового узла является содержание норадреналина в коронарном синусе, а также метанефрина и норметанефрина в восходящей аорте до вмешательства.

Для количественного определения норадреналина в плазме крови использовался набор Noradrenalin ELISA (фирма IBL, Гамбург, Германия). Данный набор основан на твердофазном иммуноферментном анализе с использованием сэндвич-метода. Антиген иммобилизован на поверхности лунок

планшета (твёрдой фазе). Экстрагированные калибраторы, контроли и исследуемые образцы, а также иммобилизованный на твёрдой фазе аналит конкурируют за ограниченное число центров связывания специфичных антител. Когда система достигает равновесия, несвязавшийся антиген и несвязавшиеся комплексы антиген – антитело удаляют промывкой. Связавшиеся антитела выявляют конъюгатом антикроличьих IgG с пероксидазой. В качестве субстрата используется ТМБ. Интенсивность реакции измеряют при длине волны 450 нм. Количественное содержание аналита в образцах вычисляется по стандартной кривой, построенной по калибраторам с известной концентрацией.

Для количественного определения свободного метанефрина и норметанефрина в плазме крови использовался набор MetCombi ELISA (фирма IBL, Гамбург, Германия). Метод определения основан на принципе конкурентного иммуноферментного анализа, при котором биотинилированные и несвязанные с биотином антигены конкурируют за ограниченное количество сайтов связывания антител. Количество биотинилированных антигенов, связавшихся с антителами, обратно пропорционально аналитической концентрации антигенов в образцах. Когда система приходит в равновесие, несвязавшиеся биотинилированные антигены удаляют промыванием, а количество антител, связавшихся с биотинилированными антигенами, определяют с помощью конъюгата стрептавидин-пероксидаза. В качестве субстрата используют ТМБ. Количественное содержание в исследуемых образцах оценивают, сравнивая ферментативную активность образца с калибровочной кривой, построенной с помощью поставляемых в наборе стандартов.

Техническим результатом предлагаемого способа является возможность выявлять предикторы сохранённой функции синусового узла и некорректируемой ФП, что позволяет существенно снизить риск возникновения гемодинамически значимых осложнений у кардиохирургических больных после вмешательства.

К сожалению, данный анализ не позволил установить точную корреляцию между уровнем гормонов и их метаболитов и развитием ДСУ, так как у

пациентов с исходной дисфункцией синусового узла, включенных в исследование, после проведения электроимпульсной терапии полностью отсутствовала активность предсердий. Поэтому для определения диагностических критериев исходной дисфункции синусового узла нами была создана модель на основании ROC-анализа, конечной точкой которого являлось эффективное лечение длительно персистирующей ФП (градация 4 по шкале Santa Cruz [187]). При построении ROC-кривых было выявлено, что предикторами сохранённой функции синусового узла являются уровни норадреналина в коронарном синусе, а также метанефрина и норметанефрина в восходящей аорте (рисунок 54).

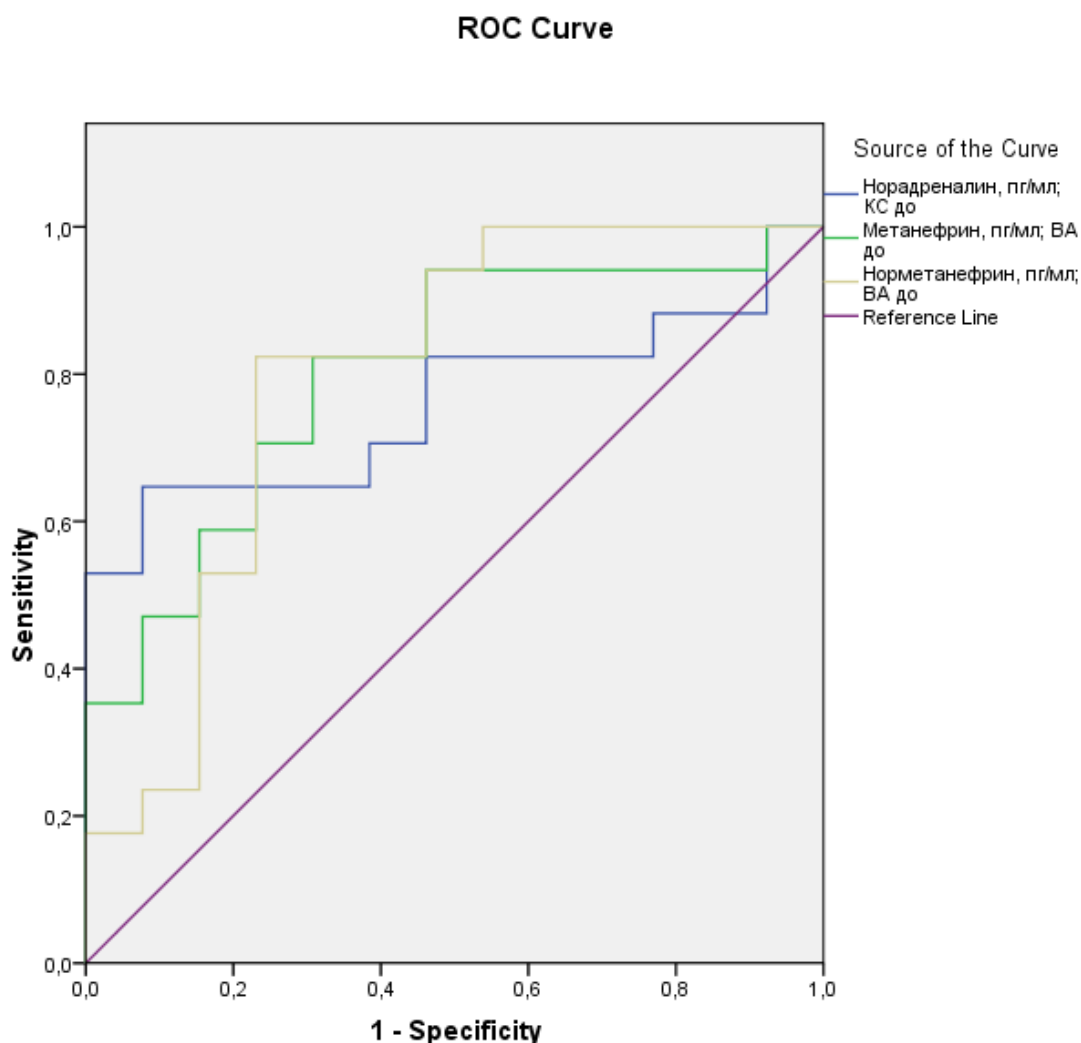


Рисунок 54 – ROC-анализ для уровней норадреналина в коронарном синусе и метанефрина и норметанефрина в восходящей аорте до основного этапа операции

Точки пересечения чувствительности и специфичности были определены как пороговые значения уровней катехоламинов. Так, пороговыми значениями явились: для норадреналина в коронарном синусе – более 819,9 пг/мл; метанефрина в восходящей аорте – более 18,83 пг/мл; норметанефрина в восходящей аорте – более 15,27 пг/мл. При этом ROC-анализ показал площадь под кривой для норадреналина 0,8, для метанефрина 0,8, для норметанефрина 0,82, что говорит о хорошем качестве модели.

Клинический пример

Пациент Б., 42 года. Диагноз основной. Ревматическая болезнь сердца. Сложный митральный порок. Длительно персистирующая ФП. Лёгочная гипертензия II ст. Н ПА, ФК III по NYHA.

Сопутствующие заболевания. Мочекаменная болезнь. Камень правой почки. Состояние после пластики нижней челюсти по поводу остеомы (?) (2000 г.).

При поступлении предъявлял жалобы на одышку при подъёме выше 2–3 этажей, неритмичное сердцебиение.

В связи с наличием у пациента основного заболевания ему 12.12.2012 г. было выполнено хирургическое лечение в условиях НИИ кардиологии Томского НИМЦ: протезирование МК двустворчатым механическим протезом «Мединж-2-МДМ-29» № 58599, ушивание ушка ЛП, радиочастотная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» в условиях ИК и антеретроградной холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол».

За 7 дней до операции пациенту были отменены все препараты, влияющие на симпатический тонус. До основного этапа операции пациенту выполнено чреспищеводное УЗИ сердца, данных за внутрисердечный тромбоз не выявлено, выполнена электроимпульсная терапия, восстановлен синусовый ритм. По результатам ЭФИ функция синусового узла сохранена (ВВФСУ – 743 мс, КВВФСУ – 94 мс, точка Венкебаха – 180). Пациенту установлены катетеры в восходящую аорту и коронарный синус, взяты пробы крови. Уровень норадреналина в коронарном синусе составил 1087 пг/мл, метанефрина в

восходящей аорте – 139,87 пг/мл, норметанефрина в восходящей аорте – 59,43 пг/мл. Данные расценены как сохраненная функция синусового узла, и пациенту выполнена радиочастотная процедура «Лабиринт» по пенетрирующей методике. После основного этапа операции и отключения пациента от аппарата ИК проведено повторное ЭФИ, функция синусового узла сохранена (ВВФСУ – 728 мс, КВВФСУ – 85 мс, точка Венкебаха – 130).

Послеоперационный период протекал без осложнений, у пациента сохранялся устойчивый синусовый ритм с частотой 65 в минуту. При повторном обследовании через 12 мес после операции синусовый ритм с частотой 64 в минуту.

Таким образом, используя представленную модель, можно диагностировать ДСУ у пациентов с длительно персистирующей ФП на основании лабораторных исследований, не прибегая к ЭФИ. Более того, данная методика позволяет определять функцию синусового узла у пациентов, имеющих противопоказания к электроимпульсной терапии, в частности внутрисердечный тромбоз. Результатом проведенного исследования будет возможность выбора тактики хирургического лечения, обеспечивающей восстановление синусового ритма у пациентов с длительно персистирующей ФП.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что до операции различий в симпатическом тоне сердца в обеих группах не оказалось. Деструкция параганглионарных нервных сплетений с использованием пенетрирующей методики статистически значимо снижает симпатический тонус сердца. В послеоперационном периоде у пациентов, которым была выполнена деструкция параганглионарных нервных сплетений, отмечается статистически значимое увеличение скорости вымывания метайодбензилгуанидина, снижение индекса «сердце – средостение» на ранних и отсроченных сцинтиграммах, а также увеличение дефекта накопления метайодбензилгуанидина, что позволяет использовать данный метод для оценки качества симпатической денервации сердца после вмешательства. Применяемая для деструкции параганглионарных

нервных сплетений пенетрирующая методика радиочастотного воздействия является эффективной и может широко использоваться для таких вмешательств.

Статистически значимое снижение уровня NT-ProBNP после вмешательств на предсердиях говорит о том, что предлагаемая методика улучшает класс СН у пациентов с длительно персистирующей ФП. Эти данные подтверждаются тестом с 6-минутной ходьбой.

Определение нейрогуморальных факторов, таких как метанефрин, норметанефрин и норадреналин, в крови из восходящей аорты и коронарного синуса способно дать ответ на вопрос о наличии или отсутствии у пациента дисфункции синусового узла. Эти сведения могут оказаться решающими в выборе тактики хирургического лечения пациентов в тех случаях, когда имеются противопоказания для проведения ЭФИ или нет технической возможности такого исследования.

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК РАДИОЧАСТОТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МИОКАРД ПРЕДСЕРДИЙ

5.1. Монополярное радиочастотное воздействие на миокард предсердий по схеме «Лабиринт III»

Основным методом радиочастотного воздействия на миокард в течение долгого времени была монополярная методика. Суть ее заключалась в нанесении радиочастотных аппликаций активным электродом, при этом пассивный электрод большой площади располагался под телом пациента. В нашей клинике данная методика используется с 1997 года. В результате опытным путём были установлены оптимальные параметры воздействия: мощность 30–50 Вт, диаметр рабочего электрода 8 мм, время аппликации на одну точку 7 с. Воздействие производилось как с эпикардальной поверхности предсердий, так и с эндокардальной. Основным принципом радиочастотного воздействия было точное совпадение линий, нанесенных со стороны эндокарда, с теми, которые были нанесены эпикардально. Вторым важным фактором проведения процедуры являлась непрерывность линий воздействия, то есть каждая последующая аппликация перекрывала предыдущую.

Радиочастотное воздействие выполнялось строго по линиям, предложенным J. Cox в операции «Лабиринт III» [272]. Данная схема нанесения радиочастотного воздействия была выбрана не случайно, по данным автора, именно она позволила добиться высокой эффективности хирургического лечения ФП и сохранить транспортную функцию обоих предсердий.

5.2. Хирургическая техника радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт»

Учитывая необходимость расширенной экспозиции предсердий для выполнения процедуры «Лабиринт», вмешательство выполнялось только пациентам, ранее не подвергавшимся операции на сердце и перикарде, то есть без слипчивого перикардита. Использовались две методики радиочастотного воздействия: классическая монополярная методика (n=100), когда воздействие проводилось активным шаровым электродом диаметром 8 мм, и модифицированная монополярная (пенетрирующая) методика (n=192), особенностью которой является применение активного шарового электрода диаметром 6 мм с иглой длиной 6–8 мм на конце. Пассивный электрод во всех случаях располагался под лопатками пациента. Вмешательство выполнялось в два этапа. Предсердный эпикардальный этап проводился в условиях параллельного ИК до вскрытия полостей сердца. РЧ-деструкцию начинали от основания верхней полой вены по боковой стенке ПП вдоль межпредсердного валика до правой предсердно-желудочковой борозды в районе устья нижней полой вены (НПВ) с круговой изоляцией последней. От границы нижней и средней трети этой линии проводили полосу деструкции до правой АВ борозды с таким расчетом, чтобы изолировать место стояния канюли НПВ от остальной поверхности предсердий. Затем линию продолжали от ушка ПП кнаружи и книзу, не доходя 1 см до предыдущей линии. С противоположной стороны РЧ-деструкцию вели от ушка до верхнего края МПП с переходом на верхнюю стенку («крышу») ЛП (см. рисунок 28). Далее воздействие выполняли от «крыши» ЛП к основанию его ушка и к устью левой верхней легочной вены, вокруг нее к устью левой нижней ЛВ, затем, также огибая ее до устья правой нижней ЛВ, обогнув ее, воздействие проводили вдоль задней межпредсердной борозды до устья правой верхней ЛВ, обогнув которое выводили линию деструкции вновь на «крышу» ЛП до соединения с уже выполненной линией

деструкции, выполняя также изоляцию устья верхней поллой вены (см. рисунок 28).

Второй этап – внутрисердечный, выполнялся после окончания основного этапа операции, но до ушивания предсердий. Он заключался в дополнительной обработке устьев ЛВ со стороны эндокарда (см. рисунок 28), а также в РЧ-воздействии на МПП вдоль заднего межпредсердного валика книзу – к основанию овальной ямки до уровня сухожилия Тодаро и устья КС и далее от нижнего края устья КС до ФК ТК и от него к устью нижней поллой вены (см. рисунок 28). Воздействие на межпредсердную перегородку проводилось после ушивания ЛП, дезаэрации левых полостей сердца и снятия зажима с аорты.

Таким образом, «сухое» сердце (ишемизированное) является необходимым условием лишь для эндокардиальной фрагментации ЛП. Все остальные манипуляции выполняются на фоне адекватного коронарного кровотока.

По мере накопления опыта и клинического материала мы пришли к выводу, что полностью «сухое» сердце в момент выполнения эндокардиального левопредсердного этапа процедуры негативно влияет на состояние миокарда, вызывая его избыточный нагрев и расширение зоны повреждения. Эти отрицательные эффекты выражались прежде всего в нарушении функционирования элементов проводящей системы сердца – ухудшении параметров автоматизма и проводимости.

Наличие указанных осложнений заставило нас пересмотреть технологию проведения РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт». Первым существенным шагом усовершенствования процедуры стало определение оптимального времени воздействия на точку, в течение которого достигается гарантированная трансмуральность повреждения. После ряда экспериментов, проведенных *in vitro* на перфузируемом изолированном сердце, мы выяснили, что таким оптимальным временем является 7–10 с. Схема эксперимента была следующей: изолированное трупное сердце без видимых внешних механических и рубцовых повреждений перфузировалось раствором Рингера с температурой 36,6 °С. После этого на разных участках миокарда желудочков линейно

наносились радиочастотные аппликации монополярным шаровым электродом диаметром 8 мм с временем воздействия от 3 до 9 с, с шагом 2 с. Пассивный электрод во время эксперимента располагался непосредственно под сердцем. После этого миокард резался вдоль точек воздействия с таким расчетом, чтобы линия разреза проходила через центры точек. Глубина радиочастотного повреждения оценивалась визуально, после чего область каждой точки иссекалась, фиксировалась и оценивалась макроскопически. Всего проведено 25 серий эксперимента, благодаря которым было показано, что при времени воздействия в среднем 8 с на точку достигается глубина повреждения с медианой 6,8 мм. Данная глубина была расценена как достаточная для трансмурального повреждения миокарда предсердий, потому что средняя толщина миокарда предсердий около 5 мм (1,5–2 мм в центральной части, 4–6 мм в местах впадения легочных вен и в основании ушка ЛП) [14].

Вторым важным этапом совершенствования процедуры «Лабиринт» стало замещение ряда линий радиочастотного повреждения хирургическими разрезами непосредственно в участках миокарда предсердий, граничащих с элементами проводящей системы сердца. Так, хирургическими разрезами были заменены линии воздействия на правом предсердии, вблизи СУ и АВ-соединения.

Следующим шагом модификации процедуры являлось проведение левопредсердного эндокардиального этапа в момент перфузии сердца охлаждённым кардиopleгическим раствором. Для этого после антеградной индукции кардиopleгическим раствором его продолжали вводить ретроградно через устье коронарного синуса непрерывно на протяжении всего левопредсердного эндокардиального этапа процедуры. Миокард желудочков дополнительно охлаждался снаружи при помощи ледяной кашицы. До окончания введения кардиopleгического раствора ретроградно выполнялась атриосептотомия и проводилось радиочастотное воздействие в левом предсердии эндокардиально по линиям, совпадающим с линиями, нанесенными эпикардиально.

Модификация монополярной радиочастотной процедуры «Лабиринт» позволила добиться снижения количества осложнений, связанных с термическим и волновым воздействием на миокард предсердий, однако эффективность лечения длительно персистирующей ФП сохранялась на уровне 78%, что заставило искать новые пути ее повышения.

Экспериментальным путём, описанным в предыдущих главах, было доказано, что охлаждение миокарда предсердий снижает его сопротивление, приводя к меньшему резистивному нагреву, и, как следствие, ухудшает параметры локального повреждения, не обеспечивая его трансмуральность. Таким образом, для повышения эффективности необходимо либо увеличение времени воздействия на точку, что значительно удлиняло время проведения процедуры, либо увеличение диаметра рабочей поверхности электрода, что приводило к расширению площади повреждения миокарда предсердий и снижению их функции. Кроме того, макро- и микроскопическое изучение миокарда и эпикарда на линиях нанесения радиочастотного воздействия показало достаточно большую вариабельность расположения жировой ткани, являющейся изолятором для радиочастотной энергии при воздействии классическим монополярным электродом, поэтому остро встал вопрос о поиске новых принципов РЧ-воздействия.

В связи с этим на основании экспериментальных исследований была предложена и внедрена пенетрирующая монополярная методика радиочастотного воздействия на миокард. Суть ее и технология выполнения описаны в предыдущих главах. Использование данной методики позволило повысить эффективность процедуры «Лабиринт» в среднем на 10%, однако количество имплантированных искусственных водителей ритма по поводу дисфункции синусового узла по-прежнему оставалось высоким – 7%.

На основании этого была выдвинута гипотеза, что у части пациентов наряду с длительно персистирующей ФП существует исходная дисфункция синусового узла. Поэтому интраоперационная профилактика повреждения элементов проводящей системы сердца у таких пациентов не улучшает

показатели эффективности хирургического лечения. Таким образом, выявление пациентов с исходной ДСУ и выбор в отношении них другой тактики лечения может повысить эффективность радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт».

5.3. Технология изучения функции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий

При формировании задачи по изучению функции синусового узла у больных с длительно персистирующей ФП мы столкнулись с тем, что на эту тему отсутствуют литературные источники. Также в литературе нет рекомендаций по профилактике дисфункции синусового узла во время хирургического лечения ФП в условиях ИК. Для поиска информации использовались интернет-поисковики Google и Яндекс. Запросы формулировались по ключевым словам prophylaxis, sinus node dysfunction, cardiac surgery, long-stand persistent atrial fibrillation. В итоге было найдено около 1300000 ссылок на литературные источники, однако все они либо касались изолированной дисфункции синусового узла, либо описывали только вероятные факторы риска развития дисфункции синусового узла у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде. При этом ни одного литературного источника, касающегося изучения функции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей ФП, найдено не было. Приблизительно по смыслу к искомому запросу найден лишь способ прогнозирования успешного восстановления синусового ритма после процедуры «Лабиринт», связанный с дооперационным анализом электрокардиограмм в стандартных и грудных отведениях [17; 229]. Способ заключается в анализе f-волны на электрокардиограммах. Восстановление нормального синусового ритма возможно при наличии амплитуды f-волны более 0,1 мВ.

Недостатком этого способа является то, что он не дает непосредственной информации об электрофизиологическом состоянии синусового узла до

операции, а лишь позволяет прогнозировать восстановление нормальной контрактильной активности предсердий. Дать достоверный прогноз о восстановлении нормальной функции синусового узла после процедуры «Лабиринт» он не может. Кроме того, важным недостатком является то, что нет чёткого алгоритма по отбору пациентов на радиочастотную фрагментацию предсердий по схеме «Лабиринт», основанного именно на профилактике дисфункции синусового узла.

Основной проблемой при изучении функции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей ФП является отсутствие у них синусового ритма, вследствие чего невозможно провести электрофизиологическое исследование. В связи с этим была разработана технология, позволяющая интраоперационно исследовать электрофизиологические параметры проводящей системы сердца, такие как ВВФСУ, КВВФСУ, точка Венкебаха.

Исследование включало три этапа:

- 1) экспериментальный;
- 2) морфологический;
- 3) клинический.

На первом этапе изучалась анатомия кровоснабжения зоны синусового узла и возможность замены ряда линий радиочастотной деструкции хирургическими разрезами. На втором этапе была определена максимальная глубина радиочастотного повреждения, что позволило установить границы радиочастотного воздействия, исключающие термическое и волновое повреждение зоны синусового узла. Третий этап посвящался выявлению пациентов с исходной дисфункцией синусового узла, чтобы избежать выполнения им радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт».

В результате была разработана следующая технология. Пациентам с длительно персистирующей ФП, которым планируется выполнение радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт», за 7 дней до хирургического вмешательства отменяют все препараты, оказывающие влияние

на автоматизм и проводимость сердца (антиаритмические препараты, бета-адреноблокаторы). Затем интраоперационно после срединной стернотомии проводят чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца и при отсутствии тромбоза его полостей выполняют низкоэнергетическую бифазную кардиоверсию. После восстановления устойчивого синусового ритма проводят электрофизиологическое исследование функции синусового узла. При этом нет грубого механического воздействия на сердце и все исследования выполняются до выделения его структур (аорты, предсердий, полых вен, лёгочных вен) и подключения ИК. Такие предосторожности необходимы для минимизации внешнего воздействия на ткань синусового узла. Определяют следующие показатели: время восстановления функции синусового узла, скорректированное время восстановления функции синусового узла, точку Венкебаха. При выявлении дисфункции синусового узла (время восстановления функции синусового узла более 1500 мс, скорректированное время восстановления функции синусового узла более 900 мс, точка Венкебаха менее 90) радиочастотную фрагментацию предсердий не выполняют либо выполняют только в том случае, если имеется выраженная тахисистолия, оказывающая существенное отрицательное влияние на гемодинамику. При нормальной функции синусового узла выполняют радиочастотную фрагментацию предсердий по схеме «Лабиринт» с рядом мероприятий, оказывающих щадящее воздействие на зону синусового узла.

Техническим результатом предлагаемой технологии является возможность прогнозировать восстановление синусового ритма достаточной частоты в послеоперационном периоде, что позволяет существенно снизить риск возникновения брадиаритмий у кардиохирургических больных после вмешательства.

Данная технология осуществляется следующим образом.

Пациента берут в операционную, дают вводный наркоз, интубируют, канюлируют центральные вены и лучевую артерию слева. В условиях нейролептанальгезии операционное поле обрабатывают раствором антисептика,

отграничивают стерильным бельём. Разрезают кожу, подкожную клетчатку, выполняют срединную стернотомию, продольную Т-образную перикардиотомию. Выполняют чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца. При отсутствии тромбоза полостей сердца и спонтанного эхоконтрастирования электроимпульсной терапией восстанавливают синусовый ритм. После этого проводится электрофизиологическое исследование функции синусового узла. Если функция синусового узла сохранена, то пациента рассматривают как кандидата на радиочастотную фрагментацию предсердий по схеме «Лабиринт». Подключают аппарат ИК по схеме «полые вены – аорта». Осуществляют гепаринизацию. После начала ИК пережимают восходящую аорту. Затем выполняют радиочастотную фрагментацию предсердий по линиям, совпадающим со схемой «Лабиринт III».

Следующим шагом выполняют основной этап планируемой операции, затем ушивают атриотомические разрезы, восстанавливают сердечную деятельность. После отключения аппарата ИК и удаления канюль из полостей сердца проводят контрольное электрофизиологическое исследование функции синусового узла.

Дренируют полость перикарда и переднее средостение, осуществляют гемостаз, металлоостеосинтез грудины проволочными лигатурами, послойное ушивание раны. Обрабатывают раствором антисептика, накладывают асептическую повязку.

При наличии внутрисердечного тромбоза радиочастотная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» пациентам не выполняется. При выявлении у пациентов исходной дисфункции синусового узла от радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» также отказываются.

Клинический пример

Пациентка Е-ва, 70 лет, находилась в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии СО РАМН с 05.02.2010 по 16.03.2010 с диагнозом:

1) ассоциированные заболевания – ревматическая болезнь сердца; недостаточность МК 3 ст.; тотальная недостаточность трикуспидального клапана;

длительно персистирующая ФП, тахисистолическая форма; НК ИБ; NYHA IV; ИБС, безболевого форма; нестенозирующий атеросклероз коронарных артерий (стенозы ОА 50%, ЛВТК 50%, ПКА 50%);

2) сопутствующие заболевания – хронический вирусный гепатит С; сахарный диабет 2-го типа, впервые выявленный; ЖКБ; хронический калькулезный холецистит; состояние после удаления аденомы левой молочной железы (1980 г.); состояние после удаления миомы матки (1984 г.); состояние после грыжесечения с пластикой сеткой по поводу правосторонней паховой грыжи (1990 г.).

В связи с наличием у пациентки основного заболевания ей 09.02.2010 выполнена митральная аннулопластика опорным кольцом Carpentier-Edwards Physio 30 mm № 2231871, резекция ушка правого предсердия, резекция ушка ЛП, радиочастотная изоляция площадки устьев легочных вен, радиочастотная абляция зоны правого истмуса в условиях ИК и антеретроградной холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол» в соответствии с инструкцией по применению, прилагаемой к препарату. Перед выполнением радиочастотного воздействия на предсердия пациентке по предлагаемому способу были выполнены меры по профилактике дисфункции синусового узла: чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца, в результате которого тромбоз полостей не выявлен, после этого электроимпульсной терапией восстановлен синусовый ритм и выполнено электрофизиологическое исследование функции синусового узла при помощи комплекса «Элкарт-М» (ООО «Электропульс»). Интервал R-R составил 811 мс, время восстановления функции синусового узла – 1011 мс, скорректированное время восстановления функции синусового узла – 200 мс, точка Венкебаха – 180. Таким образом, дисфункции синусового узла выявлено не было и пациентке выполнено радиочастотное вмешательство на предсердиях. При этом осуществлялась комбинированная антеретроградная кардиopleгия раствором «Кустодиол», а в зоне предсердий, прилегающих к синусовому узлу, радиочастотное воздействие не проводилось, линии радиочастотного воздействия заменены хирургическими

разрезами. После восстановления сердечной деятельности и отключения аппарата ИК у пациентки регистрировался синусовый ритм. Выполнено контрольное электрофизиологическое исследование, по данным которого интервал R-R составил 627 мс, время восстановления функции синусового узла – 807 мс, скорректированное время восстановления функции синусового узла – 180 мс, что расценено как удовлетворительная функция синусового узла. Точка Венкебаха была равна 160. Синусовый ритм сохранялся как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде, проведения временной ЭКС не требовалось. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление послеоперационной раны произошло первичным натяжением. Пациентка выписана на 37-е сутки после операции с синусовым ритмом. Проведено контрольное обследование через 7 мес после операции – синусовый ритм сохраняется с ЧСС 68 в минуту.

Таким образом, исходно сохраняемая функция синусового узла позволяет добиться восстановления синусового ритма достаточной частоты в послеоперационном периоде. Это освобождает пациента от использования временной ЭКС и имплантации искусственного водителя ритма в дальнейшем.

5.4. Клиническое применение классической монополярной методики радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт»

5.4.1. Непосредственные результаты процедуры

Началом формирования концепции комплексного подхода к хирургическому лечению ФП стал ретроспективный анализ эффективности радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт», выполненной в классическом монополярном варианте. Процедура в таком исполнении была предложена изначально и на протяжении 10 лет применялась в КХО НИИ кардиологии (г. Томск) с 1998 по 2007 г. По данной методике прооперировано 100 человек, которым радиочастотная фрагментация предсердий по схеме

«Лабиринт» выполнялась как конкомитантная процедура в дополнение к вмешательству на клапанах сердца или коронарному шунтированию. Все пациенты страдали персистирующей ФП, доказанная длительность которой составила в среднем $45,3 \pm 13,1$ мес.

Пациенты преимущественно страдали пороком МК ревматической этиологии, по поводу которого и проводилось вмешательство (83 пациента). Сопутствующими процедурами являлись реконструкция трикуспидального клапана (61 пациент), протезирование аортального клапана (20 пациентов). Коррекция врожденного порока сердца (пластика дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП)) выполнена 16 пациентам. Один пациент был с изолированным протезированием аортального клапана и один пациент – после коронарного шунтирования (таблица 21).

Все оперированные пациенты страдали тяжелой сердечной недостаточностью, обусловленной тяжестью порока сердца или ИБС, усугубленных длительно персистирующей ФП. Все больные прошли стандартный протокол предоперационного обследования, включавший анализ крови и мочи, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование сердца и сосудов, тест с 6-минутной ходьбой, по показаниям выполнялась коронарография и зондирование правых отделов сердца.

Таблица 21 – Клиническая характеристика пациентов с «классической» монополярной методикой РЧ-воздействия

Критерий	Значение критерия
Общее количество пациентов, N	100
Соотношение мужчины/женщины	0,61
Средний возраст, лет	$50,8 \pm 9,8$
Средний класс СН (NYHA)	$2,4 \pm 0,9$
Диаметр правого предсердия, мм	$63,2 \pm 7,9$
Диаметр ЛП, мм	$52,2 \pm 7,1$
Объем ЛП, мл	$223,4 \pm 4,8$
СДЛА, мм рт. ст.	$44,5 \pm 9,6$
ПЖ, мм	$24,9 \pm 6,05$

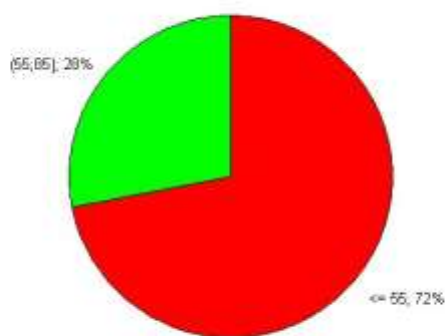
Критерий	Значение критерия
Толщина МЖП, мм	10,4±1,58
КДР, мм	52,9±12,9
КСР, мм	34,2±8,03
КДО, мл	121,4±49,2
КСО, мл	47,6±28,6
ФВ (М), %	62,9±11,8
ФВ (В), %	62,3±9,6
КДИ	64,02±23,7
КСИ	24,9±13,7
Средний градиент на МК (у больных с митральным стенозом), мм рт. ст.	10,7±7,5
Средняя степень регургитации на МК	2,01±1,3
Средняя доказанная давность ФП, лет	4,6±3,1
Заболевания, осложнившиеся ФП	
Врожденные пороки сердца	14
Приобретённые пороки сердца	83
ИБС	3
Этиология пороков сердца	
Ревматизм	71
Дегенеративный кальциноз АоК	1
Дисплазия соединительной ткани	7
Врожденные септальные дефекты	16
Дилатационная кардиомиопатия	2
Выполненные вмешательства	
Протезирование МК	35
Протезирование МК и пластика ТК	34
Протезирование МК и АоК	3
Протезирование МК, АоК, пластика ТК	3
Реконструкция МК	4
Протезирование аортального клапана	1
Пластика ДМПП	16
Пластика ДМПП и КШ	1
Коронарное шунтирование	3
Протезирование МК и коронарное шунтирование	–
Пластика ЛП	11

После определения показаний к хирургическому лечению пациенты оперировались. При этом в качестве конкомитантной процедуры им всем выполнялось хирургическое лечение ФП по схеме «Лабиринт». Процедура осуществлялась по радиочастотной монополярной методике, линии воздействия точно соответствовали линиям схемы «Лабиринт III», предложенной J. Cox в 1987 г. Такой вариант операции с использованием РЧ-энергии в дальнейшем получил название «Лабиринт IV» (Maze IV) [272].

По мнению ряда исследователей, важным моментом, определяющим эффективность восстановления СР в послеоперационном периоде, является диаметр ЛП. В случае с процедурой «Лабиринт» этот показатель имеет ключевое значение, поскольку площадь поверхности предсердий служит субстратом для многочисленных очагов микро-re-entry [89; 96; 228].

Распределение оперированных пациентов по размеру ЛП представлено на рисунке 55. Из диаграмм видно, что большинство пациентов имели диаметр ЛП до операции менее 55 мм, статистически значимо меньше больных имели диаметр ЛП более 55 мм ($p < 0,001$). Это распределение довольно типично для всех оперированных и статистически значимо не отличается от такового у всех пациентов с ФП, в том числе и тех, кому не была выполнена процедура «Лабиринт». Статистически значимой разницы между распределением пациентов в зависимости от наличия атриомегалии нет (критерий Пирсона χ^2 при сравнении между группами не имеет статистически значимых различий, $p < 0,05$).

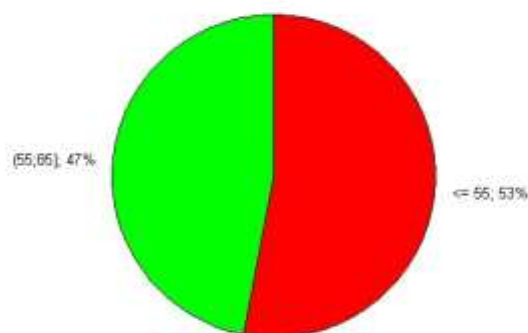
Распределение пациентов с длительно персистирующей ФП в зависимости от размеров ЛП (группа с пенетрирующей методикой РЧ-воздействия)



Размер ЛП

a

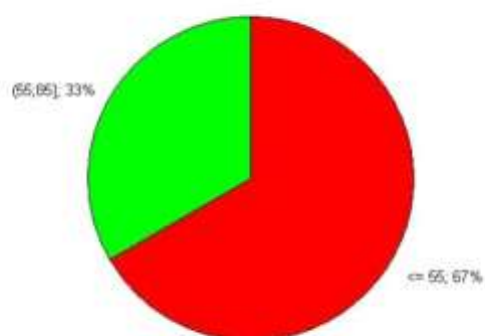
Распределение пациентов с длительно персистирующей ФП в зависимости от размеров ЛП (группа с классической методикой РЧ-воздействия)



Размер ЛП

б

Распределение пациентов в зависимости от размеров ЛП в группе пациентов с длительно персистирующей ФП без вмешательства на предсердиях



Размер ЛП

в

Рисунок 55 – Распределение пациентов с сочетанной коррекцией порока МК и процедурой «Лабиринт» по диаметру ЛП: *a* – пациенты с пенетрирующей методикой; *б* – пациенты с классической методикой; *в* – пациенты с длительно персистирующей ФП без вмешательства на предсердиях

Медиана времени, затраченного на выполнение процедуры РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» (эпи- и эндокардиальных этапов), составила 20,4 (18,3; 22,6) мин. При этом общее время ишемии миокарда статистически значимо не отличалось от такового в группах с пенетрирующей методикой воздействия и в группе пациентов с длительно персистирующей ФП, которым не выполнялось РЧ-вмешательство на предсердиях, благодаря тому что основной объем вмешательства выполнялся без пережатия аорты в условиях параллельного ИК. Общее время ИК в перечисленных выше группах также статистически значимо не различалось (таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение времени ИК и пережатия аорты у пациентов с длительно персистирующей ФП

Показатель	Группа с пенетрирующей методикой РЧ-воздействия Me (Q1; Q3)	Группа с классической монополярной методикой РЧ-воздействия Me (Q1; Q3)	Группа с длительно персистирующей ФП без вмешательства на предсердиях Me (Q1; Q3)	p-value
Время ИК, мин	132 (110; 161)	124,5 (110; 151)	120 (104; 145)	0,47
Время пережатия аорты, мин	78 (58; 98)	80 (65,5% 98)	80 (68; 109)	0,57

Специфических осложнений обширной РЧ-деструкции миокарда предсердий отмечено не было [19]. В структуре послеоперационных осложнений на первом месте были послеоперационные брадиаритмии, а именно дисфункция синусового узла (80 пациентов) с замещающим ритмом из АВ соединения. Средний срок восстановления функции синусового узла у этих пациентов составил $4,1 \pm 2,2$ суток.

