

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ЛЕДНЕВ

Павел Владимирович

**РОЛЬ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ПРОМОЗГОВОГО  
НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ОЦЕНКЕ РИСКА  
РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ  
ПРЕДСЕРДИЙ И ЕЕ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
академик РАН, доктор медицинских  
наук, профессор  
БЕЛОВ Юрий Владимирович

Москва – 2017

## Оглавление

Список сокращений.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Фибрилляция предсердий.....	10
1.2. Хирургические методы лечения фибрилляции предсердий.....	15
1.3. Изоляция легочных вен.....	18
1.4. Послеоперационная фибрилляция предсердий и предикторы ее развития.....	23
1.5. N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Материал исследования и клиническая характеристика больных.....	41
2.2. Характеристика фармакопрофилактики послеоперационной фибрилляции предсердий.....	46
2.3. Характеристика хирургических вмешательств.....	46
2.4. Методы исследования.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1. Корреляционная связь дооперационных показателей пациентов с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий.....	58
3.2. Оценка значимости N-терминального промозгового натрийуретического пептида в прогнозировании риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий.....	59
3.3. Результаты регрессионного анализа.....	62
3.4. Эффективность профилактической эпикардальной радиочастотной абляции устьев легочных вен.....	66
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	71
ВЫВОДЫ.....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	82

## Список сокращений

- АКШ – аортокоронарное шунтирование  
ЖЭС – желудочковая экстрасистола  
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИК – искусственное кровообращение  
ИМТ – индекс массы тела  
КДО – конечный диастолический объем  
КДР – конечный диастолический размер  
КСО – конечный систолический объем  
ЛВ – легочная вена  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МНП – мозговой натрийуретический пептид  
НАДФ-Н-оксидаза – никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-Н-оксидаза  
НЖЭС – наджелудочковая экстрасистола  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОШ – отношение шансов  
РЧА – радиочастотная абляция  
СД – сахарный диабет  
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
УЛВ – устье легочной вены  
УО – ударный объем  
ФВ – фракция выброса  
ФП – фибрилляция предсердий  
ФХКП – фармакохолодовая кардиоплегия  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

N-проМНП – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и по данным многочисленных исследований, включая эпидемиологические (Framingham Heart Study, Renfrew/Paisley study), встречается у 1 – 2% в популяции у людей. Авторы регистрируют тенденцию к увеличению показателя в 2,5 раза к середине XXI века [82, 97, 127].

ФП увеличивает риск общей смертности на 50 – 90% [35], ОНМК в 4 – 5 раз [135, 260], деменции – в 2 раза [174, 189], сердечной недостаточности – в 3 раза [135]. По данным Фрамингемского исследования встречаемость инсульта по причине данной аритмии увеличивается с 1,5% в возрасте 50 – 59 лет до 23,5% в 80 – 89 лет [260]. Лечение ФП требует значимых экономических затрат. Расходы на лечение пациентов с данной патологией составляют 0,9 – 2,4% общего бюджета Национальной службы здоровья в Великобритании. В США общая стоимость страхового медицинского обеспечения на 8,6 – 22,6% выше для пациентов с ФП, чем без нее [235, 259]. По данным исследования Euro Heart (2006) стационарная помощь больным с ФП и интервенционные процедуры требуют наибольших финансовых расходов [206]. Таким образом, лечение ФП, и что более важно, первичная или вторичная профилактика, представляется социально и экономически целесообразной.

ФП регистрируется в 16 – 50% случаев после изолированного коронарного шунтирования, что значительно выше уровня, выявляемого в общей популяции и среди неоперированных больных ИБС [154].

Впервые возникшая послеоперационная ФП после хирургического вмешательства на сердце может регистрироваться у 60% пациентов в течение  $8,3 \pm 4,2$  года наблюдения. Пароксизмальная ФП прогрессирует в персистирующую в 25% случаев в течение 5 – 10 лет у пациентов с сердечной патологией [171].

Несмотря на множество исследований, касающихся идентификации факторов риска возникновения этой аритмии, данные о роли многих из них

остаются противоречивыми. Мозговой натрийуретический пептид (МНП) и образующийся в эквивалентной дозе в процессе его синтеза биологически неактивный белок – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (N-проМНП), в последнее десятилетие используются в клинической практике для диагностики тяжести сердечной недостаточности. По мнению ряда авторов, данные биоструктуры могут служить биомаркером для прогнозирования развития послеоперационной ФП [115, 167, 212].

Медикаментозное лечение ФП, сфокусированное на восстановлении и поддержании синусового ритма, имеет низкую отдаленную эффективность [138, 248]. Радиочастотная катетерная абляция считается более эффективным методом лечения резистентной к антиаритмикам ФП [88]. Эффективность процедуры составляет 60 – 80% для пароксизмальной ФП. Однако у 30 – 40% пациентов требуется проведение повторной абляции [52, 129, 158]. Отдаленные результаты – еще менее обнадеживающие и приближают долю пациентов, свободных от ФП, к половине (29 – 53%) [38, 128, 254]. Данная стратегия в лечении персистирующей ФП мало перспективна. Пациенты данной категории требуют обширных и многократных процедур абляции [188]. Таким образом, ограничения фармакотерапии и катетерной абляции, способствовали развитию хирургической абляции, набирающей все большую популярность.

Предложенная G.Guiraudon в 1985 году операция «коридор» представляла собой первую попытку хирургической коррекции ФП. Высокий риск тромбоэмболических осложнений у больных после данной процедуры привел к вытеснению «коридора» операцией «лабиринт I», предложенной J.Сох и соавт. в 1991 году, с прогрессивной модификацией до «лабиринта IV».

В 1998 году Haissaguerre и соавт. представили доказательства того, что легочные вены (ЛВ) являются важным источником эктопической активности, инициирующей пароксизмы ФП. Эндокардиальным картированием учеными продемонстрирована ранняя электрическая активность ЛВ, предшествующую

началу ФП. Лишним доказательством данного факта явилось купирование эктопической активности путем радиочастотной изоляции ЛВ. Исследователи указывали на локализацию триггеров в ЛВ приблизительно у 90% больных, хотя более поздние исследования свидетельствуют о меньшей доле пациентов [217].

Представление о том, что ЛВ играют важную роль в ФП привело к развитию более привлекательных по объему вмешательства технических методик с изоляцией ЛВ в качестве ключевого элемента. Данные исследований эффективности эпикардальной изоляции ЛВ с применением радиочастотной энергии свидетельствуют о 42 – 91,3 % свободе от ФП [205, 261].

Продлевая время пребывания пациента в реанимации и стационаре, увеличивая стоимость лечения, повышая риск возникновения ФП в отдаленном периоде, развитие послеоперационной ФП обуславливает необходимость стратификации риска пациента в отношении данного послеоперационного осложнения с целью своевременной и адекватной профилактики.

#### **Цель исследования**

Определить роль N-проМНП в оценке риска развития послеоперационной ФП и проанализировать эффективность хирургической профилактики данного послеоперационного осложнения.

#### **Задачи исследования**

1. Определить диагностическую значимость и пороговую концентрацию N-проМНП наряду с другими дооперационными предикторами послеоперационной ФП у больных ИБС без анамнеза ФП.
2. Построить статистическую модель, описывающую вероятность развития послеоперационной ФП на основе предоперационных факторов

3. Изучить безопасность радиочастотной абляции устьев легочных вен (РЧА УЛВ) как метода первичной хирургической профилактики послеоперационной ФП.

4. Проанализировать эффективность симультанной первичной профилактической РЧА УЛВ во время АКШ в ближайшем послеоперационном периоде.

5. Оценить отдаленные результаты первичной профилактики послеоперационной ФП.

### **Научная новизна**

Представленная работа является первым клиническим исследованием, одновременно оценивающим вклад более 20 описанных предоперационных предикторов послеоперационной ФП. Впервые для определения показаний к хирургической профилактике послеоперационной ФП использована концентрация N-проМНП. Выполнена оценка эффективности РЧА УЛВ, впервые примененного в качестве метода первичной профилактики послеоперационной ФП.

### **Практическая значимость**

На основе полученных данных определены показания к первичной профилактике послеоперационной ФП у пациентов без анамнеза ФП. В исследовании обосновывается необходимость хирургической профилактики развития данной аритмии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Для прогнозирования послеоперационной ФП у больных ИБС целесообразно определение дооперационной плазменной концентрации N-проМНМ.

2. Разработанная на основе дооперационной плазменной концентрации N-проМНП статистическая модель является прогностически высокоинформативной в отношении риска развития послеоперационной ФП



и может быть использована для определения показаний к первичной профилактике последней у больных ИБС.

3. Симультанная РЧА УЛВ во время АКШ – наиболее эффективный способ первичной профилактики послеоперационной ФП у больных ИБС.

### **Реализация результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования широко используются в практике кардиохирургического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

### **Апробация работы**

Апробация диссертации состоялась 5 декабря 2016 на совместном заседании кафедры сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России и сотрудников ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского».

Материалы диссертации доложены на XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 – в журналах, входящий в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованной ВАК РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 108 страницах печатного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 9 рисунками. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 272 источника, в том числе 9 отечественных и 263 иностранных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Фибрилляция предсердий

ФП – это аритмия, характеризующаяся полной асинхронной предсердной деполяризацией без гемодинамически эффективных сокращений (Douglas P. Zipes). Наряду с суправентрикулярной экстрасистолией, ФП является самым частым вариантом нарушения ритма сердца. Длительное время ФП считалась лишь «сторонним наблюдателем» возраста, однако в настоящее время понятно, что данная аритмия связана с ухудшением качества жизни и отдаленного прогноза.

Неудовлетворительный прогноз болезни, связанный с нерегулярностью артериального пульса, был доподлинно известен большинству врачей древнего Китая, Египта, Греции. Самое раннее упоминание о ФП относят к научному труду "The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine» Huang Ti Nei Ching – императорского врача, жившего в Китае между 1696 и 2598 годами до нашей эры. Он писал: «Когда пульс нерегулярный и робкий и удары случаются с интервалами, импульс жизни гаснет; когда пульс незначительный (меньше чем слабый, но по-прежнему ощутимый, тонкий как шелковая ниточка), импульс жизни маленький».