Двое пациентов (2%) скончались в раннем послеоперационном периоде от синдрома полиорганной недостаточности из-за причин, непосредственно не связанных с РЧ-фрагментацией предсердий по схеме «Лабиринт».

Всем пациентам с ДСУ проводилась временная правопредсердная эпикардиальная ЭКС, исходом которой у 58 (58%) стало восстановление СР. У 42 % пациентов рецидивировала некупируемая в ближайшем послеоперационном периоде ФП либо возникло ТП без выраженных гемодинамических расстройств.

Все пациенты получали антиаритмическую терапию, как правило, препарат III класса амиодарон. При имеющихся противопоказаниях к приёму амиодарона пациенты принимали соталол (5 человек) либо ритмонорм (3 человека).

У 23 пациентов в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы рецидивы ФП, при этом спонтанное восстановление СР наблюдалось у 10 пациентов на 1-е и 2-е сутки пароксизма ФП на фоне антиаритмической терапии. Остальным 13 пациентам после предварительного назначения кордарона в насыщающей дозировке была выполнена электроимпульсная кардиоверсия, оказавшаяся эффективной у 10 пациентов. У 3 пациентов СР восстановить не удалось. Еще 10 пациентам, у которых СР не восстановился после процедуры, на фоне антиаритмической терапии также выполнена электроимпульсная кардиоверсия. При этом у 4 пациентов удалось восстановить СР, но у 2 из них произошел рецидив ФП через 1 и 3 суток после ЭИТ, остальным 6 больным СР восстановить не удалось. Все были выписаны с назначением антиаритмической терапии. При этом необходимо отметить, что в одном случае мы использовали при фрагментации ЛП только эпикардиальную технику без последующего эндокардиального этапа процедуры. Еще в одном случае мы столкнулись с техническими проблемами (неисправность деструктора), поэтому часть фрагментации выполнили при помощи радиочастотного скальпеля. Причем выполняя деструкцию миокарда предсердий, мы обратили внимание на отсутствие характерных белесоватых зон

повреждения как со стороны эндокарда, так и со стороны эпикарда, на которые мы ориентируемся как на визуальный признак трансмуральности повреждения, а в месте приложения электрода имелись поверхностные очаги коагуляции с элементами обугливания эпи- или эндокарда (в зависимости от точки приложения электрода). Таким образом, причиной неудачи в обоих случаях мы склонны считать нетрансмуральное повреждение стенки предсердия, приведшее к неэффективности фрагментации.

Еще у двух пациенток были зафиксированы преходящие нарушения АВ проведения, по поводу чего одной из них в течение 19 дней после операции проводилась ЭКС в режиме DDD через временные эпикардальные электроды. На 12-е сутки после операции развился пароксизм ФП с выраженным отрицательным гемодинамическим эффектом на фоне ЧСЖ до 160 в мин, что потребовало электроимпульсной кардиоверсии. У второй пациентки АВ-блокада не разрешилась, в связи с чем ей был имплантирован ЭКС в режиме DDDR.

Для более подробного знакомства с этим случаем мы приводим его в качестве клинического примера.

Клинический пример

Пациентка Б., 49 лет, жительница Томской области, поступила в отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского научного центра РАМН 04.12.1999 (история болезни № 4626-1999).

При поступлении предъявляла жалобы на удушье в покое, слабость, тяжесть в правом подреберье, увеличение живота, ощущение неритмичной пульсации в эпигастрии, отеки голеней, снижение массы тела.

Из анамнеза известно, что первую ревматическую атаку перенесла в детстве (гонартрит), около месяца не могла ходить, лечилась народными средствами, после чего у врачей не наблюдалась. Имела 3 беременности, которые закончились физиологическими родами, однако о пороке сердца ничего не сообщалось. С 1992 года заметила нарушение ритма сердца, которое проявилось ощущением усиленного сердцебиения. Это сопровождалось

появлением и нарастанием одышки, а также тяжести в правом подреберье. Была обследована в ревматологическом отделении Томской областной клинической больницы, где впервые диагностирован комбинированный (митральный и аортальный) ревматический порок сердца, осложненный ФП. Однако после выписки не встала на учет ревматолога и у врачей не наблюдалась. Ухудшение состояния заметила более года назад. С этого времени стали появляться отеки голеней, увеличение живота, а также за последние 6 мес потеряла около 10 кг массы тела.

При поступлении: состояние средней тяжести, кахектична, кожа сухая, шелушится. Выражен цианоз губ, лица, акроцианоз. Видимая пульсация набухших шейных вен. Одышка в покое (частота дыхания 24 в минуту). В легких дыхание с жестким оттенком, билатерально под лопатками мелкопузырчатые хрипы. Перкуторно границы сердца расширены вправо и влево, верхушечный толчок смещен кнаружи от левой среднеключичной линии, увеличен по площади, усилен. Тоны сердца аритмичные, ЧСС 70–82 в минуту, дефицит пульса 3–7 в минуту. Первый тон на верхушке ослаблен, щелчок открытия МК. Интенсивные систолический и диастолический шумы на верхушке с иррадиацией в аксиллярную область. Ослаблен второй тон над аортой, там же грубый систолический шум с проведением в магистральные артерии и протодиастолический шум с проведением вниз вдоль грудины. Над основанием мечевидного отростка систолический шум, усиливается на вдохе. Живот увеличен за счет свободной жидкости, печень плотная, безболезненная, пальпируется на 3 см выше пупка. Перкуторные размеры селезенки 17×12 см. Отеки голеней и стоп.

При анализе лабораторных данных обращает на себя внимание повышение уровня билирубина до 30 мкмоль/л (при этом уровень «прямого» билирубина составил 4,2 мкмоль/л); мочевины до 10,3 ммоль/л и креатинина до 216 мкмоль/л.

На ЭКГ ФП со средней частотой сокращений желудочков 68 в минуту, признаки сочетанной гипертрофии желудочков с перегрузкой.

Рентгенологически выявлен легочно-венозный застой, перераспределение кровотока в верхние отделы легких. Симптом «скачка калибра». Сердце увеличено в поперечнике (КТИ – 64%). Талия сглажена за счет II и III дуг. На правом контуре тень ЛП. Аорта удлинена. В I косом положении пищевод отклонен по дуге среднего радиуса, ретростернальное и ретрокардиальное пространство отсутствует. Во II косом положении увеличенный ЛЖ перекрывает позвоночник.

Ультразвуковое исследование сердца: створки аортального клапана грубо фиброзированы, комиссуральный кальциноз. Градиент «ЛЖ – аорта» 67/44 мм рт. ст. Регургитация до III ст. Выраженный фиброз створок МК. Створки сращены по комиссурам, выраженные подклапанные сращения. Смыкание створок неполное. Площадь МК 1,4 см². Регургитация в полость ЛП III ст. Диаметр ЛП 56 мм. Створки трикуспидального клапана тонкие, смыкание неполное, регургитация IV ст., диаметр правого предсердия 52 мм. Систолическое давление в правом желудочке 68 мм рт. ст. Конечно-систолический размер ЛЖ 40 мм; конечно-диастолический размер ЛЖ 61 мм, фракция изгнания ЛЖ 49%.

Коронаровентрикулография, восходящая аортография, зондирование правых отделов сердца, проба с эуфиллином: ЛЖ расширен, по конфигурации стремится к шару, митральная регургитация III ст. Створки аортального клапана утолщены, раскрытие неполное. Пиковый градиент «ЛЖ – аорта» 72 мм рт. ст. Аортальная регургитация III ст. Давление в легочной артерии 64/31 мм рт. ст. (после эуфиллина 62/33 мм рт. ст.), в правом желудочке 64/7 мм рт. ст., в правом предсердии 16 мм рт. ст., давление заклинивания 29 мм рт. ст.

Диагноз. Ревматическая болезнь сердца. Комбинированный порок сердца: сложный аортальный порок без выраженного преобладания, сложный митральный порок без выраженного преобладания. Относительная недостаточность трикуспидального клапана. Постоянная форма ФП. Недостаточность кровообращения IIБ ст. ФК NYHA IV.

Пациентке 12.01.1999 была выполнена операция: протезирование МК дисковым искусственным клапаном сердца МИКС-МДМ-29 (через левую

атриотомию, параллельную задней межпредсердной борозде), протезирование аортального клапана дисковым искусственным клапаном сердца МИКС-АДМ-21, аннулопластика трикуспидального клапана, радиочастотная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» с последующей перевязкой ушка правого и левого предсердий в условиях ИК и антеградной фармакохолодовой кардиоплегии.

При восстановлении ритма дефибрилляцией был отмечен sinus arrest с замещающим ритмом из АВ соединения. Была навязана учащающаяся ЭКС правого предсердия через временные эпикардимальные электроды в режиме ААI с ЧСС 90 мин^{-1} . ИК было прекращено на фоне инфузии адреналина в дозе $0,05 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ и допмина ($15 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$). В течение первой недели послеоперационного периода пациентку не удавалось перевести на самостоятельное дыхание. Отмечался рост билирубина до 78 мкмоль/л и мочевины (25 ммоль/л) на фоне олигурии. При достижении уровня калия в сыворотке крови до $5,6 \text{ ммоль/л}$ были отмечены эпизоды преходящей АВ блокады, что потребовало смены режима ЭКС на DDD.

На 12-е сутки после операции во время наложения трахеостомы развился пароксизм ФП с тахисистолией до 160 в минуту и дефицитом пульса до 45–50 в минуту. Дозы симпатомиметиков возросли, и было решено провести электроимпульсную кардиоверсию. После успешной кардиоверсии был назначен амиодарон в насыщающей, а затем в поддерживающей дозировке.

При выписке индуцировать пароксизм ФП при помощи частой чреспищеводной электростимуляции ЛП у данной пациентки не удалось.

При контрольном обследовании через год после операции у пациентки, несмотря на самостоятельное прекращение приема антиаритмических препаратов сразу после выписки, сохранялся синусовый ритм.

Динамика инструментальных показателей пациентов, оперированных с применением классической монополярной методики воздействия, приведена в таблице 23.

Таблица 23 – Динамика инструментальных показателей пациентов в группе с классической монополярной методикой РЧ-воздействия

Показатель	Группа с классической монополярной методикой РЧ-воздействия на миокард предсердий Me (Q1; Q3) (n=100)		p	Группа с длительно персистирующей ФП без РЧ-воздействия на миокард предсердий Me (Q1; Q3) (n=11)		p	p до операции между группами	p после операции между группами
	До операции	После операции		До операции	После операции			
ЛП, мм	52,0 (47; 56,0)	46,0 (42,5; 51,0)	0,04	52,8 (49,3; 56,5)	48,0 (44,5; 52,5)	0,005	0,7	0,3
ПЖ, мм	24,0 (21,0; 28,0)	20,0 (20,0; 25,0)	< 0,001	24,0 (22,5; 26,5)	24,0 (21,0; 25,0)	0,1	0,6	0,2
МЖП, мм	10,0 (9,8; 11,0)	10,0 (9,4; 11,3)	0,69	9,3 (9,0; 11,8)	9,0 (8,5; 11,3)	0,08	0,5	0,2
КДР ЛЖ, мм	48,0 (45,0; 57,0)	47,5 (45,0; 54,0)	< 0,001	53,5 (48,0; 59,0)	49,0 (47,5; 55,0)	0,34	0,4	0,2
КСР ЛЖ, мм	32,0 (28,9; 39,0)	30,0 (28; 36,5)	0,007	35,0 (31,0; 40,0)	34,0 (31,0; 37,5)	0,4	0,4	0,1
ФВ ЛЖ (М), %	66,0 (57,5; 70,5)	65,5 (58,0; 69,5)	0,84	64,0 (61,5; 68,5)	64,0 (54,0; 66,5)	0,8	0,7	0,6
КДО ЛЖ, мл	102,0 (87,5; 150,0)	99,0 (80,5; 120,0)	< 0,001	120,0 (96,5; 143,5)	107,0 (87,0; 119,0)	0,03	0,6	0,6
КСО ЛЖ, мл	39,0 (30,0; 59,0)	34,5 (36,0; 49,1)	0,002	41,0 (35,0; 56,0)	41,0 (31,0; 47,5)	0,2	0,7	0,5

Показатель	Группа с классической монополярной методикой РЧ-воздействия на миокард предсердий Me (Q1; Q3) (n=100)		p	Группа с длительно персистирующей ФП без РЧ-воздействия на миокард предсердий Me (Q1; Q3) (n=11)		p	p до операции между группами	p после операции между группами
	До операции	После операции		До операции	После операции			
ФВ ЛЖ (В), %	66,0 (60,0; 68,0)	65,0 (57,0; 66,5)	0,47	65,0 (62,5; 68,5)	61,5 (57,0; 66,5)	0,4	0,8	0,5
СДПЖ, мм рт. ст.	44,5±9,6	34,9±7,4	<0,001	51,0 (42,0; 65,5)	37,5 (34,0; 40,0)	0,002	0,008	0,2
Тест с 6-минутной ходьбой, м	225,5 (210,0; 270,0)	398,5(375,0; 420,0)	<0,001	279,0 (256; 289)	310,5 (290; 320)	0,003	0,2	<0,001

Как видно из таблицы, инструментальные показатели, отвечающие за ремоделирование ЛП и ЛЖ, статистически значимо различаются между собой в пользу послеоперационных. Это характерно как для пациентов с выполненной РЧ-процедурой «Лабиринт», так и для пациентов, которым вмешательство по поводу ФП не выполнялось. Следовательно, гемодинамическая коррекция пороков сердца в обеих группах проведена успешно. Тем не менее при анализе данных теста с 6-минутной ходьбой выявлено, что различия в классе СН после операции статистически значимы в пользу группы пациентов, где вмешательство на предсердиях выполнялось. Таким образом, можно сделать вывод, что сочетание гемодинамической коррекции порока с радиочастотным вмешательством на предсердиях создает хорошие предпосылки в раннем послеоперационном периоде не только для восстановления и поддержания синусового ритма, но и для улучшения состояния пациента с точки зрения снижения класса СН. Однако эффективность процедуры составляет 78%, поэтому проведения только качественной гемодинамической коррекции мало, необходима гарантированная трансмуральность повреждения миокарда предсердий по всем линиям и точкам воздействия для повышения эффективности хирургического лечения длительно персистирующей ФП.

5.4.2. Среднесрочные результаты РЧ-процедуры «Лабиринт IV», выполненной с применением классической монополярной методики РЧ-воздействия

Из 100 оперированных пациентов 78 (78%) выписаны из клиники с синусовым ритмом. По поводу стойкой синусовой брадикардии электрокардиостимуляторы были имплантированы десяти пациентам (10%). Двенадцать пациентов, как упоминалось выше, выписаны из клиники с фибрилляцией или трепетанием предсердий.

В отдаленные сроки срыв синусового ритма в трепетание предсердий наблюдался у одного пациента через 2 мес после выписки.

У 2 пациентов, выписанных из клиники с имплантированными стимуляторами, на момент контрольного обследования определялся синусовый ритм на фоне отсутствия импульсов ЭКС, работающих в режиме demand.

Во всех остальных случаях (78 пациентов) в сроки до 6 мес после операции на ЭКГ регистрировался синусовый ритм.

Из 78 пациентов с синусовым ритмом антиаритмические препараты принимали 22 (22%).

Двенадцать пациентов, которые были выписаны из клиники с фибрилляцией или трепетанием предсердий, в срок 6 мес госпитализировали в клинику для восстановления сердечного ритма. Всем была выполнена электроимпульсная терапия, однако она оказалась безуспешной. При анализе причин сохранения ФП у этих больных выявлено, что у 10 из них (83,3%) диаметр ЛП превышал 55 мм (медиана 59 мм, Q25 = 57 мм, Q75 = 62 мм).

Таким образом, из 100 пациентов, которым наряду с коррекцией клапанных пороков левых камер сердца была выполнена радиочастотная процедура «Лабиринт», через 6 мес после операции синусовый ритм определялся у 78 пациентов (78%), отсутствие эффекта вмешательства – у 12 (12%).

Средний срок наблюдения на момент контрольного обследования после сочетанных операций коррекции пороков МК и радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» составил $20,3 \pm 7,1$ мес.

Динамика основных инструментальных показателей до и после таких вмешательств представлена в таблице 23. Обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение размеров обоих предсердий, выраженное снижение степени трикуспидальной регургитации и повышение фракции изгнания ЛЖ.

Как следует из работ многих исследователей, именно диаметр ЛП является одним из важных критериев, определяющих перспективность восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и длительно персистирующей формами ФП [63; 124; 159; 165; 169; 176; 278].

Исходя из наших данных, логично предположить, что фактором, обусловившим статистически значимое уменьшение диаметра ЛП после радиочастотной фрагментации предсердий, является сохранение его сократительной функции. Мы изучили сократительную активность предсердия у всех прооперированных пациентов. За показатель, характеризующий сократительную активность ЛП, принимали амплитуду пика предсердной волны А трансмитрального кровотока. В серии наших наблюдений А-волна определялась во всех случаях и амплитудные характеристики ее колебались от 0,61 до 1,77 м/с, составляя в среднем $1,01 \pm 0,38$ м/с. Минимально допустимое значение амплитуды пика волны А, по данным Szalay Z. et al. (1999), составляет 0,7 м/с [213]. При снижении скоростных показателей предсердной волны А менее этого значения считается, что сокращения предсердия неэффективны и требуется назначение не прямых антикоагулянтов. В нашей серии наблюдений амплитуда волны А трансмитрального кровотока составила 0,61 м/с лишь в одном случае. Во всех остальных наблюдениях она была больше пороговой величины 0,7 м/с, превышая в отдельных случаях 1,5 м/с. Таким образом, несмотря на массивное РЧ-воздействие на стенку предсердий (как правого, так и левого), длительно (в среднем более четырех лет) существующую ФП, в отдаленном послеоперационном периоде удастся сохранить активную систолу предсердий, что повышает производительность сердца.

5.4.3. Отдаленные результаты РЧ-процедуры «Лабиринт IV», выполненной с применением классической монополярной методики РЧ-воздействия

В отдалённом периоде результаты РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» отличались от среднесрочных. Так, в сроки наблюдения более 60 мес общая эффективность процедуры составила 47% вне зависимости от того, получали пациенты ААТ или нет. У 10 пациентов (10%) из тех, которые в среднесрочном периоде имели СР, возникло правопредсердное ТП, которое

было купировано эндоваскулярной РЧА-аблацией правого истмуса; 11 пациентам (11%) была выполнена РЧА АВ-соединения с имплантацией ЭКС в режиме VVI (VVIR). Остальным пациентам рекомендована терапия для контроля ЧСЖ. Такое снижение эффективности, на наш взгляд, обусловлено несколькими факторами. Основной причиной возврата ФП у этой группы больных был размер ЛП. Так, при анализе внутригрупповых различий пациентов в плане сохранения СР в сроки наблюдения более 60 мес выявлено, что при диаметре ЛП до операции более 55 мм СР сохранялся только у 37% пациентов, в то время как при меньшем размере ЛП СР регистрировался у 52% больных. Эти данные имеют статистически значимые различия при $p < 0,01$ (рисунок 56).

Кроме того, при анализе отдаленных результатов выявлено, что у 15 (15%) пациентов, имевших на момент операции минимальную трикуспидальную недостаточность (I–II степени), не требующую коррекции, в отдалённом периоде (48–60 мес) сформировалась выраженная трикуспидальная недостаточность (III–IV степени) и случился рецидив ФП в 100% случаев, в то время как у 37 пациентов, которые страдали до операции выраженной трикуспидальной недостаточностью, потребовавшей коррекции (37%), рецидив трикуспидальной недостаточности случился только у 3 (8,1%), при этом степень недостаточности была умеренной (II ст.). Рецидив ФП у пациентов с выполненной пластикой трикуспидального клапана выявлен в 48,6% случаев, при этом все пациенты имели размер ЛП более 55 мм. Кроме того, все пациенты с рецидивом трикуспидальной недостаточности имели статистически значимое повышение давления в лёгочной артерии по сравнению с пациентами, у которых трикуспидальная недостаточность не прогрессировала (в среднем $60,3 \pm 12,1$ мм рт. ст. против $38,9 \pm 11,2$ мм рт. ст. при $p = 0,041$).

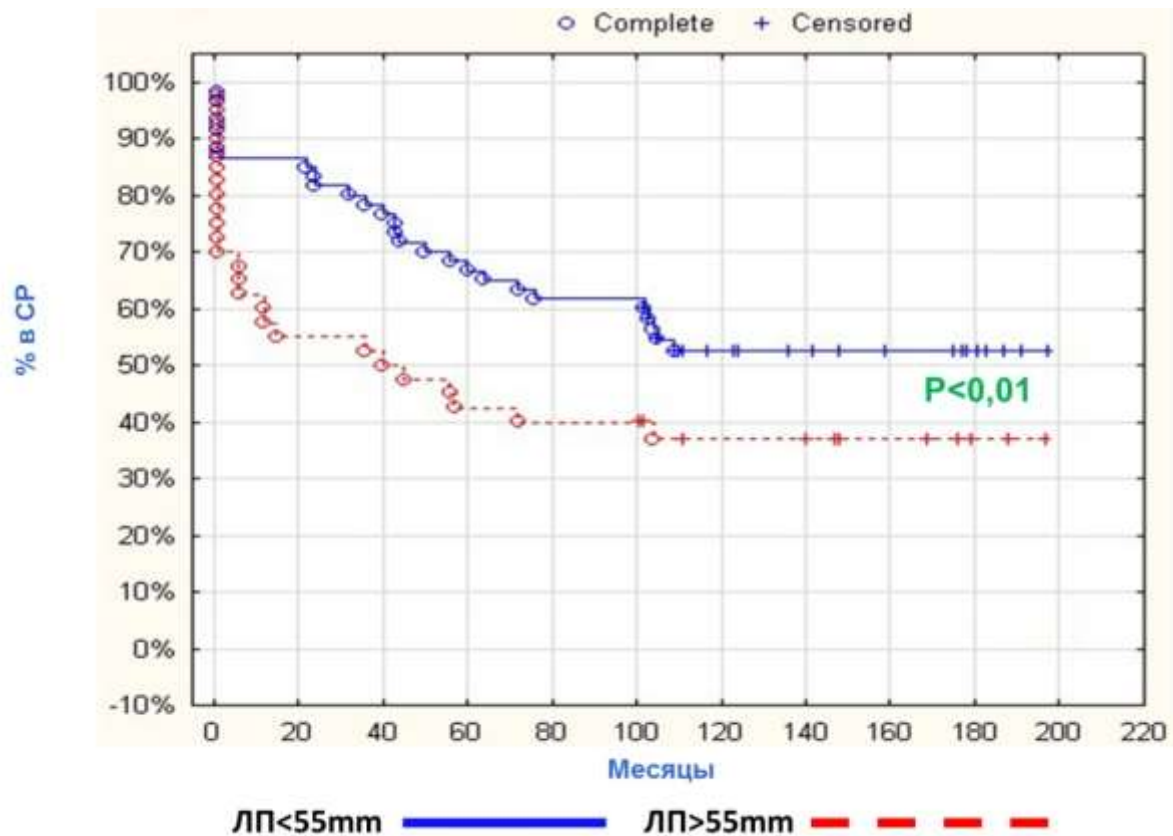


Рисунок 56 – Отдалённые результаты сочетанной коррекции порока МК и процедуры «Лабиринт IV» в зависимости от диаметра ЛП

Однако достоверно не удалось выяснить, что было пусковым механизмом у пациентов с рецидивом трикуспидальной недостаточности и ФП – рецидив трикуспидальной недостаточности послужил причиной возврата ФП либо на фоне возврата ФП усугубилось ремоделирование правых камер сердца, что привело к увеличению степени трикуспидальной недостаточности.

5.4.4. Функциональный статус пациентов после хирургической коррекции длительно персистирующей ФП

В отдаленные сроки после операции пациентам, перенесшим радиочастотную фрагментацию предсердий по схеме «Лабиринт», был проведен тест с 6-минутной ходьбой для оценки функционального класса ХСН, после чего результаты сопоставили с дооперационными.

Толерантность к физической нагрузке у пациентов с эффективным вмешательством на миокарде предсердий статистически значимо отличалась от таковой у пациентов с сохраняющейся ФП. Кроме того, статистически значимые отличия получены при сравнении дооперационных и послеоперационных показателей теста с 6-минутной ходьбой, но при этом статистически значимая разница получена как у пациентов с эффективным вмешательством на предсердиях, так и у больных с сохраняющейся ФП. Так, тест с 6-минутной ходьбой до операции у всех больных в среднем показал $246,4 \pm 45,1$ м. После операции в отдаленном периоде у пациентов с сохраняющимся синусовым ритмом тест с 6-минутной ходьбой показал в среднем $504,2 \pm 23,1$ м, что статистически значимо отличается от дооперационных показателей ($p=0,0045$). В то же время у пациентов с сохраняющейся ФП или трепетанием предсердий ввиду неэффективности вмешательства толерантность к физической нагрузке была значительно ниже, расстояние, проходимое ими за 6 мин, составило в среднем $345,6 \pm 31,1$ м, что статистически значимо отличается от дооперационных показателей ($p=0,035$), однако меньше, чем у пациентов с успешной коррекцией ФП ($p=0,002$).

5.5. Клиническое применение модифицированной (пенетрирующей) методики РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт IV»

5.5.1. Непосредственные результаты пенетрирующей методики РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт IV»

Значительное снижение эффективности классической монополярной РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт III» в отдалённом периоде заставило задуматься над созданием новых принципов РЧ-воздействия на миокард. Так была разработана и запатентована пенетрирующая методика РЧ-повреждения кардиомиоцитов, принципом которой стало проведение рабочего электрода через всю толщу миокарда предсердий насквозь с одномоментным

радиочастотным воздействием [19; 25]. По данным экспериментальных исследований, описанных выше, при помощи такого воздействия можно достичь трансмуральности повреждения миокарда предсердий даже в тех зонах, которые имеют неравномерную толщину миокарда либо покрыты слоем жира, являющегося изолятором для радиочастотной энергии.

После экспериментальной и клинической апробации методика запатентована и сформулирована новая клиническая технология, следуя которой, были прооперированы 198 больных. В отдаленном послеоперационном периоде из них отслежены 150 человек (Таблица 24).

Клинически дооперационный статус этих больных не отличался от статуса пациентов, которые были прооперированы с использованием классической монополярной методики радиочастотного воздействия. Лабораторные и клинические данные исследуемых групп пациентов также схожи. Перед сравнением этих двух больших когорт пациентов нами был проведен тест Левена (Lewene test), который также показал, что дисперсия является однородной. Таким образом, соблюдались условия, чтобы можно было сравнить эти две группы пациентов и сопоставить клиническую эффективность классической и пенетрирующей методик РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт».

Несмотря на новый метод воздействия на миокард предсердий, основные принципы использования технологии РЧ-воздействия остались прежними. После стандартной нейролептанальгезии, срединной стернотомии и подключения аппарата ИК по схеме «полые вены – аорта» выполняется эпикардальный этап процедуры. Для этого пенетрирующим электродом согласно вышеописанной схеме «Лабиринт IV» наносится последовательное точечное РЧ-воздействие по линиям, основным принципом которого является непрерывность. Обязательным условием выполнения данного этапа является то, что он проводится в условиях параллельного ИК, что позволяет избежать перегрева и обугливания тканей. Общее время эпикардального этапа составляет $27,2 \pm 4,1$ мин, что статистически значимо отличается от времени

эпикардиального этапа во время классической монополярной методики воздействия ($20,2 \pm 7,6$ мин, $p=0,041$). Это, очевидно, объясняется использованием электрода меньшего диаметра при пенетрирующей технике, что приводит к большему количеству точек воздействия.

Таблица 24 – Клиническая характеристика пациентов с «классической» монополярной методикой РЧ-воздействия

Критерий	Значение критерия
Общее количество пациентов, N	198
Соотношение мужчины/женщины	0,64
Средний возраст, лет	$51,1 \pm 7,6$
Средний класс СН (NYHA)	$2,5 \pm 0,3$
Диаметр правого предсердия, мм	$63,4 \pm 5,1$
Диаметр ЛП, мм	$51,6 \pm 6,4$
Объём ЛП, мл	$220,1 \pm 7,3$
СДЛА, мм рт. ст.	$43,5 \pm 10,2$
ПЖ, мм	$25,4 \pm 5,63$
Толщина МЖП, мм	$10,2 \pm 1,74$
КДР, мм	$53,3 \pm 9,2$
КСР, мм	$36,01 \pm 8,2$
КДО, мл	$125,9 \pm 45,5$
КСО, мл	$51,9 \pm 30,4$
ФВ (М), %	$59,9 \pm 11,5$
ФВ (В), %	$60,01 \pm 10,3$
КДИ	$67,5 \pm 22,04$
КСИ	$27,9 \pm 14,9$
Средний градиент на МК (у больных с митральным стенозом), мм рт. ст.	$11,1 \pm 1,5$
Средняя степень регургитации на МК, ERO, мм ²	$22,0 \pm 1,2$
Средняя доказанная давность ФП, лет	$4,4 \pm 1,05$
Заболевания, осложнившие ФП	
Врожденные пороки сердца	10
Приобретённые пороки сердца	187
ИБС	1
Этиология пороков сердца	
Ревматизм	153

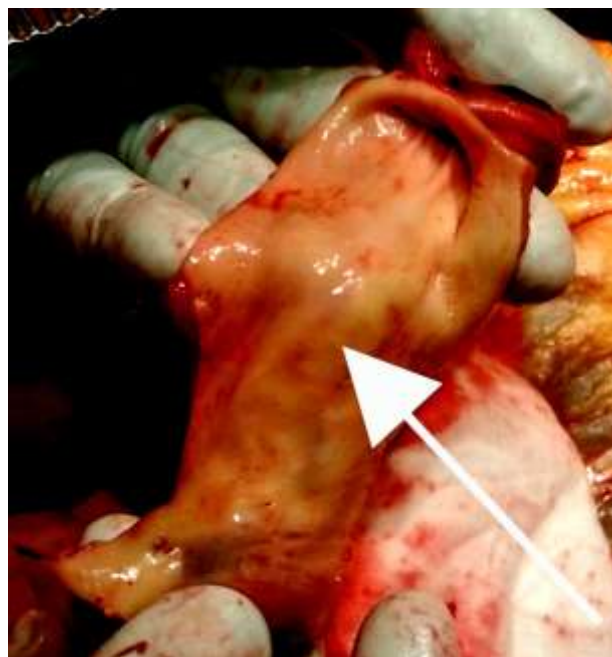
Критерий	Значение критерия
Дегенеративный кальциноз АоК	5
Дисплазия соединительной ткани	25
Врожденные септальные дефекты	10
Дилатационная кардиомиопатия	4
Выполненные вмешательства	
Протезирование МК	74
Протезирование МК и пластика ТК	64
Протезирование МК и АоК	5
Протезирование МК, АоК, пластика ТК	4
Реконструкция МК	31
Протезирование аортального клапана	5
Пластика ДМПП	10
Пластика ДМПП и КШ	-
Коронарное шунтирование	1
Протезирование МК и коронарное шунтирование	2
Пластика ЛП	42

После эпикардиального этапа выполняется резекция ушка правого предсердия и через правую атриотомию проводят РЧ-воздействие на эндокард правого предсердия (зоны перешейка, МПП и ФК ТК). Далее устанавливается катетер в коронарный синус, пережимается аорта, выполняется стандартная кардиopleгия, при этом половина кардиopleгического раствора вводится антеградно, а половина – ретроградно под контролем давления в коронарном синусе, не превышающем 20 мм рт. ст. Такое давление позволяет предотвратить интерстициальный отек миокарда и добиться необходимого времени экспозиции кардиopleгии. Также непрерывный поток охлажденного кардиopleгического раствора исключает перегрев миокарда во время выполнения эндокардиального этапа РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт», что обеспечивает более равномерное повреждение миокарда предсердий по заданным линиям. Особенностью выполнения эндокардиального этапа процедуры при использовании пенетрирующей методики является четкая визуализация на эндокарде линий эпикардиального воздействия, поэтому можно очень точно нанести линии РЧ-воздействия на эндокард предсердий, абсолютно

совпадающие с эпикардальными. Это гарантирует трансмуральность повреждения миокарда по всем линиям (рисунки 57, 58).



Вид со стороны эпикарда



Вид со стороны эндокарда

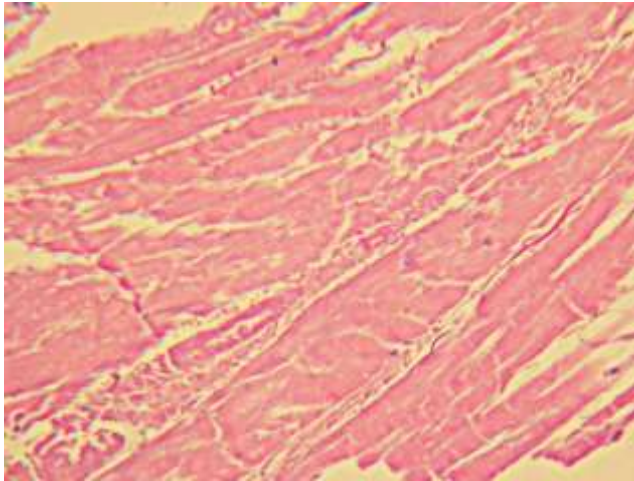
Рисунок 57 – Линия радиочастотной деструкции (указана стрелками) миокарда ЛП между нижними лёгочными венами (48-е сутки после вмешательства, аутопсийный материал)

Стимуляция площадки лёгочных вен показала, что в 94% случаев нам удалось добиться непрерывного трансмурального повреждения (проведение импульсов отсутствовало). В остальных случаях приходилось повторно наносить РЧ-воздействия эпикардально до тех пор, пока проведение электрических стимулов с площадки лёгочных вен не исчезало полностью.

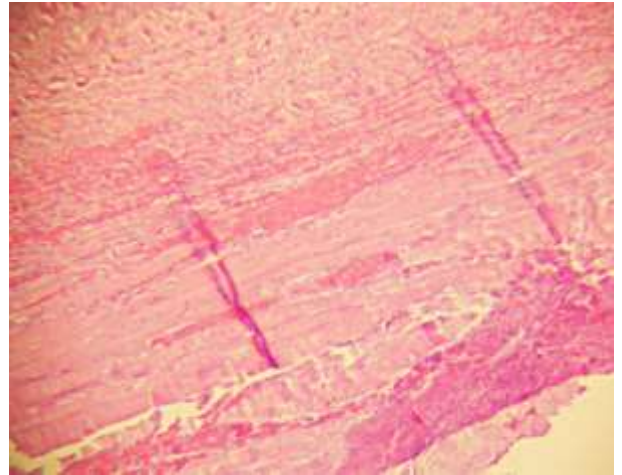
Ни у одного пациента не было кровотечения, связанного с выполнением РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт». Также не зафиксировано ни одного летального исхода интраоперационно.