У животных ФП была описана в 1628 году W.Harvey, английским врачом, впервые сформулировавшим теорию кровообращения. Первым в клинической практике связь между «мятежным сердцебиением» и митральным стенозом установил французский врач J.Sénaс с помощью изобретенного в 1816 году R.Laennec стетоскопа, а позже и R.Adams в 1827 году выявил это состояние как «знак митрального стеноза». В 1863 году E.Marey была опубликована сфигмограмма такого больного.

Открытие W.Withering листьев наперстянки в 1785 году способствовало улучшению качества жизни больных с ФП и застойной сердечной недостаточностью благодаря эффекту снижения частоты желудочковых сокращений. Интересным является факт описания W.Withering пациента,

имевшего слабый нерегулярный пульс, однако изменивший свои характеристики на «более полный и более регулярный» после пяти приемов препарата с наперстянкой. Из анализа одновременно записанных кривых артериального и венозного давления шотландец J.Mackenzie продемонстрировал, что пресистолическая волна не может быть видна при «постоянном нерегулярном пульсе» ("pulsus irregularis perpetuus"). Шотландский физиолог A.Cushny (1866 – 1926) отметил сходство между пульсовой кривой при «бреде сердца» («delirium cordis») человека со сфигмограммой собаки с ФП.

Важным прорывом в области диагностики стало изобретение в 1900 году электрокардиографа W.Einthoven. А в 1906 году его близкий друг сэр Т.Lewis, отец современной электрокардиографии, зафиксировал первую электрокардиограмму (ЭКГ) у больного с ФП. Впервые термин «мерцание предсердий» был предложен двумя венскими врачами С.Rothberger и Н.Winterberg в 1909 году, которые также отождествили понятия «абсолютная (постоянная) аритмия» и «мерцание предсердий». А в 1912 году Т.Lewis ввел понятие «фибрилляции предсердий» и впервые обозначил волны ФП буквами «f-f».

В 1914 году W.Garrey сделал предположение, что ФП возникает вследствие циркуляции импульса вокруг зон блокированного проведения. Сэр Т.Lewis, продолжая изучать электрофизиологические характеристики ФП, теоретически обосновал механизм кругового движения электрического импульса (риентри) в качестве поддерживающего механизма мерцательной аритмии. После него основные открытия XX века, касающиеся патофизиологии и клинических признаков данной аритмии, были совершены К.Wenckebach, G.Мое, В.Lown и М.Allessie.

В начальные годы XX века вспыхнула дискуссия по поводу причин ФП: является ли она следствием быстрого разряда спонтанно активных предсердных эктопических фокусов, единичного контура риентри или

многофункциональных кругов риентри. И в настоящее время не все электрофизиологические механизмы выяснены, несмотря на богатство имеющейся новой информации по электрофизиологическим основам ФП. Работа G.Мое в 1959 году представила медицинской общественности множественную микроволновую теорию, которая занимала основное место в течение многих лет. Он высказывал, что ФП может сохраняться и распространяться через случайное деление фронта волны вокруг островков рефрактерных тканей, независимо от локального разряжения. Его теория была развита под влиянием работы M.Allessie в 1977 году и завоевала дальнейшую поддержку, являясь длительное время основной теорией в понимании механизма данной аритмии. В 1998 году M.Haissaguerre представил свои наблюдения о «быстрых» импульсных фокусах, исходящих из левого предсердия (ЛП) в месте впадения ЛВ, что сдвинуло теорию к очаговым триггерам, являющихся строго локализованными источниками ФП. Еще одной вехой электрофизиологии является работа M.Wijffels и M.Allessie, которая свидетельствует о том, что поддержание ФП связано с процессами электрофизиологического ремоделирования («ФП рождает ФП»).

Знание основ электрофизиологии ФП позволили найти пути решения основной задачи – лечения данной патологии.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и по данным многочисленных исследований, включая эпидемиологические (Framingham Heart Study, Renfrew/Paisley study), встречается у 1 – 2% в популяции у людей. Авторы регистрируют тенденцию к увеличению показателя в 2,5 раза к середине XXI века [82, 97, 127].

В результате старения населения в США и Западной Европе, происходит повышение частоты встречаемости ФП. Отмечено увеличение заболеваемости данной патологией и расходов на лечение этой категории пациентов. Встречаемость ФП в США составляет 2,7 – 6,1 млн. человек с ожидаемым ростом до 6,5 – 12,1 млн. к середине текущего века [97, 173]. Оценка

суммарного пожизненного риска продемонстрировала, что ФП, главным образом, болезнь возраста. Так, пожизненный риск составляет 22 – 26% у мужчин и 22 – 23% у женщин к 80-летнему возрасту [109, 149]. Основываясь на 38-летнем наблюдении из Framingham Study, можно сделать вывод о том, что мужчины имеют риск развития ФП в 1,5 раза больше, чем женщины с поправкой на возраст и факторы риска [127].

Риск развития ФП удваивается с каждым последующим десятилетием возраста. Так частота встречаемости этой аритмии составляет менее 1% у людей 50 – 59 лет, около 10% у 80 – 84-летних и 11 – 18% у 85-летних и людей старшего возраста [97, 127, 173]. С 1985 до 1999 года госпитализации по поводу ФП выросли 3-кратно [252]. В 2008 году расходы на лечение пациентов с ФП в США составили 26 млрд. долларов по сравнению с 6 млрд. долларов, использованных на лечение пациентов без ФП соответствующей группы сравнения [130].

Для медикаментозного лечения ФП самым ранним лекарством в руках врачей были дигоксин и хинидин. В 1962 году В.Lown предложил использовать электрическую кардиоверсию. Параллельно разрабатывались новые препараты, способные вызвать химическую (медикаментозную) кардиоверсию. На протяжении многих лет кардиоверсия являлась «золотым стандартом». Но как оказалось, даже после успешной кардиоверсии необходимо назначение препаратов для поддержания синусового ритма. В практику вошла пролонгированная антиаритмическая терапия. Во многих случаях пациенты имели некупируемую ФП, что требовало дальнейших изысканий. В конечном итоге, снижение частоты сокращений желудочков (контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС)) стало второй лучшей стратегией медикаментозного лечения такой категории пациентов [2, 4, 6].

Исследования AFFIRM, PIAF, RACE, STAF, HOT-CAFE не показали преимущества стратегии контроля ритма по отношению к стратегии контроля ЧСС [59, 202]. Связано это с тем, что пациенты после восстановления

синусового ритма с целью его поддержания требуют пролонгированного назначения обладающих побочным действием антиаритмических препаратов. К наиболее неблагоприятным побочным эффектам относят аритмогенную активность (возникновение новых аритмий или усугубление существующей), внезапную сердечную смерть, брадиаритмию, отрицательный инотропный эффект. Это требует от исследователей поиска новых «безопасных» методов лечения.

В 70-х годах прошлого века было доказано, что одним из самых грозных осложнений ФП является эмболический инсульт [126]. Первоначально причиной считался митральный стеноз, осложненный ФП. Однако исключение из Framingham Study пациентов с ревматической болезнью сердца показало 5-кратное увеличение риска ишемического инсульта у пациентов с неклапанной ФП [258]. Ряд исследований выявили, что инсульт на фоне ФП имеет более обширный объем поражения головного мозга и обладает большей инвалидизацией пациентов, чем у больных с синусовым ритмом [121, 145].

Необходимость профилактики эмболических осложнений при ФП обуславливает назначение пациентам антитромботической терапии. Несколько исследований было направлено на оценку профилактической способности антикоагулянтов и антиагрегантов. Выявлено, что антикоагулянты сокращают риск инсульта на 64%, в то время как антиагреганты – лишь на 19% [107]. Однако прием антикоагулянтов сопровождается риском кровотечения, в том числе внутримозгового, имеющего 60% летальность.

С целью оценки необходимости назначения антикоагулянтов пациентам с ФП разработаны различные шкалы стратификации риска инсульта и системных тромбоэмболий. Актуальной в настоящее время считается шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, которая основана на выявлении наличия, характера и числа факторов риска тромбоэмболических осложнений.

Антикоагулянты достаточно сложны в использовании в повседневной клинической практике. Частое измерение международного нормализованного отношения необходимо для гарантии безопасного уровня «антикоагуляции». Данный показатель нестабилен и легко колеблется вследствие взаимодействия препарата с другими принимаемыми лекарствами или продуктами питания. Для оценки риска кровотечения у принимающих антикоагулянты пациентов разработан ряд шкал, наибольшей чувствительностью из которых обладает шкала HAS-BLED.

Побочные действия антиаритмических препаратов для лечения ФП, необходимость приема антикоагулянтов с высоким риском развития тяжелых кровотечений и знание электрофизиологических основ ФП обуславливают необходимость хирургического подхода лечения этой аритмии.

## **1.2 Хирургические методы лечения фибрилляции предсердий**

Первая попытка хирургического лечения ФП относится в 90-м годам XX века. Впервые предложенная G.Guiraudon в 1985 году операция «коридор» представляла собой изоляцию предсердий с созданием единственного пути проведения между синоатриальным и атриовентрикулярным узлами, тем самым способствуя восстановлению регулярного ритма желудочков [96]. В России экспериментальную разработку и первое клиническое применение изоляции левого предсердия осуществили А.Ш. Ревешвили и Л.А. Бокерия [6, 7]. Процедура показала хорошую степень свободы от ФП, однако последняя сохранялась в тканях предсердий вне зоны изоляции, не восстанавливая транспортную функцию предсердий [8]. Тромбоэмболический риск оставался, что впоследствии привело к ее вытеснению операцией «лабиринт».