С учётом того что РЧ-процедура «Лабиринт» выполнялась после интраоперационного ЭФИ, которое позволяло оценить функцию синусового узла, часть больных на момент проведения эпикардального этапа находилась в синусовом ритме после выполненной электрической кардиоверсии. Тем не менее у 40% пациентов после начала манипуляции на предсердиях

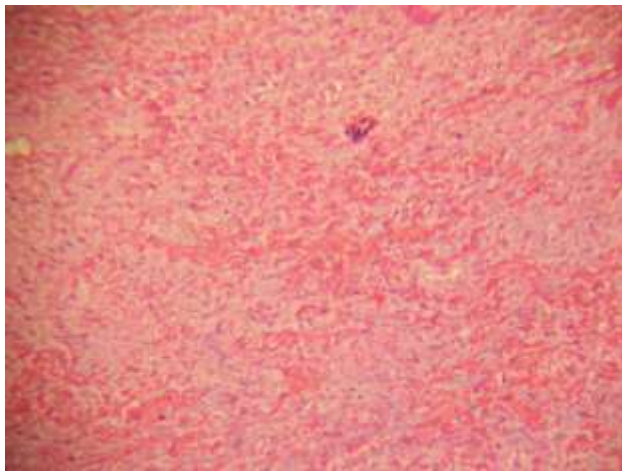
рецидивировала ФП. У 10% этих больных мы отмечали восстановление синусового ритма после окончания эпикардального этапа процедуры, а еще у 5% синусовый ритм восстанавливался после завершения правопредсердного эндокардиального этапа.



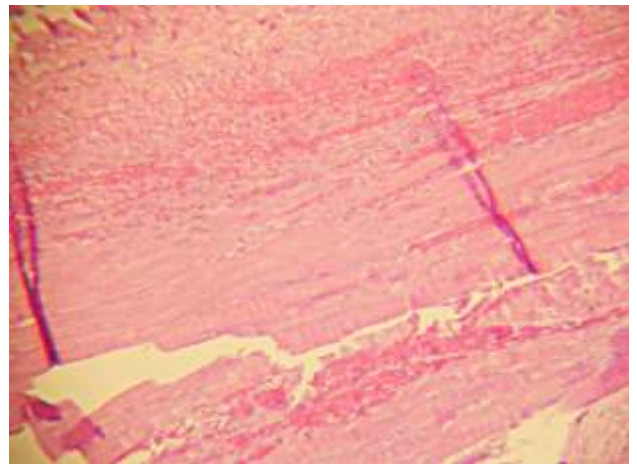
Межпредсердная перегородка,
верхний край овальной ямки



Область левого истмуса



Участок между нижними
легочными венами



Крыша ЛП

Рисунок 58 – Миокард ЛП, 48 суток после пенетрирующей РЧА
(гематоксилин-эозин, ув. $\times 100$, об. $\times 5$)

При выраженной атриомегалии пациентам выполнялась пластика обоих предсердий, при этом свободная стенка правого предсердия, как правило, резецировалась одномоментно с ушком, а размеры ЛП уменьшали при помощи оригинальной редукционной круговой атриопластики [24].

Амиодарон в начальной дозировке до 600 мг в сутки и поддерживающей 200 мг в сутки назначался только в случаях появления пароксизмов ФП в послеоперационном периоде (110). При сохранении устойчивого синусового ритма пациенты не получали препараты, влияющие на ритм и проводимость сердца, за исключением тех, которые назначались кардиологом для лечения основной патологии (чаще всего бета-блокаторы).

При развитии в раннем послеоперационном периоде дисфункции синусового узла пациентам проводилась временная ЭКС в режиме ААI. При возникновении наджелудочковой экстрасистолии предпочтение также отдавалось предсердной ЭКС в режиме overdrive, а не назначению антиаритмических препаратов.

Осложнения послеоперационного периода и ранняя послеоперационная летальность

Осложнений и летальности, непосредственно связанных с процедурой хирургического лечения ФП, в обеих группах не отмечено. В группе с пенетрирующей методикой воздействия ранняя послеоперационная летальность составила 3 человека (1,5%), а в группе с «классической» монополярной методикой – 2 человека (2%) при $p=0,07$. Во всех случаях причиной смерти явилась полиорганная недостаточность.

Продленная ИВЛ потребовалась 9 пациентам (4,7%), медиана продленной ИВЛ составила 9 суток. Это статистически значимо не отличалось от второй группы, где пролонгирование ИВЛ составило также 9 суток ($Q1=8$; $Q3=11$) и потребовалось 8 пациентам ($p=0,3$). Трём пациентам потребовалось проведение ЭКМО в связи с развитием острой СН.

Клинический пример 1

Пациентка Ш., 64 года, до операции страдала ревматическим стенозом МК, ИБС, осложненными ФП.

Диагноз основной, комбинированный. 1. Ревматическая болезнь сердца. Сложный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Относительная недостаточность трикуспидального клапана I ст. Легочная гипертензия I ст.

2. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, ФК I–II ст. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (передняя нисходящая артерия стеноз 50% в проксимальной трети и стеноз до 25% в средней трети; правая коронарная артерия стенозирована до 70% в средней трети). Атеросклеротический кардиосклероз. Постоянная форма ФП. H-I ст. NYHA II.

Фоновые. Гипертоническая болезнь III ст. Хроническая ишемия головного мозга II ст. Последствия ОНМК в бассейне средней мозговой артерии слева. Риск 4.

Сопутствующие. Желчно-каменная болезнь. Хронический холецистит вне обострения. Остаточные явления после удаления невриномы Th11-L1 в виде нижнего вялого парапареза. Остеохондроз позвоночника, хронически рецидивирующее течение, ремиссия.

Операция (01.04.2013). РЧ-процедура «Лабиринт» с деструкцией симпатических ганглиев. Протезирование МК механическим протезом Мединж 27 № 73961. Аортокоронарное аутовенозное шунтирование правой коронарной артерии в условиях ИК и антеретроградной холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол».

Нужно отметить, что у пациентки была предпринята попытка выполнения открытой митральной комиссуротомии, но при проведении в восстановительном периоде чреспищеводной контрольной ЭхоКС выявлен неудовлетворительный результат коррекции порока в связи с укорочением хорд МК и регургитацией II ст. Было принято решение о протезировании клапана. В послеоперационном периоде отмечались явления острой СН, установлен баллон для ВАБК. В дальнейшем в связи с развитием двусторонней пневмонии и потребностью во вспомогательном кровообращении принято решение о проведении ЭКМО по схеме «бедренная вена – бедренная артерия». Пациентка в течение 24 суток находилась на ЭКМО, всё это время у нее сохранялся

синусовый ритм, восстановилась сократимость ЛЖ (ФВ 65%), однако двусторонняя пневмония привела к декомпенсированной дыхательной недостаточности, что не позволяло отключить пациентку от аппарата искусственной оксигенации. В итоге в связи с развитием инфекционно-токсического шока и необратимых расстройств кровообращения у пациентки зафиксирована асистолия, реанимационные мероприятия оказались неэффективны.

При проведении аутопсии у этой пациентки не зафиксировано данных за острое повреждение миокарда желудочков во время операции. Подтверждена трансмуральность повреждения миокарда предсердий по всем линиям РЧ-воздействия. Это перекликается с клиническими данными, согласно которым у пациентки сохранялся устойчивый синусовый ритм.

Клинический пример 2

Пациентка К., 45 лет, поступила в КХО НИИ кардиологии с диагнозом дисплазия соединительной ткани, недостаточность МК III ст.

Фоновые. Врожденный порок сердца. Дефект межпредсердной перегородки. Коронарно-легочная фистула с афферентами из проксимального отдела передней нисходящей артерии. Недостаточность трикуспидального клапана II ст.

Осложнения. Длительно персистирующая ФП. Преходящая тахизависимая блокада левой ножки пучка Гиса. Легочная гипертензия II–III ст. Н-ПА-Бст. NYHA III–IV.

Сопутствующие. Киста левой верхнечелюстной пазухи. Гипертензивная энцефалопатия. Остеохондроз шейного, пояснично-крестцового отделов позвоночника, хронически рецидивирующее течение, вне обострения.

Пациентке была выполнена операция 31.01.2013: декальцификация задней створки МК, квадриангулярная резекция задней створки в сегменте P2, имплантация опорного кольца Carbomedics 34 № F007861-C; радиочастотная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт»; пластика дефекта межпредсердной перегородки заплатой из аутоперикардального лоскута;

пластика трикуспидального клапана по ДеВега в условиях ИК и антеретроградной холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол». После наложения кожных швов у пациентки зафиксирована остановка кровообращения, начаты реанимационные мероприятия. Выполнена рестернотомия, вновь подключен аппарат ИК. По данным чреспищеводной ЭхоКС регистрировались явления острой левожелудочковой недостаточности с высоким давлением в ЛП (40 мм рт. ст.). Принято решение о продленной ЭКМО. Через 5 суток зафиксировано восстановление кинеза стенок ЛЖ (ФВ 50%), снижение давления в ЛП до 18 мм рт. ст., на этом фоне принято решение об отключении пациентки от аппарата ЭКМО и установке баллона для внутриаортальной контрпульсации. В итоге удалось добиться стабилизации состояния, у пациентки сохранялся синусовый ритм с короткими пароксизмами ФП. Через 6 суток продолжающейся контрпульсации необходимость во вспомогательном кровообращении отпала, баллон из аорты был удален. Пациентка 28.02.2013 переведена из отделения анестезиологии и реанимации в кардиохирургическое отделение, из которого в последующем выписана в удовлетворительном состоянии. При выписке у нее фиксировались короткие пароксизмы ФП, поэтому был назначен амиодарон в дозе 200 мг в сутки.

Анализ вышеописанных случаев вспомогательного кровообращения у пациентов после РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» показывает, что ни один из этих случаев не был связан непосредственно с процедурой. Так, две пациентки длительно страдали пороками сердца, которые на момент проведения вмешательства уже находились в декомпенсированном состоянии. В одном случае вспомогательное кровообращение было связано с декомпенсированной дыхательной недостаточностью из-за массивной двусторонней пневмонии. Длительный срок после операции у данной пациентки (48 суток) позволил оценить макроскопически и микроскопически трансмуральность выполненной РЧ-деструкции миокарда (см. рисунки 57, 58). Макроскопически во всех препаратах отмечено непрерывное рубцовое поле, даже в так называемых проблемных зонах миокарда (области ФК МК и ТК,

зоны, покрытые жировой тканью). Микроскопически во всех препаратах также подтверждена трансмуральность деструкции.

Клинический пример 3

Случай ранней послеоперационной летальности связан с надрывом стенки ЛП вдоль задней полуокружности ФК МК после имплантации опорного кольца. Пациент Ш., 53 года, 12.03.2008 выполнена операция: пластика МК сердца опорным кольцом CarboMedics-AR700 № 30 № S019626-C, атриопластика ЛП с ушиванием ушка, РЧ-процедура «Лабиринт», аутовенозное (*v. saphena magna dextrae*) аортокоронарное шунтирование задней межжелудочковой ветви. Пациент был экстубирован в плановом порядке, однако отмечено появление крови в дренажах, принято решение о ревизии. В процессе ревизии выявлен разрыв стенки ЛП вдоль фиброзного кольца, при этом швы на кольце входили в зону разрыва. Опорное кольцо удалено, клапан иссечен, выполнена пластика стенки ЛП, имплантирован механический двустворчатый протез «МедИнж2-29» в митральную позицию. Однако на фоне гемотрансфузий у пациента развился респираторный дистресс-синдром, острая почечная недостаточность, что привело к летальному исходу. Всё время наблюдения после операции у пациента регистрировался синусовый ритм.

Все остальные пациенты выписаны из клиники в удовлетворительном состоянии. Динамика инструментальных показателей приведена в таблице 24. Для анализа показателей был применен t-критерий Стьюдента для зависимых переменных, так как при проверке на нормальность распределения данных было получено гауссово распределение.

При сравнении инструментальных показателей использовался t-критерий Стьюдента для зависимых переменных с доверительным интервалом 0,95, различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$ (Таблица 25).

Технической особенностью новой методики является чёткая визуализация проекции эпикардиальных линий на эндокард, что позволяет значительно сократить время выполнения эндокардиального этапа и упростить его (рисунок 59).

Таблица 25 – Динамика инструментальных показателей пациентов в группе с пенетрирующей методикой РЧ-воздействия

Показатель	До операции	После операции	p
ЛП, мм	51,6±6,4	45,8±5,6	0,05
ПЖ, мм	25,4±5,63	22,9±4,45	<0,001
МЖП, мм	10,2±1,74	10,2±1,72	0,94
КДР ЛЖ, мм	53,3±9,2	50,3±7,36	<0,001
КСР ЛЖ, мм	36,01±8,2	33,6±7,06	<0,001
ФВ ЛЖ (М), %	59,9±11,5	62,1±10,36	0,0017
КДО ЛЖ, мл	125,9±45,5	111,18±35,2	<0,001
КСО ЛЖ, мл	51,9±30,4	44,9±25,4	<0,001
ФВ ЛЖ (В), %	60,01±10,3	61,3±8,8	0,03
КДИ ЛЖ	67,5±22,04	59,7±16,6	<0,001
КСИ ЛЖ	27,9±14,9	24,13±12,4	<0,001
Средний градиент МК, мм рт. ст.	5,4±4,1	3,6±1,7	<0,001
Степень регургитации МК, ERO, мм ²	22±1,2	13±0,5	<0,001
СДПЖ, мм рт. ст.	43,5±10,2	33,1±8,1	<0,001

Кроме того, линии на эндокарде практически всегда завершены и не требуют доработки. Тем не менее для гарантированной замкнутости линий необходимо в их проекции дополнительное воздействие эндокардиально. Еще одно достоинство методики в том, что пенетрирующим электродом проводится воздействие в тех зонах, которые эпикардиально недоступны, в частности в зоне фиброзного кольца МК.

Таким образом, наличие на эндокарде чётких ориентиров для воздействия и гарантированная трансмуральность повреждения миокарда предсердий являются преимуществом пенетрирующей методики перед классической монополярной.

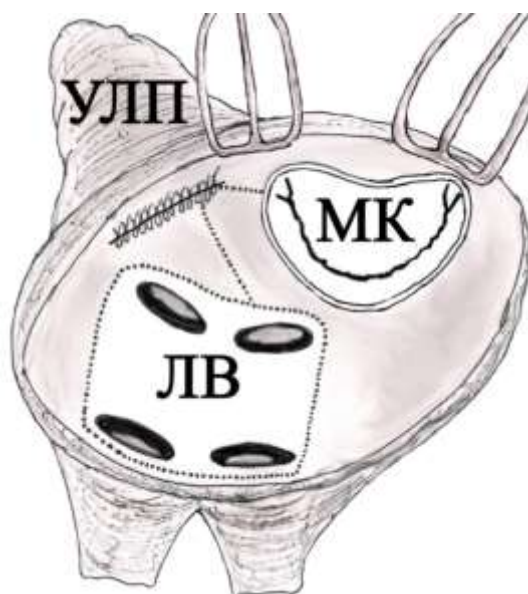


Рисунок 59 – Эндокардиальный левопредсердный этап пенетрирующей методики РЧ-воздействия. Вид эндокарда ЛП после завершения эпикардиального этапа. Принцип выполнения эндокардиального этапа – соединение точек между собой

5.5.2. Клинические и инструментальные показатели у пациентов в группах с пенетрирующей и классической монополярной методикой воздействия

Несмотря на полученную однородность дисперсии, исходно были выявлены статистически значимые различия по ряду показателей между анализируемыми группами. В связи с этим для повышения доверия к анализируемым данным было решено использовать метод псевдорандомизации propensity score matching [8; 94; 235]. Пары формировали на основании ключевых показателей, таких как основная этиология поражения сердца, преобладающий тип порока, сопутствующие вмешательства на сердце, длительность персистенции ФП, основные эхокардиографические показатели до и после вмешательства, продолжительность ИК и пережатия аорты. Для формирования пар использовался метод подбора с помощью поиска «ближайшего соседа», соответствующего заданному отрезку PS. Заданный отрезок рассчитывали на основании стандартного отклонения, после чего выполняли подбор пар. Данный способ позволил сформировать 81 пару наблюдений, что было достаточно для статистической обработки полученного

материала и оценки результатов хирургического лечения длительно персистирующей ФП в обеих группах на однородном материале (таблица 26).

После формирования пар сравнения проводился попарный анализ показателей и оценивались отдаленные результаты методом Каплана – Мейера.

Как видно из таблицы 26, по всем заданным для подбора пар критериям нет различий между группами. Кроме того, проверка баланса после формирования групп показала, что пары сформированы адекватно с использованием калипера, рассчитанного непосредственно для данной выборки, и эмпирический подбор его значений не потребовался. Это позволило провести попарный анализ, результаты которого лишь подтвердили выводы, сделанные ранее.

Таким образом, повышение статистической значимости с использованием метода PSM позволило не только адекватно сравнить эффективность двух методик РЧ-воздействия на миокард, но и провести дополнительные методы анализа.

Таблица 26 – Формирование пар сравнения на основе метода PSM

Показатель	Группа с пенетрирующей методикой (n=81)	Группа с классической монополярной методикой (n=81)	p	Difference
Возраст, лет	50,8±8,5	51,6±10,2	0,57	0,571
Женщин, n (%)	53 (65,4%)	49 (60,5%)	0,52	-0,075
ЛП до вмешательства, мм	51,9±6,0	51,7±7,3	0,9	1,041
ЛП после вмешательства, мм	46,1±5,4	46,4±5,4	0,76	1,041
ПЖ до вмешательства, мм	24,9±5,9	25,2±6,3	0,7	1,041
ПЖ после вмешательства, мм	21,9±4,0	22,4±4,5	0,45	1,041
МЖП до вмешательства, мм	10,4±2,1	10,5±1,4	0,8	1,041
МЖП после вмешательства, мм	10,5±2,0	10,5±1,7	0,90	1,041
КДР до вмешательства, мм	52,0±10,9	52,0±11,2	0,99	1,041
КДР после вмешательства, мм	49,9±6,0	49,5±7,3	0,75	1,041
КСР до вмешательства, мм	33,4±8,0	34,2±8,2	0,71	1,041
КСР после вмешательства, мм	32,6±6,4	32,6±7,0	1,0	1,041
ФВ(М) до вмешательства, %	63,3±10,7	62,3±11,6	0,60	1,041
ФВ(М) после вмешательства, %	63,3±9,7	63,4±10,1	0,95	1,041
КДО до вмешательства, мл	118,1±43,1	120,1±48,7	0,79	1,041
КДО после вмешательства, мл	104,3±32,3	105,9±34,0	0,76	1,041
КСО до вмешательства, мл	46,3±28,3	47,5±27,8	0,79	1,041
КСО после вмешательства, мл	40,3±19,9	41,5±22,7	0,71	1,041
ФВ(В) до вмешательства, %	62,2±9,1	62,0±9,4	0,91	1,041
ФВ(В) после вмешательства, %	62,2±7,5	62,0±8,9	0,89	1,041
КДИ до вмешательства, мл/м ²	63,1±20,0	63,7±23,1	0,87	1,041

Показатель	Группа с пенетрирующей методикой (n=81)	Группа с «классической» монополярной методикой (n=81)	p	Difference
КДИ после вмешательства, мл/м ²	55,8±14,5	56,1±15,7	0,87	1,041
КСИ до вмешательства, мл/м ²	24,5±13,1	25,1±13,2	0,75	1,041
КСИ после вмешательства, мл/м ²	21,6±9,3	22,2±11,0	0,69	1,041
СДПЖ до операции, мм рт. ст.	43,9±8,5	43,9±9,4	0,99	1,041
СДПЖ после операции, мм рт. ст.	34,3±8,1	34,3±7,3	1,0	1,041
Время ИК, мин	121,1±25,6	125,6±28,3	0,28	1,041
Пережатие аорты, мин	77,0±20,3	79,5±23,1	0,45	1,041
Протезирование МК, n (%)	58 (72%)	60 (74%)	0,337	-0,052
Пластика МК, n (%)	23 (28%)	21 (26%)	0,337	0,052
Пластика ЛП, n (%)	15 (19%)	14 (17%)	0,45	0,054
Сопутствующее вмешательство на ТК	15 (19%)	14 (17%)	0,1	1,045
Сопутствующее вмешательство на АоК	3 (3,7%)	4 (4,6%)	0,08	1,045
Продолжительность ФП, мес	26,7±11,3	24,5±12,1	0,09	1,05
ФВ ЛЖ, %	55,7±4,2	54,9±3,3	0,122	0,751
Средний класс СН по NYHA	2,5±0,5	2,7±0,3	0,688	-0,051
Этиология				
Ревматический порок, n (%)	60 (74%)	60 (74%)	0,99	0,042
Дегенеративный порок, n (%)	20 (24,8%)	20 (24,8 %)	1,0	0,150
ИЭ, n (%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	1,0	0,041
Характер поражения МК				
Стеноз, n (%)	57 (70%)	58 (72%)	0,382	-0,052
Недостаточность, n (%)	21 (26%)	21(26%)	1,0	0,036
Сочетанное поражение, n (%)	3 (4%)	2 (3%)	0,646	0,215

Ранняя дисфункция синусового узла у пациентов с длительно персистирующей ФП

Важнейшим вопросом, предопределяющим судьбу лечения длительно персистирующей ФП, являются функциональные резервы СУ. Связь между нарушением функции синусового узла и ФП признана еще в 1960 году и хорошо описана Ferrer [116]. Механизмы, которые приводят к возникновению ФП, независимо от того, является она пароксизмальной или длительно персистирующей, изучались многими исследователями, но до сих пор нет единого мнения по многим физиологическим, структурным, механическим или электрическим этиологиям ФП. Нарушение функции СУ считается одной из многих причин возникновения ФП. Концептуальная основа для понимания механизмов ФП исходит из идей, разработанных в начале XX века. Понятие «длина волны повторного входа», введенное Allesie et al., подразумевает размер длины волны на функциональном возврате в его гипотезе «ведущего круга» [50]. Эти исследователи на животных моделях экспериментально подтвердили гипотезу Moe et al. о роли множественных волн re-entry в установлении ФП. Были также проверены другие теории, такие как «гипотеза фокального источника» и «устойчивый повторный вход» [182; 183]. Роль легочных вен привлекла внимание, когда M. Haïssaguerre [249] сообщил, что быстрое возбуждение в легочных венах может являться пусковым фактором возникновения ФП. Считается, что электрическое ремоделирование является центральной точкой в сохранении и поддержании ФП [160].

Hudson и Laippestad в начале 1960-х годов предположили, что повреждение СУ играет важную роль в развитии ФП [135; 172]. Когда формирование импульса СУ подавляется, во время медленного цикла предсердий формируется предсердная экстрасистолия. Большинство экстрасистол предсердий сопровождается компенсаторной паузой. Если есть ДСУ, то пауза может быть увеличена, что позволяет генерировать импульсы другим водителям ритма, которые могут запускать его нарушения [160]. При

наличии субстрата, такого как дилатация предсердий или ишемия их стенок, любая ДСУ либо при компенсаторных паузах после экстрасистол, либо при отсутствии образования синусового импульса обеспечит достаточно времени для того, чтобы сформировалось несколько эктопических предсердных очагов. Поскольку очаги исходят из скомпрометированной ткани предсердия, они могут образовывать частые мультифокальные или «хаотические» предсердные ритмы, которые обычно являются предвестниками ФП [274]. В своих ранних работах Killip и Bennett показали, что у некоторых пациентов экстрасистолы предсердий имеют решающее значение в иницировании ФП [116].

В то же время показано, что электрическое ремоделирование происходит как при длительно персистирующей, так и при пароксизмальной ФП, проводились исследования функции СУ на предмет его склонности к обратному электрическому ремоделированию. Длительность ФП является важным предиктором восстановления синусового ритма путем прямой кардиоверсии [212]. Изучались различия между электрическим ремоделированием СУ при длительно персистирующей ФП и пароксизмальной. При сравнении пациентов с катетерной аблацией ЛП при длительно персистирующей и пароксизмальной ФП выявлено, что длительно персистирующая ФП ассоциируется с более медленным реверсированием электрического тока [106]. Пациенты с пароксизмальной ФП имели более короткие эффективные рефрактерные периоды (ЭРП) предсердий после купирования ФП по сравнению с исходным уровнем. В этой группе пациентов ЭРП вернулись к исходному уровню в течение 5 мин. У пациентов с длительно персистирующей ФП как ЭРП, так и ВВФСУ были сокращены, но потребовалось до трех недель, чтобы вернуться к базовой продолжительности [106]. В исследовании Raitt et al. установлено, что предсердный ЭРП значительно изменяется в боковой стенке правого предсердия по сравнению с проксимальным и дистальным отделами коронарного синуса [289]. Они пришли к выводу, что электрическое ремоделирование происходит с разной скоростью в разных областях предсердий и это может быть триггером для предсердной аритмии [289].

Исследование, проведенное Waris et al., показало, что если структура СУ повреждена лишь частично, то он скорее всего восстановится после электрической кардиоверсии, даже после ФП, существующей в течение многих лет [286].

В исследовании Daoud et al. прогрессирующее восстановление ВВФСУ и амплитуды Р-волны наблюдалось у пациентов с длительно персистирующей ФП только через 14 дней и в сроки более 3 мес после абляции [226]. Наконец, восстановление функции СУ было продемонстрировано у пациентов с ФП после процедуры хирургического «Лабиринта», где ДСУ исчезла через 12 мес после вмешательства [276]. Восстановление функции СУ снова вызывает вопросы, является ли ДСУ обратимой, если СУ не был поврежден до развития аритмии. Так как в некоторых случаях после купирования ФП обнаруживают дисфункцию СУ, то существует версия, что ФП является компенсаторным механизмом, возникающим при ДСУ, и после купирования ФП на первый план может выйти ДСУ как основное заболевание. Функция СУ может восстанавливаться у некоторых пациентов после многих лет существования ФП, поэтому ФП не всегда вызывает необратимое повреждение СУ. Однако дилатация предсердий и длительно персистирующая ФП вызывают необратимые структурные изменения СУ. В конечном счете факторы, общие для обоих состояний, такие как старение и интерстициальный фиброз предсердий, могут объяснить их сосуществование [160]. При этом любое хирургическое и медикаментозное лечение ФП может значительно ухудшить и без того исходно скомпрометированную функцию синусового узла, что приведет к необратимым изменениям в его структуре [160].

Как изложено выше, из 100 пациентов, которым выполнена РЧ-фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» в классическом монополярном варианте, десяти были имплантированы искусственные водители ритма в раннем послеоперационном периоде. Из этих десяти имплантированных ЭКС семь были в режиме AAI, а показанием к их имплантации стала ранняя ДСУ. В связи с этим было принято решение о проведении ЭФИ до РЧ-фрагментации

предсердий по схеме «Лабиринт» всем пациентам, что позволило выявить ДСУ у части пациентов до вмешательства на предсердиях. Так появилась возможность проанализировать причины неэффективности процедуры у ряда больных, связанные именно с исходным нарушением автоматизма синусового узла. С появлением в операционной мобильного электрофизиологического комплекса были проанализированы электрограммы 139 пациентов, из них у 14 выявлены признаки ДСУ (9,4%). Несмотря на это двоим из четырнадцати пациентов вмешательство на предсердиях было выполнено, однако в послеоперационном периоде функция синусового узла так и не восстановилась, в связи с чем пациентам имплантировали ЭКС. Учитывая эти случаи, у остальных пациентов с ДСУ мы отказались от РЧ-фрагментации предсердий, отдав предпочтение ликвидации полости ушек обоих предсердий и контролю частоты ритма.

Более детальный анализ данных ЭФИ показал, что функция синусового узла не зависит от продолжительности персистенции ФП. Так, у троих пациентов с исходной ДСУ давность персистенции ФП составляла 11, 12 и 17 мес, максимальная длительность ФП у пациентов с ДСУ составила 70 мес. Таким образом, медиана продолжительности персистенции ФП у пациентов с исходной ДСУ составила 26 мес ($Q1=20$; $Q3=43$).

В то же время медиана длительности персистенции ФП у пациентов с сохранной функцией синусового узла составила 25 мес ($Q25=15$; $Q75=34$). При сравнении длительности ФП у пациентов с ДСУ и сохраненной функцией синусового узла с использованием теста Манна – Уитни статистически значимой разницы не получено ($p=0,55$).

С другой стороны, целью данного исследования не являлось определение истинного СССУ у пациентов с длительно персистирующей ФП. Тест с кардиоверсией позволил нам увидеть реакцию естественного водителя ритма (СУ) на острый DC-shock и сопоставить эту реакцию с результатами хирургического лечения ФП. Исключение этих пациентов из анализа

результатов хирургического лечения ФП помогло понять влияние острой ДСУ на отдаленные результаты в группе.

Клинический пример

Пациентка Г., 56 лет, находилась на обследовании и лечении в КХО с 19.06.2015 по 17.07.2015.

Основное заболевание. Врожденная дисплазия соединительной ткани. Митральная недостаточность 4 ст., частичный отрыв хорд задней створки. Трикуспидальная недостаточность 2 ст. Легочная гипертензия 1 ст. Персистирующая форма ФП, нормосистолический вариант.

ВПС: открытое овальное окно с незначительным лево-правым сбросом.

Осложнение: НК I, ФК II (NYHA).

Сопутствующие заболевания. Гипертоническая болезнь, 1-я стадия, достигнуто целевое АД. Риск 3 (высокий). Миопия средней степени ОУ.

При поступлении предъявляла жалобы на плохое общее самочувствие, усталость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышку инспираторного характера при подъеме выше 2-го этажа, ускорении темпа ходьбы, учащенное неритмичное сердцебиение.

Из данных анамнеза удалось выяснить, что с детства ставили диагноз врожденного порока сердца, однако пациентка нигде не обследовалась дополнительно, хирургическое лечение ей не предлагали.

К 1999 г. состояние значительно ухудшилось, появилась одышка при подъеме выше 2–3 этажей, учащенное неритмичное сердцебиение. По месту жительства в г. Барнауле предлагали операцию, однако пациентка отказалась от хирургического лечения по финансовым причинам.

К марту 2015 г. состояние ухудшилось значительно: появились отёки нижних конечностей, выраженная тахисистолия, снизилась толерантность к физическим нагрузкам – появилась одышка при обычной физической нагрузке. Пациентка обратилась к кардиологу по месту жительства, была обследована, по ЭхоКГ выявлены митральная недостаточность 3 ст., отрыв хорд задней створки. По коронарографии данных за атеросклероз нет. Проконсультирована

кардиохирургом, рекомендовано оперативное лечение – хирургическая коррекция порока сердца и ФП.

Принимала на момент госпитализации лекарственные препараты: дигоксин 0,25 мг в сутки, бисопролол 2,5 мг утром, варфарин 2,5 мг 2 таб./сутки под контролем МНО.

При объективном обследовании выявлено выраженное расширение границ сердца: левая – кнаружи от левой срединно-ключичной линии, правая – на 2 см кнаружи от правого края грудины. При аускультации тоны сердца неритмичные, учащенные, ЧСС 150 ударов в минуту, пульс 65–70 в минуту, выраженный дефицит пульса. Над всеми точками аускультации сердца выраженный систолический шум с иррадиацией в подмышечную впадину. Дыхание жёсткое. Край печени на 7 см выступает из-под края реберной дуги, плотный. Размеры печени по Курлову 14×11×9 см. Пастозность голеней и стоп.

По ЭКГ (19.06.2015): ФП с ЧСС 86 в мин, ЭОС отклонена влево. Переходная зона в V4–V5.

ЭхоКГ (22.06.2015): ЛП=66 мм; ПЖ=23 мм; МЖП=8 мм; ЗСЛЖ=7,5 мм; КДР=63 мм; КСР=39 мм; ФВ(М)=67%; КДО=172 мл; КСО=55 мл; ФВ(В)=68%; УО=117 мл; СИ(В)=4,2 л/мин/м²; КДИ=102 мл/м²; КСИ=32,6 мл/м²; ЛП (4-камерная позиция)=79×86 мм; ПП (4-камерная позиция)=48×62 мм; индекс сферичности ЛЖ=0,69; градиент ТК-регургитации=36 мм рт. ст.; давление в ПП=10 мм рт. ст.; СДПЖ=46 мм рт. ст.; ФК МК=41×47 мм; МК-регургитация 4 ст; ФК ТК=44×39 мм; ТК-регургитация 2 ст. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Диастолическая функция без изменений. Створки МК миксоматозно изменены, утолщены, рыхлые; подвижность сохранена. Площадь поверхности обеих створок равномерно увеличена; передняя пролабирует на 5 мм, задняя – на 10 мм. Хорды удлинены. Митральное кольцо расширено. Кальциноза створок и фиброзного кольца не выявлено. Частичный отрыв хорд задней створки в сегменте Р2. Митральная регургитация 4 ст. Остальные клапаны без изменений, трикуспидальная регургитация 2 ст. Признаки легочной гипертензии.

При проведении теста с 6-минутной ходьбой отмечена низкая толерантность к физической нагрузке – 220 м.

После проведенного обследования пациентка была прооперирована.

Операция (29.06.2015): радиочастотная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» с резекцией ушка правого предсердия, ушивание ушка ЛП, открытого овального окна. Резекция сегмента Р2 с шовной пластикой задней створки МК, имплантация хорд второго порядка на свободный край задней створки МК. Митральная аннулопластика опорным кольцом «Мединж» размером 32 мм № 15423 в условиях ИК и антеретроградной холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол».

Послеоперационный период протекал удовлетворительно, осложнился явлениями постперикардотомного синдрома, получала консервативную терапию. Весь ранний послеоперационный период у пациентки сохранялся синусовый ритм без антиаритмической терапии. На 20-е сутки после операции пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. При выписке данные исследований были следующими.

ЭКГ (09.07.2015): ритм синусовый с ЧСС 68 в мин, ЭОС отклонена влево. Нарушение процессов реполяризации по верхушке и боковой стенке ЛЖ.

ЭхоКГ (16.07.2015): ЛП=51 мм; ПЖ=23 мм; КДР=57 мм; КСР=40 мм; ФВ(М)=56%; КДО=145 мл; КСО=65 мл; ФВ(В)=55%; УО=80 мл; МОК=5,8 л/мин; СИ(В)=3,4 л/мин/м²; КДИ=86 мл/м²; КСИ=38,6 мл/м²; ЛП(4к)=51×66 мм; ПП(4к)=44×49 мм; пиковый градиент МК=6 мм рт. ст.; средний градиент МК=2 мм рт. ст.; площадь МК (D)=3,2 см². Нарушений локальной сократимости не выявлено. Диастолическая функция в норме. Опорное кольцо в митральной позиции, регургитации нет.

При проведении теста с 6-минутной ходьбой выявлено увеличение толерантности к физическим нагрузкам – расстояние, пройденное за 6 мин, составило 500 м.

С учётом того что всем пациентам, которым выполняется РЧ-фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт», к ПП пришиваются электроды

для временной ЭКС, в раннем послеоперационном периоде возможно проведение ЭФИ и оценка функции синусового узла (рисунок 60).



а



б

Рисунок 60 – Изучение функции синусового узла у постели пациента:
а – общий вид рабочей станции «Элкарт-М»; б – фрагмент ЭФИ
на мониторе рабочей станции

При проведении ЭФИ на 10-е сутки после операции отмечалась удовлетворительная функция синусового узла (рисунок 61).

Представленный клинический пример иллюстрирует отсутствие связи между длительностью персистенции ФП и функцией синусового узла. Кроме того, он показывает, что отказываться от хирургического лечения длительно персистирующей ФП только на основании давности её возникновения нельзя. Необходимо исследовать функцию проводящей системы сердца и только на основании этого принимать решение о проведении процедуры «Лабиринт» либо в изолированном варианте, либо в качестве конкомитантного метода лечения ФП.

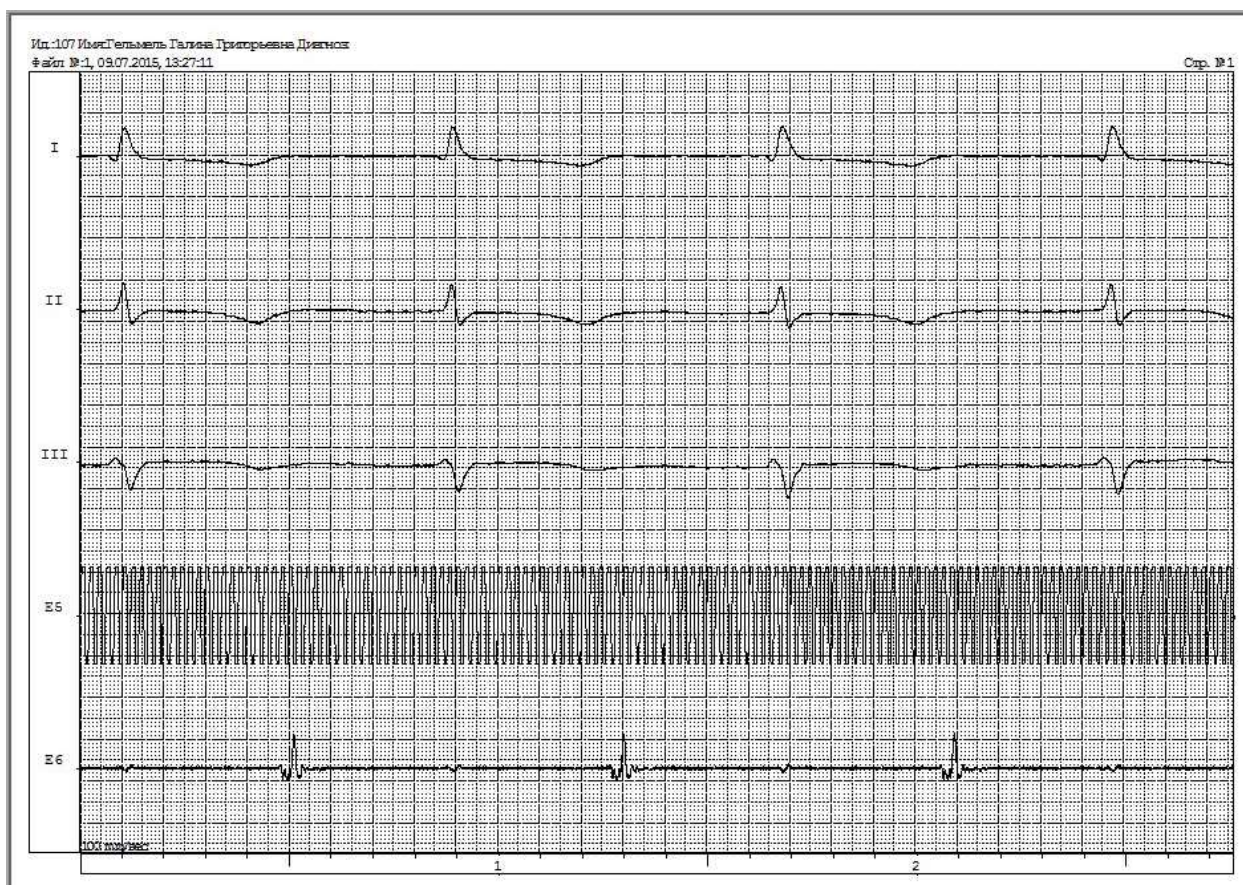


Рисунок 61 – Функция синусового узла у пациентки Г. (канал Е6) на 10-е сутки после РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» (предсердная электрограмма)

На основании вышеизложенного можно утверждать, что проведение ЭФИ у пациентов с длительно персистирующей ФП с определением ВВФСУ, КВВФСУ и точки Венкебаха должно быть рутинной процедурой в практике врача, занимающегося хирургией ФП.

5.5.3. Среднесрочные результаты пенетрирующей методики РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт IV»

Ранние послеоперационные результаты применения пенетрирующей методики РЧ-воздействия на миокард предсердий оказались обнадеживающими, поэтому не меньший интерес представляли среднесрочные результаты данной методики.

При обследовании в сроки до 12 мес эффективность процедуры сохранялась на уровне, сопоставимом с ранними послеоперационными результатами (таблица 27).

Таблица 27 – Сравнение ранних и среднесрочных результатов пенетрирующей и классической монополярной методик РЧА (парный анализ на основании метода PSM)

Показатель	Пенетрирующая методика (n= 81)	Классическая методика (n=81)	p-value
Ранняя ДСУ, n (%)	34 (42)	69 (86)	<0,001
СР при выписке, n (%)	77 (95)	63(78)	0,03
В сроки до 12 мес			
СР без ААТ, n (%)	73 (90)	41 (51)	<0,001
СР с ААТ, n(%)	77 (95)	55 (68)	<0,001
ЭИТ, n(%)	4 (5)	9 (11)	0,002
ЭКС, n(%)	3 (3,7)	10 (12)	<0,001
Летальность, n(%)	2 (2,5)	3 (3,7)	0,09
Тромбоэмболии, n(%)	Нет	Нет	–

У пациентов, выписанных с синусовым ритмом, в сроки до 12 мес СР сохранялся, однако у одного пациента в период до 6 мес произошел рецидив ФП, который не удалось купировать ни назначением ААТ, ни электроимпульсной терапией. В то же время у другого пациента, выписанного из клиники с сохраняющейся ФП и неуспешной кардиоверсией на госпитальном этапе, на фоне приёма ААТ к 6 мес после выписки произошло восстановление СР, который сохранялся на момент контрольного обследования в сроки до 12 мес.

5.5.4. Оценка влияния пенетрирующей методики на исход лечения длительно персистирующей ФП

После распределения пациентов на пары сравнения по методу PSM мы получили возможность оценить непосредственно влияние метода пенетрирующей РЧ-абляции на исход лечения длительно персистирующей ФП.

Так как метод PSM позволяет исключить возможное влияние сторонних факторов на анализ эффективности непосредственно методики, это позволило создать математическую модель на основании использования логистической регрессии, где анализируемым фактором оказался сам метод пенетрирующей РЧ-абляции (таблица 28).

Как видно из таблицы, отношение шансов составляет 2,66, а в доверительный интервал не входит 1, что говорит о статистической значимости результата, а также о том, что использование пенетрирующей методики является протективным фактором, позволяющим увеличить шансы на успех хирургического лечения в 2,66 раза.

Таблица 28 – Математическая модель эффективности использования пенетрирующей методики РЧ-абляции миокарда предсердий

Результат	Отношение шансов (Odds ratio)	Стандартная ошибка среднего	z	p	95% ДИ
Пенетрирующая методика	2,66	0,93	2,81	0,005	1,34–5,28

В качестве клинического примера можно привести одно наблюдение, когда пациенту в стационаре г. Тюмени был имплантирован регистратор ЭКГ Reveal XT (Medtronic) по поводу пароксизмов ФП.

Клинический пример 1

Пациент Т., 62 года, находился на обследовании и лечении в КХО НИИК с 19.11.2010 по 29.12.2010.

Диагноз при поступлении. Основной: ИБС. Стенокардия напряжения II–III ФК. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Состояние после стентирования передней нисходящей артерии (1998 г.), правой коронарной артерии (2007 г.), ветви тупого края (2008 г.). Окклюзия правой коронарной артерии проксимальнее стента, стеноз диагональной артерии 75% в устье. Длительно персистирующая ФП. Состояние после радиочастотной изоляции устьев лёгочных вен (2007 г.). Состояние после радиочастотной изоляции устьев лёгочных вен с модификацией субстрата ЛП с использованием системы CARTO (2009 г.). Окклюзия левой нижней лёгочной вены. Имплантация длительного регистратора ЭКГ Reveal XT (Medtronic) (23.04.2009). Н I. NYHA II.

Фоновые: гипертоническая болезнь III, риск 4.

Сопутствующие: аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз. Хронический эрозивный гастрит, ремиссия. Хронический холецистит, ремиссия.

На момент поступления в стационар пациент предъявлял жалобы на учащенное неритмичное сердцебиение, выраженную одышку на этом фоне, сжимающую боль за грудиной при ходьбе по ровной поверхности менее 100 м либо подъёме выше 2-го этажа. Ранее в г. Тюмени ему неоднократно проводилось эндоваскулярное лечение стенозов коронарных артерий. С 2007 года отметил появление учащенного неритмичного сердцебиения, на фоне которого выраженное ограничение физической активности. Обратился к кардиологам, было предложено и выполнено стентирование правой коронарной артерии и аблация устьев лёгочных вен по поводу пароксизмальной ФП. Тем не менее пароксизмы ФП сохранялись, пациенту была выполнена повторная РЧ-аблация лёгочных вен и субстрата ФП с использованием системы CARTO (Biosense-Webster). Несмотря на проведенную аблацию у пациента сохранялась ФП, а на момент поступления в наше отделение регистрировалась длительно персистирующая ФП.

ЭхоКГ 23.11.2010. Аорта: с. Вальсальвы – 39 мм, восх. Ао – 36 мм. Клапаны без патологических изменений. ЛП – 35 мм (43х53 мм), ПП – 42х49 мм. ЛЖ: КДР – 50 мм, КСР – 34 мм, КДО – 103 мл, КСО – 39 мл. ЛЖ в

4-камерной проекции: диаст. – 45×68 мм, сист. – 29×75 мм. ПЖ – 17 мм. ЗСЛЖ – 10,5 мм, МЖП – 10,5 мм. УО – 64 мл, МОК – 4,1 л/мин, СИ – $2,2$ л/мин/м². КДИ – $56,1$ мл/м², КСИ – $21,2$ мл/м². Сократительная способность ЛЖ: ФВ – 62%. Нарушений локальной сократимости нет.

УЗИ сонных, бедренных артерий. Сонные артерии проходимы, стенки уплотнены, утолщены на всём протяжении, бляшек нет. Бедренные артерии диаметром 8мм, просвет свободен, бляшек нет, стенки неравномерно утолщены.

Коронарография (г. Тюмень). Стенты ПНА, ОА и ПКА проходимы. Стеноз диагональной артерии в устье 65%. Окклюзия ПКА проксимальнее стента с ретроградным заполнением. Лучевая нагрузка – 8,2 мЗв.

Сцинтиграфия миокарда ЛЖ с ^{99m}Tc-технетрилом. На пике аденозиновой пробы гипоперфузия апикальных отделов передней стенки, средних и базальных отделов задней стенки и заднебоковой области ЛЖ (9–10%).

Спиральная компьютерная томография ЛП: объем ЛП – 61,23 мл, выявлена окклюзия левой нижней лёгочной вены.

При анализе данных аппарата Reveal XT выявлена длительно персистирующая ФП (рисунок 62).

После консультаций и дополнительных обследований пациент был прооперирован.

Операция (07.12.2010): аортокоронарное аутовенозное шунтирование правой коронарной артерии, ушивание ушка ЛП, радиочастотная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт», имплантация противоспаечной мембраны Gore Preclude в перикард в условиях ИК и антеретроградной холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол».

В послеоперационном периоде пациент чувствовал себя удовлетворительно, однако на 10-е сутки после операции у него развились явления экссудативного перикардита с компрессией сердца, выполнялось дренирование перикарда субкисфоидальным доступом.

Device: **REVEAL XT 9529**
Serial Number: **RAB407428H**

Date of Visit: **17-Dec-2010 06:13:57**
SW007 Software Version 7.0
Copyright © Medtronic, Inc. 2007

Episode List

Page 3

ID#	Type	Date	Time hh:mm	Duration hh:mm:ss	Max V. Rate	Median V. Rate
4018	AF	06-Dec-2010	03:41	:02:00	128 bpm (470 ms)	120 bpm (500 ms)
4017	AF	06-Dec-2010	02:01	:04:00	125 bpm (480 ms)	125 bpm (480 ms)
4016	AF	06-Dec-2010	01:51	:02:00	115 bpm (520 ms)	77 bpm (780 ms)
4015	AF	06-Dec-2010	00:59	:02:00	130 bpm (460 ms)	109 bpm (550 ms)
4014	AF	06-Dec-2010	00:35	:02:00	133 bpm (450 ms)	115 bpm (520 ms)
4013	AF	06-Dec-2010	00:29	:02:00	133 bpm (450 ms)	111 bpm (540 ms)
4012	AF	05-Dec-2010	23:29	:06:00	143 bpm (420 ms)	125 bpm (480 ms)
4011	AF	05-Dec-2010	18:05	:02:00	81 bpm (740 ms)	68 bpm (880 ms)
4010	AF	05-Dec-2010	17:33	:06:00	82 bpm (730 ms)	66 bpm (910 ms)
4009	AF	04-Dec-2010	21:19	:02:00	118 bpm (510 ms)	105 bpm (570 ms)
4008	AF	04-Dec-2010	21:03	:12:00	133 bpm (450 ms)	85 bpm (710 ms)
4007	AF	04-Dec-2010	20:47	:04:00	136 bpm (440 ms)	128 bpm (470 ms)
4006	AF	04-Dec-2010	19:37	01:08:00	125 bpm (480 ms)	76 bpm (790 ms)
4005	AF	04-Dec-2010	15:11	:02:00	86 bpm (700 ms)	78 bpm (770 ms)
4004	AF	03-Dec-2010	23:45	:02:00	115 bpm (520 ms)	70 bpm (860 ms)
4003	SYMPTOM	03-Dec-2010	22:51			
4002	AF	03-Dec-2010	22:39	:26:00	136 bpm (440 ms)	111 bpm (540 ms)
4001	AF	03-Dec-2010	22:21	:16:00	133 bpm (450 ms)	88 bpm (680 ms)
4000	AF	03-Dec-2010	20:41	01:34:00	162 bpm (370 ms)	72 bpm (830 ms)
3999	AF	03-Dec-2010	09:31	:08:00	130 bpm (460 ms)	94 bpm (640 ms)

Device: **REVEAL XT 9529**
Serial Number: **RAB407428H**

Date of Visit: **17-Dec-2010 06:13:57**
SW007 Software Version 7.0
Copyright © Medtronic, Inc. 2007

Quick Look Report

Page 2

Cardiac Compass Trends (Oct-2009 to Dec-2010)

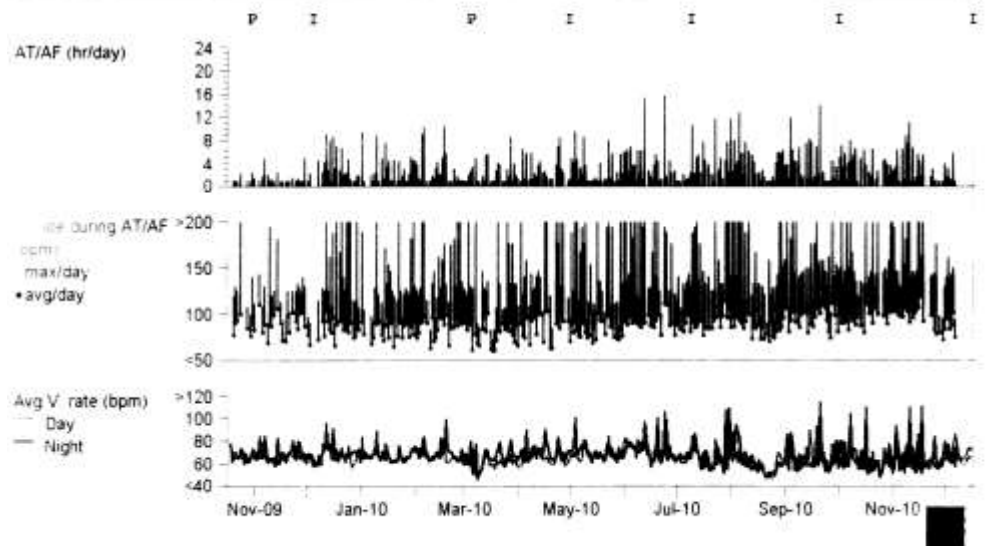


Рисунок 62 – Анализ дооперационных данных пациента Т.
(расшифровка длительного регистратора ЭКГ Reveal XT)

Перед выпиской пациенту повторно был проведен анализ данных длительного регистратора ЭКГ Reveal XT. За весь послеоперационный период не зарегистрировано ни одного события (рисунок 63).

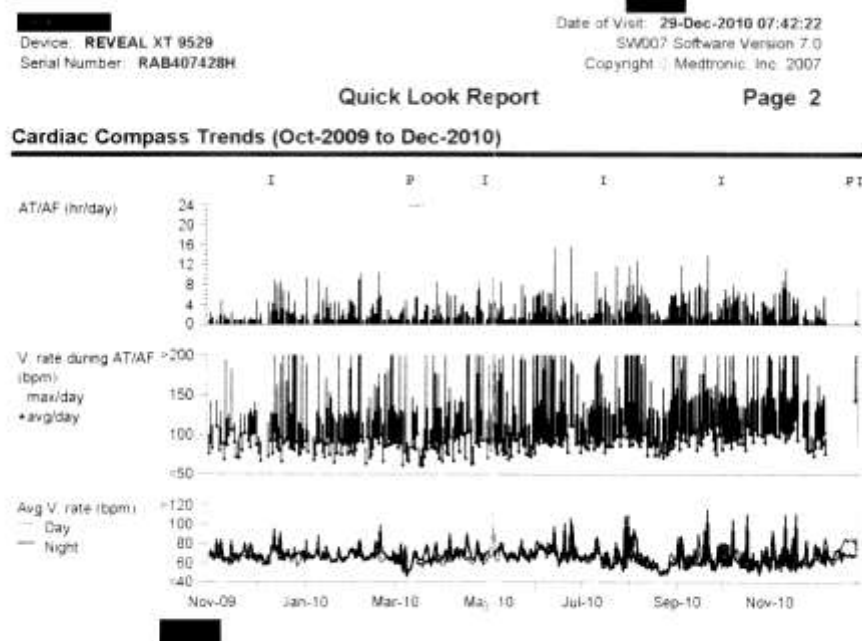
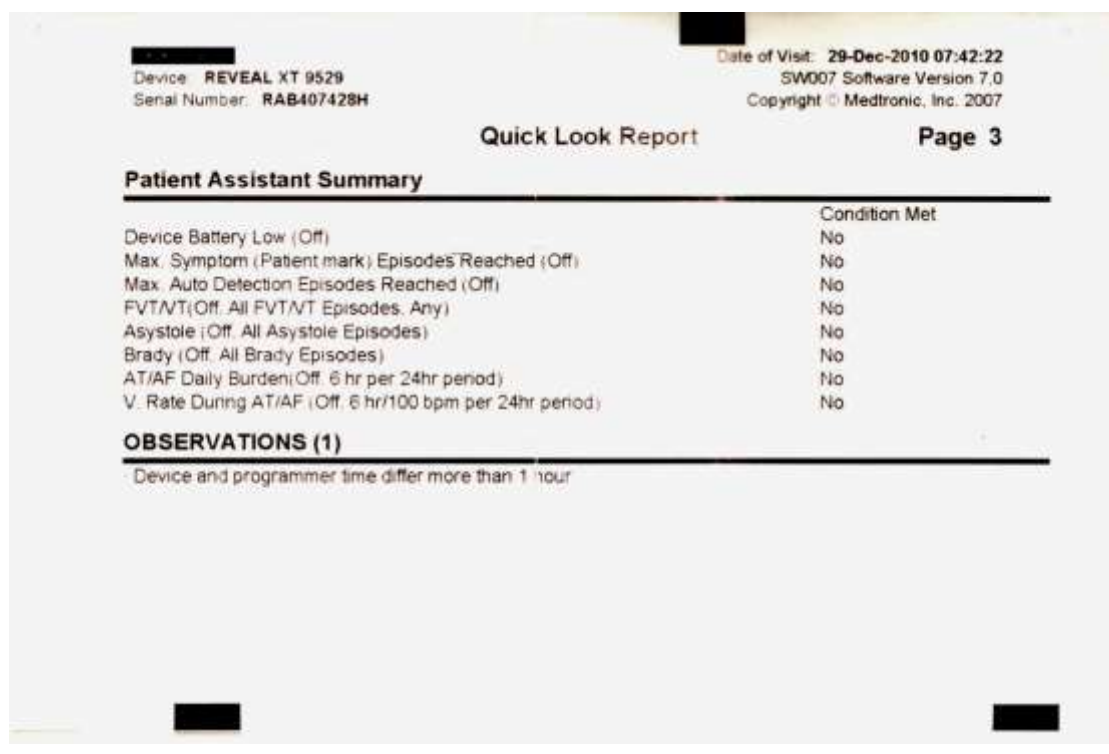


Рисунок 63 – Анализ послеоперационных данных пациента Т.
(расшифровка длительного регистратора ЭКГ Reveal XT)

Клинически пациент отметил значительное улучшение состояния, при проведении теста с 6-минутной ходьбой дистанция составила 480 м. Субъективно пациент не отмечал эпизодов учащенного неритмичного сердцебиения, давящих болей за грудиной, одышки.

Через 12 мес после операции у пациента сохранялся синусовый ритм, хорошая переносимость физических нагрузок. Жалобы на одышку, боли за грудиной отсутствовали. Нитроглицерином сублингвально после операции пациент не воспользовался ни разу.

После контакта с пациентом в срок 12 мес после операции он выпал из наблюдения, на контакт не выходил, связаться с ним не получалось. Следующий контакт с пациентом удалось установить только через 36 мес после операции. Он сообщил, что у него по-прежнему нет никаких жалоб, сохраняется синусовый ритм. Регистратор ЭКГ Reveal XT у него был эксплантирован в клинике по месту жительства в связи с истощением ресурса элемента питания, потребность в имплантации нового не возникла. При расшифровке данных у пациента за 36 мес после операции не зарегистрировано ни одного пароксизма ФП.

Клинический пример 2

Пациентка Т., 56 лет, находилась на обследовании и лечении в КХО с 25.06.2015 по 21.07.2015.

Диагноз. Основной: дегенеративный порок аортального клапана, умеренный стеноз. Персистирующая форма ФП. НIIa. ФК III по NYHA.

Фоновые: ГБ III ст., степени 3, достигнуто целевое АД. ОНМК в ВББ по ишемическому типу 2011 г. Факторы риска: ожирение II ст. НТУ. медикаментозно корригируемая дислипидемия. Риск 4 (очень высокий)

Сопутствующие: узловой зоб, клинически эутиреоз. ЖКБ. ДОО коленных, тазобедренных суставов. Аномалия Киммерле. Компрессионный перелом позвонков грудного и поясничного отделов 1984 г.

Из анамнеза: с 2010 г. страдает ГБ, регулярно принимала лористу HD 100/25 мг, лопирел, коронал, аторвастатин.

В 2011 г. ОНМК в ВББ по ишемическому типу, беспокоило сильное головокружение, лечилась в неврологическом стационаре по месту жительства. С сентября 2014 г. стала отмечать одышку при ФН, пароксизмы неритмичного сердцебиения, по ЭКГ зарегистрирована ФП. В октябре 2010 г. находилась на

госпитализации в стационаре по месту жительства, по ЭхоКГ обнаружен стеноз аортального клапана, коронарография не проводилась. Консультирована кардиохирургом, рекомендовано дообследование в условиях НИИ кардиологии, оперативное лечение. Госпитализирована в плановом порядке с целью обследования и решения вопроса об оперативном лечении с предварительным диагнозом ИБС. Приобретенный порок аортального клапана атеросклеротического генеза. По данным коронарографии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий не выявлено.

ЭхоКГ 26.06.2015. Визуализация затруднена. Рост=167 см; вес=98 кг; ЧСС=111 уд/мин; $S_{\text{пов.тела}}=2,061 \text{ м}^2$; $фк_АК=22 \text{ мм}$; син.Вальс=28 мм; восхАо=32 мм; ЛП=48 мм; ПЖ=23 мм; МЖП=11 мм; ЗСЛЖ=11 мм; ММ=186 г; ИММ=90 г/м²; КДР=57 мм; КСР=38 мм; ФВ(М)=61%; КДО=116 мл; КСО=41 мл; ФВ(В)=65%; УО=75 мл; МОК=8,3 л/мин; СИ(В)=4 л/мин/м²; КДИ=56,3 мл/м²; КСИ=19,9 мл/м²; ЛП(4к)=53×62 мм; ПП(4к)=42×48 мм; ЛЖ_диа_(4-к.)=50×78 мм; ЛЖ_сис_(4-к.)=31×67 мм; $ф.к.АоК=22 \text{ мм}(<26)$; $пик.гр.АоК=65 \text{ мм}$ рт. ст.; $ср.гр.АоК=32 \text{ мм}$ рт. ст.; аортальная регургитация=1 ст.; митральная регургитация=1 ст.

Заключение. Исследование затруднено из-за неудовлетворительной визуализации и тахикардии. Выраженный кальциноз створок аортального клапана, регургитация до 1 ст., признаки умеренного стеноза. Кальциноз основания задней створки МК, стеноза нет, регургитация 1 ст. Остальные клапаны без изменений, функционируют нормально.

Тест с 6-минутной ходьбой – 210 м.

Операция (02.07.15): радиочастотная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» (эпикардальный и правопредсердный этап). Протезирование аортального клапана двустворчатым механическим протезом «Мединж» АДМ 31n размером 23 мм № 84162 в условиях ИК и антеретроградной кардиopleгии раствором «Кустодиол».

В послеоперационном периоде у пациентки отмечались частые пароксизмы ФП с ухудшением показателей гемодинамики, было принято

решение о проведении второго этапа операции – эндоваскулярной процедуры «Лабиринт».

При проведении эндоваскулярного этапа выявлены участки медленного проведения в двух лёгочных венах, абляция которых привела к восстановлению синусового ритма (рисунок 64).

После восстановления синусового ритма субъективно пациентка отметила значительное улучшение своего состояния, исчезновение эпизодов одышки и учащенного неритмичного сердцебиения. Возросла толерантность к физической нагрузке: тест с 6-минутной ходьбой – 450 м.

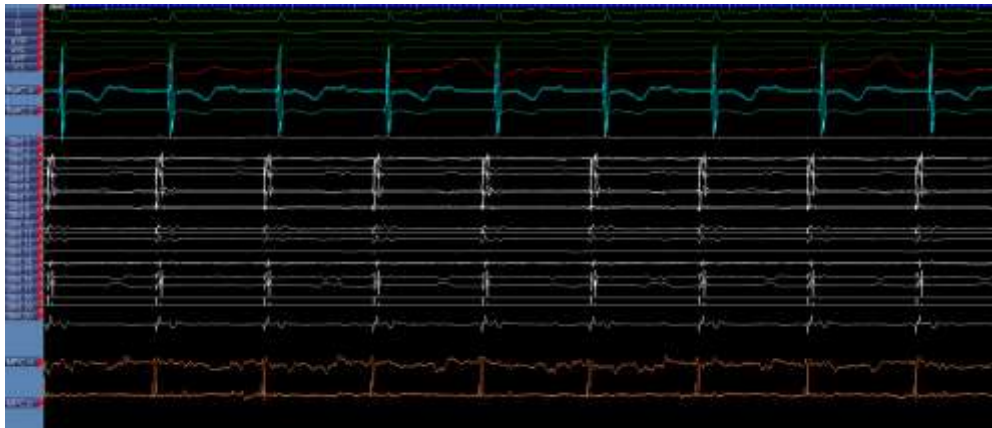
В сроки до 12 мес после операции у пациентки сохранялся синусовый ритм. Однако в отдаленном периоде эту пациентку отследить не удалось в связи с тем, что у нее был диагностирован острый миелобластный лейкоз, от которого она скончалась.

Описанные случаи еще раз подтверждают, что одним из краеугольных камней в проведении РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» является трансмуральность повреждения миокарда предсердий. В первом случае мы видим неоднократные попытки выполнения эндокардиального транскатетерного воздействия, которые не привели к успеху. Только выполнение в полном объеме процедуры «Лабиринт» на открытом сердце (эпи- и эндокардиального этапов) привело к исчезновению ФП, что подтверждено показаниями длительного регистратора ЭКГ Reveal XT. Во втором случае только эпикардиальный этап процедуры не привел к желаемому результату. Однако мы сознательно пошли на это в связи с тяжестью состояния пациентки, чтобы не пролонгировать время ИК, так как выраженное ожирение значительно затрудняло визуализацию структур сердца, поэтому и было принято решение о выполнении эндокардиального этапа эндоваскулярно.



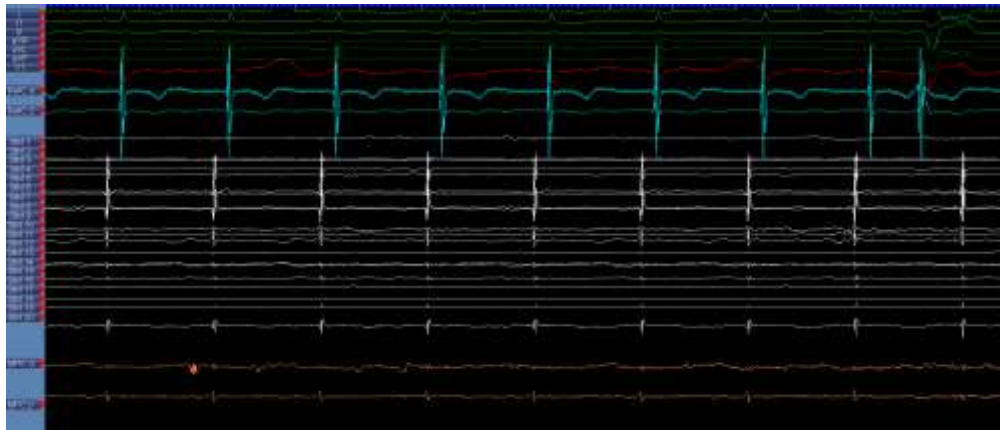
ЭГ из левой верхней лёгочной вены (медленное проведение)

а



ЭГ из левой нижней лёгочной вены (медленное проведение)

б



Синусовый ритм после эндокардиальной аблации участков медленного проведения

в

Рисунок 64 – Электрограммы из левых лёгочных вен пациентки Т. :
а, б – участки медленного проведения возбуждения; *в* – восстановленный
 синусовый ритм после аблации участков проведения

Таким образом, можно сделать вывод, что ближайшие и среднесрочные результаты РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» в значительной степени зависят от качества достижения трансмуральности повреждения миокарда. Сравнение результатов пенетрирующей монополярной методики и выполненной в классическом варианте с использованием обычного шарообразного электрода говорит в пользу пенетрирующей. Это же подтверждается экспериментальными данными, представленными в главе 3.

Если сравнивать полученные данные с результатами метаисследований, то можно утверждать, что пенетрирующая методика позволяет добиться СР в большем проценте случаев, чем криоабляция и биполярная абляция, в сроки до 12 мес и сопоставима по эффективности с методикой Cox Maze в модификации с биполярной абляцией [254].

К несомненным преимуществам пенетрирующей методики можно отнести ее относительную доступность, низкую стоимость расходного материала, высокую эффективность в раннем и отдалённом послеоперационных периодах.

5.6. Сравнение отдалённых результатов пенетрирующей и классической монополярной методик РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт IV»

Следующим этапом нашего исследования был анализ отдаленных результатов РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт», выполненной в классическом монополярном варианте и посредством пенетрирующей методики воздействия.

Всего в данный анализ вошли 252 пациента, которые наблюдались в сроки более 12 мес. В качестве материала для оценки результатов были взяты истории болезни пациентов (если они госпитализировались в НИИ кардиологии), амбулаторные карты пациентов-жителей Томска и Томской области либо выписки, результаты ЭКГ или холтеровского мониторинга (когда пациенты являлись жителями отдаленных районов и областей). В последнем случае связь

с пациентами или их родственниками осуществлялась по телефону или электронной почте.

Для повышения степени доверия к изучению отдаленных результатов, как уже было описано выше, использовался метод псевдорандомизации PSM. Это позволило сформировать 81 пару наблюдений и сравнить эффекты лечения данных групп пациентов.

Анализ эффективности отдаленных результатов проводился с использованием кривых Каплана – Мейера, при этом возврат ФП в виде длительной персистенции без эффекта от назначения ААТ расценивался как законченный случай и пациент выбывал из дальнейшего наблюдения. Остальные случаи расценивались как цензурированные и наблюдение за такими пациентами продолжалось. Случаи с возвратом ФП или ТП подробно анализировались.

Для сравнения отдаленных результатов двух вышеописанных методик воздействия был использован log-rank-тест.

Эффективность процедуры при использовании обычного монополярного электрода и одномоментном эпи- и эндокардиальном подходе составила 51% в сроки более 60 мес наблюдения с дальнейшим снижением эффективности до 44%. При этом назначение антиаритмических препаратов существенно не влияло на сохранение синусового ритма в отдалённые сроки после операции. Очевидно, данное явление связано с тем, что большая часть пациентов страдает ревматизмом, который приводит к формированию в миокарде ревматических гранул с их последующим рубцеванием и формированием очагов микро-re-entry.

Важным фактором сохранения синусового ритма в отдалённом периоде является методика воздействия, гарантирующая трансмуральность повреждения. Выше описаны преимущества пенетрирующего РЧ-воздействия на миокард перед классическим монополярным в раннем и среднесрочном послеоперационных периодах. При анализе отдалённых результатов выяснено,

что эта тенденция сохраняется и преимущества пенетрирующей методики статистически значимы (рисунок 65).

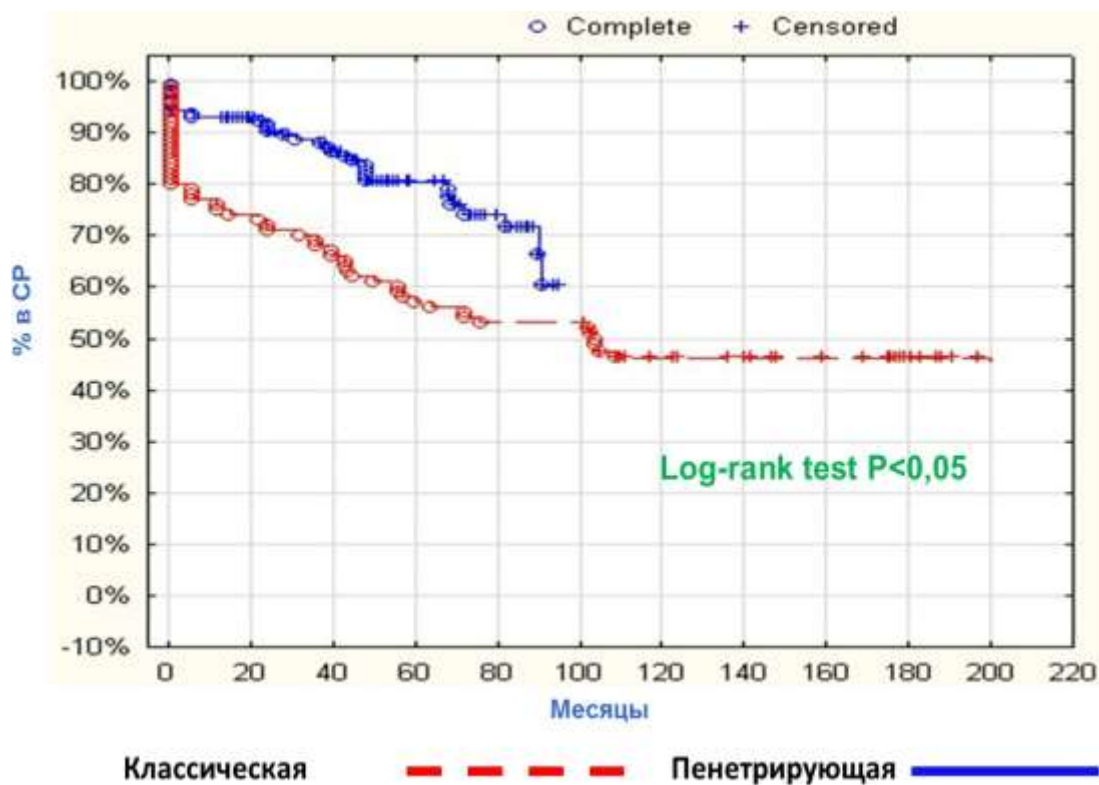


Рисунок 65 – Сравнение эффективности классической монополярной и пенетрирующей методик воздействия в отдалённом периоде

Ранее уже был показан график зависимости отдалённых результатов классической монополярной методики от размеров ЛП. Та же тенденция прослеживается и при анализе отдалённых результатов пенетрирующей методики радиочастотного воздействия – у больных с атриомегалией отдалённые результаты хуже (рисунок 66).

Как мы видим из приведенного рисунка, пациенты с исходным переднезадним размером ЛП более 55 мм через 7 лет страдают рецидивом ФП в 42% случаев, в то время как исходно меньший размер ЛП позволяет удержать СР в 78% случаев. Данное различие является статистически значимым, log-rank-тест показал $p\text{-value} = 0,0024$.