Л.Сох и соавт. описали процедуру «лабиринт» в 1991 году [66]. Между 1987 и 1994 годами в исследование были включены 123 пациента. Первым 32 пациентам выполнили процедуру «лабиринт I». Пациенты данной группы были неспособны отвечать адекватной синусовой тахикардией на физическую

нагрузку. Это связывали с тем, что разрез в зоне соединения верхней полой вены и правого предсердия выполнялся слишком кпереди. Этот разрез был исключен в процедуре «лабиринт II». Ряд других изменений также был внесен во II модификацию операции, что сделало процедуру технически более сложной. Левосторонняя экспозиция «лабиринта II» сильно ограничивала и требовала пересечения верхней полой вены. Кроме того, была необходима пластика верхней полой вены ксеноперикардальной заплатой с целью профилактики ее стеноза. Однако количество пациентов с левопредсердной дисфункцией было схожим с тем же показателем после «лабиринта I». Рассечение пучка Бахманна во время выполнения как I, так и II модификации процедуры заметно замедляло внутриведсердное проведение, что в свою очередь вызывало синхронизацию сокращений ЛП и левого желудочка (ЛЖ) без левопредсердного «удара». Кульминационной точкой совершенствования хирургической концепции стала операция «лабиринт III», которая исключила необходимость пластики верхней полой вены и улучшила левостороннюю экспозицию.

Данная модификация «лабиринта» увеличила частоту восстановления синусового ритма и длительность функционирования синусового узла, что значительно снизило количество имплантаций электрокардиостимуляторов после хирургического лечения. Более того, улучшалась транспортная функция предсердий в отдаленном периоде, снижался риск возобновления аритмии, низким был риск тромбоэмболических осложнений, что привлекало к использованию процедуры у пациентов без эффекта от нехирургического лечения [1, 5, 6].

Процедура «лабиринт III» техникой «cut and sew» показала хорошие отдаленные результаты: в оригинальном исследовании J.Сох 93% пациентов сохраняли синусовый ритм на протяжении 8,5 лет наблюдения, а рецидивы ФП успешно купировались одним антиаритмическим препаратом [42]. Сходные данные публиковались и другими исследователями (таблица 1).



Таблица 1.

## Свобода от ФП после процедуры «лабиринт III» техникой «cut and sew»

Исследование	Тип процедуры	Количество пациентов	Период наблюдения, лет	Свобода от ФП, %
Cox et al., 1996	Изолированный «лабиринт»	178	8,5	93
Lönnnerholm et al., 2008	Изолированный «лабиринт»	52	4,7±1,0	86,5
Prasad et al., 2003	Изолированный «лабиринт»	98	5,4±3,0	79,6 (без ААП*) 95,9 (с ААП)
	Сопутствующий «лабиринт»	86	5,4±2,7	73,4 (без ААП) 97,5 (с ААП)
Ad et al., 2009	Изолированный «лабиринт»	33	9,8±7,7	91,0
	Изолированный и сопутствующий «лабиринт»	76	9,8±7,7	84,0
Stulaket al., 2007	Сопутствующий «лабиринт»	56	2,75 (0,7-7)**	92
Gaynoret al., 2005	Сопутствующий «лабиринт»	253***	6,1 (0,5-15,5)**	92,2

\* ААП: антиаритмический препарат, \*\* медиана (диапазон), \*\*\* включены 33 «лабиринта I», 16 «лабиринтов II», 197 «лабиринтов III» и 30 «лабиринтов IV»

Несмотря на эффективность операции, множество аспектов процедуры «лабиринт III» ограничивают ее использование. Прежде всего, это обусловлено технической сложностью вмешательства. Многие хирурги считают такой подход слишком инвазивным для изолированного лечения сердечной аритмии и используют данную операцию только в случае симультанного вмешательства в коронарной или клапанной хирургии.

Развитие и внедрение систем по доставке неиспользовавшейся ранее энергии дали толчок для появления процедуры «лабиринт IV», которая была описана R.Damiano и S.Gaynor в 2004 году [70]. Она обеспечивала сокращение послеоперационной заболеваемости без снижения эффективности. Процедура

заключала в себе хирургическую левую и правую атриотомию, радиочастотную абляцию (РЧА), воспроизводившую остальные хирургические разрезы «лабиринта III» и дополнительную криоабляцию для повреждения в области митрального фиброзного кольца. S.Gaunor и соавт. [92] в своем исследовании показали 93,1% свободу от ФП в течение 6 месяцев. С того времени процедура «лабиринт IV» преобразовывалась в различные схемы повреждения, которые также имеют место в хирургии ФП.

Использование РЧА при сравнимой эффективности с «лабиринтом III» методом «cut and sew» быстро приобрело свою популярность. Процедура более проста в техническом аспекте, и позволяет добиться постоянного трансмурального повреждения, занимая меньшее время операции. Метод является безопасным, однако необходимо избегать прямой РЧА УЛВ для профилактики их стеноза. Лучше использовать биполярные устройства с целью уменьшения риска тромбообразования внутри предсердий и повреждения пищевода.

Наряду с появлением инновационных устройств для создания трансмурального повреждения предсердий претерпели изменения и схемы нанесения повреждений.

### **1.3 Изоляция легочных вен**

Еще в 1872 году Brunton и Fayer наблюдали пульсацию ЛВ, что было предположением о электрической активности последних [46]. Веком позже наличие легко возбудимой миокардиальной ткани в ЛВ было подтверждено Sprach и соавт., продемонстрировавших распространение волны возбуждения от предсердий к ЛВ у собак и людей [229]. И только в 1998 году Haissaguerre и соавт. представили доказательства того, что ЛВ являются важным источником эктопической активности, инициирующей частые пароксизмы ФП [102]. Эндокардиальным картированием учеными продемонстрирована ранняя электрическая активность ЛВ, предшествующую началу ФП. Лишним

доказательством данного факта явилось купирование эктопической активности путем радиочастотной изоляции ЛВ. Исследователи указывали на локализацию триггеров в ЛВ приблизительно у 90% больных, хотя более поздние исследования свидетельствуют о меньшей доле пациентов. Около десятилетия считалось, что ЛВ – пусковой фактор ФП. В настоящее время доказана роль ЛВ в распространении и поддержании данной аритмии [103, 187].

Важная роль ЛВ в качестве триггеров эктопической активности заострила интерес исследователей к анатомическим, электрофизиологическим и гистологическим свойствам ЛВ. Было установлено существование манжет миокардиальной ткани кнаружи меди ЛВ, являющихся продолжением миокарда предсердий [30]. Длина манжет варьирует от пациента к пациенту, различаясь и по электрофизиологическим свойствам. Ряд исследований установил, что левая верхняя ЛВ имеет более длинную манжету с большей эктопической активностью [62, 102]. Возможное объяснение для наличия фокусов – существование специализированных проводящих клеток в человеческих ЛВ [199]. По данным Blom и соавт. имеет место экспрессия HNK-1 в миокардиальной ткани ЛВ эмбриона человека, являющимся общепринятым маркером проводящей путей сердца [40].

Несмотря на купирование некоторых видов аритмии после абляции ЛВ, триггерная активность последних только частично объясняет механизм аритмии. Клиническая эффективность наблюдается даже после электрофизиологически неполной изоляции УЛВ [43]. Todd и соавт. сообщают о легкости возникновения и поддержания ФП внутри изолированного участка ЛВ, в то время как достаточно большая зона оставшегося миокарда предсердий оказывается неиндуцируемой в отношении ФП даже после сверхчастой стимуляции [244]. Это доказывает специфические свойства устьев ЛВ к способности поддерживать ФП.

Группа исследователей во главе с Nademanee, используя метод регистрации комплексных фракционированных электрограмм, подтвердили, что ЛВ в большинстве случаев являются электрофизиологическим субстратом для ФП [179].

Вышеуказанные исследования подтверждают проаритмические свойства ЛВ, что возлагает на последние больше, чем просто роль фокусов эктопической активности.

Представление о том, что ЛВ играют важную роль в ФП привело к развитию более привлекательных по объему вмешательства левосторонних технических методик с изоляцией ЛВ в качестве ключевого элемента. Изоляция ЛВ достигается абляцией внутри каждой отдельно взятой вены [160, 176, 220] либо вокруг устьев последних [36, 155, 172, 203, 237] для предотвращения риска развития стеноза. Несколько групп исследователей придерживаются позиции билатеральной изоляции ЛВ вместо изоляции box (вокруг устьев всех четырех ЛВ). Позиция аргументируется минимизацией площади живой ткани, исключаемой из синхронного сокращения предсердий. Другие исследователи наоборот поддерживают стратегию box изоляции как более эффективную.

Некоторые концепции хирургической абляции включают изоляцию по линии между изолированными ЛВ и фиброзным кольцом митрального клапана [101, 160, 176, 237]. Нанесение повреждений в данной зоне сокращает встречаемость послеоперационного трепетания предсердий ввиду исключения возможности возникновения макрориентри вокруг естественных препятствий (фиброзное кольцо митрального клапана).

За последнее десятилетие большое число публикаций освещало результаты различных хирургических стратегий лечения ФП [9, 36, 73, 101, 160, 161, 176, 195, 210, 220, 234, 237]. Большинство докладов акцентировало внимание на восстановлении синусового ритма, меньшая часть – на восстановлении транспортной функции предсердий, другие – на параметрах

клинического исхода. Информация по исследованию эффективности левопредсердных стратегий представлена в таблице 2.

**Таблица 2.**

**Эффективность левопредсердных стратегий в лечении ФП**

Автор	Пациенты, период наблюдения	Источник энергии, схема изоляции	Восстановление синусового ритма	Восстановление транспортной функции предсердий (% от пациентов с синусовым ритмом)	Послеоперационная ФП
Mohr	234 12 мес	РЧА УЛВ, линия МК	72,5%	Нет данных	47,9%
Sueda	12 6 мес	Разрез, крио УЛВ	75%	Нет данных	Нет данных
Manasse	95 36 мес	Крио УЛВ, линия МК	81,4%	80% биатриально	2,9%
Benussi	132 16,9 мес	РЧА УЛВ, УЛП, линия МК	77%	100% биатриально	7,6%
Pasic	48 4 мес	РЧА УЛВ, линия МК	92%	100% биатриально	0%
Starck	100 7,3 мес	РЧА УЛВ, линия МК	80%	80%	Нет данных
Mantto- van	103 12,5 мес	РЧА УЛВ	81%	79,5%	11%
Ruchat	40 12,5 мес	РЧА УЛВ, УЛП, линия МК	68%	26%	15%
Schuetz	24 12 мес	МВ УЛВ, УЛП, линия МК	80%	Нет данных	12,5%

Guden	57 10,9 мес	РЧА УЛВ, УЛП, линия МК, КС	76,4%	75% левопредсердно 80% правопредсердно	4%
Deneke	21 11 мес	РЧА УЛВ, УЛП, линия МК	82%	92,3% биатриально	0%

Одиочная изоляция ЛВ была оценена в ряде исследований и показала хорошие результаты при пароксизмальной ФП, однако при персистирующей ФП сохранение синусового ритма в отдаленном периоде имело субоптимальные результаты [144, 185, 226, 230].