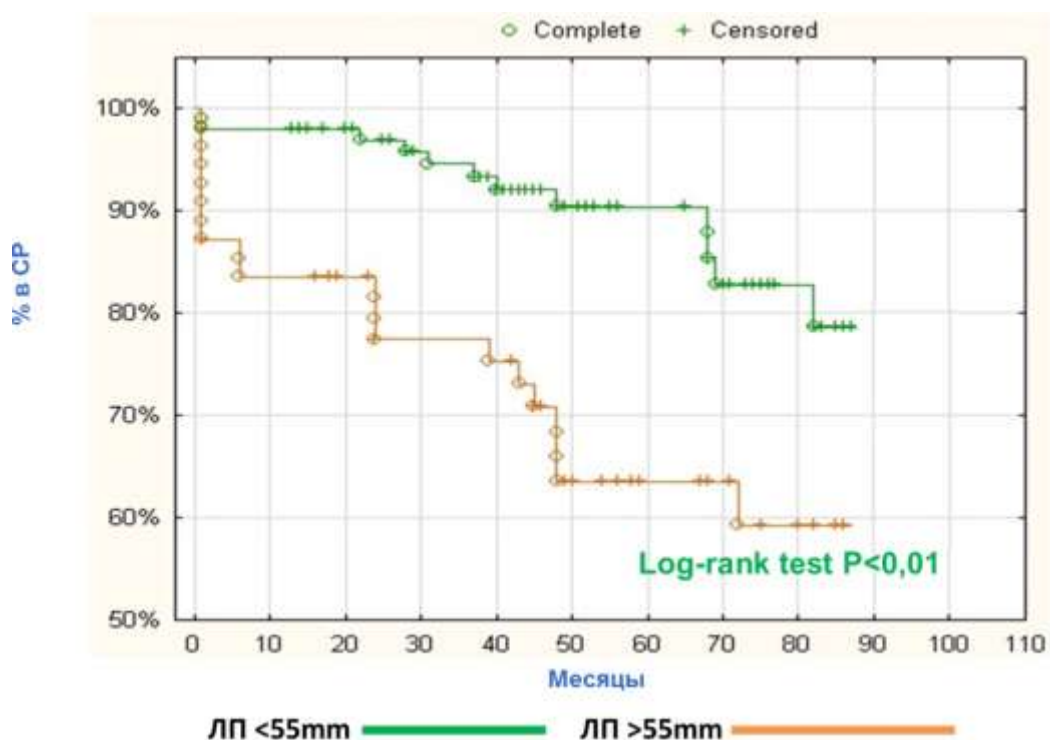


Рисунок 66 – Эффективность пенетрирующей методики радиочастотного воздействия в зависимости от размеров ЛП

Сравнение отдалённых результатов РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» при использовании разных типов РЧ-воздействия на миокард у больных с атриомегалией выявило, что часть этих пациентов страдает рецидивами ФП из-за невысокой эффективности классической монополярной методики. Использование пенетрирующей методики РЧ-воздействия у аналогичной группы больных обеспечивает эффективность в сроки до 60 мес в среднем на 20% выше при $p=0,032$ (рисунок 67).

Таким образом, можно говорить о том, что классическая монополярная методика, даже при одномоментном эпи- и эндокардиальном подходе, не вызывает гарантированного трансмурального повреждения, как минимум, в 20% выполненных процедур.

После разработки и внедрения в нашей клинике методики круговой шовной атриопластики вдоль задней полуокружности ФК МК с захватом в шов ушка ЛП часть пациентов с атриомегалией были прооперированы с использованием данной методики в сочетании с пенетрирующей методикой РЧ-воздействия на миокард.

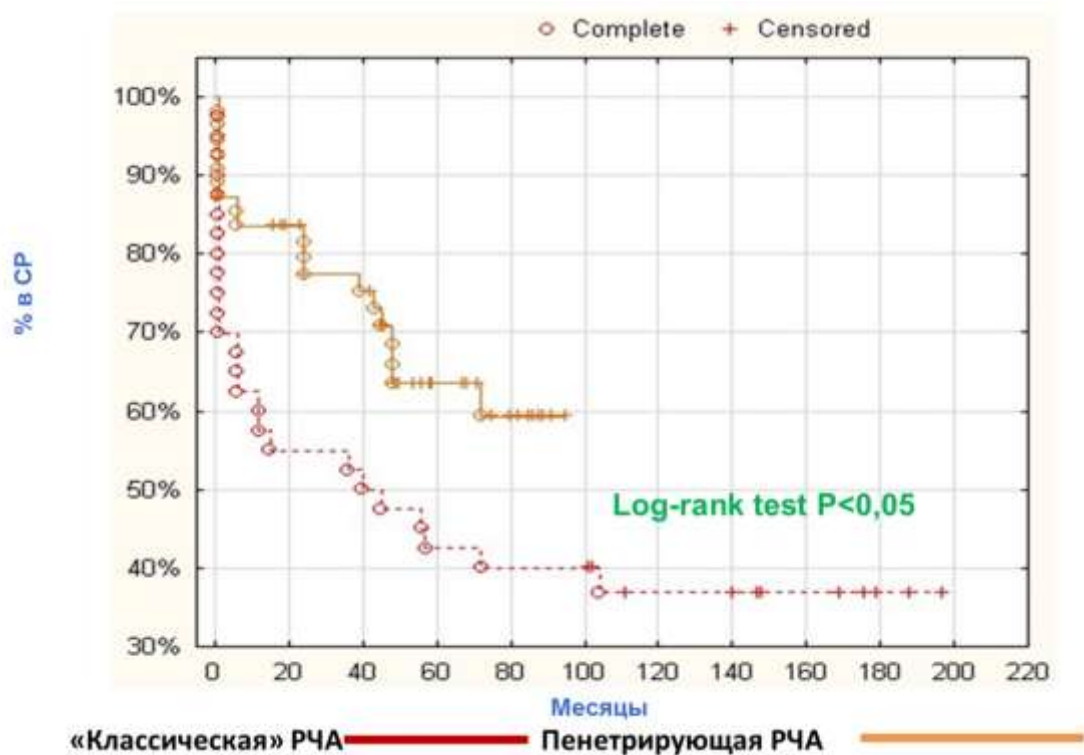


Рисунок 67 – Результаты сравнения методик воздействия в отдаленные сроки у пациентов с атриомегалией (ЛП>55 мм)

Эти больные не вошли в анализ отдалённых результатов эффективности вмешательства у пациентов с атриомегалией и были выделены в самостоятельную подгруппу. Всего в нее вошли 42 пациента. У всех была выраженная атриомегалия, однако по исходным данным они не имели статистически значимых различий с пациентами, которым редукция ЛП по поводу атриомегалии не проводилась. Выбор в пользу метода редукции делался лишь в зависимости от анатомических особенностей пациента непосредственно на операции, и если возможность выполнения качественной редукции вызывала сомнения у оперирующего хирурга, то ограничивались исключением ушка ЛП двойным обвивным швом со стороны эндокарда. При сравнении отдалённых результатов этих пациентов и пациентов с атриомегалией, которым редукция полости предсердия не выполнялась, было выявлено, что больные с атриопластикой имеют статистически значимые различия в сохранении СР как с пациентами с классическим монополярным воздействием, так и с пациентами, у которых использовалась пенетрирующая методика РЧ-воздействия на предсердия (рисунок 68).

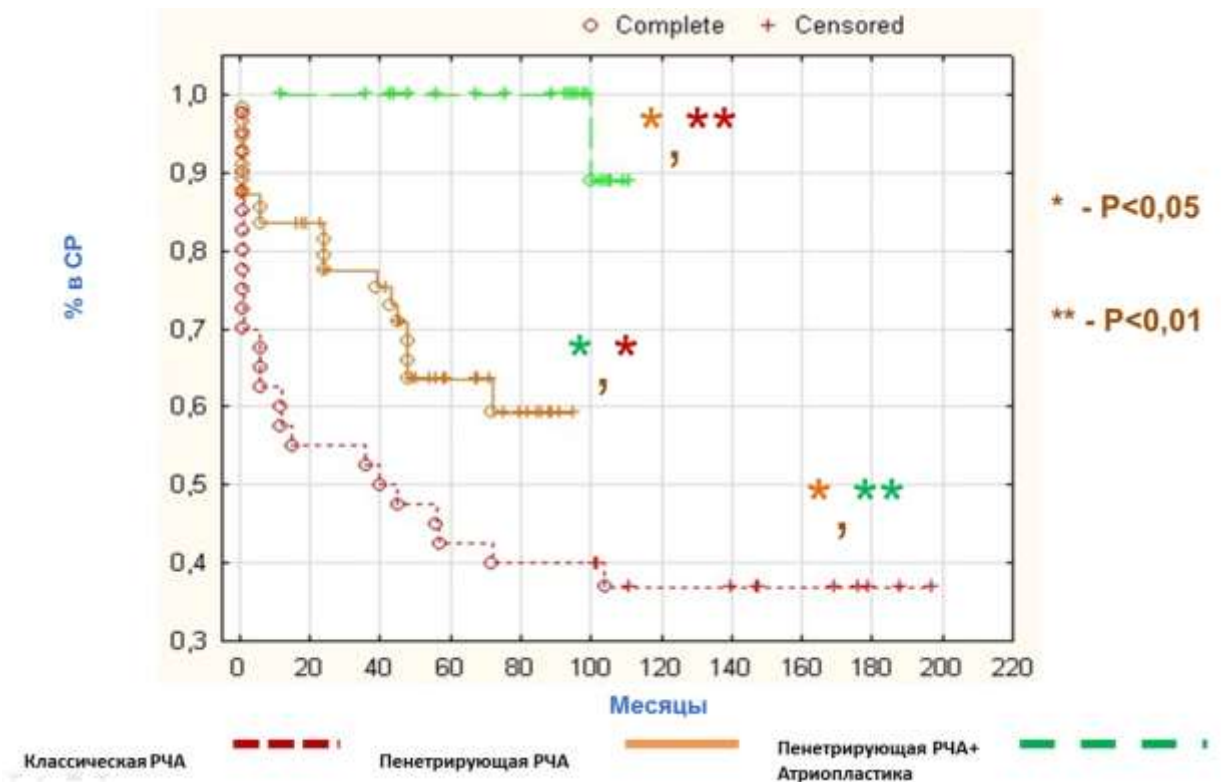


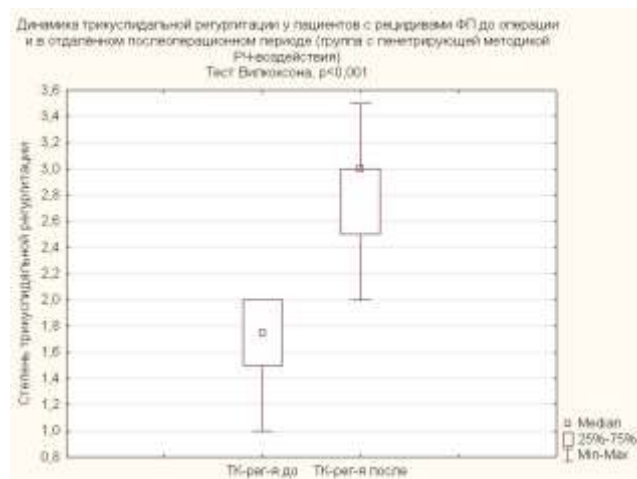
Рисунок 68 – Эффективность атриопластики у пациентов с атриомегалией в сочетании с пенетрирующей методикой воздействия

Таким образом, использование редуционных технологий у пациентов с атриомегалией в сочетании с гарантированной трансмуральностью повреждения миокарда предсердий (применение пенетрирующей методики РЧ-воздействия) способно статистически значимо улучшить результаты хирургического лечения длительно персистирующей ФП в отдалённом периоде. Ограничительным фактором для выполнения редуционных вмешательств на левом предсердии являются только анатомические особенности ЛП, когда хирург не может качественно визуализировать всю линию планируемой атриопластики. Технология круговой шовной атриопластики ранее запатентована, неоднократно описана в литературе и легко воспроизводима. Она обладает низким процентом осложнений при качественном выключении дилатированных участков стенки предсердий с последующим их перерождением в электрически неактивную жировую ткань (см. главу 2). На наш взгляд, это является определяющим в повышении эффективности РЧ-процедуры «Лабиринт» в

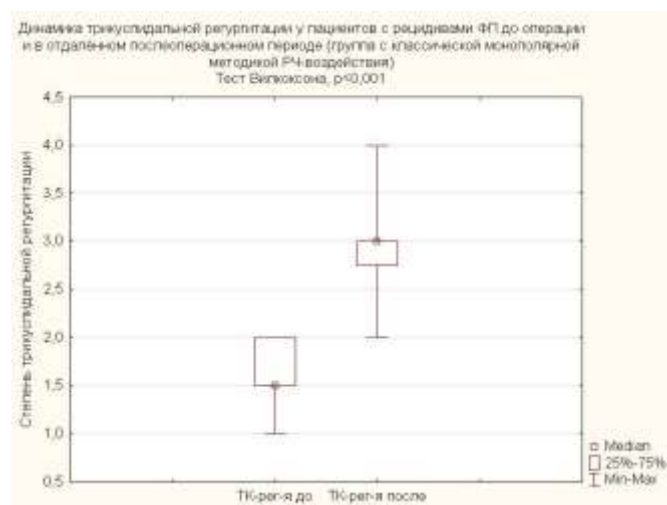
отдалённом периоде, так как служит дополнительным фактором электрического блока, препятствующего формированию волн микро- и макро-re-entry.

Анализ клинических данных пациентов с отдалёнными рецидивами ФП позволил выявить следующую картину. Одна пациентка после реконструкции МК и РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» через 35 мес после вмешательства обратилась с жалобами на одышку при физической нагрузке и внезапно возникшее учащенное неритмичное сердцебиение. Со слов пациентки, ранее она чувствовала себя хорошо, после операции перебои в работе сердца её не беспокоили. При анализе ЭКГ у нее выявлено истмусзависимое правопредсердное трепетание 3:1. После однократной аблации правого истмуса у пациентки восстановился синусовый ритм, жалоб больше не было.

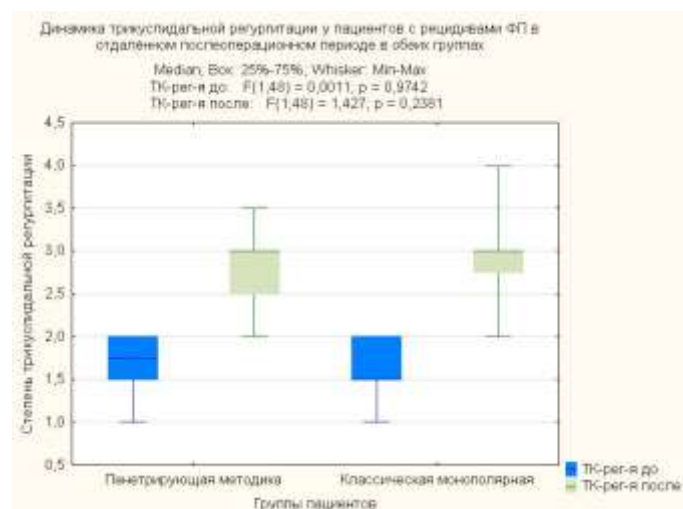
Большую когорту пациентов с рецидивами ФП составили те, у которых на момент операции была выявлена вторичная трикуспидальная недостаточность I–II степени. Медиана степени регургитации в группе с пенетрирующей методикой РЧ-воздействия составила 1,75 (1,5; 2), а в группе с классической методикой РЧ-воздействия – 1,5 (1,5; 2). Статистически значимой разницы между группами по этому показателю выявлено не было ($p=0,09$). Всем этим пациентам не выполнялись реконструктивные вмешательства на трикуспидальном клапане в связи с незначимой степенью недостаточности. Однако при оценке результатов хирургического лечения длительно персистирующей ФП в отдаленном периоде у всех пациентов выявлено усугубление степени трикуспидальной регургитации наряду с усугублением лёгочной гипертензии и рецидивов ФП. Медиана степени регургитации в отдалённом послеоперационном периоде в группе с пенетрирующей методикой РЧ-воздействия составила 3,0 (2,5; 3), а в группе с классической методикой РЧ-воздействия – 3,0 (2,75; 3). Статистически значимых различий между группами по этому показателю выявлено не было ($p=0,3$). Динамика увеличения степени ТК-регургитации была статистически значима в обеих группах, но между группами, как уже сообщалось выше, статистически значимой разницы выявлено не было (рисунок 69).



Группа с пенетрирующей методикой РЧ-воздействия (n=17), $p < 0,001$



Группа с классической монополярной методикой РЧ-воздействия (n=13), $p < 0,001$



Межгрупповые сравнения (n=30)

Рисунок 69 – Динамика некорригированной трикуспидальной регургитации при ее наличии более 1-й степени у пациентов с неэффективным хирургическим лечением ФП в обеих группах в отдаленном периоде

Однако анамнестически и инструментально не удалось определить, трикуспидальная недостаточность приводит к рецидиву ФП и ТП либо первоначально происходит нарушение ритма сердца, способствующее нарастанию СДПЖ (рисунок 70) и развитию недостаточности трикуспидального клапана.

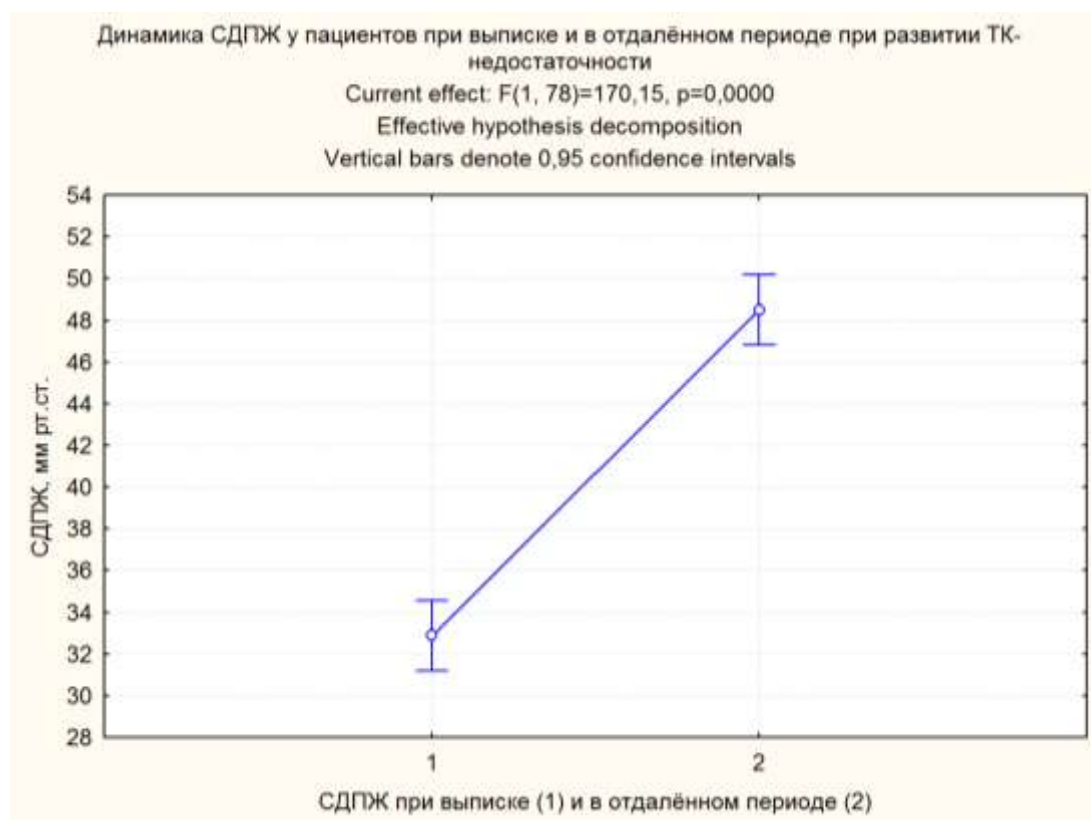


Рисунок 70 – Динамика СДПЖ у пациентов после РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» при развитии ТК-недостаточности и рецидиве ФП в отдалённом периоде (n=30)

Повышение СДПЖ у данной категории больных сопровождалось усилением одышки и ухудшением ФК СН в среднем на $1,2 \pm 0,7$. При проведении теста с 6-минутной ходьбой расстояние, которое они проходили, статистически значимо отличалось от расстояния у тех пациентов, у которых сохранялся синусовый ритм, и составило в среднем $315,9 \pm 62,2$ м против $458,3 \pm 43,4$ м (рисунок 71).

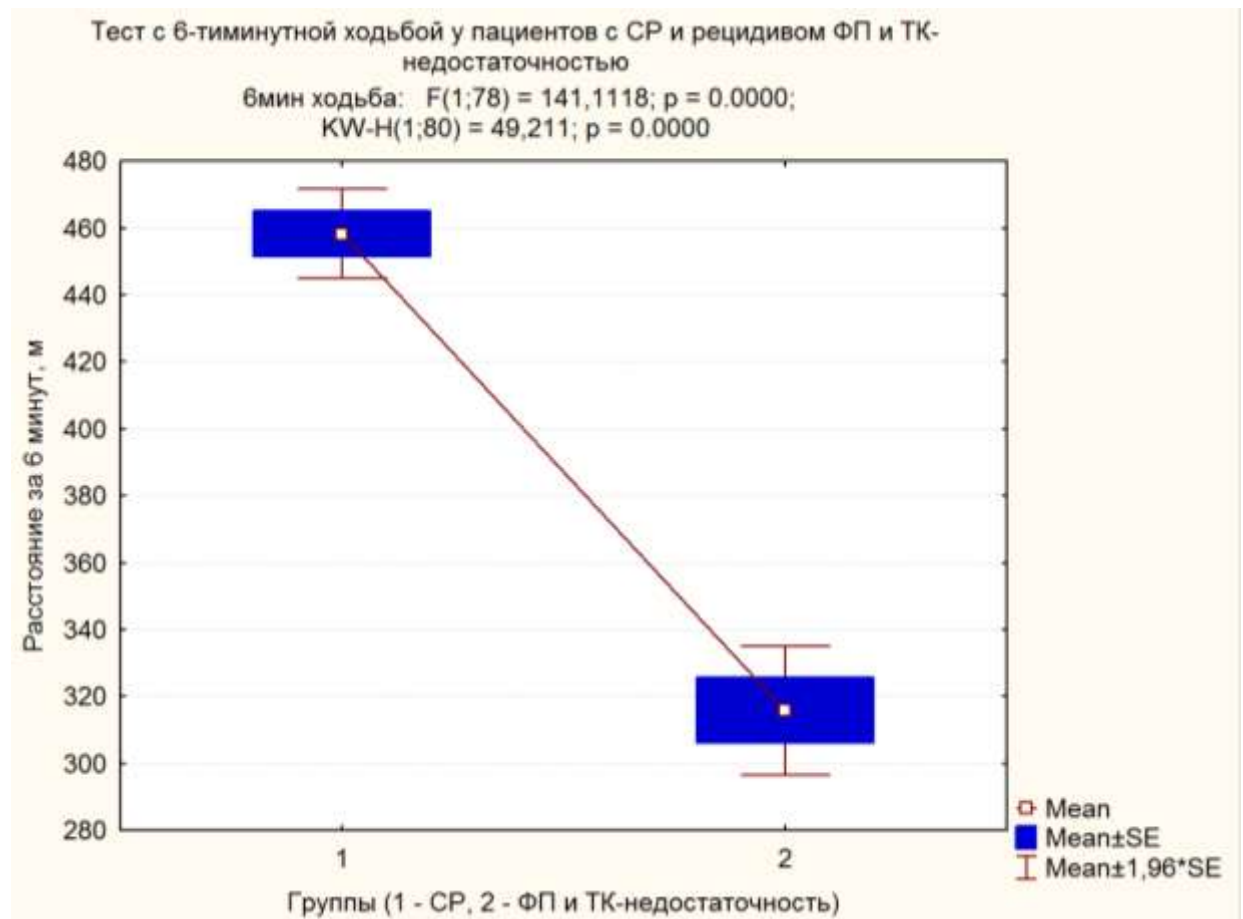


Рисунок 71 – Сравнение показателей теста с 6-минутной ходьбой у пациентов после РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт», находящихся в СР (1) (n=42), и с рецидивом ФП и развитием ТК-недостаточности (2) (n=30) в сроки 36–60 мес

У 2 пациентов трикуспидальная недостаточность была вызвана имплантацией электродов ЭКС в ПЖ, сопровождавшейся заинтересованностью створок ТК. С учетом наличия тромботических наложений на электродах ЭКС и фиброза створок ТК этим пациентам было выполнено протезирование трикуспидального клапана биологическими протезами со сменой эндокардиальной системы ЭКС на эпикардиальную.

Пациенты, у которых в отдалённом периоде рецидивировала ФП, но с выполненной пластикой ТК во время операции либо не имевшие исходно ТК-недостаточности, в отдалённом периоде также ею не страдали. При этом СДПЖ у них статистически значимо не отличалось от такового при выписке, невзирая на рецидивы ФП ($34,1 \pm 5,2$ мм рт. ст. против $37,2 \pm 4,4$ мм рт. ст., $p=0,074$).

Интересно, что при проведении сцинтиграфии лёгких у пациентов с повышенным СДПЖ и трикуспидальной недостаточностью только у 3 пациентов из 32 (9,4%) было подозрение о ТЭЛА мелких ветвей. У остальных пациентов взаимосвязь и первопричину между рецидивами ФП, развитием ТК-недостаточности и усугублением явлений лёгочной гипертензии установить не удалось.

Кроме того, ни у одного из пациентов, как с сохраняющимся СР, так и с рецидивами ФП в отдалённом послеоперационном периоде, не зафиксировано достоверных случаев системных тромбоэмболий.

Таким образом, суммируя все вышеизложенное, можно сделать вывод, что методы РЧ-вмешательства на миокарде предсердий являются эффективным средством коррекции ФП у пациентов с пороками сердца и ИБС, при этом использование пенетрирующей методики РЧ-воздействия на миокард предсердий предпочтительней обычного монополярного воздействия. Применение эпи- и эндокардиального подхода в момент выполнения каждой процедуры позволяет достичь гарантированной трансмуральности повреждения миокарда предсердий в 93 % случаев во всех зонах воздействия, что подтверждается электрофизиологически, морфологически и клинически. Вмешательство с использованием пенетрирующей методики хорошо переносится пациентами, не имеет специфических осложнений, статистически значимо не пролонгирует общее время процедуры по сравнению с классическим монополярным воздействием. В отдалённом послеоперационном периоде оно достоверно улучшает внутрисердечную гемодинамику, повышает толерантность к физическим нагрузкам и предотвращает тромботические и тромбоэмболические осложнения. Однако возврат ФП в отдалённом периоде у пациентов с исходно умеренной трикуспидальной недостаточностью без коррекции сопровождается ростом СДПЖ и усугублением степени трикуспидальной недостаточности, что приводит к значительному ухудшению состояния пациентов и увеличению функционального класса СН. В то же время отсутствие недостаточности трикуспидального клапана в отдалённом

послеоперационном периоде у пациентов даже при рецидиве ФП не приводит к значимому усугублению ФК СН и степени лёгочной гипертензии.

В целом у пациентов с достигнутым синусовым ритмом в результате РЧ-фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» независимо от принципа РЧ-воздействия (классического монополярного или пенетрирующего монополярного) в отдалённом периоде отмечаются сходные клинические данные. Следовательно, можно сделать вывод, что при достижении трансмуральности повреждения миокарда предсердий и эффективности процедуры у пациентов уменьшается ФК СН и повышается толерантность к физическим нагрузкам статистически значимо по сравнению с теми пациентами, у которых процедура была неэффективной.

Применение у больных с атриомегалией технологий редуccionной пластики ЛП статистически значимо повышает эффективность хирургического лечения ФП в отдалённые сроки по сравнению с теми пациентами, которым редуccion не проводилась. При этом у пациентов с атриомегалией сочетание пенетрирующей методики РЧ-воздействия и редуccion полости ЛП имеет статистически значимое преимущество перед РЧ-воздействием на предсердия по классической монополярной схеме.

ГЛАВА 6. КОНЦЕПЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

6.1. Концепция комплексного подхода как итог изучения факторов, влияющих на эффективность хирургического лечения длительно персистирующей ФП

Внедрение в клиническую практику принципиально нового способа деструкции миокарда предсердий – пенетрирующей методики радиочастотного воздействия – позволило направить усилия на поиск сопутствующих факторов повышения эффективности хирургического лечения длительно персистирующей ФП. Так, анализ причин неуспешных вмешательств выявил, что наряду с рецидивом аритмии важной причиной неэффективности является дисфункция синусового узла (рисунок 72). Научившись выявлять дисфункцию синусового узла до вмешательства, мы можем исключить из хирургического лечения тех пациентов, которые имеют ее исходно.



Рисунок 72 – Структура основных причин неэффективности открытого РЧ-лабиринта (счет по шкале Santa Cruz 0 - 1 - 2), %:
1 – рецидив ФП (66%); 2 – ДСУ (34%) (собственное наблюдение)

Разработанная нами технология, позволяющая определять электрофизиологические параметры синусового узла у пациентов с длительно

персистирующей ФП, была положена в основу концепции комплексного подхода к хирургическому лечению ФП.

6.2. Хирургическое ремоделирование предсердий и его влияние на электрофизиологические свойства миокарда в послеоперационном периоде

В нашем исследовании 42 пациентам оперативное лечение было дополнено выполнением редукционной пластики ЛП для уменьшения его объема. Методика разработана и внедрена в практику в ОССХ НИИ кардиологии СО РАМН (патент РФ № 23483664 от 10.03.2009 г.).

Как показали наши наблюдения, объем ЛП увеличивается преимущественно за счет дилатации задненижней стенки, при этом другие отделы ЛП («крыша» и МПП) являются менее мобильными и в увеличении объема ЛП большой роли не играют. На основании этого мы пришли к заключению, что для уменьшения объема ЛП необходима редукция площади задненижней стенки предсердия (рисунок 73).



а



б

Рисунок 73 – Фотография по ЭхоКС не увеличенного ЛП (*а*)
и дилатации задней стенки ЛП (*б*)

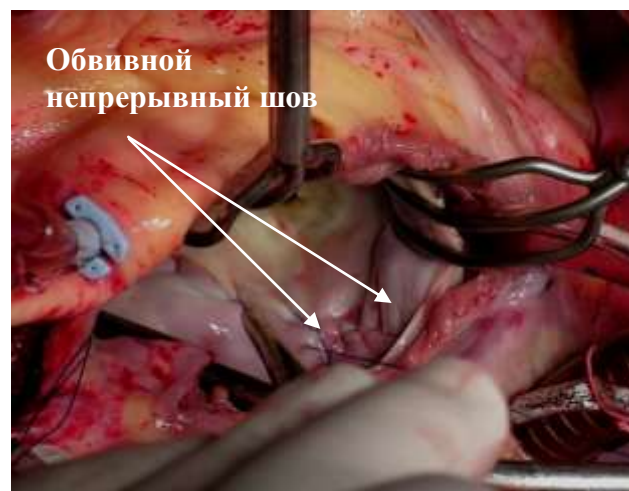
Пластику ЛП выполняли по собственной оригинальной технологии. Выполняли верхнепредсердную атриосептотомию по Guiraudon,

визуализировали МК, оценивали состояние стенок ЛП. При необходимости выполняли РЧ-абляцию ЛП по схеме «Лабиринт IV» со стороны его эндокарда. Затем накладывали циркулярный обвивной шов по задненижней стенке ЛП от нижнего края разреза межпредсердной перегородки нитью Prolene-3/0 до верхнего края разреза крыши ЛП с одновременным закрытием данным швом апертуры ушка ЛП. Для профилактики повреждения огибающей артерии и ее ветвей в парааннулярной области шов проводили с отступом 10 мм от задней полуокружности ФК МК. Таким образом, выполненная пликация задненижней стенки предсердия вдоль полуокружности фиброзного кольца МК представляла собой непрерывную линию, уменьшала площадь стенки ЛП, а также после ушивания атриотомического доступа составляла единое целое с этой линией шва, вызывая уменьшение поперечного и переднезаднего размера (рисунки 74, 75).

Линия непрерывного
наложения шва



а



Обвивной
непрерывный шов

б

Рисунок 74 – Топография наложения шва для атриопластики (*а*); задняя стенка ЛП с наложенным обвивным плицирующим швом (*б*)

Ремоделирование задненижней стенки ЛП приводит к тому, что предсердие стремится к форме шара. Идея наложения непрерывного шва заключается в том, что он позволяет исключить из объема ЛП значительную часть сферы (рисунок 76,*б*), в то время как другие методы пластики ЛП исключают из объема ЛП только часть слоя или сегмент шара (рисунок 76,*а*).

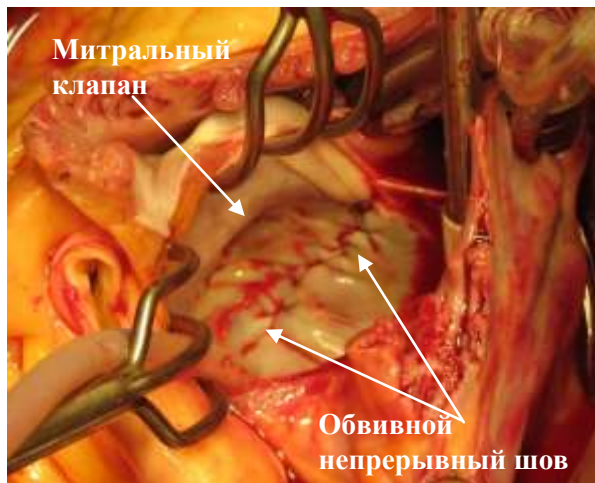
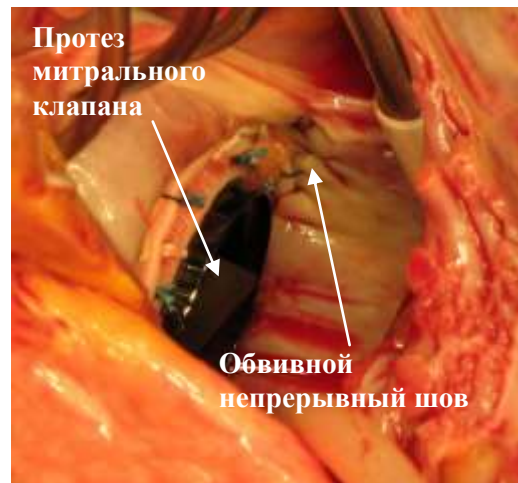
*А**Б*

Рисунок 75 – Непрерывный плицирующий шов по задненижней стенке ЛП с захватом углов атриотомического доступа (*а*); задняя стенка ЛП после имплантации протеза МК (*б*)

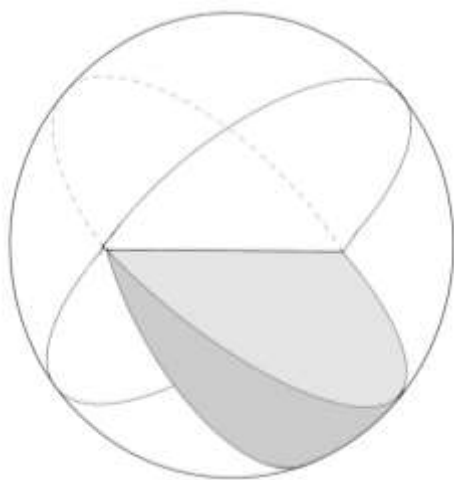
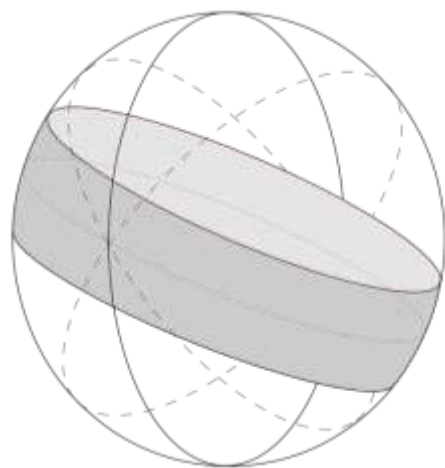
*а**б*

Рисунок 76 – Сегмент шара при пластике ЛП (*а*);
выключаемая часть сферы при выполнении круговой пластики ЛП (*б*)

Морфологические изменения, возникающие на фоне выполненной пластики ЛП, были изучены на аутопсийном материале. В качестве материала было взято ЛП пациента, скончавшегося на 29-е сутки после операции. Причиной его смерти стала полиорганная недостаточность на фоне исходно критического состояния.

Макроскопически установлено, что выполнение плицирующего шва по задненижней стенке ЛП создает выраженную складку этой стенки (в данном случае до 10 мм). Таким образом, в плицирующий шов была захвачена полоса миокарда предсердия шириной до 20 мм, располагающаяся вдоль задней полуокружности ФК МК и между ушком ЛП и легочными венами с ушиванием самой апертуры ушка ЛП (рисунок 77).