Данные исследований эффективности эпикардальной изоляции УЛВ с применением радиочастотной энергии свидетельствуют о 42 – 91,3% свободе от ФП [12, 14, 32, 95, 136, 144, 205, 256, 257, 261]. В комбинации с абляцией ганглионарного сплетения сердца изоляция ЛВ выявляет большую свободу от ФП [170, 194, 196, 215, 216].

Неоднородность результатов при различных схемах нанесения повреждения могут быть связаны с критериями оценки в диагностике ФП. Уход от телефонных опросов и необходимость регистрации ЭКГ после публикации Heart Rhythm Society консенсусных рекомендаций определенно сказались на результатах рецидива ФП.

Неполное трансмуральное повреждение также может объяснить высокий уровень рецидива мерцательной аритмии по сравнению с техникой «cut and sew».

В 2006 году Kangavari и соавт. сообщили об увеличении концентрации фактора роста нервов (NGF) после абляции, потенциально влияющего на прораствание нервных волокон через зоны повреждения и возврата ФП [125], что, однако, требует дальнейших исследований.

Должное внимание необходимо уделять и редукции предсердий. Концепция предсердной критической массы, сверх которой происходит

развитие ФП, была впервые предложена W.Garrey в 1914 году [89]. Более поздние работы количественно подтвердили эту гипотезу, доказав, что и повышенная площадь ЛП [61], и уменьшение эффективного рефрактерного периода [51] оказывают влияние на поддержание аритмии. Таким образом, хирургическое уменьшение площади предсердия исключает субстрат возникновения макрориентри контуров и потенциально повышает свободу от ФП. В исследовании из 80 пациентов с увеличенным ЛП, которым выполнялось предсердная редукция во время операции «криолабиринта III», Magui и соавт. (2006) продемонстрировали значимое увеличение свободы от ФП в отдаленном периоде через 12 и 24 месяца наблюдения [164]. Scherer и соавт. также показали хорошую свободу от аритмии у пациентов с симультанным уменьшением ЛП (61,1 против 70% в течение 36 месяцев) [214]. В целом, диапазон свободы от ФП по данным литературы после атриальной редукции составляет от 58 до 100%, варьируя в результате неоднородности длительности предоперационной аритмии, техники уменьшения предсердий.

#### **1.4 Послеоперационная фибрилляция предсердий и предикторы ее развития**

ФП – распространенное осложнение операций на сердце с частотой встречаемости от 10 до 60% [13, 16, 28, 67, 166, 222]. Mathew и соавт. [166] сообщают о следующей частоте аритмии по регионам: США (33,7%), Канада (36,6%), Европа (34%), Ближний Восток (41,6%), Южная Америка (17,4%), Азия (15,7%). Встречаемость аритмии у пациентов после изолированного коронарного шунтирования составляет 16 – 50% [21, 31, 86, 142, 224] и выше у пациентов после операций на клапанах сердца (25 – 63%) [16, 28, 157, 163, 222]. Также послеоперационная ФП имеет место после некардиальных хирургических вмешательств, в особенности после эзофагэктомии, операций на легких и обширных операций на органах брюшной полости и

забрюшинного пространства. Встречаемость данной аритмии среди пациентов данной категории ниже и составляет 0,3 – 29% [63, 68, 122].

Время возникновения послеоперационной ФП после сердечных операций типично: у 70% пациентов аритмия развивается в первые 4 дня послеоперационного периода и только у 6% – после 6 дня [21, 27, 28]. Пик развития ФП приходится на 2-е сутки после операции, пик рецидива – на 3-е.

Послеоперационная ФП ассоциирована с увеличением пребывания пациента в стационаре, гемодинамической нестабильностью, повышенным риском инсульта, более частым возникновением желудочковых нарушений ритма, более высокой смертностью и увеличением частоты ятрогенных осложнений, связанных с лечением аритмии.

Факторы, способствующие возникновению данной аритмии, могут быть классифицированы на острые, которые непосредственно связаны с хирургическим вмешательством, и хронические, которые отражают прогрессивный процесс ремоделирования или старения (изнашивания) сердца.

Послеоперационная ФП полиэтиологична. Идентифицированы различные факторы риска развития послеоперационной ФП после вмешательств на сердце. Самым сильным из них является возраст (таблица 3). [16, 21, 27, 31, 49, 67, 78, 86, 105, 142, 151, 157, 222, 266, 267, 269].

**Таблица 3.**

**Влияние возраста на возникновение послеоперационной ФП**

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Возраст как фактор риска послеоперационной ФП
Fuller и соавт.	1989	1666	$P = 0,0001$
Leitch и соавт.	1990	5807	Отношение шансов (ОШ) = 1,7 $P < 0,001$ (со снижением на каждые 10 лет)
Creswell и соавт.	1993	3983	$P < 0,001$
Aranki и соавт.	1996	570	ОШ = 2,0



			P = 0,002 (возраст от 70 до 80 лет)
Almassi и соавт.	1997	3855	ОШ = 1,61 P = 0,0001 (со снижением на каждые 10 лет)
Zamani соавт.	2000	326	ОШ = 1,53 P < 0,0005 (с повышением на каждые 5 лет)
Nakala и соавт.	2002	88	ОШ = 1,07 P = 0,02
Mathew и соавт.	2004	4657	ОШ = 1,75 P < 0,001 (со снижением на каждые 10 лет)
Auer и соавт.	2005	253	ОШ = 2,6 P < 0,01 (над медианой против значений ниже медианы)
Zacharias и соавт.	2005	8051	ОШ = 1,52 P < 0,001 (со снижением на каждые 10 лет)
Banach и соавт.	2006	1200	ОШ = 2,6 P < 0,001 (возраст более 70 лет)
Shen и соавт.	2010	10390	ОШ = 5,34 (возраст более 72 лет)

Преклонный и старческий возраст состоит в положительной корреляции с послеоперационной ФП. Связано это с тем, что старение сопровождается развитием фиброза миокарда [98, 162, 181] с замедлением электрической проводимости [134], что рождает субстрат для ФП. Однако, исследование Brembilla-Perrot и соавт., включившее 734 пациента и посвященное электрофизиологическим изменениям миокарда, установило снижение эндокардиальной индуцируемости ФП с возрастом: у пациентов моложе 40 лет она составила – 40%, у пациентов 40 – 50 лет – 39%, 50 – 60 лет – 37%, 60 – 70 лет – 38%, более 70 лет – лишь 28% [44]. Группа возрастных пациентов имела значимо более длительный предсердный рефрактерный период в сравнении с пациентами молодого возраста ( $226 \pm 41$  против  $208 \pm 31$  мс,  $p < 0,001$ ). Это позволило авторам сделать вывод о существовании неэлектрофизиологических причин ФП.

Вероятность развития нехирургической ФП у мужчин в 1,5 раза чаще, чем у женщин [34]. Механизм остается невыясненным. По данным ряда исследований мужской пол не связан с более частым развитием послеоперационной ФП, однако количество женщин, включенных в эти исследования мало численно.

За последние годы контингент пациентов, подвергающихся операциям на сердце, сильно отклонился в сторону более старшего возраста, большего количества сопутствующих патологий, большего хирургического риска. При этом ожидаемо большей частоты послеоперационной ФП не наблюдается. Так, в исследовании Shen и соавт. отмечено ежегодное абсолютное и относительное увеличение операций на митральном и аортальном клапане [222]. Хотя данные хирургические вмешательства ассоциированы с более высоким риском послеоперационной ФП, частота данной аритмии остается на уровне 30%. Вероятно, это связано с более частым использованием бета-блокаторов или амиодарона периоперационном периоде.

Ассоциация послеоперационной ФП с другими факторами риска сильно варьирует от исследования к исследованию. Например, Zacharias и соавт. [266] выявили, что индекс массы тела (ИМТ) является важной детерминантой послеоперационной ФП (ОШ = 1,36,  $P < 0,001$ , ИМТ более 30 – 35 кг/м<sup>2</sup>), в то время как другие исследователи не обнаружили такой закономерности [28, 31, 105].

Увеличение ЛП является предиктором послеоперационным ФП по данным некоторых исследований. ОШ = 1,29 и  $p = 0,01$  представлены в исследовании Nakala и соавт. [105]. Схожие тенденции прослежены и в исследовании Ducceschi и соавт. [78]. Тем не менее, ряд исследователей считает, что увеличение ЛП не является прогностическим в возникновении послеоперационным ФП, хотя операция на митральном клапане коррелирует с частотой возникновения этой аритмии по данным тех же исследований [166, 267]. Это может указывать на роль травмирования тканей предсердия в

развитии послеоперационной аритмии вследствие более инвазивной процедуры (протезирование/пластики митрального клапана) в сравнении с операцией реваскуляризации миокарда.

Хроническая структурная перестройка ЛП в большей степени, чем изменения в ионных каналах, приводит к послеоперационной ФП у пациентов с атриодилатацией. Больные с митральной недостаточностью без ФП характеризуются удлинением эффективного рефрактерного периода ЛП. Roberts-Thomson и соавт. [207, 208] установили, что линия функциональной задержки проводимости у пациентов с пороками клапанов сердца локализуется в определенной анатомической зоне – по задней стенке ЛП между ЛВ. Причем при увеличении ЛП площадь данной зоны становится больше, что приводит к круговому распространению фронта волны и способствует аритмогенезу. Однако комплексные фракционированные предсердные электрограммы в данной зоне обладают относительной стабильностью, что может говорить в пользу роли структуры стенки ЛП в развитии послеоперационной ФП. Гистологический анализ стенки дилатированных предсердий выявил хроническое воспаление и интерстициальный фиброз [250].

Некоторые непрямые параметры существования структурного субстрата ФП использованы в исследованиях с применением электрокардиографии. Так, продолжительность Р-зубца отражает замедление проведения электрического импульса по предсердиям. В работе Hayashida и соавт. [108] длительность Р-зубца в стандартных отведениях была значимо больше у пациентов с послеоперационной ФП, чем у больных без нее после операции на сердце ( $135 \pm 14$  мс против  $127 \pm 9$  мс;  $p = 0,002$ ), являясь независимым предиктором данной аритмии. Stafford и соавт. [231, 232], Klein и соавт. [133] указали на прогностическую значимость сигнал-усредненной Р-волны в возникновении послеоперационной ФП.

Порок митрального клапана, застойная сердечная недостаточность и артериальная гипертензия – хорошо известные факторы риска нехирургической ФП. Benjamin и соавт. [34], Schnabel и соавт. [218], Vaziri и соавт. [249] указывают это в своих публикациях. Структурное ремоделирование предсердий вследствие данных факторов риска предрасполагает к развитию ФП и после хирургических вмешательств. Данный факт подтвержден крупными эпидемиологическими исследованиями [16, 21, 222].

Артериальная гипертензия, характеризующаяся гипертрофией левого желудочка, дилатацией и изменением механической функции ЛП, также является фактором риска послеоперационной ФП [139]. Эффективность приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов по данным разных исследований противоречива [81, 221, 255].

Высокая предрасположенность к послеоперационной ФП у пациентов с предшествующими эпизодами ФП неудивительна. Наличие спонтанных эпизодов ФП доказывают, что активность проаритмических механизмов у таких пациентов превышает «порог ФП» [219]. Таким образом, наложение факторов, связанных с хирургическим вмешательством, облегчает возникновение новых пароксизмов аритмии. С другой стороны, сама ФП приводит к структурному и электрическому ремоделированию предсердий, что тоже способствует аритмогенезу [3].

Некоторые исследователи идентифицируют сахарный диабет (СД) как независимый фактор риска развития ФП [34, 47, 127, 218]. Мета-анализ, опубликованный в 2011 году и включивший 100217 пациентов, не выявил различий в частоте возникновения послеоперационной ФП у больных с сахарным диабетом (СД) и без него [271].

Многофакторный анализ De Vos и соавт. в исследовании 1219 пациентов представил хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) в качестве

независимого предиктора прогрессирования ФП [251]. В отношении и послеоперационной ФП данная легочная патология часто признается фактором риска. Патогенез ясен не до конца, тем не менее, легочная гипертензия, воспаление, гипоксия, ацидоз, расширение правого предсердия и желудочка, несомненно, вносят свой вклад в формирования субстрата аритмии [150].

Помимо предсуществующих хронических факторов риска послеоперационной ФП, большой вклад в патогенез вносят и острые факторы хирургического вмешательства, сопряженного с воспалением, симпатической активацией, окислительным стрессом.

Существует совпадение по времени развития ФП после операции на сердце и активацией системой комплемента с высвобождением провоспалительных цитокинов, что указывает на роль воспаления в возникновение послеоперационной аритмии [10, 20, 29, 45, 64, 91]. Активация комплемента после искусственного кровообращения (ИК) происходит в два этапа. Первая фаза имеет место во время ИК в результате взаимодействия крови с поверхностью экстракорпорального контура и опосредуется альтернативным путем, включающим фактор некроза опухолей  $\alpha$ . Вторая – возникает через классический путь и инициируется введением протамина. Послеоперационная ФП не возникает в первые послеоперационные сутки, что указывает на связь аритмии со второй фазой активации. Время возникновения ФП совпадает с пиком концентрации маркеров активации комплемента и воспаления: С-реактивного белка (СРБ), комплексов комплемент-СРБ [45], интерлейкина-2 [104] и интерлейкина-6 [91]. Некоторые исследования указывают на влияние лейкоцитоза в развитии послеоперационной аритмии [10, 140].

Локальное воспаление в результате хирургических разрезов также ассоциировано с ФП в послеоперационном периоде. Известно, что степень воспалительных изменений ткани предсердий повышается с увеличением

инвазивности хирургической процедуры, но даже изолированная перикардиотомия приводит к умеренному воспалению тканей. Сравнение частоты ФП после хирургических операций в условиях ИК и без него подчеркивают роль воспаления по причине хирургических разрезов и манипуляций. Логичным является факт, что хирургическое вмешательство на работающем сердце вызывает меньший воспалительный ответ и меньшее повреждение миокарда. Однако, ряд исследователей (Siebert и соавт., Enc и соавт., van Dijk и соавт., Legare и соавт., Zamvar и соавт., Czerny и соавт., Nakala и соавт.) [69, 75, 79, 141, 224, 225, 268] не выявили статистически значимой связи между вмешательствами без ИК и низкой частотой послеоперационной ФП. Другие рандомизированные исследования трактовали ИК и кардиоплегический арест как основные предикторы ФП после операции, особенно у возрастной категории пациентов и пациентов высокого риска [23, 42, 178, 247]. Например, Panesar и соавт. [193] провели мета-анализ 4921 пациента в возрасте 70 лет и старше и выявили меньшую частоту ФП после операций без использования ИК. Однако пациенты данной возрастной группы изначально имеют высокий риск ФП, что рождает определенные противоречия.

Кроме того, минимально инвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце в сравнении с операциями с использованием срединной стернотомии в качестве доступа не показали значимого снижения частоты послеоперационной ФП [213, 233]. Это указывает на то, что травма с последующим воспалением перикарда, легко распространяющимся по перикардiallyму мешку, предрасполагает к развитию ФП после операции.

Ряд исследований был посвящен влиянию воспаления миокарда предсердий на восприимчивость предсердий к ФП. Frustaci и соавт. [85] выявили лимфоцитарную инфильтрацию у 66% пациентов с ФП. Chen и соавт. [60] указали на наличие CD45+ клеток в правом предсердии у той же категории больных. Помимо этого, асептический перикардит, имеющий место после

операций на сердце, приводит к пролиферации и активации эпикардиальных фибробластов предсердий с уменьшением количества миоцитов и нарушению распределения коннексинов 40 и 43 [211]. Все эти изменения приводит к неоднородному замедлению электрической проводимости, что способствует возникновению и поддержанию ФП. Стероидные препараты, статины и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, снижая тканевое воспаление, уменьшают частоту послеоперационной ФП [100, 137, 272].

Симпатическая стимуляция сердца опосредована  $\beta$ -адренорецепторами, воздействие на которые приводит к увеличению не только ЧСС и силы сердечных сокращений, но и возбудимости и автоматизма, что несомненно, вносит свой вклад в аритмогенез после операций на сердце. Пациенты с послеоперационной ФП, как и пациенты старших возрастных групп отличаются значимо более высоким уровнем норадреналина [113]. Данная взаимосвязь подтверждается и тем, что послеоперационной ФП предшествует повышение частоты синусового ритма и появление атриальной эктопической активности. Однако результаты исследований о том, что сопровождает активацию – повышение или снижение тонуса блуждающего нерва, противоречивы [17, 76, 114].

Окислительный стресс – дисбаланс между анти- и прооксидантной системой в пользу последней. Использование ИК в кардиохирургии связано с контролируемой ишемией во время экстракорпорального кровообращения и последующей реперфузией сердца, во время которой повышается продукция активных радикалов кислорода, что приводит к «оглушению» миокарда, повреждению тканей и гибели клеток [55, 168]. Взаимодействию между окислительным стрессом и электрическим ремоделированием посвящен ряд работ. Публикация Ferrari и соавт. [83] освещает прямую зависимость глубины стресса и длительностью периода ишемии. Группа авторов во главе с de Vecchi подчеркивают роль фракции изгнания левого желудочка в окислительном дисбалансе [72]. Своим исследованием Kim и соавт. [131] показали, что

важнейшим независимым предиктором послеоперационной ФП является активность никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-Н-оксидазы (НАДФ-Н-оксидазы), измеренную в образцах ушек правого предсердия у пациентов, подвергающихся реваскуляризации миокарда (ОШ = 2,41; 95% доверительный интервал – 1,71 – 3,40,  $P < 0,0001$ ). Отсутствие отличий в активности НАДФ-Н-оксидазы до ИК и после реперфузии свидетельствует о большей роли периоперационного воспалительного ответа, чем ишемии и реперфузии. Clermont и соавт. [65] также опубликовали исследование, доказывающее превалирование системной активации свободных радикалов над миокардиальной ишемией и реперфузией.

С 2010 года появились публикации посвященные ассоциации ФП с жировой эпикардиальной тканью, адипоциты которой не только самостоятельно продуцируют провоспалительные цитокины в дополнение к системному воспалительному ответу, но и локально взаимодействуют с подлежащей тканью миокарда, вызывая электрические и структурные нарушения последней [15, 146].

Таким образом, большое количество исследований, посвященных факторам риска послеоперационной ФП, доказывает полиэтиологичность данной аритмии. Данные о прогностической ценности многих предикторов противоречивы. Актуален в настоящее время и поиск эффективной стратегии профилактики послеоперационной ФП, в свою очередь обуславливает необходимость разработки предиктивной модели для выявления категории пациентов с высоким риском развития послеоперационной аритмии.