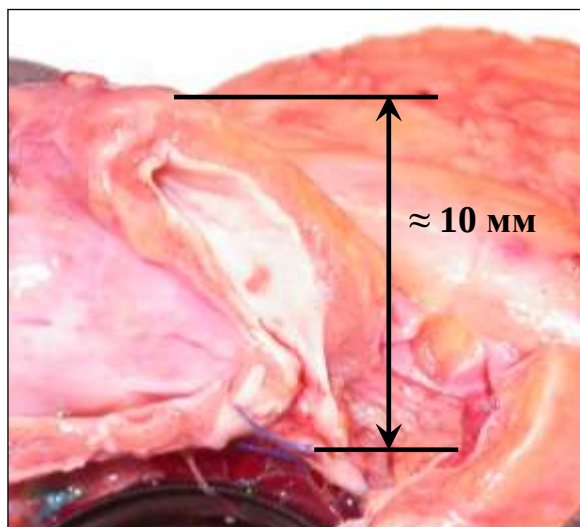


Рисунок 77 – Макроскопический вид складки задней стенки ЛП после пластики (поперечный разрез)

При микроскопическом исследовании миокарда ЛП вне зоны атриопластики наблюдали незначительную гипертрофию кардиомиоцитов, интерстициальный и внутриклеточный отек. Также выявлено венозное полнокровие, стаз эритроцитов в артериолах, капиллярах и венулах (рисунок 78, а, б). Непосредственно в самой зоне атриопластики (складка вдоль задней полуокружности МК) обнаружено жировое перерождение миокарда ЛП. В отдельных группах сохранившихся кардиомиоцитов выявлена их атрофия. Пространство между скоплениями сохранившихся и атрофированных кардиомиоцитов заполнено жировой тканью. Также в данной зоне повсеместно отмечено венозное полнокровие, стаз эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла, массивные периваскулярные и интерстициальные отеки (рисунок 78, в, г).

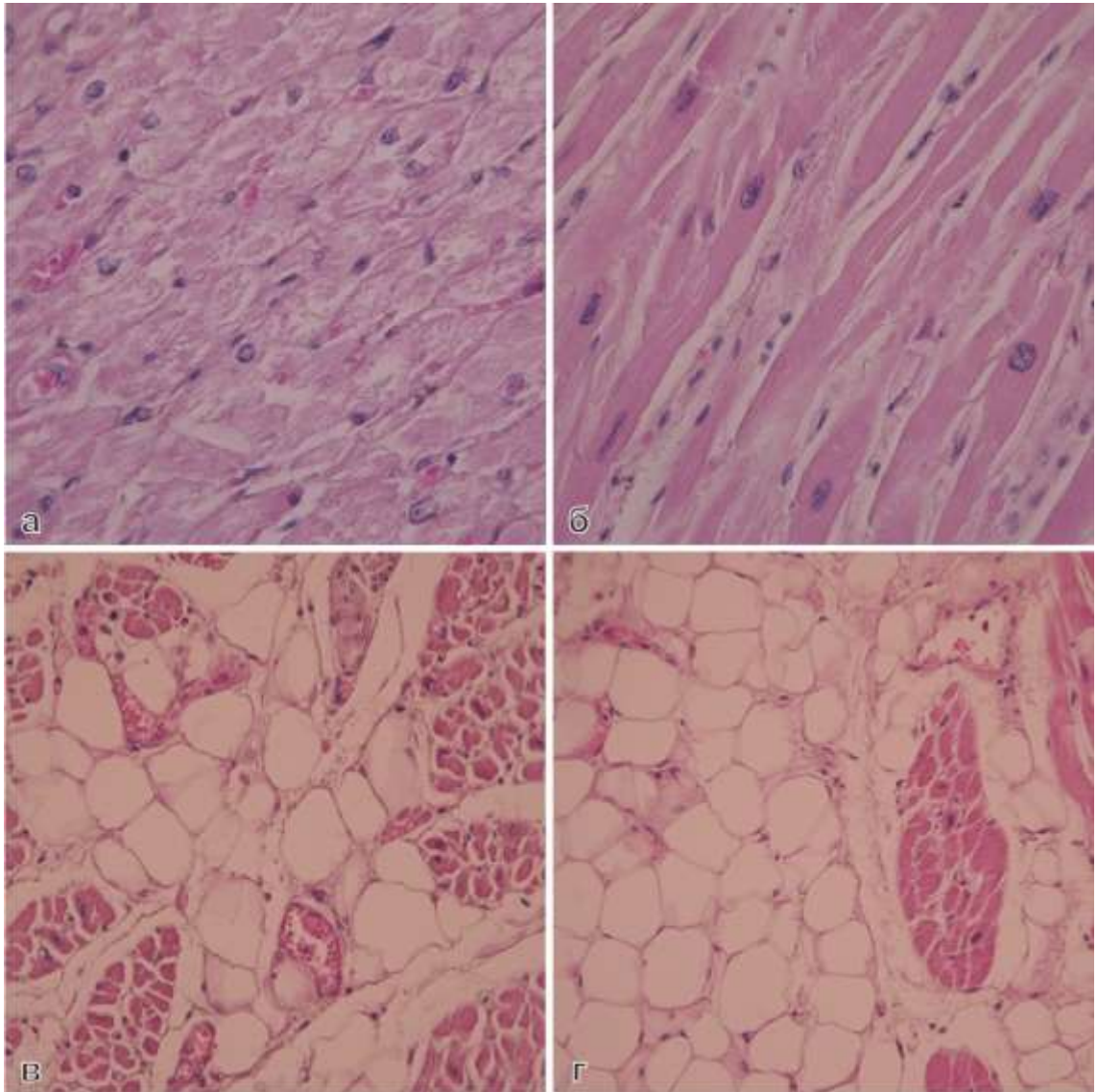


Рисунок 78 – Микроскопия миокарда ЛП на 29-е сутки после операции вне зоны атриопластики (*а, б*) и в зоне атриопластики (*в, з*):

а, б – гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный и внутриклеточный отеки, стаз эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла;

в, з – жировая дистрофия миокарда, венозное полнокровие, массивные интерстициальный и периваскулярный отеки.

Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 400 (*а, б*), 150 (*в, з*)

Изменения, наблюдаемые в миокарде ЛП, свидетельствуют о том, что в выключенной зоне ЛП миокард претерпевает жировое перерождение и становится электрически неактивным. Это приводит к утрате функций проводимости, возбудимости и автоматизма, что предотвращает развитие в данной зоне очагов повторного входа возбуждения и генерации эктопических

импульсов. Таким образом, мы не только уменьшаем объём ЛП, снижая нагрузку на его стенки (wall stress), но и предотвращаем дальнейшее прогрессирование электрического ремоделирования предсердий, что, несомненно, важно при хирургическом лечении наджелудочковых аритмий.

6.3. Нарушения автоматизма сердца как фактор, снижающий эффективность хирургического лечения длительно персистирующей ФП

Нарушения автоматизма и проводимости сердца имеют важное значение у пациентов, которым выполнено хирургическое лечение ФП. Известны работы, которые показывают, что длительно персистирующая ФП вызывает дегенеративно-дистрофические изменения клеток проводящей системы сердца и синусового узла, что снижает вероятность восстановления синусового ритма после хирургического лечения ФП [203; 215; 255]. Оценить функциональное состояние СУ перед операцией во время ФП долгое время не представлялось возможным, пока не была разработана технология исследования функции синусового узла у пациентов с ФП [19]. По этой технологии изучена функция СУ у 158 пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца: 135 пациентов с длительно персистирующей ФП составили основную группу, а в группу контроля вошли 23 пациента с исходным синусовым ритмом. Всем пациентам с длительно персистирующей ФП была выполнена коррекция порока сердца одномоментной РЧ-процедурой «Лабиринт IV» в условиях ИК и фармакохолодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол». Пациентам с исходным СР РЧ-воздействие не выполнялось, хирургическое вмешательство у них ограничивалось только коррекцией порока сердца. Электрофизиологическое исследование проводилось с определением ВВФСУ, КВВФСУ и точки Венкебаха (учащающая стимуляция правого предсердия до развития АВ-блокады 2 ст.) до и после основного этапа оперативного лечения: группа 1 с нормальной функцией автоматизма синусового узла – 118 пациентов; группа 2 с признаками дисфункции синусового узла – 17 пациентов. После

основного этапа операции и удаления канюль аппарата ИК из полостей сердца и магистральных сосудов в случае восстановления синусового ритма проводили контрольное ЭФИ. По результатам исследования у пациентов 1-й группы средние ВВФСУ и КВВФСУ исходно составили $1033,7 \pm 101,2$ мс и $242,3 \pm 40,1$ мс соответственно. У всех этих пациентов после операции восстановился синусовый ритм достаточной частоты. При проведении ЭФИ после вмешательства средние ВВФСУ и КВВФСУ у них составили $1020,3 \pm 203,1$ мс и $305 \pm 60,4$ мс соответственно. Средние ВВФСУ и КВВФСУ у пациентов 2-й группы исходно были $1995 \pm 30,1$ мс и $971,5 \pm 102,4$ мс соответственно. У этих пациентов после операции наблюдалась дисфункция синусового узла и требовалась временная электрокардиостимуляция в режиме ААI в сроки до 14 суток. У 12 (71%) пациентов 2-й группы за период пребывания в стационаре после операции вернулась ФП, 5 (29%) пациентам в связи с брадисистолой имплантирован электрокардиостимулятор. Таким образом, общее количество пациентов с необратимой дисфункцией синусового узла составило 17 человек (12% от общего числа пациентов основной группы) (градации 0-1 по шкале Santa Cruz [187]). В контрольной группе (пациенты с исходным СР) ни одного случая стойкой ДСУ не зарегистрировано, имплантация ЭКС не понадобилась никому из пациентов.

На основании представленных результатов исследования можно заключить, что оценка функции СУ у пациентов с длительно персистирующей ФП по технологии интраоперационного ЭФИ перед РЧ-процедурой «Лабиринт IV» позволяет прогнозировать его работу в послеоперационном периоде. Оценку функции СУ данным способом либо способом, описанным в главе 4, целесообразно использовать для прогноза одного из факторов эффективности хирургического лечения ФП.

6.4. Основные положения концепции комплексного подхода к хирургическому лечению длительно персистирующей ФП

По результатам диссертационного исследования сформулирована концепция повышения эффективности хирургического лечения длительно персистирующей ФП.

Основными положениями концепции являются:

- 1) профилактика ранней дисфункции синусового узла (интраоперационное ЭФИ для обнаружения ДСУ до проведения вмешательства на предсердиях);
- 2) снижение термического и волнового воздействия на элементы проводящей системы сердца при достижении гарантированной трансмуральности повреждения миокарда предсердий (использование пенетрирующей методики воздействия);
- 3) снижение внутрисердечного давления (применение технологии левой атриопластики у пациентов с размером ЛП >55 мм);
- 4) профилактика ранних пароксизмов ФП в послеоперационном периоде путем снижения локального симпатического тонуса сердца (использование пенетрирующей методики воздействия).

Применение концепции в клинической практике позволит значительно повысить эффективность радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт».

Для оценки влияния положений концепции использовался регрессионный анализ. Как уже было доказано выше посредством метода PSM, применение для воздействия на миокард предсердий пенетрирующей методики способно повысить шансы на успех процедуры в 2,7 раз. Но влияние на результат лечения ФП остальных предикторов предлагаемой концепции не анализировалось.

В регрессионный анализ мы включили наличие дисфункции синусового узла, применение пенетрирующей методики и использование атриопластики (таблица 29).

Таблица 29 – Итоговый результат мультивариантной регрессии предикторов концепции комплексного подхода к хирургическому лечению ФП

Предиктор	Отношение шансов (Odds ratio)	p	Доверительный интервал (95% ДИ)
Редукция полости ЛП	4,37	0,024	1,21–15,76
Применение пенетрирующей методики	5,76	< 0,001	2,81–11,78
Наличие исходной дисфункции СУ	0,05	< 0,001	0,01–0,20

Из приведенной таблицы видно, что шансы на успешный исход вмешательства существенно повышаются при использовании пенетрирующей методики РЧ-воздействия и техники редукции полости ЛП. Однако наличие дисфункции синусового узла статистически значимо (в 20 раз) снижает шансы на успех (рисунок 79).

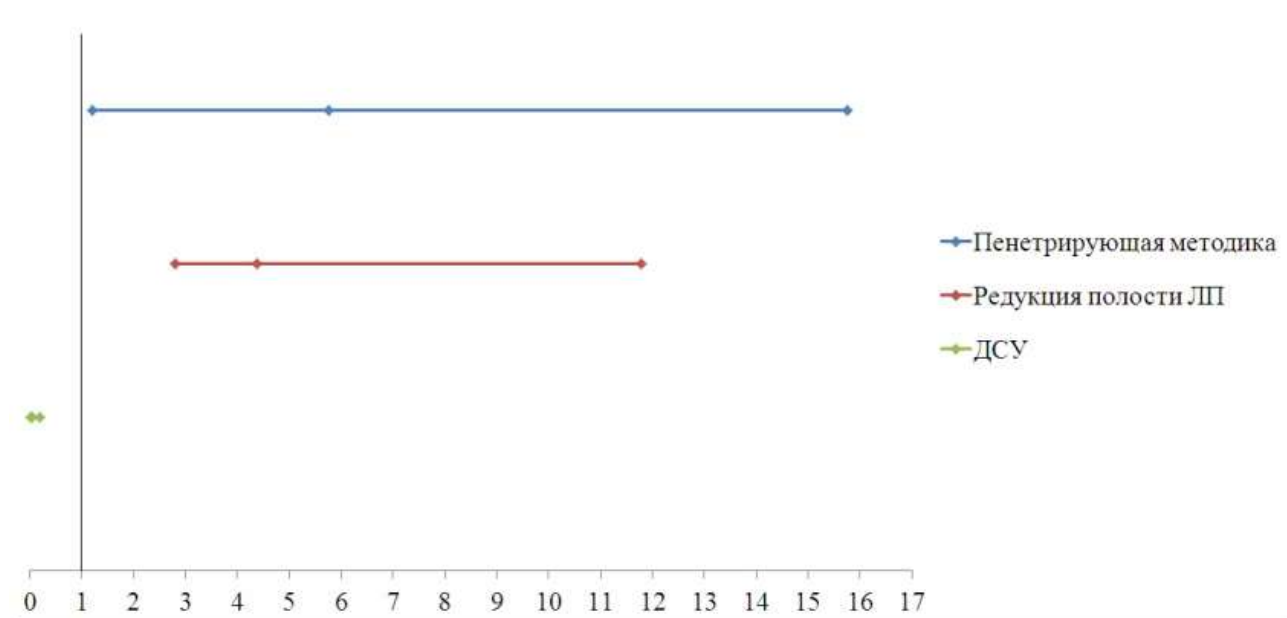


Рисунок 79 – Влияние анализируемых факторов на успех хирургического лечения длительно персистирующей ФП

На представленной блобограмме (см. рисунок 79) видно, что пенетрирующая методика и редукция полости ЛП располагаются в диапазоне

больше единицы, а значения 95% ДИ не пересекают 1, что говорит о положительном влиянии данных факторов на исход хирургического лечения ФП. Напротив, фактор ДСУ располагается в диапазоне меньше 1, значения 95% ДИ также не пересекают 1, что говорит о его отрицательном влиянии на успех процедуры «Лабиринт».

Таким образом, соблюдение всех положений концепции комплексного подхода к хирургическому лечению длительно персистирующей ФП статистически значимо повышает вероятность положительного исхода РЧ-процедуры «Лабиринт», а значит, концепцию необходимо применять в практике хирургического лечения наджелудочковых аритмий.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий после хирургического лечения патологии сердца является распространенным, дорогостоящим и ухудшающим течение послеоперационного периода осложнением [209]. Мало того что она ухудшает течение послеоперационного периода у пациентов, но и, усугубляя явления СН, фактически сводит на нет все результаты труда кардиохирургов [4]. После операций на сердце ФП встречается в среднем в 35% случаев у пациентов, не имеющих в анамнезе этого вида аритмии. При наличии данных за ФП в анамнезе риск ее возникновения приближается к 100% в послеоперационном периоде [29]. Пик вероятности возникновения ФП приходится на второй послеоперационный день, что приводит к пролонгированию в среднем на 12–24 ч времени нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Стоимость лечения таких пациентов крайне высока, а эффективность существующих методов профилактики является достаточно низкой [209]. Послеоперационная ФП идентифицирована как независимый предиктор многих неблагоприятных исходов, в том числе 2–4-кратного повышения риска инсульта, повторной операции по поводу кровотечения, инфекции, почечной или респираторной недостаточности, остановки сердца, церебральных осложнений, необходимости имплантации постоянного ЭКС и 2-кратного увеличения смертности в раннем послеоперационном периоде [209]. Патогенез послеоперационной ФП не до конца изучен, но, вероятно, включает взаимодействие между ранее существовавшими физиологическими компонентами, местным и системным воспалением. Послеоперационная ФП ассоциируется с многочисленными факторами риска, включая преклонный возраст, ранее существовавшие условия, вызвавшие ремоделирование камер сердца, и некоторые внесердечные сосудистые заболевания. Клиническое ведение такой ФП включает как профилактические, так и терапевтические меры, хотя эффективность многих вмешательств остается под вопросом [209].

Основными проблемами ведения пациентов с ФП являются:

- кардиоверсия – высокая частота повторения (75 %);
- антиаритмические препараты – побочные эффекты;
- антиаритмические препараты – риск внезапной смерти;
- антикоагулянтная терапия – отсутствие полной эффективности, вероятность кровотечения (0,5–2,8 %).

Медикаментозная терапия ФП даже в последнее время отличается крайне низкой эффективностью: более чем в 50% случаев ФП рецидивирует по прошествии одного года лечения и до 84% случаев рецидив наблюдается к концу второго года лечения, кроме того, лечение пациентов с ФП связано с высокими экономическими затратами (Lundstrom T., Ryden L., 1988; Ezekowitz M.D., Netrebko P.I., 2003), поэтому наиболее эффективным считается хирургическое лечение ФП.

При наличии у пациента структурной патологии сердца (пороки, ИБС), осложнением которой является ФП, медикаментозное лечение аритмии нецелесообразно. Основным методом лечения в такой ситуации является хирургический, заключающийся в коррекции структурной патологии сердца и сочетанном хирургическом лечении ФП.

В соответствии с Рекомендациями по лечению ФП, разработанными Европейской ассоциацией кардиологов в содружестве с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (EACTS), наличие у пациента бессимптомного порока сердца при сопутствующей ФП требует хирургической коррекции. Так, ранняя хирургия патологии МК показана при выраженной регургитации, сохранной фракции выброса и впервые возникшей ФП даже при отсутствии симптомов. Вальвулотомия должна быть рассмотрена у асимптомных пациентов с выраженным митральным стенозом и впервые возникшей ФП [110].

В соответствии с указанными рекомендациями предпочтение должно отдаваться хирургическим методам лечения ФП. При этом выбор тактики вмешательства по поводу аритмии также регламентирован. Например, катетерную абляцию ФП следует рассматривать как терапию первой линии для

предотвращения рецидивирующей ФП и улучшения симптомов у пациентов с симптоматической пароксизмальной ФП в качестве альтернативы антиаритмической лекарственной терапии с учетом соотношения пользы и риска для пациента (класс IIa, уровень доказательности C). При неудачных попытках эндокардиальной аблации рекомендовано выполнять эпикардиальную аблацию через миниторакотомию либо торакоскопически, однако решение о таком вмешательстве должно приниматься коллегиально (концепция Heart Team, класс IIa, уровень доказательности B). При первичном вмешательстве операция «Лабиринт» также может быть рассмотрена с учетом опыта хирурга и хирургического центра (класс IIa, уровень доказательности C). В тех случаях, когда пациенту планируется хирургическое вмешательство на сердце, целесообразно рассмотреть возможность сопутствующего одномоментного выполнения процедуры «Лабиринт» на открытом сердце (класс IIa, уровень доказательности A). При бессимптомном течении ФП, но при планировании хирургического вмешательства на сердце также необходимо рассмотреть возможность одномоментного выполнения изоляции лёгочных вен либо процедуры «Лабиринт» (класс IIb, уровень доказательности C) [110].

Выполнение процедуры «Лабиринт» существенно повышает шансы на сохранение синусового ритма в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Однако это касается только тех пациентов, которым данная процедура выполняется строго в соответствии с вышеперечисленными рекомендациями и только по показаниям. У остальных пациентов меры профилактики направлены на различные звенья патогенеза, вплоть до попыток выполнения медикаментозной денервации [13; 66]. Несмотря на статистически значимое снижение риска развития пароксизмов ФП у пациентов с введением ботулотоксина в проекцию ганглионарных сплетений на сердце, отсутствие больших рандомизированных исследований на эту тему не позволяет рекомендовать данную процедуру.

Роль симпатической нервной системы в генезе СН выражается в двух аспектах. Во-первых, собственно симпатикотония ухудшает прогноз как за счет

прогрессирования гипертрофии кардиомиоцитов, так и за счёт активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая в конечном итоге приводит к дисфункции эндотелия [60; 102; 125]. Во-вторых, она повышает риск развития ФП, так как адренергическая стимуляция в условиях нарушенной реполяризации может привести к фазе 2 ранней постдеполяризации, которая связана с длительностью потенциала действия. Комбинированное адренергическое / холинергическое воздействие может привести к поздней фазе 3 ранней постдеполяризации, что вызывает аритмию, поддерживающую ФП очаговой эктопической активностью в качестве триггера или за счет субстрата. Парасимпатические нервные окончания выделяют ацетилхолин, что способствует созданию пространственно неоднородных потенциалов действия, сокращая рефрактерный период. В итоге это приводит к возникновению и поддержанию повторного входа возбуждения (так называемых циклов re-entry) [79]. Другим важным механизмом ухудшения прогноза пациентов с повышенным тонусом симпатической нервной системы является возникновение желудочковых аритмий. Именно активация симпатического отдела вегетативной нервной системы играет основную роль в этом процессе. Развитие дисбаланса в вегетативной нервной системе может быть обусловлено наличием десимпатизированных очагов в миокарде, обладающих повышенной чувствительностью к катехоламинам. Неоднородность распределения симпатических окончаний в мышце сердца является одним из факторов, вызывающих электрическую нестабильность миокарда [70; 79].

Как уже описывалось выше, в аритмогенезе играет роль прежде всего дисбаланс в работе симпатической и парасимпатической вегетативной нервных систем. Не всегда активация центральных механизмов регуляции приводит к дисбалансу в постганглионарных нервных сплетениях сердца. Choi et al. показали, что внешние и внутренние механизмы активации симпатического тонуса сердца тесно взаимосвязаны. При этом именно внутренняя нервная активность сердца способна возникать до появления внешней и приводить к развитию пароксизмов ФП. Более того, внутренняя симпатическая активность

сердца может активировать внешние отделы вегетативной нервной системы, приводя к описанным выше негативным последствиям [81]. Именно этот механизм лежит в основе самоподдержания ФП и реализуется он путем симпатовагусного дисбаланса [81].

В целом исключение внутрисердечных эффектов влияния вегетативной НС и тесно связанных с ней эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способно оказать положительное влияние на ремоделирование элементов сердечно-сосудистой системы, что в дальнейшем может привести к нормализации артериального давления и снижению риска рассмотренных осложнений. К сожалению, расположение сердечных постганглионарных нервных сплетений в жировых подушках делает проблематичным их деструкцию с помощью радиочастотной энергии. Это связано с тем, что жировая ткань является изолятором для РЧ-энергии, вследствие чего резистивный нагрев с помощью классических эпикардиальных систем не эффективен.

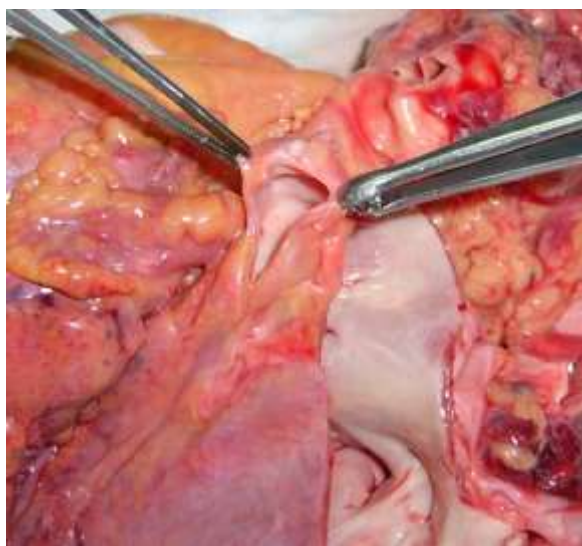
Проблема повышения эффективности воздействия радиочастотных систем существует в течение долгого времени. Nath S. в своих работах (1993, 1995) показал, что потенциалы мембран кардиомиоцитов зависят от температуры. Были приведены данные, из которых следовало, что нагрев кардиомиоцитов до 48 °C приводит к обратимым изменениям в них. Это препятствует достижению трансмуральной деструкции. Таким образом, недостаточный нагрев в глубине воздействия может приводить к восстановлению потенциалов мембран и, как следствие, к неэффективности радиочастотной абляции [77; 105]. Также установлено, что при использовании орошаемых электродов точка максимального импеданса и нагрева смещается вглубь сердечной мышцы, вызывая более распространенное повреждение, в отличие от неорошаемых радиочастотных систем, которые обеспечивают максимальный нагрев непосредственно в зоне контакта электрода с тканью. Это вызывает коагуляцию поверхностных слоёв и резкое повышение сопротивления, препятствующего распространению радиочастотной энергии вглубь тканей [198].

Полученные нами данные показывают, что эффективность радиочастотной деструкции, проводимой в условиях нормотермии, выше, чем эффективность деструкции, проводимой в условиях локальной или общей гипотермии. В ряде работ сообщается, что оптимальная для деструкции температура составляет 50–70 °C [77; 273], так как именно при ней наступает необратимая гибель клетки. Поэтому исходно более высокое сопротивление тканей способствует усиленному нагреву миокарда, что обеспечивает нагрев глубоких слоев миокарда в большей степени, чем радиочастотное воздействие в условиях гипотермии тканей. Следствием гипотермии является недостаточный прогрев субэндокардиальных слоёв и отсутствие радиочастотного повреждения на всю толщину стенки сердца, а это означает неэффективность процедуры, особенно в участках, имеющих большую или неравномерную толщину миокарда (зоны фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов, участки миокарда с повышенной трабекулярностью).

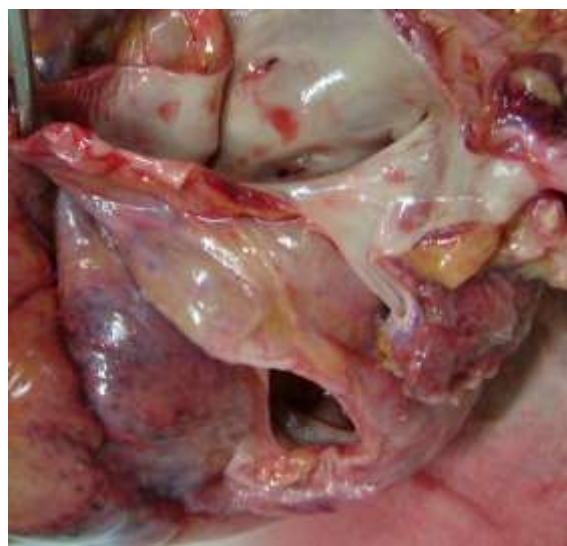
Проведение радиочастотной деструкции в условиях нормотермии позволяет достичь достаточной для необратимых клеточных изменений температуры на заданной глубине, однако в ряде случаев это не всегда возможно, например при поддержании гипотермии миокарда в условиях кардиopleгии. В связи с этим время воздействия должно меняться в зависимости от исходной температуры тканей, чтобы обеспечить достаточный для необратимой гибели клеток прогрев миокарда [174]. Кроме того, использование орошаемых монополярных систем не позволяет достигнуть трансмуральности повреждения в участках предсердий, где толщина миокарда превышает 6 мм. Наличие эпикардиальной жировой ткани также существенно ограничивает использование радиочастотных систем для деструкции миокарда в связи с тем, что жировая ткань является изолятором для радиочастотной энергии [155].

Анализ аутопсийного материала показал, что жировая ткань, покрывающая структуры левого и правого предсердий (в частности, лёгочные вены), не позволяет выполнить адекватную РЧ-деструкцию эпикардиально

(рисунок 80). Очевидно, что альтернативой классическому радиочастотному воздействию в условиях глубокой гипотермии должны стать новые принципы проведения радиочастотной энергии вглубь миокарда. Они должны обеспечивать нагрев всех слоёв миокарда с одинаковой температурой в диапазоне 50–70 °С при минимальном времени и площади воздействия. Решить эту проблему можно, используя пенетрирующую методику радиочастотного воздействия. Она позволяет проводить деструкцию на всю глубину миокарда, а особая конструкция устройства делает возможным воздействие, практически, на любую глубину. Жировая ткань при этом не является препятствием для воздействия, так как электрод проходит через неё и достигает непосредственно миокарда. Благодаря этому можно обеспечивать нагрев всех слоёв миокарда с одинаковой температурой в диапазоне 50–70 °С при минимальном времени и площади воздействия. Уменьшение площади повреждения миокарда позволяет сохранить сократимость предсердий и увеличить предсердный вклад в сердечный выброс.



Область левых легочных вен



Область правых легочных вен

Рисунок 80 – Жировая ткань – изолирующий фактор для проникновения РЧ-энергии в миокард (аутопсийный материал, собственное наблюдение)

Анализ клинических данных показал, что применение пенетрирующей методики воздействия является более эффективным, чем использование

обычной (классической) монополярной методики. Статистически значимая разница (по данным log-rank-теста) при сравнении сплошной выборки пациентов и подгрупп пациентов с атриомегалией показывает преимущество пенетрирующей методики перед обычной монополярной. Очевидно, что это преимущество обусловлено рядом факторов. Первым и наиболее важным фактором является сам принцип методики, позволяющий воздействовать на всю толщину миокарда одномоментно, что сокращает площадь и время воздействия, а также позволяет провести его в тех участках миокарда, которые покрыты жировой тканью. Вторым положительным эффектом применения новой методики является то, что при нанесении эпикардимального повреждения пенетрирующим электродом следы его воздействия отчётливо видны на эндокарде. Это позволяет продублировать эпикардимальные линии повреждения эндокардимальными, которые чётко совпадают. В результате обеспечивается гарантированная трансмуральность повреждения миокарда предсердий, что подтверждено и биопсийным материалом, и стимуляцией изолированных зон предсердий, которая демонстрирует отсутствие проведения стимула на соседние участки миокарда.

В настоящее время происходит активное развитие пенетрирующих систем, в частности для лечения желудочковых нарушений ритма сердца. Так, группа исследователей опубликовала экспериментальную работу, в которой показано, что использование игольчатого электрода с орошением приводит к более глубокому повреждению миокарда ЛЖ при потенциальной аблации эктопических очагов, чем применение стандартного монополярного электрода [153]. При этом *in vivo* не было зафиксировано каких-либо серьёзных осложнений, связанных с применением данной техники.

В нашей работе на основании исследования большого клинического материала (198 пациентов) сделано заключение об эффективности применения пенетрирующей методики. Из всех пациентов, вошедших в исследование, ни у одного не зарегистрировано осложнений, связанных непосредственно с процедурой. Это говорит о том, что предлагаемая техника легко применима в

клинике и безопасна. При анализе литературных данных показано, что она не уступает в эффективности биполярной методике воздействия, особенно в раннем и среднесрочном периодах наблюдения [258]. К преимуществам пенетрирующей методики РЧ-аблации можно также отнести универсальность: один и тот же электрод используется для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца в условиях стернотомии. Пенетрирующий электрод можно применять в зонах фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов, которые относятся к проблемным участкам из-за большой разницы в толщине миокарда. Это преимущество по сравнению с биполярным электродом, так как при неоднородной толщине миокарда между его браншами остаётся зазор, что нарушает контакт между ними и приводит к дефекту аблации (рисунок 81).

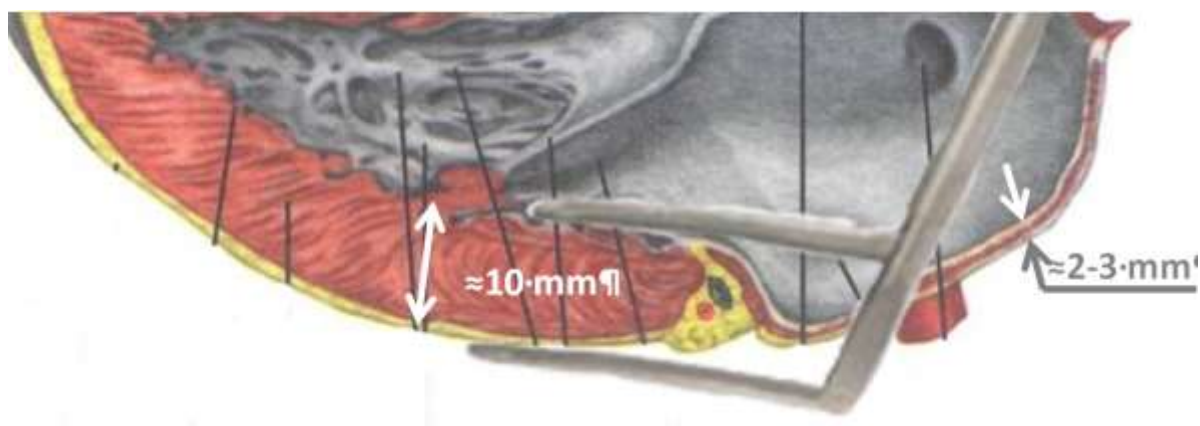


Рисунок 81 – Биполярная аблация в зоне левого истмуса (схема, составленная на основании методики, предложенной S. Benussi, 2008 г.). Отчетливо виден перепад в толщине миокарда предсердий и желудочка

Для аблации таких участков миокарда было предложено несколько методик. Одна из них разработана S. Benussi в 2008 году. Суть ее заключается в том, что со стороны эпикарда иглой накалывается участок миокарда в зоне ФК МК, на котором отсутствуют крупные ветви огибающей артерии, после чего на заднюю стенку предсердия накладывается биполярный зажим (в случае, описанном S. Benussi, использована биполярная система AtriCure) [88]. Недостатки, которые ставят под сомнение эффективность данного подхода,

иллюстрирует рисунок 81. Ряд исследователей для аблации этих зон предлагают использовать криоаппликатор [162], что, по данным авторов, является эффективным, однако требует наличия дополнительного оборудования для аблации. По своей сути предлагаемая нами технология при её использовании в зоне левого и правого истмусов напоминает методику S. Benussi, однако, на наш взгляд, имеет перед ней ряд преимуществ. В частности, конструкция электрода позволяет не только обозначить участок перешейка, свободный от коронарных артерий, но и одномоментно провести его деструкцию на всю глубину без использования дополнительных устройств. Вторым преимуществом является контролируемость повреждения, так как есть возможность визуальной оценки качества аблации и повторения её в случае недостаточной зоны деструкции.

Таким образом, использование пенетрирующей технологии РЧ-аблации для лечения длительно персистирующей ФП является эффективным и безопасным. Обязательное дублирование эпикардальных линий эндокардиальными позволяет добиться гарантированной трансмуральности повреждения миокарда предсердий и обеспечивает стабильные результаты процедуры в среднесрочном и отдалённом периодах. Кроме того, использование данной методики в условиях гипотермии миокарда сокращает время воздействия, необходимое для необратимой деструкции кардиомиоцитов. Это влечет еще несколько положительных эффектов. Например, сокращение времени воздействия на одну точку позволяет снизить площадь перифокального повреждения миокарда, что сохраняет интактными окружающие структуры, такие как коронарные артерии и элементы проводящей системы сердца. В пользу этого говорит тот факт, что количество имплантированных искусственных водителей ритма снизилось с 10 до 3 %. Несомненно, предложенная нами технология отбора пациентов на основе сохраненной функции синусового узла сыграла свою роль в этом, тем не менее снижение перифокального РЧ-повреждения позволяет обеспечить защиту элементов проводящей системы сердца.

К недостаткам данной методики можно отнести лишь её некоторую зависимость от человеческого фактора, но с учётом того что для применения любой технологии требуется этап обучения, данный недостаток не является существенным и принципиальным.

Важным вопросом, затронутым в диссертационном исследовании, является модуляция вегетативной нервной системы сердца. Попытки избавить пациента от ФП только путем воздействия на постганглионарные нервные сплетения успехом не увенчались. Так, с 2004 года известны работы С. Рарроне, в которых он показывает, что денервация сердца повышает эффективность радиочастотной аблации. Rarrone et al. [224] первыми предположили, что эффекты денервации могут способствовать предотвращению рецидивов ФП. Некоторые исследователи проводили только изолированную аблацию постганглионарных сплетений, при этом ее эффективность варьировала от низкой (29% – Scanavacca et al., 2006) до средней (50% – Lemery et al., 2006) и высокой (84% – Platt et al., 2004) [75; 115; 171; 242]. Другие показывают необходимость дополнительных эндокардиальных вмешательств после аблации ганглионарных сплетений [33].