## **1.5 N-терминальный промозговой натрийуретический пептид**

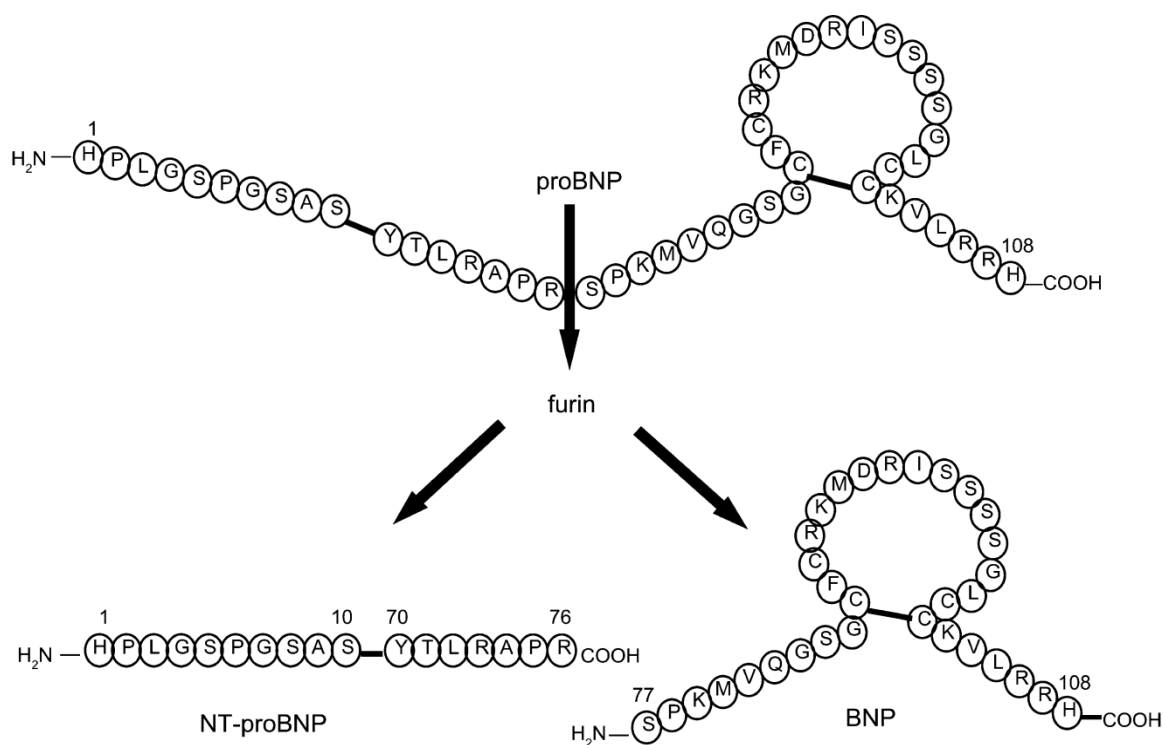
Подозрения, что сердце имеет эндокринную функцию, возникли 60 лет назад. Было замечено, что дилатация предсердий приводит к натрийурезу [111]. Выявление путем электронной микроскопии внутриклеточных гранул в предсердных миоцитах еще раз подтверждало концепцию о сердце как



эндокринном органе [132]. Определенность внесли A.Bold и соавт. во время эксперимента, опубликованного в 1981 году [41]. Группа исследователей вводила экстракт из предсердных миоцитов кроликам, что приводило к стимуляции у последних натрийуреза и диуреза. T.Flynn [84] позже показал, что активный фактор, названный атриальным натрийуретическим фактором, а позже атриальным натрийуретическим пептидом (АНП), является белком из 28 аминокислот с дисульфидными мостиками, образующих кольцевую структуру. В 1988 году T.Sudoh [236], работающий в Matsuo's research group, выделил из мозга свиньи пептид сходный с АНП, который «ошибочно» назвал МНП. Последующие эксперименты указали на то, что МНП продуцируется кардиомиоцитами и действует на те же периферические рецепторы, что и АНП [238].

Позже были идентифицированы другие схожие пептиды: натрийуретический пептид С-типа – СНП (выделен из ткани центральной нервной системы свиньи), D-типа – ДНП, *dendroaspis natriuretic peptide* (выделен из яда змеи *green mamba* – *Dendroaspis angusticeps*) и уродилантин (выделен из мочи человека). Хотя молекулы этих белков-гормонов относятся к натрийуретическим пептидам, они оказывают различные физиологические эффекты помимо натрийуреза. К таковым следует отнести вазодилатацию, антипролиферативную активность, сосудистое ремоделирование, влияние на метаболизм ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Ген МНП, состоящий из 3 экзонов и 2 интронов, локализован в 1 хромосоме и кодирует состоящий из 134 аминокислот препроМНП, который разделяется на сигнальный белок и проМНП. В циркулирующей крови проМНП расщепляется на две составляющие: биологически активный мозговой натрийуретический гормон (32 аминокислоты) и N-концевую часть прогормона, названную N-проМНП (NT-proBNP) в эквимольном соотношении. Процесс распада прогормона происходит при участии протеолитического фермента фурина (рис. 1).



**Рис. 1. Схематическое изображение расщепления проМНП на МНП и N-проМНП.**

В плазме крови N-проМНП и МНП могут быть измерены количественно с помощью иммунологического анализа. Первое измерение N-проМНП было опубликовано Р.Хант в 1995 году [116].

МНП и N-проМНП продуцируются и в предсердиях, и в желудочках. Данный процесс происходит не только в кардиомиоцитах, но и в других типах сердечных клеток, особенно в сердечных фибробластах. В покое 60% МНП, следовательно, и N-проМНП, синтезируется желудочками, остальное предсердиями. Преобладающим источником циркулирующего МНП (N-проМНП) могут быть и предсердия, и желудочки в зависимости от этиологии и тяжести сердечной патологии. При ФП основной синтезирующей тканью является миокард предсердий, при сердечной недостаточности – желудочков, хотя ряд исследований указывает на значительный или даже преобладающий вклад предсердий [152].

Физиологические эффекты МНП изучены путем введения гормона в здоровый организм с дальнейшим выявлением накапливающих его клеток или органов, стимуляцией избыточной экспрессии генов у мышей, а также «выключением» гена МНП. Исследования первой группы показали, что МНП (как и АНП) связывается с рецептором-А, вызывая повышение внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата [238]. Данный механизм опосредует биологические эффекты гормона, к которым относят диурез, вазодилатацию, подавление продукции ренина и альдостерона, торможение роста сердечных и сосудистых миоцитов. Эксперименты с избыточной экспрессией МНП гена выявила такие эффекты, как системная гипотензия и костные мальформации [186]. В одной из работ, где проводили эксперимент с «выключением» гена МНП сообщается о кардиальном фиброзе как результате действия гормона на сердечные фибробласты, однако, опровергается гипотензивный эффект [240].

Выведение МНП из организма человека происходит двумя путями: связыванием с рецепторами-С, или расщеплением протеолитическим ферментом нейтральной эндопептидазой. В сравнении с АНП МНП является более устойчивым к деградации под действием пептидазы.

N-проМНП не имеет собственных биологических эффектов, как и способности к связыванию с периферическими рецепторами. Тем не менее использование и N-проМНП, и МНП для оценки риска ишемической болезни сердца (ИБС) одобрено Food and Drug Administration (FDA).

Нормальные значения N-проМНП зависят от возраста. Концентрация пропептида немного выше у женщин. По данным FDA диагноз нижним пределом для диагноза сердечной недостаточности является уровень N-проМНП 125 пг/мл в возрасте менее 75 лет, и 450 пг/мл у пациентов старше 75 лет. Некоторые исследования определяют верхний границу нормы уровень в 340 пг/мл.

Многочисленные исследования показали количественную значимость натрийуретического пептида В-типа по отношению к пептиду А-типа ввиду большей стабильности в плазме крови [227]. На ряду с этим N-проМНП имеет значительно больший период полувыведения (60-120 мин) в сравнении с АНП (2-5 мин) и МНП (21 мин) [198, 242]. Последнее способствует широкому использованию N-проМНП в качестве биохимического маркера в клинической практике.

Поскольку повышенное напряжение стенки сердца является «общим знаменателем» большого количества заболеваний, натрийуретические пептиды безусловно могут служить биохимическим маркером многих патологических состояний.

При сердечной недостаточности уровень МНП коррелирует с функциональным классом данного синдрома и может служить эффективным индикатором тяжести состояния [159]. Большое количество работ посвящено стратификации риска по уровню МНП (N-проМНП). Установлено, что высокий уровень гормона ассоциирован с повторными госпитализациями и риском внезапной смерти у больных с сердечной недостаточностью [24, 39, 106]. Заболеваемость и смертность значимо повышаются при концентрации N-проМНП более 500 пг/мл, причем предиктивность уровня пептида проявляется независимо от эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров, даже при сохранной систолической функции желудочков [165].

При остром коронарном синдроме высокий уровень N-проМНП остается высоким на протяжении хронической фазы инфаркта миокарда вследствие левожелудочковой дисфункции и ремоделирования, однако возвращается к норме после успешной ранней коронарной реперфузии [180]. Концентрация N-проМНП значимо выше у пациентов с многососудистым поражением, чем у пациентов с однососудистым поражением [191]. Отмечена положительная корреляция уровня пептида с объемом зоны инфаркта.

Несколько исследований показало, что плазменное содержание N-проМНП выше у гипертоников и пациентов с левожелудочковой гипертрофией [263].

Первичная легочная гипертензия [264], кардиальные синкопы [200], сердечный амилоидоз [192], рестриктивная кардиомиопатия [143], констриктивный перикардит [143], воспаление тканей сердца (инфекционный эндокардит, ревматизм, болезнь Кавасаки) [33, 123, 270], сепсис [58], синдром обструктивного апноэ во сне [246], хроническая обструктивная болезнь легких [169, 264], тромбоэмболия легочной артерии [80], ожирение [265], цирроз печени [110], острый ишемический инсульт [19], субарахноидальное кровоизлияние [37] также приводят к повышению концентрации МНП.

Содержание в плазме крови N-проМНП растет с увеличением степени митральной недостаточности и является маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с органическим поражением митрального клапана [175]. Положительная корреляция обнаружена между уровнем N-проМНП и тяжестью митрального стеноза, степенью повышения давления в легочной артерии и отрицательная корреляция с площадью эффективного митрального отверстия [117]. Те же закономерности характерны для аортального стеноза и недостаточности [93].

Различные исследования доказали повышение N-проМНП при ФП [48, 71, 177, 223]. Средний уровень по данным литературы составляет от 800 до 1100 пг/мл. Концентрация прогормона не коррелирует ни с длительностью ФП, ни с размером ЛП [223] и снижается после успешной кардиоверсии. Danisek и соавт. выявили снижение среднего значения пептида с 970 пг/мл до кардиоверсии до 471 пг/мл через 24 часа после нее [71]. Shin и соавт. сообщили о даже через 11 дней после кардиоверсии N-проМНП был выше нормы, вероятно, связано это с «оглушением» предсердий и необнаруженными пароксизмами ФП [223].

Doğan и соавт. включили в исследование 97 пациентов с различными видами ФП и 30 пациентов контрольной группы с синусовым ритмом. Медиана уровня N-проМНП была выше у пациентов с ФП (114 против 50 пг/мл) [77]. Также были установлены достоверные различия среди разных видов аритмии (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) ( $p = 0,001$ ).

N-проМНП может служить предиктором ФП. Asselberg и соавт. за 4-летний период своего исследования отметили, что в общей популяции повышение уровня N-проМНП прогнозирует развитие мерцательной аритмии [25]. Медиана уровня прогормона составила 62,2 пг/мл у лиц, которых возникла ФП в сравнении с 35,7 пг/мл у лиц, сохранивших синусовый ритм. Разница оказалась достоверна ( $p = 0,001$ ). Значения выше 80-го перцентиля (97 пг/мл у женщин и 60 пг/мл у мужчин) были ассоциированы с коэффициентом вероятности 2,65 для возникновения ФП.

Ряд исследований касался прогностического аспекта N-проМНП для послеоперационной ФП.

Ноу и соавт. [115] исследовали концентрацию N-проМНП у 142 пациентов до хирургического вмешательства по поводу карциномы пищевода. 7,7% пациентов имели послеоперационную ФП и отличались статистически более высоким уровнем пропептида ( $396,0 \pm 42,6$  против  $121,3 \pm 18,3$  пг/мл,  $p = 0,016$ ).

Song и соавт. [228] оценивали уровень N-проМНП у 20 пациентов до операции коронарного шунтирования с искусственным кровообращением и 20 пациентов с тем же вмешательством на работающем сердце. Концентрация прогормона имела высокую прогностическую значимость для послеоперационной ФП.

Samy и соавт. [212] оценивали уровень N-проМНП после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. ROC-анализ показал, что концентрация пропептида 353 пг/мл сразу после операции может прогнозировать развитие ФП.

Tavakol и соавт. [241] проспективно оценили 398 пациента после операций на сердце (коррекция пороков клапанов, аортокоронарное шунтирование). Дооперационный уровень пропептида оказался выше у пациентов с развившейся ФП в послеоперационном периоде, однако различия оказались недостоверными ( $p = 0,3$ ).

Matsuura и соавт. [167] исследовали уровень N-проМНП у 100 пациентов перед операцией коронарного шунтирования без ИК. Все пациенты не имели ФП до вмешательства. Дооперационная концентрация N-проМНП была значительно выше в группе с развившейся мерцательной аритмией в послеоперационном периоде ( $509,6 \pm 641,6$  пг/мл), чем у группы пациентов, сохранявших синусовый ритм ( $241,1 \pm 302,7$  пг/мл) ( $p = 0,006$ ).

В исследование Wazni и соавт. [253] вошли 187 больных без ФП в анамнезе, поступивших в стационар для операции на сердце. У пациентов с послеоперационной ФП уровень N-проМНП был статистически значимо выше (615 против 444 пг/мл,  $p = 0,005$ ). Многофакторный анализ показал, что дооперационный уровень прогормона выше 50-го перцентиля был ассоциирован с высоким риском послеоперационной ФП (ОШ = 2,5,  $p = 0,025$ ).

Gasparovic и соавт. [90] включили в исследование 215 пациентов без ФП до операции, которым было выполнено коронарное шунтирование. У 55 пациентов (26%), имеющих достоверно более высокий уровень N-проМНП, возникла послеоперационная ФП.

Системный обзор (22 исследования), проведенный Litton E и соавт. [147], включил в себя 4933 пациента. Мета-анализ включил в себя 10 исследований. Дооперационный уровень N-проМНП был оценен и в отношении прогностической значимости для развития ФП после операции на сердце. Суммарная площадь под ROC-кривой для послеоперационной ФП составила 0,61 (95% доверительный интервал – 0,58 – 0,64), что свидетельствует о среднем качестве модели и, следовательно, связи N-проМНП с послеоперационной ФП.

Таким образом, исследования подтверждают возможность применения N-проМНП в клинической практике для прогнозирования развития послеоперационной ФП. Однако степень прогностической значимости и пороговые значения данного биомаркера до конца остаются невыясненными. Применение профилактических мер послеоперационной ФП также недостаточно освещено в литературе.

### **Заключение**

Продлевая время пребывания пациента в реанимации и стационаре и увеличивая стоимость лечения, повышая риск возникновения ФП в отдаленном периоде, манифестация послеоперационной ФП обуславливает необходимость стратификации риска пациента в отношении возникновения данного послеоперационного осложнения с целью своевременной и адекватной профилактики.

Несмотря на множество исследований, касающихся идентификации факторов риска возникновения этой аритмии, данные о роли многих из них остаются противоречивыми. Рассматривая роль различных факторов риска, мы проанализируем большинство описанных в литературе дооперационных предикторов данного осложнения хирургического вмешательства. В рамках полиэтиологичности послеоперационной ФП будет дана оценка прогностической значимости и нового фактора риска – N-проМНП.

По причине низкой эффективности медикаментозной профилактики послеоперационной ФП и необходимости поиска адекватной профилактической стратегии будет оценена эффективность впервые примененной в качестве профилактической меры процедуры эпикардальной РЧА УЛВ.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материал исследования и клиническая характеристика больных

В исследование включено 117 больных, находившихся на обследовании и лечении в кардиохирургическом отделении УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2013 по 2014 год. Основным критерием включения пациентов в исследование явилось наличие ишемической болезни сердца, требующей хирургической коррекции согласно действующим рекомендациям по коронарному шунтированию Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца [112]. Также обязательным условием для отбора больных в исследование стало отсутствие у последних любой формы ФП до хирургического лечения ИБС. В исследование не включались пациенты с предшествующей операцией на сердце, поражением клапанного аппарата сердца, требующей хирургической коррекции, пациенты с атеросклеротическим поражением двух и более артериальных бассейнов, требующих симультанного хирургического вмешательства.

Все больные подверглись стандартному для пациентов кардиохирургического профиля обследованию перед операцией: оценены данные анамнеза, клинических и инструментальных исследований, включающих и обязательные методы диагностики ИБС – электрокардиографию (ЭКГ), ЭхоКГ, селективную коронароангиографию.

Для достижения цели работы и решения поставленных в исследовании задач пациенты, в случайном порядке были разделены на 3 группы. В первую (I) группу (39 пациентов) вошли больные, которым выполнялось коронарное шунтирование без применения РЧА УЛВ и профилактического назначения амиодарона. Вторую (II) группу (38 пациентов) составили больные, получавшие амиодарон в качестве профилактики послеоперационной ФП. Больным третьей (III) группы (40 пациентов) в качестве меры профилактики послеоперационной ФП выполнялась процедура РЧА УЛВ одновременно с операцией коронарного шунтирования.

Наиболее важные клинические характеристики пациентов отражены в таблице 5.

**Таблица 4.**

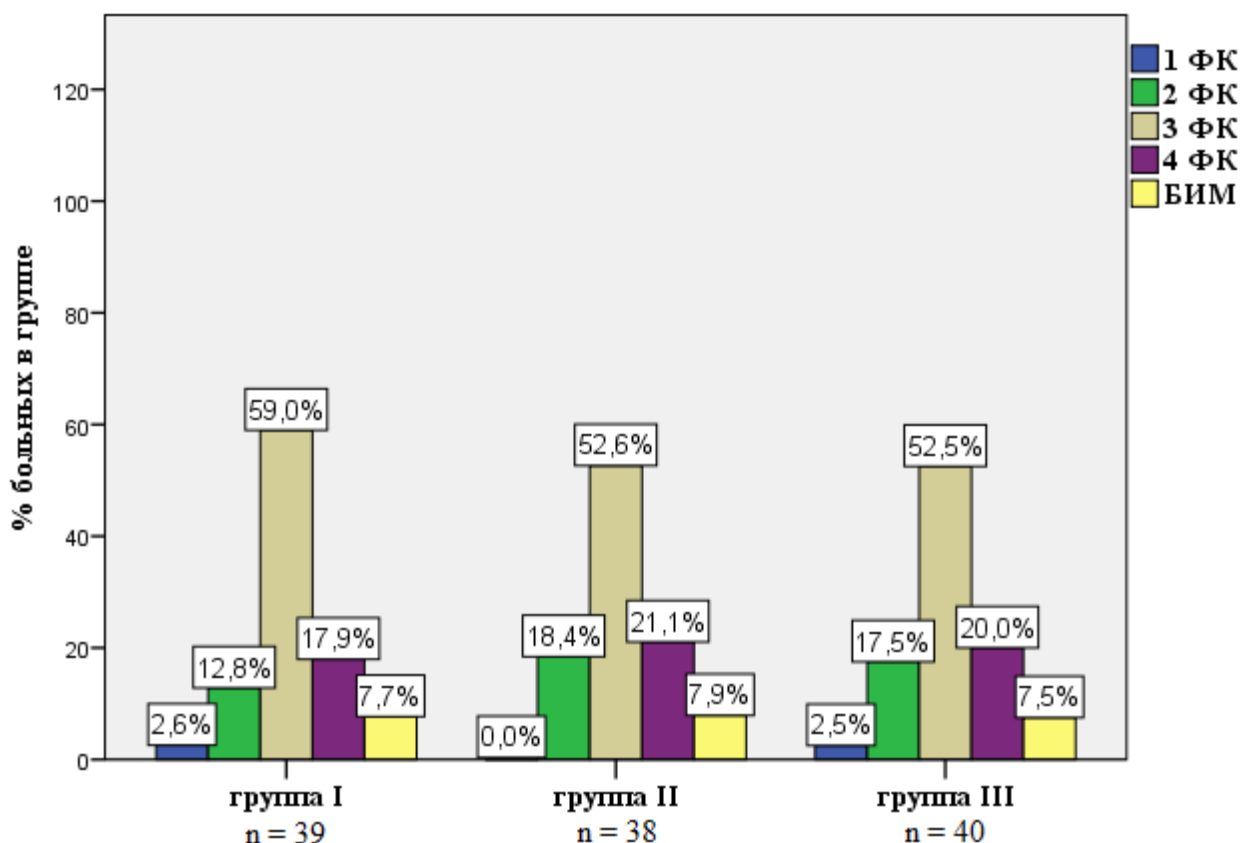
**Клиническая характеристика больных**

Параметр	Группа I (N = 39)	Группа II (N = 38)	Группа III (N = 40)
Возраст, лет	60,1 ± 5,7	60,76 ± 9,1	61,5 ± 7,3
Стенокардия напряжения III-IVФК	30 (76,9%)	28 (73,7%)	29 (72,5%)
ИМ в анамнезе	22 (56,4%)	23 (60,5%)	22 (55,0%)
Курение	20 (51,3%)	18 (47,4%)	19 (47,5%)
СД II типа	12 (30,8%)	10 (26,3%)	9 (22,5%)
Артериальная гипертензия	35 (89,7%)	37 (97,4%)	39 (97, %)
Гиперхолестеринемия	24 (61,5%)	21 (55,3%)	21 (52,50%)
ХОБЛ	16 (41,0%)	16 (42,1%)	14 (35,0%)
Ожирение	18 (46,1%)	15 (39,5%)	17 (42,5%)
Прием бета-адреноблокаторов	37 (94,9%)	38 (100%)	39 (97,5 %)