Результаты вегетативной модуляции ритма сердца давно известны. Экспериментальные и клинические исследования показали, что и симпатический, и парасимпатический компоненты вовлечены в патогенез ФП [79; 81]. Повышение парасимпатического тонуса связано с укорочением эффективного рефрактерного периода и дисперсии [45; 79; 81; 113], в то время как усиление симпатического тонуса приводит к постдеполяризации и активности триггера, облегчающего запуск и поддержание ФП [79; 81]. Таким образом, эффекты денервации могут иметь потенциальную терапевтическую значимость для лечения ФП. Также различные исследования установили связь между вегетативной денервацией и эффективностью аблации в краткосрочном периоде.

Однако изучение симпатического тонуса у пациентов с длительной персистенцией ФП при помощи наиболее распространенного метода –

спектрального анализа ЭКГ, является недостоверным именно вследствие априори неоднородных RR-интервалов. Поэтому в последние годы внимание исследователей привлечено к радиоизотопным методам исследования вегетативного тонуса сердца при помощи сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МИБГ). Преимущество этой методики заключается в том, что при оценке результатов исключается компонент вариабельности сердечного ритма [219; 157].

Именно с модуляцией вегетативного тонуса сердца связывают повышение эффективности хирургического лечения ФП. В настоящее время это остаётся одним из наиболее актуальных вопросов хирургической аритмологии. Необходимо отметить, что подавляющее большинство предшествующих работ по оценке вегетативного статуса сердца после воздействия на параганглионарные нервные сплетения основывалось именно на анализе спектра ЭКГ. Данный метод, на наш взгляд, имеет очевидные недостатки вследствие несопоставимости вариабельности сердечного ритма до и после успешного хирургического лечения ФП [131; 222; 284]. При использовании в качестве индикатора симпатического тонуса сердца ^{123}I -МИБГ происходит конкурентное замещение рецепторов индикатором и норадреналином [157; 219]. Этот тест не зависит от фоновой ЧСС и вариабельности RR-интервалов.

Опыт некоторых авторов показывает, что полное избавление от рецидивов ФП не всегда достижимо, однако полное восстановление синусового ритма не может быть необходимым для пациентов, чтобы достичь клинически значимых преимуществ [237].

В ряде исследований показано, что в ранние сроки после радиочастотного вмешательства на предсердиях возможно восстановление проведения с изолированных участков [107]. В дальнейшем с формированием рубцов по линиям воздействия возникает устойчивый блок проведения. Таким образом, можно считать, что деструкция параганглионарных сплетений имеет значение именно в ранние сроки, так как денервация подавляет активность триггерных

зон, следовательно, снижает риск рецидива ФП до формирования рубцовой ткани.

Однако необходимо учитывать, что субэпикардальное расположение параганглионарных нервных сплетений, нахождение их в жировом субэпикардальном слое, а также значительная вариабельность их локализации превращают катетерную РЧ-абляцию этих образований в достаточно сложную задачу. Отсутствие объективных методов контроля степени деструкции параганглионарных нервных сплетений делает оценку эффективности подобных вмешательств весьма субъективной.

В нашем исследовании для деструкции параганглионарных нервных сплетений использовалась оригинальная пенетрирующая методика радиочастотного воздействия, описанная выше. Трансмуральность повреждения стенки предсердия этим методом воздействия доказана и не вызывает сомнений.

В исследованной нами группе пациентов при помощи ^{123}I -МИБГ было выявлено, что у больных с ФП до операции имелось статистически значимое повышение симпатического тонуса по сравнению с сопоставимой по тяжести порока группой пациентов с синусовым ритмом. В то же время по результатам сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ через 30 дней после операции, выполненной у пациентов обеих групп на фоне синусового ритма, можно отметить, что, несмотря на исходную ФП и повышение общего симпатического тонуса, после РЧА области параганглионарных сплетений у пациентов группы 1 показатели симпатической активности снизились статистически значимо и в большей степени, чем в контрольной группе пациентов с синусовым ритмом. При этом статистически значимое снижение индекса «сердце – средостение» произошло в обеих группах и, очевидно, изменение этого показателя связано с фактом коррекции порока сердца. В то же время произошедшие после деструкции параганглионарных нервных сплетений в группе 1 изменения дефекта накопления РФП и времени его вымывания свидетельствуют о снижении локального симпатического тонуса сердца. Данные изменения не происходили в группе пациентов, которым не выполнялась деструкция параганглионарных НС.

Особенностью нашего исследования было то, что интраоперационно брались пробы крови из восходящей аорты и коронарного синуса до и после основного этапа операции. Исследование проводилось в отсутствие каких-либо препаратов, влияющих на содержание катехоламинов в пробах. При необходимости введения катехоламинов интраоперационно пациенты исключались из исследования. Так оценивалось исходное содержание катехоламинов в пробах крови из восходящей аорты и коронарного синуса и их содержание после выполнения основного этапа операции. Это позволило добиться нескольких целей. Во-первых, удалось подтвердить статистически значимое снижение симпатического тонуса по сравнению с контрольной группой. Во-вторых, были рассчитаны пороговые значения катехоламинов в крови, по которым можно судить о наличии или отсутствии у пациента исходной дисфункции синусового узла. Данное исследование является крайне важным у пациентов с длительно персистирующей ФП, так как далеко не всем можно выполнять интраоперационное ЭФИ функции СУ. Это обусловлено особенностями технологии, которые заключаются в том, что пациентам с длительно персистирующей ФП сначала нужно выполнить электроимпульсную терапию (ЭИТ) для купирования ФП. Когда есть противопоказания к ЭИТ, провести ЭФИ нельзя и на помощь может прийти предлагаемая нами технология. Более того, при наличии соответствующего оборудования можно взять пробы крови из восходящей аорты и коронарного синуса в момент проведения зондирования полостей сердца до операции, что позволит составить точный прогноз на исход вмешательства по поводу ФП еще до того, как пациент попадёт в операционную.

Таким образом, на основании результатов нашего исследования можно заключить, что пенетрирующая методика радиочастотного воздействия позволяет выполнить деструкцию параганглионарных нервных сплетений сердца с доказанным эффектом вне зависимости от глубины их залегания и наличия жировых включений в окружающих тканях. Учитывая, что РФП ¹²³I-МИБГ конкурентно связывается с рецепторами к норадреналину, дефект его

накопления в сердце после воздействия и увеличение скорости вымывания по сравнению с дооперационными данными и показателями контрольной группы свидетельствуют об уменьшении количества рецепторов к норадреналину, а следовательно, о снижении общего симпатического тонуса сердца. Отсутствие значимых корреляционных связей между нейрогуморальными факторами (катехоламинами и их метаболитами) в пробах крови из аорты и коронарного синуса в группе пациентов с ФП, подвергаемых РЧ-деструкции миокарда предсердий, и сильные корреляционные связи между данными показателями в контрольной группе, скорее всего, подтверждают, что ремоделирование предсердий приводит к существенному изменению симпатической иннервации сердца. Тем не менее, статистически значимая разница между показателями до деструкции миокарда и после нее говорит о том, что денервация сердца проведена успешно. Более того, при сравнении показателей у пациентов внутри основной группы, которым выполнено последовательное воздействие на все точки предполагаемого расположения постганглионарных нервных сплетений, и пациентов, которым выполнена РЧ-процедура «Лабиринт» в стандартном исполнении без дополнительной обработки пенетрирующим электродом всех жировых подушек предсердий, не выявлено статистически значимой разницы в послеоперационных показателях симпатического тонуса. Это позволяет сделать вывод, что РЧ-процедура «Лабиринт» приводит к эффективной денервации сердца и дополнительного вмешательства на элементах вегетативной нервной системы, располагающихся субэпикардially, не требует.

В диссертационной работе установлено, что отказ от процедуры «Лабиринт» у пациентов с дисфункцией синусового узла статистически значимо снижает процент имплантированных искусственных водителей ритма в послеоперационном периоде. Другие авторы сообщают, что рост количества имплантированных пейсмекеров связан только с выполнением биатриальной процедуры у пациентов с ФП. При этом не указывается на исследование исходной функции синусового узла, что не позволяет судить о том, являются ли брадиаритмии у этих больных послеоперационными или дисфункция

синусового узла была до операции [214]. По данным литературы частота имплантации постоянного ЭКС составляет 6,9%, что в 3 раза выше, чем при предлагаемом нами подходе (2,08%). При этом в нашей работе всем пациентам выполнена именно биатриальная процедура, что, на наш взгляд, является обязательным условием хирургического лечения пациентов с длительно персистирующей ФП.

Коррекция СН у кардиохирургических пациентов с длительно персистирующей ФП – процесс сложный и многокомпонентный. Основным его компонентом, несомненно, является хирургическое лечение аритмии. Однако сложность заключается в том, что технология аблации может быть выполнена любым из существующих способов, позволяющим достичь трансмуральности повреждения миокарда во всех точках воздействия, но при этом не на все звенья патогенеза сердечной недостаточности будет оказано воздействие.

Изученная в данной работе пенетрирующая методка РЧ-воздействия на миокард предсердий позволяет добиться и трансмуральности повреждения миокарда, и деструкции постганглионарных нервных сплетений сердца, что снижает его аритмогенную готовность в послеоперационном периоде. Кроме того, важным фактором повышения эффективности процедуры является сохранная функция синусового узла. К сожалению, определение функции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей ФП проблематично, в связи с чем в диссертационной работе предложены технологии её изучения.

Кроме того, ранее было показано, что на развитие послеоперационных брадиаритмий влияют тип доступа к митральному клапану и путь введения кардиоплегических растворов [5; 20]. Так, при доступе к митральному клапану минимальное количество наджелудочковых брадиаритмий регистрируется при левопредсердном доступе вдоль борозды Ватерстоуна – Кули (в 20% случаев), а максимальное – при двухпредсердном доступе с пересечением заднего края овальной ямки (более чем в 50% случаев). Промежуточную позицию занимает верхняя атриосептомия по Guiraudon, при которой частота дисфункции синусового узла в раннем послеоперационном периоде составляет 37,5%. Эти

данные подтверждаются экспериментальной работой, в которой определяли повреждение артерий проводящей системы сердца при разных типах атриотомического доступа. Так, при левопредсердном доступе повреждений крупных ветвей артерий проводящей системы сердца не было ни в одном случае, а при заднем транссептальном доступе поражение таких артерий наблюдалось в 40% случаев. При верхней атриосептотомии по Guiraudon только в 30% случаев отмечено повреждение артерии синусового узла, что статистически значимо ниже, чем при заднем транссептальном доступе, но выше, чем при левопредсердном. По данным некоторых авторов, именно доступ по Guiraudon обеспечивает наилучшую визуализацию МК и его структур, следовательно, им не стоит пренебрегать [122; 252].

Как показал анализ клинического материала, проведенный в процессе экспериментального исследования, необходим комплексный многокомпонентный подход при коррекции пороков МК, включающий правильный выбор типа атриотомического доступа к митральному клапану и способа защиты миокарда в зависимости от типа кровоснабжения и вводимого кардиоплегического раствора. Для сохранения кровоснабжения синусового узла наиболее предпочтительным доступом к митральному клапану во всех случаях является левая атриотомия; верхняя атриосептотомия через крышу ЛП по Guiraudon целесообразна при правом типе кровоснабжения миокарда. При транссептальном доступе следует избегать вовлечения в разрез мышечных структур, окружающих овальную ямку [1].

При введении кардиоплегических растворов антеградно риск развития дисфункции синусового узла ниже, чем при изолированном ретроградном введении [5].

Таким образом, проведенное исследование позволяет сформулировать многокомпонентную концепцию профилактики прогрессирования СН у кардиохирургических больных с длительно персистирующей ФП.

1. Изучение и сохранение функции синусового узла.

2. Антеградное либо комбинированное анте- и ретроградное введение кардиоплегических растворов.

3. Доступ к митральному клапану посредством левой атриотомии либо верхней атриосептотомии по Guiraudon.

4. Минимизация площади РЧ-повреждения миокарда предсердий при достижении гарантированной трансмуральности (сохранение предсердной транспортной функции).

5. Редукция полости ЛП при атриомегалии (> 55 мм).

6. Денервация сердца (снижение активности триггеров запуска ФП).

Соблюдение всех перечисленных факторов позволяет статистически значимо улучшить результаты лечения пороков сердца и ИБС у кардиохирургических пациентов при выполнении сопутствующей аблации по поводу длительно персистирующей ФП. Сохранение синусового ритма у этих пациентов статистически значимо понижает класс СН. Это улучшает качество жизни, уменьшает потребность в приёме препаратов, повышает толерантность к физическим нагрузкам, сокращает количество визитов к кардиологу.

ВЫВОДЫ

1. Размер левого предсердия имеет важное значение для исхода хирургического лечения длительно персистирующей фибрилляции предсердий: у пациентов при диаметре левого предсердия менее 55 мм до операции синусовый ритм сохраняется в большем проценте случаев, чем у пациентов с выраженной атриомегалией (исходным диаметром левого предсердия более 55 мм), что связано с ремоделированием предсердий вдоль задней полуокружности митрального клапана, выключение которой путем атриопластики повышает эффективность хирургического лечения длительно персистирующей фибрилляции предсердий.

2. В отдаленном послеоперационном периоде основным патогенетическим фактором рецидивов фибрилляции предсердий является нетрансмуральность повреждения миокарда при выполнении радиочастотной процедуры «Лабиринт», о чем говорит разница в эффективности пенетрирующей и классической монополярной методик воздействия (95% и 78% соответственно, $p=0,03$).

3. Выявление исходной дисфункции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий позволяет сократить количество брадиаритмий с 10 до 3% в послеоперационном периоде за счет отказа от вмешательства на предсердиях ($p < 0,001$).

4. Исследование до операции уровней норадреналина в коронарном синусе, а также метанефрина и норметанефрина в восходящей аорте позволяет, не прибегая к электрофизиологическому исследованию, сделать прогноз об усугублении хронической сердечной недостаточности в послеоперационном периоде, причиной развития которой становится исходная дисфункция синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий и противопоказаниями к проведению электроимпульсной терапии, при этом о дисфункции синусового узла можно говорить, если уровни метанефрина и норметанефрина в восходящей аорте не превышают 18,83 пг/мл

и 15,27 пг/мл, соответственно, а уровень норадреналина в коронарном синусе ниже 819,9 пг/мл.

5. Гипотермия ведет к снижению электрического сопротивления миокарда, что требует более длительного резистивного нагрева ткани для достижения во всех слоях температуры 50 °С, необходимой для необратимой гибели кардиомиоцитов, поэтому использование пенетрирующего электрода позволяет сократить время нагрева ткани для достижения температурного минимума во всех слоях стенки сердца.

6. Комплексный подход к хирургии длительно персистирующей ФП позволяет статистически значимо повысить эффективность лечения. Так, исходная дисфункция синусового узла в 20 раз снижает эффективность лечения (ОШ 0,05, 95% ДИ 0,01–0,20), пенетрирующая методика радиочастотного воздействия на миокард предсердий с модуляцией вегетативной иннервации сердца увеличивает шансы на успех лечения в 5,7 раза (ОШ 5,76, 95% ДИ 2,8–11,8), левая атриопластика – в 4,4 раза (ОШ 4,37, 95% ДИ 1,2–15,8), что положительно сказывается на эффективности технологии в ближайшем и отдалённом послеоперационных периодах.

7. Пенетрирующая методика радиочастотной деструкции миокарда повышает эффективность процедуры «Лабиринт IV» у пациентов с атриомегалией по сравнению с использованием классической монополярной методики, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после операции.

8. Исследование градиента содержания норадреналина в восходящей аорте и коронарном синусе является маркером симпатической денервации сердца и позволяет спрогнозировать эффективность процедуры «Лабиринт IV», при этом точкой разделения качественно и некачественно выполненной денервации является значение данного градиента -0,405 пг/мл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении хирургического лечения длительно персистирующей ФП необходимо отдавать предпочтение пенетрирующей методике радиочастотного воздействия.

2. При отборе пациентов на хирургическое лечение длительно персистирующей фибрилляции предсердий следует отдавать предпочтение пациентам с переднезадним размером левого предсердия до 55 мм.

3. Комплексный подход к коррекции длительно персистирующей ФП целесообразен во всех случаях для выявления исходного состояния функции синусового узла, сохранения синусового ритма в послеоперационном периоде, достижения гарантированной трансмуральности повреждения миокарда во всех зонах предсердий и снижения локального симпатического тонуса сердца.

4. Выполнение атриопластики показано всем пациентам с атриомегалией при технической возможности выполнения этой процедуры, так как позволяет статистически значимо повысить эффективность лечения в отдалённом периоде.

5. Для отбора пациентов на хирургическое лечение длительно персистирующей ФП у пациентов с внутрисердечными тромбозами и прочими противопоказаниями к проведению электроимпульсной терапии целесообразно провести исследование функции синусового узла посредством оценки уровней норадреналина в коронарном синусе, а также метанефрина и норметанефрина в восходящей аорте.

6. Оценку качества выполненной радиочастотной денервации сердца целесообразно осуществлять на основании исследования различий содержания норадреналина в восходящей аорте и коронарном синусе после основного этапа операции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ – атриовентрикулярный
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АК – аортальный клапан
АКП – антеградная кардиоплегия
ВНС – вегетативная нервная система
ВЭМ – велоэргометрия (велоэргометрический)
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
ДСУ – дисфункция синусно-предсердного узла
ИК – искусственное кровообращение
ИМ – ишемия миокарда
КДР – конечно-диастолический размер
КП – кардиоплегия
КСР – конечно-систолический размер
КТИ – кардиоторакальный индекс
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МК – митральный клапан
МОК – минутный объем кровообращения
НК – недостаточность кровообращения
НЖА – наджелудочковая аритмия
НОАК – новые оральные антикоагулянты
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
ПрАК – протезирование аортального клапана
ПрМК – протезирование митрального клапана
ПрТК – протезирование трикуспидального клапана
РКП – ретроградная кардиоплегия

РЧ – радиочастотный

СВЧ – сверхвысокочастотный

СИ – сердечный индекс

СН – сердечная недостаточность

СНС – симпатическая нервная система

СР – синусовый ритм

ст. – стадия, степень

СУ – синусно-предсердный узел

ТК – трикуспидальный клапан

УИ – ударный индекс

УЛП – ушко левого предсердия

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСЖ – частота сокращений желудочков

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКС – электрокардиостимуляция (электрокардиостимулятор)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анатомическое обоснование и клиническое подтверждение различных атриотомических доступов при хирургических вмешательствах на МК в зависимости от типа коронарного кровоснабжения и их роль в генезе послеоперационных брадиаритмий / А.В. Евтушенко, В.В. Евтушенко, В.М. Гуляев [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 116–122.
2. Беленков Ю.Н. Принципы рационального лечения СН / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. – М.: Медиа Медика, 2000.
3. Гуревич М.В., Стручков П.В. // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1.
4. Евтушенко А.В. Постоянная электрокардиостимуляция у больных с мерцательной аритмией и протезом МК: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Евтушенко. – Новосибирск, 1996.
5. Евтушенко В.В. Наджелудочковые аритмии после операций с ИК: механизмы возникновения, способы предупреждения и немедикаментозная коррекция: дис. ... канд. мед. наук / В.В. Евтушенко; Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН. – Томск, 2008.
6. Евтушенко В.В. Правила и принципы отбора пациентов на хирургическое лечение приобретенных пороков сердца, осложненных ФП / В.В. Евтушенко, И.С. Макогончук, А.В. Евтушенко // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2017. – Т. 32, № 3. – С. 29–34.
7. Застойная сердечная недостаточность / Гордеев М.Л., Наймушин А.В., Худоногова С.В. [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 10. – С. 96–101.
8. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий между сравниваемыми группами в наблюдательных исследованиях с дихотомическим исходом / А.М. Гржибовский,

С.В. Иванов, М.А. Горбатова [и др.] // Экология человека. – 2016. – № 05. – С. 50–64.

9. К вопросу о патогенезе СН у пациентов с ФП / А.В. Евтушенко, И.В. Антонченко, В.О. Киселев [и др.] // Progress in biomedical research. – 2000. – Т. 5, Suppl. A, No 2. – С. 128–133.

10. Клинические перспективы применения сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином в оценке состояния симпатической нервной системы миокарда / И.В. Сергиенко, В.Г. Наумов, Л.Е. Самойленко [и др.] // Тер. арх. – 2003. – № 4. – С. 90–93.

11. Лойт А.А. Ганглионарная организация поддержания функции сердца / А.А. Лойт, И.К. Чинчук // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2008. – № 1. – С. 7–10.

12. Мамчур С.Е. // Вестник аритмологии. – 2011. – № 65. – С. 33–38.

13. Метод эндокардиальной инъекции ботулотоксина в ганглионарные сплетения автономной нервной системы сердца в целях снижения уязвимости к ФП / А.Г. Стрельников, А.А. Якубов, Д.С. Сергеевичев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 4. – С. 99–107.

14. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца / С.С. Михайлов. – М.: Медицина, 1987.

15. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А.Л. Мясников. – М.: Медицина, 1965. – С. 294–303.

16. Научно-теоретический журнал «Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта». – 2010. – Т. 11, № 69.

17. Немков А.С. Нарушения сердечного ритма после протезирования МК / А.С. Немков, А.В. Сидорчук // Вестник хирургии. – СПб., 2009. – Т. 168, № 1. – С. 21–26.

18. Новый подход к лечению ФП: катетерная абляция ганглионарных сплетений в левом предсердии / Е.А. Покушалов, А.Н. Туров, П.Л. Шугаев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2006. – № 45. – С. 17–27.

19. Определение концепции повышения эффективности отдалённых результатов радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» на основании опыта двухсот операций / А.В. Евтушенко, В.В. Евтушенко, К.А. Петлин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2012. – № 69. – С. 5–11.

20. Перспективы восстановления функции синусового узла у пациентов после хирургического лечения длительно персистирующей ФП / А.В. Евтушенко, В.В. Евтушенко [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2014. – Т. 29, № 3. – С. 73–80.

21. Писклова А.В. Немедикаментозная коррекция вегетативного тонуса в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с ишемической болезнью сердца / А.В. Писклова, С.А. Афанасьев, И.В. Антонченко // Вестник аритмологии. – 2006. – 13 апр. – С. 23–27.

22. Радиочастотная абляция ганглионарных нервных сплетений ЛП у пациентов с хронической формой ФП / И.Г. Стенин, А.Б. Романов, В.В. Шабанов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2011. – № 65. – С. 19–24.

23. Романенко В.В. ФП и хроническая СН: стратегия и тактика лечения / В.В. Романенко, З.В. Романенко // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 31–36.

24. Способ хирургической редукции полости ЛП во время операции протезирования МК в условиях ИК, RU 2348364 С2 / Евтушенко А.В., Стасев А.Н., Петлин К.А., Евтушенко В.В., Беленкова Е.М. // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». – 2009. – № 7.

25. Способ достижения трансмуральности повреждения миокарда предсердий при лечении наджелудочковых аритмий и устройство для его осуществления, RU 2394522 С2 / Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А., Беленкова Е.М. // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». – 2010. – № 20.

26. Сравнение экспрессии miRNA в миокарде правого и левого предсердий при ФП / М.В. Еремеева, Т.В. Сухачева, В.А. Васковский [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»: прил. XIX Ежегодная сессия Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им.

А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых, 18–20 мая 2015 г. – М., 2015. – Т. 16, № 3. – С. 54.

27. Сравнительная оценка радиочастотной остиальной, антральной изоляции устьев лёгочных вен и аблации ганглионарных сплетений у пациентов с ФП / С.Н. Артеменко, А.Б. Романов, А.Н. Туров [и др.] // Вестник аритмологии. – 2012. – № 68. – С. 14–20.

28. Сравнительный анализ процедуры С. Rappone и анатомической аблации ганглионарных сплетений у пациентов с ФП / Е.А. Покушалов, А.Н. Туров, А.Б. Романов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2011. – № 64. – С. 16–22.

29. Среднеотдаленные результаты профилактической аблации предсердий у пациентов с пороками МК и атриомегалией: пилотное рандомизированное исследование / А.В. Богачев-Прокофьев, А.В. Сапегин, А.Н. Пивкин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 98–107. – DOI: 10.21688-1681-3472-2017-2-98-107.

30. Степура О.Б. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности / О.Б. Степура, Ф.Э. Томаева // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 2.

31. Фундаментальные аспекты лечения СН в кардиохирургии / под ред. В.М. Шипулина, Р.С. Карпова. – Томск: STT, 2009. – С. 130–140.

32. Харкевич Д.А. Фармакология: учеб. для вузов / Д.А. Харкевич. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – С. 131–138.

33. Циркулярная изоляция вестибулярной части легочных вен после неэффективной радиочастотной аблации ганглионарных сплетений у пациента с пароксизмальной формой ФП / А.Ш. Ревитшвили, Е.З. Лабарткава, Т.Р. Джорджикия [и др.] // Вестник аритмологии. – 2008. – № 54. – С. 67–73.

34. Шалимов А.А. Хирургия аорты и магистральных сосудов / А.А. Шалимов, Н.Ф. Дрюк. – Киев, 1979. – 346 с.

35. Швалев В.Н. Морфологические основы иннервации сердца / В.Н. Швалев, А.А. Сосунов, Г. Гуски. – М.: Наука, 1992.

36. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery / J.P. Mathew, M.L. Fontes, I.C. Tudor [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1720–1729.

37. A prospective and randomized comparison of limited versus extensive atrial substrate modification after circumferential pulmonary vein isolation in nonparoxysmal atrial fibrillation / Y.J. Lin, S.L. Chang, L.W. Lo [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 25. – P. 803–812 [PMID: 24628987 DOI: 10.1111/jce.12407].

38. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation / S.L. Gaynor, M.D. Diodato, S.M. Prasad [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2004. – Vol. 128. – P. 535–542 [PMID: 15457154 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.044].

39. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF) / C. Blomström-Lundqvist, B. Johansson, E. Berglin [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2902–2908 [PMID: 17984136 DOI: 10.1093/eurheartj/ehm378].

40. A randomized, prospective pilot comparison of 3 atrial appendage elimination techniques: Internal ligation, stapled excision, and surgical excision / R. Lee, P. Vassallo, J. Kruse [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2016. – Vol. 152. – P. 1075–1080.

41. A time-related parametric risk factor analysis for postoperative atrial fibrillation after heart surgery / S.J. Melby, J.F. George, D.J. Picone [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2015. – Vol. 149. – P. 886–889.

42. AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures / G. Frendl, A.C. Sodickson, M.K. Chung [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2014. – Vol. 148. – P. e153–93.

43. Ablation of Ganglionic Plexi During Combined Surgery for Atrial Fibrillation / N. Doll, P. Pritzwald-Stegmann, M. Czesla [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2008. – Vol. 86. – P. 1659–1663. – DOI: (10.1016/j.athoracsur.2008.06.077).

44. ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / L.D. Hillis, P.K. Smith, J.L. Anderson [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 2610–2642.

45. Acute vagal modulation of electrophysiology of the atrial and pulmonary veins increases vulnerability to atrial fibrillation / M. Oliveira, M.N. da Silva, V. Geraldes [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2011. – Vol. 96, No 2. – P. 125–133.

46. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte / D.L. Mann, R.L. Kent, B. Pearson [et al.] // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85. – P. 790–804.

47. Adrenergic hormones and control of cardiac myocyte growth / P.S. Simpson, K. Kariya, L.R. Karns [et al.] // *Mol. Cell. Biochem*. – 1991. – Vol. 104. – P. 35–43.

48. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January, L.S. Wann, J.S. Alpert [et al.] // *J. Am Coll. Cardiol*. – 2014. – Vol. 64. – P. e1–76.

49. Ahmad S. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease / S. Ahmad, H. Wilt // *Open Cardiovasc. Med. J*. – 2016. – Vol. 10. – P. 110–116. – doi: 10.2174/1874192401610010110.

50. Allessie M.A. Atrial electrophysiologic remodeling : Another vicious circle? / M.A. Allessie // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. – 1998. – Vol. 9. – P. 1378–1393.

51. Alternative energy sources for surgical treatment of atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: microwave ablation vs cryoablation / J.B. Kim, W.C. Cho, S.H. Jung [et al.] // *J. Korean Med. Sci*. – 2010. – Vol. 25. – P. 1467–1472 [PMID: 20890428 DOI: 10.3346/jkms.2010.25.10.1467].

52. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient

ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, No 7. – P. 2160–2236. – DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.

53. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis / J.D. Aasbo, A.T. Lawrence, K. Krishnan [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 143. – P. 327–336.

54. An adjusted EuroSCORE model for high-risk cardiac patients / M. Ranucci, S. Castelvechio, L.A. Menicanti [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Vol. 36, No 5. – P. 791–797.

55. Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical update on mechanisms and prophylactic strategies / J.M. Raiten, K. Ghadimi, J.G. Augoustides [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2015. – Vol. 29. – P. 806–816.

56. Atrial fibrillation and the autonomous nervous system / I. Lorincz, Z. Szabó, J. Simkó [et al.] // *OrvosiHetilap*. – 2008. – Vol. 149. – P. 2019–2028.

57. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial / L.V. Boersma, M. Castella, W. van Boven [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Jan. 3. – Vol. 125, No 1. – P. 23–30. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047.

58. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko [et al.] // *Circulation Research*. – 2017. – Apr. 28. – Vol. 120, No 9. – P. 1501–1517. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.

59. Basu S. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? / S. Basu, M. Nagendran, M. Maruthappu // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 15. – P. 741–748 [PMID: 22815321 DOI: 10.1093/icvts/ivs311].

60. Baumbach G.L. Adaptive changes in cerebral blood vessels during chronic hypertension / G.L. Baumbach, D.D. Heistad // *J. Hypertension*. – 1991. – Vol. 9. – P. 987–991.

61. Benjamin E. [et al.] // *JAMA*. – 1994. – Vol. 271. – P. 840–844.

62. Bergmann M.W. LAA occluder device for stroke prevention: Data on WATCHMAN and other LAA occluders / M.W. Bergmann // Trends Cardiovasc. Med. – 2017. – Aug. – Vol. 27, No 6. – P. 435–446. – DOI: 10.1016/j.tcm.2017.03.006.

63. Bertoli D. An unusual cardiomegaly: the giant left atrium / D. Bertoli, G. Filorizzo // Clin. Cardiol. – 1998. – Vol. 21. – P. 918.

64. Blackshear J.L. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation / J.L. Blackshear, J.A. Odell // Ann. Thorac. Surg. – 1996. – Vol. 61. – P. 755–759.

65. Bolesta S. Effect of statins on the incidence of postoperative atrial fibrillation after cardiac valve surgery / S. Bolesta, F. Kong // Pharmacotherapy. – 2015. – Vol. 35. – P. 998–1006.

66. Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery: results of a randomized pilot study / E.A. Pokushalov, B. Kozlov, A. Romanov [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64. – P. 628–629.

67. Bugge E. Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an in vivo experimental model / E. Bugge, I.A. Nicholson, S.P. Thomas // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2005. – Vol. 28, No 1. – P. 76–80. – DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.02.028.

68. Bulava A. Delayed electroanatomic mapping after surgical ablation for persistent atrial fibrillation / A. Bulava, A. Mokrcek, V. Kurfist // Ann. Thorac. Surg. – 2017. – Vol. 104. – P. 2024–2029. – [DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.018].

69. Bunch T.J. Is pulmonary vein isolation still the cornerstone in atrial fibrillation ablation? / T.J. Bunch, M.J. Cutler // J. Thorac. Dis. – 2015. – Vol. 7. – P. 132–141 [PMID: 25713728 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.46].

70. C reactive protein and atrial fibrillation: evidence of an inflammatory process in the initiation and perpetuation of the arrhythmia / M. Acevedo, R. Corbalan [et al.] // Eur. Heart. J. – 2002. – Vol. 4 (Abstr. Suppl). – P. 280.

71. Calkins H. [et al.] // Circ. Arrhythmia Electrophysiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 349–361.

72. Cardiac adrenergic activity is associated with left ventricular hypertrophy in genetically homogeneous subjects with hypertrophic cardiomyopathy / P. Sipola, E. Vanninen, H.J. Aronen [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 44. – P. 487–493.

73. Cardiac sympathetic nervous system in early essential hypertension assessed by ^{123}I -MIBG / K. Sakata, M. Shirotani, H. Yoshida [et al.] // *J. Nuclear. Medicine.* – 1999. – Vol. 40, No1. – P. 6–11.

74. Catheter Ablation of Left Atrial Ganglionated Plexi for Atrial Fibrillation / E. Pokushalov, A. Turov, P. Shugayev [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2008. – Vol. 16. – P. 194–201.

75. Catheter Ablation of Left Atrial Ganglionated Plexi for Atrial Fibrillation / E. Pokushalov, A. Turov, P. Shugayev [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2008. – Vol. 16. – P. 194–220.

76. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy / R.R. Tilz, A. Rillig, A.M. Thum [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Nov 6. – Vol. 60, No 19. – P. 1921–1929. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.060.

77. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation / S. Nath, C. Lynch 3rd, J.G. Whayne [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 1826–1831.

78. CHADS2 score predicts atrial fibrillation following cardiac surgery / S. Sareh, W. Toppen, L. Mukdad [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2014. – Vol. 190. – P. 407–412.

79. Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C. [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Apr. 25. – Vol. 114, No 9. – P. 1500–1515. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.

80. Chiappini B. Radiofrequency ablation for atrial fibrillation: different approaches / B. Chiappini, R. Di Bartolomeo, G. Marinelli // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2004. – Vol. 12. – P. 272–277 [PMID: 15353473 DOI: 10.1177/021849230401200322].

81. Choi E.K. Methodist Debakey / E.K. Choi, P.S. Chen // *Cardiovasc. J.* – 2015. – Apr–Jun. – Vol. 11, No 2. – P. 82–86. – DOI: 10.14797/mdcj-11-2-82.

82. Chronic histological transmural ablation of high-intensity focused ultrasound / P. Vanelli, R. Rossi, G. Gelpi [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 93. – P. 2053–2056 [PMID: 22632504 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.065].

83. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials / R.P. Whitlock, S. Chan, P.J. Devereaux [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2592–2600.

84. Clinical outcome of catheter ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation: results of 3-year follow-up / T.F. Chao, H.M. Tsao, Y.J. Lin [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 514–520 [PMID: 22550126 DOI:10.1161/CIRCEP.111.968032].

85. Cohn N. J., Ferrari R., Sharpe N. // *Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 569–580.

86. Comas G.M. An overview of energy sources in clinical use for the ablation of atrial fibrillation / G.M. Comas, Y. Imren, M.R. Williams // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 19. – P. 16–24 [PMID: 17403453 DOI: 10.1053/j.semtcvs.2007.01.009].

87. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study / P. Buda, Z. Straka, P. Osmančík [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2644–2652 [PMID: 22930458 DOI: 10.1093/eurheartj/ehs290].

88. Complete left atrial ablation with bipolar radiofrequency / S. Benussi, S. Nascimbene, A. Galanti [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – Vol. 33, No 4. – P. 590–595. – DOI:10.1016/j.ejcts.2008.01.005.

89. Concomitant surgical ablation for atrial fibrillation (AF) in patients with significant atrial dilation >55 mm. Worth the effort? / S. Pecha, S. Hakmi, I. Subbotina [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery.* – 2015. – Vol. 10. – P. 165. – DOI 10.1186/s13019-015-0337-3.

90. Cox J.L. The longstanding, persistent confusion surrounding surgery for atrial fibrillation / J.L. Cox // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – Vol. 139. – P. 1374–1386 [PMID: 20400124 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.027].

91. Cox J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique / J.L. Cox // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – Vol. 101. – P. 584–592 [PMID: 2008096].

92. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience / H.V. Schaff, J.A. Dearani, R.C. Daly [et al.] // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 12. – P. 30–37 [PMID: 10746920 DOI: 10.1016/S1043-0679(00)70014-1].

93. Cygankiewicz I. Heart rate variability / I. Cygankiewicz, W. Zareba // Handb. Clin. Neurol. – 2013. – Vol. 117. – P. 379–393.

94. D'Agostino R.B. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a nonrandomized control group / R.B. D'Agostino // Statistics in Medicine. – 1998. – Vol. 17, No 19. – P. 2265–2281.

95. Daily assessment of organ dysfunction and survival in intensive care unit cardiac surgical patients / K. Hekmat, A. Kroener, H. Stuetzer [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 1555–1562.

96. Damiano R.J. The Cox-Maze IV procedure for lone atrial fibrillation / R.J. Damiano, M. Bailey // Multimed. Man. Cardiothorac. Surg. – 2007. – mmcts.2007.002758 [PMID: 24414450 DOI: 10.1510/mmcts.2007.002758].

97. de Baaij J.H. Magnesium in man: implications for health and disease / J.H. de Baaij, J.G. Hoenderop, R.J. Bindels // Physiol. Rev. – 2015. – Vol. 95. – P. 1–46.

98. Decreased Bioenergetic Health Index in monocytes isolated from the pericardial fluid and blood of post-operative cardiac surgery patients / P.A. Kramer, B.K. Chacko, D.J. George [et al.] // Biosci Rep. – 2015. – Vol. 35.

99. Delforge J. Cardiac beta-adrenergic receptor density measured in vivo using PET, CGP 12177, and a new graphical method / J. Delforge, A. Syrota // J. Nucl. Med. – 1991. – Vol. 32, No 4. – P. 739–748.

100. Direct evidence of impaired cardiac sympathetic innervation in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / T. Kuwahara, M. Hamada, K. Hiwada [et al.] // J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 39, No 9. – P. 1486–1491.

101. Effect of epicardial fat pad ablation on acute atrial electrical remodeling and inducibility of atrial fibrillation / D. Chang, S. Zhang, D. Yang [et al.] // Circulation Journal. – 2010. – Vol. 74, No. 5. – P. 885–894.

102. Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries / A.A. Mangoni, L. Mircoli, C. Gianattasio [et al.] // Hypertension. – 1997. – Vol. 30. – P. 1095–88.

103. Effectiveness of left atrial appendage exclusion procedures to reduce the risk of stroke: a systematic review of the evidence / N. Noelck, J. Papak, M. Freeman [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2016. – Vol. 9. – P. 395–405.

104. Effects of atrial fibrillation on coronary artery bypass graft flow / H. Shin, K. Hashizume, Y. Iino [et. al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2003. – Vol. 23. – P. 175–178.

105. Effects of radiofrequency catheter ablation on regional myocardial blood flow. Possible mechanism for late electrophysiological outcome / S. Nath, J.G. Whayne, S. Kaul [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 2667–2672.

106. Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutter / P.B. Sparks, S. Jayaprakash, J.K. Vohra [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1807–1813.

107. Electrophysiologic efficacy of irrigated bipolar radiofrequency in the clinical setting / S. Benussi, A. Galanti, V. Zerbi [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – Vol. 139, No 5. – P. 1131–1136.

108. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study / P.A. Wolf, T.R. Dawber, H.E. Thomas [et al.] // Neurology. – 1978. – Vol. 28, No 10. – P. 973–977. – DOI: 10.1212/WNL.28.10.973.

109. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special

contribution of the European Heart Rhythm Association / A.J. Camm, G.Y. Lip, R. De Caterina [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, No 21. – P. 2719–2747. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253.

110. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *European Heart Journal.* – DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.

111. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias / I.T. Meredith, A. Broughton, G. Jennings [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 618–624.

112. Evidence of increased noradrenaline release from subcortical brain regions in essential hypertension / C. Ferrier, G. Jennings, G. Eisenhofer [et al.] // *J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1217–1227.

113. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions / S.S. Po, B.J. Scherlag, W.S. Yamanashi [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2006. – Vol. 3, No 2. – P. 201–208.

114. Feasibility and outcome of epicardial pulmonary vein isolation for lone atrial fibrillation using minimal invasive surgery and high intensity focused ultrasound / T.J. Klinkenberg, S. Ahmed, A. Ten Hagen [et al.] // *Europace.* – 2009. – Vol. 11. – P. 1624–1631 [PMID: 19812047 DOI: 10.1093/europace/eup299].

115. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation / R. Lemery, D. Birnie, A.S.L. Tang [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2006. – Vol. 3. – P. 387–396.

116. Ferrer M.I. *The Sick Sinus Syndrome* / M.I. Ferrer. – Futura Publishing Company, 1974.

117. First Dutch experience with the endoscopic laser balloon ablation system for the treatment of atrial fibrillation / P. Gal, J.J. Smit, A. Adiyaman [et al.] // *Neth. Heart J.* – 2015. – Vol. 23. – P. 96–99 [PMID: 25388798 DOI: 10.1007/s12471-014-0624-y].

118. Furberg C., Psaty B., Monolio T. [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74. – P. 236–241.

119. Grassi G. How to assess sympathetic activity in humans / G. Grassi, M. Esler // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 719–734.

120. Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation / J. Dunning, M. Nagendran, O.R. Alfieri [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 44. – P. 777–791 [PMID: 23956274 DOI: 10.1093/ejcts/ezt413].

121. Guidelines for reporting data and outcomes for the surgical treatment of atrial fibrillation / R.J. Shemin, J.L. Cox, A.M. Gillinov [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 83. – P. 1225–1230 [PMID: 17307507 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.094].

122. Guiraudon G.M. Extended vertical transatrial septal approach to the mitral valve / G.M. Guiraudon, J.G. Ofiesh, R. Kaushik // *Ann. Thorac. Surg.* – 1991. – Vol. 52. – P. 1058–1062.

123. Hamman B.L. Surgical treatment of atrial fibrillation with diode-pumped laser / B.L. Hamman, T.T. Theologos // *Proc. (Bayl Univ. Med. Cent).* – 2009. – Vol. 22. – P. 230–233 [PMID: 19633744].

124. Hanania G., Sellier P., Deloche A. // *Arch. Mal. Coeur.* – 1974. – Vol. 67. – P. 895–909.

125. Hart M. Effect of chronic hypertension and sympathetic denervation on wall/lumen ratio of cerebral vessels / M. Hart, D. Heistad, M. Brody // *Hypertension.* – 1980. – Vol. 2. – P. 419–428.

126. Hattori N. Metaiodobenzilguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? / N. Hattori, M. Schwaiger // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 27. – P. 1–6.

127. Heart Rhythm Society Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and followup, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of

Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society / H. Calkins, K.H. Kuck, R. Cappato [et al.] // Heart Rhythm. – 2012. – Vol. 9. – P. 632–696. e21 [PMID: 22386883 DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.12.016].

128. Hekmat K. [et al.] // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2010. – Vol. 38. – P. 104–109.

129. Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients / P.A. Kramer, B.K. Chacko, S. Ravi [et al.] // Lab. Invest. – 2015. – Vol. 95. – P. 132–141.

130. High mobility group box 1 gene polymorphism is associated with the risk of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / C. Qu, X.W. Wang, C. Huang [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. – 2015. – No 10. – P. 88.

131. High washout rate of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging predicts the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation / T. Arimoto, H. Tada, M. Igarashi [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2011. – Vol. 22, No 12. – P. 1297–304.

132. Histochemical and electron microscopical studies on the cardiac necroses produced by symphatomimetic agents / V.J. Ferrans, R.G. Hibbs, J.J. Walsh [et al.] // Ann. N.-Y. Acad. Sci. – 1969. – Vol. 156. – P. 309–332.

133. Ho K.M. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis / K.M. Ho, J.A. Tan // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 1853–1866.

134. How effective is cryoablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? / C.F. Camm, M. Nagendran, P.Y. Xiu [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 13. – P. 410–414 [PMID: 21791522 DOI: 10.1510/icvts.2011.271676].

135. Hudson R.E. B Cardiovascular Pathology / R.E. Hudson. – Edward Arnold, London, 1965.

136. Hybrid approach to atrial fibrillation ablation using bipolar radiofrequency devices epicardially and cryoballoon endocardially / N. Kumar, L. Pison, M. La Meir [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 19. – P. 590–594 [PMID: 24981108 DOI: 10.1093/icvts/ivu189].

137. Imaging sympathetic innervation / P. Matheja, M. Schafer, T. Weckesser [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 43. – P. 281–290.

138. Impact of epicardial anterior fat pad retention on postcardiothoracic surgery atrial fibrillation incidence: the AFIST-III Study / C.M. White, S. Sander, C.I. Coleman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 298–303.

139. Impact of left atrial appendage closure during cardiac surgery on the occurrence of early postoperative atrial fibrillation, stroke, and mortality: a propensity score matched analysis of 10,633 patients / R.M. Melduni, H.V. Schaff, H.C. Lee [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – P. 366–378.

140. Important role of endogenous norepinephrine and epinephrine in the development of in vivo pressure-overload cardiac hypertrophy / A. Rapacciuolo, G. Esposito, K. Caron [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 876–882.

141. Incidence, predictive factors, and prognostic value of newonset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation / I.J. Amat-Santos, J. Rodes-Cabau, M. Urena [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 178–188.

142. Increases in P-wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery / J. Chandy, T. Nakai, R.J. Lee [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 98. – P. 303–310.

143. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation / Y. Ishii, R.B. Schuessler, S.L. Gaynor [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 2881–2888.

144. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery / M. Zakkar, R. Ascione, A.F. James [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2015. –

Vol. 154. – P. 13–20.

145. Influence of anterior periaortic fat pad excision on incidence of postoperative atrial fibrillation / B. Kazemi, A. Ahmadzadeh, N. Safaei [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40. – P. 1191–1196.

146. Initial myocardial uptake and myocardial clearance of ¹²³I metaiodobenzylguanidine in patients with ischemic heart disease of left ventricular dysfunction and dilated cardiomyopathy / H. Kobayashi, M. Momose, K. Kashikura [et al.] // *Kaku Igaku.* – 1994. – Vol. 31, No 10. – P. 1177–1183.

147. Inoue H. Result of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic / H. Inoue, D.P. Zipes // *Circulation.* – 1987. – Vol. 75, No 4. – P. 877–887.

148. Intermediate to long-term results of radiofrequency modified Maze procedure as an adjunct to open-heart surgery / W.P. Beukema, H.T. Sie, A.R. Misier [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 86. – P. 1409–1414 [PMID: 19049723 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.06.064].

149. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery / K.A. Arsenault, A.M. Yusuf, E. Crystal [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – CD003611.

150. Intraoperative magnesium administration does not reduce postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery / R.Y. Klinger, C.A. Thunberg, W.D. White [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2015. – Vol. 121. – P. 861–867.

151. Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / J. Schofer, R. Spielmann, A. Schuchert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1988. – Vol. 12. – P. 1252–1258.

152. Iodine-123 metajodbensylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure / Y. Imamura, H. Ando, W. Mitsuoka [et al.] // *Am. J. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 1594–1599.

153. Irrigated Needle Ablation Creates Larger and More Transmural Ventricular Lesions Compared With Standard Unipolar Ablation in an Ovine Model / B. Berte,

H. Cochet, J. Magat [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2015. – Vol. 8. – P. 1498–1506. – DOI.org/10.1161/CIRCEP.115.002963.

154. Is it possible to improve the accuracy of EuroSCORE? / J. Nissinen, F. Biancari, J.O. Wistbacka [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Vol. 36, No 5. – P. 799–804.

155. Ishii Y. Informed consent for the Maze Procedure for atrial fibrillation / Y. Ishii // *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. – 2014. – Sep. – Vol. 115, No 5. – P. 266–269.

156. Je H.G. A systematic review of minimally invasive surgical treatment for atrial fibrillation: a comparison of the Cox-Maze procedure, beating-heart epicardial ablation, and the hybrid procedure on safety and efficacy / H.G. Je, D.J. Shuman, N. Ad // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – Vol. 48. – P. 531–540. – discussion 540–541 [PMID: 25567961].

157. Ji S.Y. Radionuclide imaging of cardiac autonomic innervation / S.Y. Ji, M.I. Travin // *J. Nucl. Cardiol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 655–666.

158. Kapa S. The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts / S. Kapa, K.L. Venkatachalam, S.J. Asirvatham // *Cardiol. Rev.* – 2010. – Vol. 18. – P. 275–284.

159. Kay J.H. Lubiate P A further look at tricuspid annuloplasty / J.H. Kay, A.M. Mendez // *Ann. Thorac. Surg.* – 1976. – Vol. 22. – P. 498–500.

160. Kezerashvili A. Sinus Node Dysfunction in Atrial Fibrillation: Cause or Effect? / A. Kezerashvili, A.K. Krummerman, J.D. Fisher // *J. Atr. Fibrillation*. – 2008. – Sep–Nov. – Vol. 1, No 3. – P. 30.

161. Khargi K. Concomitant anti-arrhythmic procedures to treat permanent atrial fibrillation in CABG and AVR patients are as effective as in mitral valve patients / K. Khargi, B. Lemke, T. Deneke // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2005. – Vol. 27. – P. 841–846 [PMID: 15848324 DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.12.041].

162. Lawrance C.P. Jr. Concomitant Cox-Maze IV techniques during mitral valve surgery / C.P. Lawrance, M.C. Henn, R.J. Damiano // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – Sep. – Vol. 4, No 5. – P. 483–486. – DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.12.06.

163. Lefrowitz R.J. Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure / R.J. Lefrowitz, H.A. Rockman, W.J. Koch // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1643–1647.

164. Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With a Contraindication for Oral Anticoagulation: The ASAP Study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) / V.Y. Reddy, S. Mobius-Winkler [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 2551–2556.

165. Left atrial appendage contributes to left atrial booster function after the maze procedure: quantitative assessment with multidetector computed tomography / K. Yamanaka, Y. Sekine, M. Nonaka [et al.] // *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 38, No 3. – P. 361–365.

166. Left atrial appendage exclusion and the risk of thromboembolic events following mitral valve surgery / S.T. Almahameed, M. Khan, R.W. Zuzek [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 364–366 [PMID: 17286567 DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00755.x].

167. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke / J.S. Healey, E. Crystal, A. Lamy [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 288–293 [PMID: 16086933 DOI: 10.1016/j.ahj.2004.09.054].

168. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR) / P. Chevalier, A. Leizorovicz, P. Maureira [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 102. – P. 769–775 [PMID: 19944393 DOI: 10.1016/j.acvd.2009.08.010].

169. Left atrial size reduction improves the sinus rhythm conversion rate after radiofrequency ablation for continuous atrial fibrillation in patients undergoing concomitant cardiac surgery / M. Scherer [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 54. – P. 34–38.

170. Left Atrial Size: Physiologic Determinants and Clinical Applications / W. Abhayaratna [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology*. – 2006. – Vol. 47. – P. 2357–2363.

171. Lemery R. How to perform ablation of the parasympathetic ganglia of the left atrium / R. Lemery // Heart Rhythm. – 2006. – Oct. – Vol. 3, No 10. – P. 1237–1239.

172. Lippestad C.T. Sinus arrest in proximal right coronary artery occlusion / C.T. Lippestad, P.F. Marton // Am. Heart J. – 1967. – Vol. 74. – P. 551–556.

173. Long-term outcomes following high intensity focused ultrasound ablation for atrial fibrillation / E.J. Davies, S. Bazerbashi, S. Asopa [et al.] // J. Card. Surg. – 2014. – Vol. 29. – P. 101–107 [PMID: 24387128 DOI: 10.1111/jocs.12234].

174. Long-term results of ablation for isolated atrial fibrillation through a right minithoracotomy: Toward a rational revision of treatment protocols / G. Nasso, R. Bonifazi, A. Del Prete [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – Vol. 142. – P. 41–46.

175. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up / F. Ouyang, R. Tilz, J. Chun [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 2368–2377 [PMID: 21098450 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946806].

176. Long-term results of direct-current cardioversion after open commissurotomy for mitral stenosis / S. Sato, Y. Kawashima, H. Hirose [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1986. – Vol. 57, No 3. – P. 629–633.

177. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / A.M. Khan, S.A. Lubitz, L.M. Sullivan [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – P. 33–38.

178. MacDonald D.R. How effective is microwave ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? / D.R. MacDonald, M. Maruthappu, M. Nagendran // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2012. – Vol. 15. – P. 122–127 [PMID: 22510269 DOI: 10.1093/icvts/ivs137].

179. Mahmoodi B.K. Do long working hours predispose to atrial fibrillation? / B.K. Mahmoodi, L.V. Boersmaa // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 0. – P. 1–3. – DOI:10.1093/eurheartj/ehx385.

180. Manolis A. Does vasopressin interfere with left ventricular hypertrophy? / A. Manolis // Clin & Exp. Hypertens. – 1993. – Vol. 15. – P. 539–555.

181. Matsuda H. The causes of prolonged postoperative respiratory care in mitral valve disease with a giant left atrium / H. Matsuda // *Kyobu Geka*. – 1990 – Vol. 43, No 3. – P. 102–110.

182. Mechanism of the auricular arrhythmias / M. Prinzmetal, E. Corday, I.C. Brill [et al.] // *Circulation*. – 1950. – Vol. 1, No 2. – P. 241–245.

183. Mechanisms of atrial fibrillation: Mother rotors or multiple daughter wavelets, or both ? / J. Jalife, O. Berenfeld, A. Skanes [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 9. – P. S2–S12.

184. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery / N. Echahidi, P. Pibarot, G. O'Hara [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 793–801.

185. Meincke F. New technical and anticoagulation aspects for left atrial appendage closure using the WATCHMAN(R) device in patients not taking warfarin / F. Meincke, M. Schmidt-Salzmann, F. Kreidel [et al.] // *EuroIntervention*. – 2013. – Vol. 9. – P. 463–468.

186. Melby S.J. Might a beta blocker finally provide some relief from postoperative atrial fibrillation? / S.J. Melby // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 150. – P. 965–966.

187. Melo J.Q. When and how to report results of surgery on atrial fibrillation / J.Q. Melo, J. Neves, P. Adragão // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1997. – Vol. 12, No 5. – P. 739–744.

188. Meta-analysis comparing carvedilol versus metoprolol for the prevention of postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting / J.J. DiNicolantonio, C.J. Beavers, A.R. Menezes [et al.] // *Am J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113. – P. 565–569.

189. Michael G.R. Is it safe to stop anticoagulants after successful surgery for atrial fibrillation? / G.R. Michael, M. Nagendran, M. Maruthappu // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 13. – P. 642–648 [PMID: 21885540 DOI: 10.1510/icvts.2011.282319].

190. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: from Expression Signatures to Functional Implications / N.W.E. van den Berg, M. Kawasaki, W.R. Berger [et al.] // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2017. – Vol. 31. – P. 345–365. – DOI 10.1007/s10557-017-6736-z.

191. Minimally invasive thoracoscopic hybrid treatment of lone atrial fibrillation: early results of monopolar versus bipolar radiofrequency source / M. La Meir, S. Gelsomino, F. Luca [et al.] // *Interactive Cardiovascular. and Thoracic. Surgery.* – 2012. – Vol. 0. – P. 1–6.

192. Mitchell L.B. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery / L.B. Mitchell // *Can. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 27. – P. 91–97.

193. Mitral valve surgery plus concomitant atrial fibrillation ablation is superior to mitral valve surgery alone with an intensive rhythm control strategy / U.O. von Oppell, N. Masani, P. O’Callaghan [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Vol. 35. – P. 641–650 [PMID: 19233678 DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.12.042].

194. Myocardial uptake of metaiodobenzylguanidine in patients with left ventricular hypertrophy secondary to valvular aortic stenosis / D. Fagret, J.R. Wolf, G. Vanzetto [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1993. – Vol. 34. – P. 57–60.

195. Myocardial imaging with ^{123}I meta-iodobenzylguanidine / R.C. Kline, D.P. Swanson, D.M. Wieland [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1981. – Vol. 22. – P. 129–132.

196. Myocardium imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog / D.M. Wieland, L.E. Brown, W.L. Rogers [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1981. – Vol. 22. – P. 22–31.

197. Narita M. A case of hypertensive hypertrophy in which both regression of hypertrophy and improvement of abnormalities in iodine-123-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial imaging were observed after antihypertensive therapy / M. Narita, T. Kurihara // *Kaku Igaku.* – 1995. – Vol. 32, No 10. – P. 1107–1112.

198. Nath S. Biophysics and pathology of catheter energy delivery systems / S. Nath, D.E. Haines // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1995. – Vol. 37. – P. 185–204.

199. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension / M.S. Rumantir, M. Vaz, G.L. Jennings [et al.] // *J. Hypertension*. – 1999. – Vol. 17. – P. 1125–1133.
200. Off-pump vs.on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials / J. Afilalo, M. Rasti, S.M. Ohayon [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1257–1257.
201. Øvrum E. [et al.] // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 38. – P. 745–749.
202. Palatini P. Heart rate and the cardiovascular risk / P. Palatini, S. Julius // *Journal of Hypertension*. – 1997. – Vol. 15.
203. Patient-specific characteristics determine success of surgical atrial fibrillation ablation in patients with persistent atrial fibrillation / K.N. Hong [et al.] // *Heart Surg. Forum*. – 2007. – Vol. 10. – P. E468–E472.
204. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial / V.Y. Reddy, H. Sievert, J. Halperin [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 312. – P. 1988–1998.
205. Petersen P. Risk factors for stroke in chronic atrial fibrillation / P. Petersen, J. Godtfredsen // *Eur. Heart. J.* – 1988. – Vol. 9. – P. 291–294 [PMID: 2968247].
206. Philip I. Perioperative challenges of atrial fibrillation / I. Philip, C. Berroeta, I. Leblanc // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2014. – Vol. 27. – P. 344–352.
207. Positron emission tomography with 11C CGP-12177 to assess α -adrenergic receptor concentration in idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Merlet, J. Delforge, J.L. Dubois-Randle [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. 1169–1178.
208. Posterior pericardiotomy reduces the incidence of atrial fibrillation, pericardial effusion, and length of stay in hospital after coronary artery bypasses surgery / M.A. Kaygin, O. Dag, M. Gunes [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 225. – P. 103–108.
209. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication / J.W. Greenberg, T.S. Lancaster, R.B. Schuessler [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 52, No 4. – P. 665–672. – DOI: 10.1093/ejcts/ezx039.

210. Potassium and magnesium supplementation do not protect against atrial fibrillation after cardiac operation: a time-matched analysis / T.S. Lancaster, M.R. Schill, J.W. Greenberg [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 102. – P. 1181–1188.

211. Predicting postoperative atrial fibrillation using CHA2DS2-VASc scores / R.G. Kashani, S. Sareh, B. Genovese [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 198. – P. 267–272.

212. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter / I.C. Van Gelder, H.J. Crijns, R. Verwer [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 41–46.

213. Predictors for atrial transport function after Mini-Maze operation / E.P. Bauer, Z.A. Szalay, R.R. Brandt [et al.] // *Ann. Thorac Surg.* – 2001. – Vol. 72. – P. 1251–1255.

214. Predictors for permanent pacemaker implantation after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation / S. Pecha, T. Schäfer, Y. Yildirim [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2014. – Vol. 147, No 3. – P. 984–988.

215. Predictors of failure to cure atrial fibrillation with the mini-maze operation / Z.A. Szalay [et al.] // *J. Card. Surg.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1–6.

216. Preoperative beta-blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: national database analysis / W. Brinkman, M.A. Herbert, S. O'Brien [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – Vol. 174. – P. 1320–1327.

217. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery / O.J. Liakopoulos, E.W. Kuhn, I. Slottosch [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – CD008493.

218. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients / E.W. Kuhn, O.J. Liakopoulos, S. Stange [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 45. – P. 17–26. – Discussion 26.

219. Prognostic value of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine in patients with various heart diseases / H. Nagamatsu, M. Momose, H. Kobayashi [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 21. – P. 513–520.

220. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial / D.R. Holmes, Jr.S. Kar, M.J. Price [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1–12.

221. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation / C. Pappone, V. Santinelli, F. Manguso [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Jan. 27. – Vol. 109, No 3. – P. 327–334.

222. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation is associated with regional cardiac sympathetic denervation / C. Wenning [et al.] // *EJNMMI Research.* – 2013. – Vol. 3. – P. 81.

223. Pulmonary vein isolation with high-intensity focused ultrasound: results from the HIFU 12F study / B. Schmidt, K.R. Chun, A. Metzner [et al.] // *Europace.* – 2009. – Vol. 11. – P. 1281–1288 [PMID: 19654125 DOI: 10.1093/europace/eup208].

224. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation / C. Pappone, V. Santinelli, F. Manguso [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Jan. 27. – Vol. 109, No 3. – P. 327–334.

225. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery / A.M. Gillinov, E. Bagiella, A.J. Moskowitz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 1911–1921.

226. Remodeling of sinus node function after catheter ablation of right atrial flutter / E.G. Daoud, R. Weiss, R.S. Augostini [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 20–24.

227. Rezaei Y. Anti-inflammatory role of statins in preventing postoperative atrial fibrillation / Y. Rezaei // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 117. – P. 314.

228. Rhythm outcome predictors after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation: a 9-year, single-center experience / S. Pecha, T. Schafer, I. Subbotina [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2014. – Vol. 148. – P. 428–433.

229. Risk factors analysis on failure of maze: mid-term results / Hyung Gon Je [et al.] // European journal of cardiothoracic surgery. – 2009. – Vol. 36. – P. 272–279.

230. Risk factor management in atrial fibrillation / A. Brandes, M. D. Smit, B. O. Nguyen [et al.] // Arrhythmia & electrophysiology review. – 2018. – Vol. 7. – P. 118–127. DOI: 10.15420/aer.2018.18.2

231. Rockman H.A. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function / H.A. Rockman, W.J. Koch, R.J. Lefrowitz // Nature. – 2002. – Vol. 415. – P. 206–212.

232. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study / M.A. García-Fernández, E. Pérez-David, J. Quiles [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1253–1258 [PMID: 14522491 DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00954-9].

233. Role of magnesium in cardiovascular diseases / D. Kolte, K. Vijayaraghavan, S. Khera [et al.] // Cardiol. Rev. – 2014. – Vol. 22. – P. 182–192.

234. Romanov A., Minin S., Breault C. [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2016. – DOI 10.1007/s00392-016-1045-2.

235. Rosenbaum P.R. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects / P.R. Rosenbaum, D.B. Rubin // Biometrika. – 1983. – Vol. 70, No 1. – P. 41–55.

236. Safety and efficacy of landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery in patients with left ventricular dysfunction: Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery With Landiolol Hydrochloride for Left Ventricular Dysfunction (PLATON) trial / A. Sezai, S. Osaka, H. Yaoita [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2015. – Vol. 150. – P. 957–964.

237. Saliba W. Sinus rhythm restoration and treatment success: insight from recent clinical trials / W. Saliba, O.M. Wazni // Clin. Cardiol. – 2011. – Vol. 34. – P. 12–22.

238. Schmidt R.F. Физиология человека / R.F. Schmidt, G. Thews. – М.: Мир, 1985. – Т. 1. – С. 99–102.

239. Schwartz P.J. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observation for post-myocardial infarction risk stratification / P.J. Schwartz, B.L. Vanoli // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85. – P. 77–91.

240. Scintigraphic pattern of regional cardiac sympathetic innervation in patients with familial long QT syndrome using positron emission tomography / H. Calkins, M.H. Lehmann, K. Almann [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. 1616–1621.

241. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka, M.E. Barnes, B.J. Gersh [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Jul. 11. – Vol. 114, No 2. – P. 119–125.

242. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation / M. Scanavacca, C.F. Pisani, D. Hachul [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Aug 29. – Vol. 114, No 9. – P. 876–885.

243. Sequential hybrid procedure for persistent atrial fibrillation / A. Bulava, A. Mokrcek, J. Hanis [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4. – e001754 [PMID: 25809548 DOI: 10.1161/JAHA.114.001754].

244. Serum potassium level and risk of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery / J. Auer, T. Weber, R. Berent [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 938–939.

245. Shen J. [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 141. – P. 559–570.

246. Short-term sinus rhythm predicts long-term sinus rhythm and clinical improvement after intraoperative ablation of atrial fibrillation / B. Johansson, B. Houltz, E. Berglin [et al.] // *Europace*. – 2008. – Vol. 10. – P. 610–617 [PMID: 18375472 DOI: 10.1093/europace/eun066].

247. Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an adrenergic response / P. Simpson // *J. Clin. Invest.* – 1983. – Vol. 72. – P. 732–738.

248. Sirch J. Active clearance of chest drainage catheters reduces retained blood / J. Sirch, M. Ledwon, T. Puski [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2016. – Vol. 151. – P. 832–838. e1-2.

249. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D.C. Shah [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 659–666 [PMID: 9725923 DOI: 10.1056/NEJM199809033391003].

250. Squire I.B. Interactions between the renin angiotensin system and autonomic nervous system / I.B. Squire, J.L. Reid // In Robertson JLS. The Renin Angiotensin System. – London: Gower, 1993.

251. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography / A.S. Kanderian, A.M. Gillinov, G.B. Pettersson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 924–929 [PMID: 18772063 DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.067].

252. Superior septal approach for mitral valve surgery: a word of caution / O.A. Garcia-Villarreal, R. Gonzalez-Ovieda, H. Rodriguez-Gonzalez [et al.] // European Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2003. – Vol. 24. – P. 862–867.

253. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitralvalve surgery / A.M. Gillinov, A.C. Gelijns, M.K. Parides [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 1399–1409 [PMID: 25853744 DOI: 10.1056/NEJMoa1500528].

254. Surgical management of atrial fibrillation / K. Kyprianou [et al.] // World J. Cardiol. – 2016. – January 26. – Vol. 8, No 1. – P. 41–56. – DOI: 10.4330/wjc.v8.i1.41].

255. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence / S.L. Gaynor [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 129. – P. 104–111.

256. Surgical treatment of giant left atrium combined with mitral valvular disease. Plication procedure for reduction of compression to the left ventricle, bronchus and pulmonary parenchyma / K. Kawazoe [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1983. – Vol. 85. – P. 885–892.

257. Svagzdiene M. Changes in serum electrolyte levels and their influence on the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery / M. Svagzdiene, E. Sirvinskas // *Medicina (Kaunas)*. – 2006. – Vol. 42. – P. 208–214.

258. Systematic review and meta-analysis of surgical ablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery / K. Phan, A. Xie, D.H. Tian [et al.] // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 3. – P. 3–14 [PMID: 24516793 DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.01.04].

259. Systemic embolism in mitral valve disease / N. Coulshed, E.J. Epstein, C.S. McKendrick [et al.] // *Br. Heart J.* – 1970. – Vol. 32, No 1. – P. 26–34. – DOI: 10.1136/hrt.32.1.26.

260. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease / P. Szekely // *Br. Med. J.* – 1964. – Vol. 1. – P. 1209–1212.

261. Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management / H.C. Patel, S.D. Rosen, A. Lindsay [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, No 2. – P. 77–85.

262. The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research / B.K. Chacko, P.A. Kramer, S. Ravi [et al.] // *Clin. Sci (Lond)*. – 2014. – Vol. 127. – P. 367–373.

263. The Cox maze III procedure: parallel normalization of sinus node dysfunction, improvement of atrial function, and recovery of the cardiac autonomic nervous system / M. Pasic, M. Musci, H. Siniawski [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – Aug. – Vol. 118, No 2. – P. 287–295.

264. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience / P.M. McCarthy, A.M. Gillinov, L. Castle [et al.] // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 12. – P. 25–29 [PMID: 10746919 DOI:10.1016/S1043-0679(00)70013-X].

265. The effect of microwave and bipolar radio-frequency ablation in the surgical treatment of permanent atrial fibrillation during valve surgery / Z. Lin, Z.G. Shan, C.X. Liao [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 59. – P. 460–464 [PMID: 21692021 DOI: 10.1055/s-0030-1271146].

266. The effect of posterior pericardiotomy on pericardial effusion and atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft / M. Haddadzadeh, M. Motavaselian, A.A. Rahimianfar [et al.] // *Acta Med. Iran.* – 2015. – Vol. 53. – P. 57–61.

267. The efficacy of intraoperative atrial radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery-the Surgical Atrial Fibrillation Suppression (SAFS) Study / R.A. Veasey, O.R. Segal, J.K. Large [et al.] // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 32. – P. 29–35 [PMID: 21687970 DOI: 10.1007/s10840-011-9576-y].

268. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications / W.D. Johnson, A.K. Ganjoo, C.D. Stonz [et al.] // *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 17. – P. 718–722.

269. The posterior pericardiotomy. Does it reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting? / P. Kongmalai, C. Karunasumetta, C. Kuptarnond [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2014. – Vol. 97, Suppl 10. – S. 97–104.

270. The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery / A.G. Zaman, F. Alamgir, T. Richens [et al.] // *Heart.* – 1997. – Vol. 77. – P. 527–531.

271. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation / J.L. Cox, T.E. Canavan, R.B. Schuessler [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1991. – Vol. 101. – P. 406–426 [PMID: 1999934].

272. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure / J.L. Cox, R.B. Schuessler, H.J. D'Agostino [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1991. – Vol. 101. – P. 569–583 [PMID: 2008095].

273. Tissue temperature control and power the key to successful ablation / D.K. Swanson, W.J. Smith, T. Ibrahim [et al.] // *Innovations.* – 2011. – Vol. 6, No 4. – P. 276–282.

274. Topol E.J. Textbook of Cardiovascular Medicine / E.J. Topol. – 3rd Ed. – Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2007. – P. 37–44.

275. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients / C.R. Smith, M.B. Leon, M.J. Mack [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 2187–2198.

276. Transient sinus node dysfunction after the cox-maze III procedure in patients with organic heart disease and chronic fixed atrial fibrillation / M. Pasic, M. Musci, H. Niniawski [et al.] // J. Am. Coll of Cardiol. – 1998. – Vol. 32, No 4. – P. 1040–1047.

277. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial / S.M. Narayan, D.E. Krummen, K. Shivkumar [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – P. 628–636 [PMID: 22818076 DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.022].

278. Tromboembolic complications after valve replacement with porcine heterograft / R. Hetser, F. Gerbode, W.J. Kerth [et al.] // Wld. J. Surg. – 1979. – Vol. 3, No 4. – P. 505–510.

279. Twoyear clinical follow-up after pulmonary vein isolation using highintensity focused ultrasound (HIFU) and an esophageal temperatureguided safety algorithm / K. Neven, A. Metzner, B. Schmidt [et al.] // Heart Rhythm. – 2012. – Vol. 9. – P. 407–413 [PMID: 21978960 DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.09.072].

280. Very long-term results of surgical and transcatheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation / F. Gaita, E. Ebrille, M. Scaglione [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 96. – P. 1273–1278 [PMID: 23915587 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.054].

281. Visually guided laser ablation: a single-centre long-term experience / L. Šedivá, J. Petru, J. Škoda [et al.] // Europace. – 2014. – Vol. 16. – P. 1746–1751 [PMID: 25031237 DOI: 10.1093/europace/euu168].

282. Viviano A. Is perioperative corticosteroid administration associated with a reduced incidence of postoperative atrial fibrillation in adult cardiac surgery? /

A. Viviano, R. Kanagasabay, M. Zakkar // *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 18. – P. 225–229.

283. Von Oppell U.O. eComment. atrial fibrillation ablation – are we approaching an equivalent standard of cure? / U.O. Von Oppell, G. Dimitrakakis // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 14. – P. 450–451 [PMID: 22438416 DOI: 10.1093/icvts/ivs041].

284. Wang K. Denervation as a common mechanism underlying different pulmonary vein isolation strategies for paroxysmal atrial fibrillation: evidenced by heart rate variability after ablation / K. Wang, D. Chang, Z. Chu // *The Scientific World Journal.* – 2013. – Article ID 569564.

285. Wang P.J. Hybrid epicardial and endocardial ablation of atrial fibrillation: is ablation on two sides of the atrial wall better than one? / P.J. Wang // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4. – e001893 [PMID: 25809549 DOI: 10.1161/JAHA.115.001893].

286. Waris E. Factors influencing persistence of sinus rhythm after DC shock treatment of atrial fibrillation / E. Waris, K.E. Kreuz, J. Salokannel // *Acta Med. Scand.* – 1971. – Vol. 189. – P. 161–166.

287. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation / R. Cappato, H. Calkins, S.A. Chen [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1100–1105 [PMID: 15723973 DOI: 10.1161/01.CIR.0000157153.30978.67].

288. Yadava M. Postoperative atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates / M. Yadava, A.B. Hughey, T.C. Crawford // *Heart Fail Clin.* – 2016. – Vol. 12. – P. 299–308.

289. Raitt M.H. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation / W. Kusumoto, G. Giraud, G.H. McAnulty // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 507–512.