Межгрупповые различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ )

Все больные, вошедшие в исследование, имели средний возраст  $60,8 \pm 7,4$  лет. Различий по возрасту между группами не наблюдалось. Преобладали пациенты с клинической картиной в виде стенокардии напряжения III – IV функционального класса (ФК): 76,9%, 73,7% и 72,5% в I, II и III группах соответственно. Более половины больных имели инфаркт миокарда в анамнезе. 48,7% пациентов, включенных в исследование, являлись курильщиками. Различий между сопутствующей и фоновой патологией не выявлено ( $p > 0,05$ ), Частота наиболее значимых сопутствующих заболеваний в общей выборке была следующая: СД II типа – 31 (25,6 %), артериальная гипертензия – 111 (94,9%), нарушение холестеринового обмена – 66 (56,4%), ХОБЛ – 46 (39,3%), ожирение – 50 (42,7%) больных. Согласно классификации стабильной стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества [54] относительное количество пациентов с клинической картиной в виде стенокардии напряжения I функционального класса составило – 1,7%, II – 16,2%, III – 54,7%, IV – 19,7%. Безболевого форма ишемии миокарда была представлена у 7,7% пациентов.

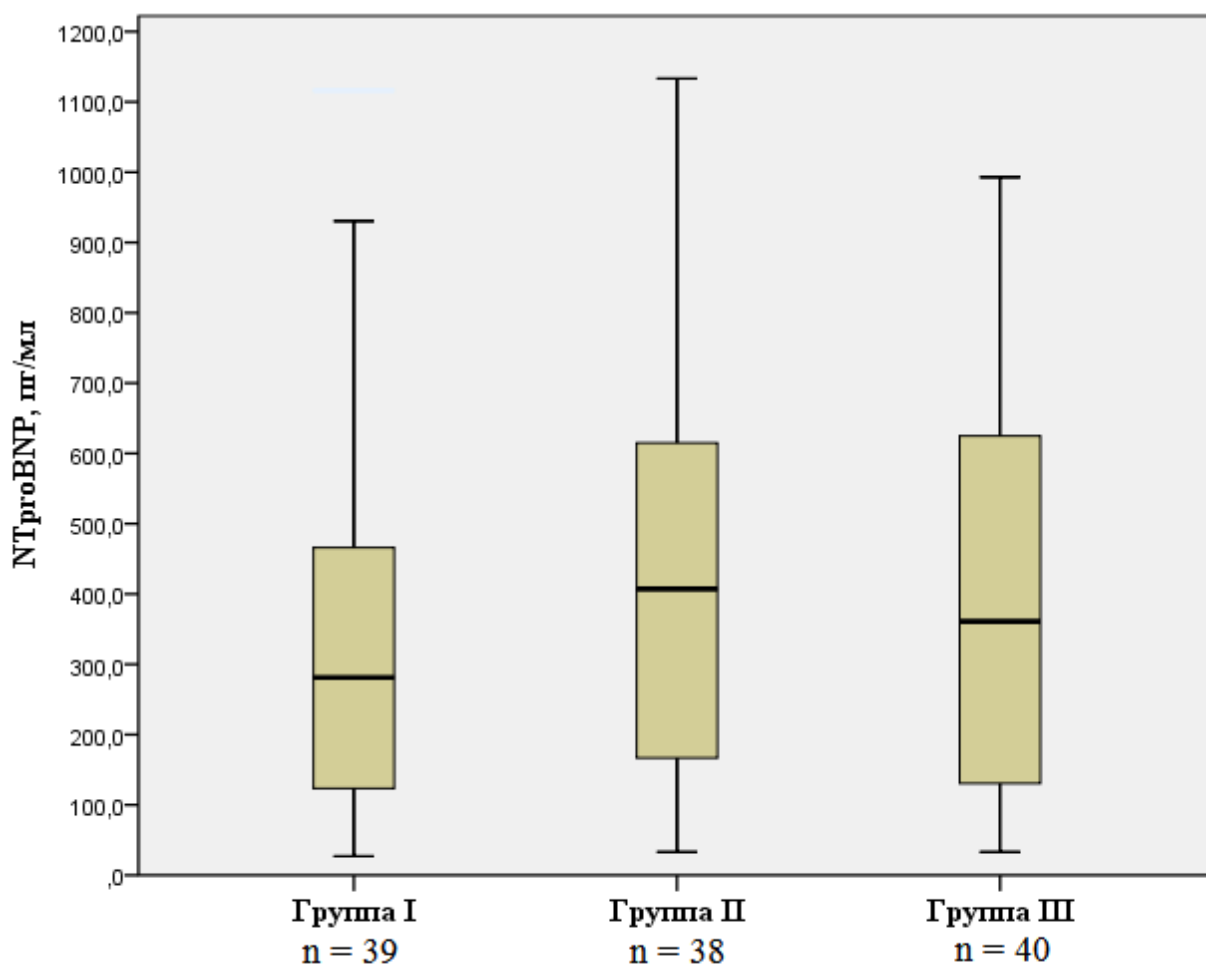
Распределение по функциональным классам стенокардии между группами представлено на рис. 2.



**Рис. 2. Распределение больных по классам стенокардии.**

Межгрупповые различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ )

С целью определения диагностической значимости уровня N-проМНП необходимым диагностическим тестом явилось определение уровня NT-проМНП в плазме крови. Концентрация пропептида оценивалась с помощью автоматического иммунохимического анализатора Immulite 1000 фирмы Simens Healthcare Diagnostics Inc. (США). Распределение данного показателя по группам составило: I группа – 291,8 (123,5; 488,0) пг/мл, II группа – 407,2 (165,5; 617,4) пг/мл, III группа – 361,1 (130,0; 635,5) пг/мл. Межгрупповых статистически значимых различий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 3. Распределение больных по уровню NT-проМНП в плазме крови.**

Учитывая ряд публикаций, указывающих на положительную корреляцию между гипотиреозом и развитием послеоперационной ФП, для уточнения характера взаимосвязи последних в всех пациентов определен уровень гормонов щитовидной железы в плазме крови. Уровень тиреоидных гормонов 100% пациентов был в рамках нормальных значений, однако указание на гипотиреоз в анамнезе с постоянной гормональной замещающей терапией дали 7 (6%) исследуемых.

При анализе ЭКГ у 100% пациентов регистрировался синусовый ритм. Данный факт подтверждался и результатами суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. У 9 (7,7%) больных выявлялась желудочковая экстрасистолия, у 2 (1,7%) пациентов зарегистрированы наджелудочковые экстрасистолы. Обязательным при анализе ЭКГ являлось измерение длительности Р-волны с

целью дальнейшей статистической обработки результатов и выявления связи с риском развития послеоперационной ФП. Средняя длительность Р-волны составила  $115,6 \pm 14,6$  мс. Межгрупповое распределение данного показателя статистически значимых различий не выявило ( $p > 0,05$ ): I группа –  $113,3 \pm 13,9$  мс, II группа –  $118,5 \pm 10,4$  мс, III группа –  $115,3 \pm 18,2$  мс.

По параметрам дооперационного эхокардиографического исследования различия между группами оказались статистически незначимы (таблице 5).

**Таблица 5.**

**Эхокардиографическая характеристика больных**

Параметр	Группа I (N = 39)	Группа II (N = 38)	Группа III (N = 40)
КДР ЛЖ, см	$5,0 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,6$
КДО ЛЖ, мл	$96,4 \pm 26,5$	$108,5 \pm 36,4$	$102,5 \pm 30,4$
Нарушение локальной сократимости ЛЖ	15 (38,5%)	13 (34,2 %)	14 (35,0%)
ФВ ЛЖ, %	$59,1 \pm 10,3$	$57,8 \pm 8,7$	$58,3 \pm 8,6$
Сниженная ФВ ЛЖ (<50%)	4 (10,3%)	4 (10,5%)	6 (15%)
МЖП, см	$1,0 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$
ЗСЛЖ, см	$1,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$
ЛП, мл	$65,2 \pm 17,2$	$65,7 \pm 20,2$	$67,3 \pm 15,1$
Степень митральной недостаточности	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)
СДЛА, мм. рт. ст.	$25,9 \pm 5,0$	$25,8 \pm 4,6$	$26,4 \pm 4,2$

Межгрупповые различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ )

Пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 30% в исследовании не было.

Обобщая результаты дооперационного клинико-функционального состояния и данных обследования больных, мы пришли к выводу о сопоставимости характеристик групп пациентов исследования, что сделало возможным сравнение разных методов профилактики послеоперационной ФП.

## **2.2. Характеристика фармакопрофилактики послеоперационной фибрилляции предсердий**

Больным II группы для первичной профилактики ПОФП за 5 дней до хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде назначали амиодарон в дозе 10 мг/кг/сут до достижения суммарной дозы в 6 г. Прием амиодарона осуществлялся под контролем уровня ЧСС, интервала QT<sub>c</sub>. Стоит отметить, что дооперационное назначение препарата в качестве профилактического средства послеоперационной ФП не противоречит рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) по реваскуляризации миокарда 2014 года и имеет Ia класс рекомендаций (B уровень доказательности). Отмены препарата ввиду развития брадикардии или других эффектов у пациентов исследования не потребовалось.

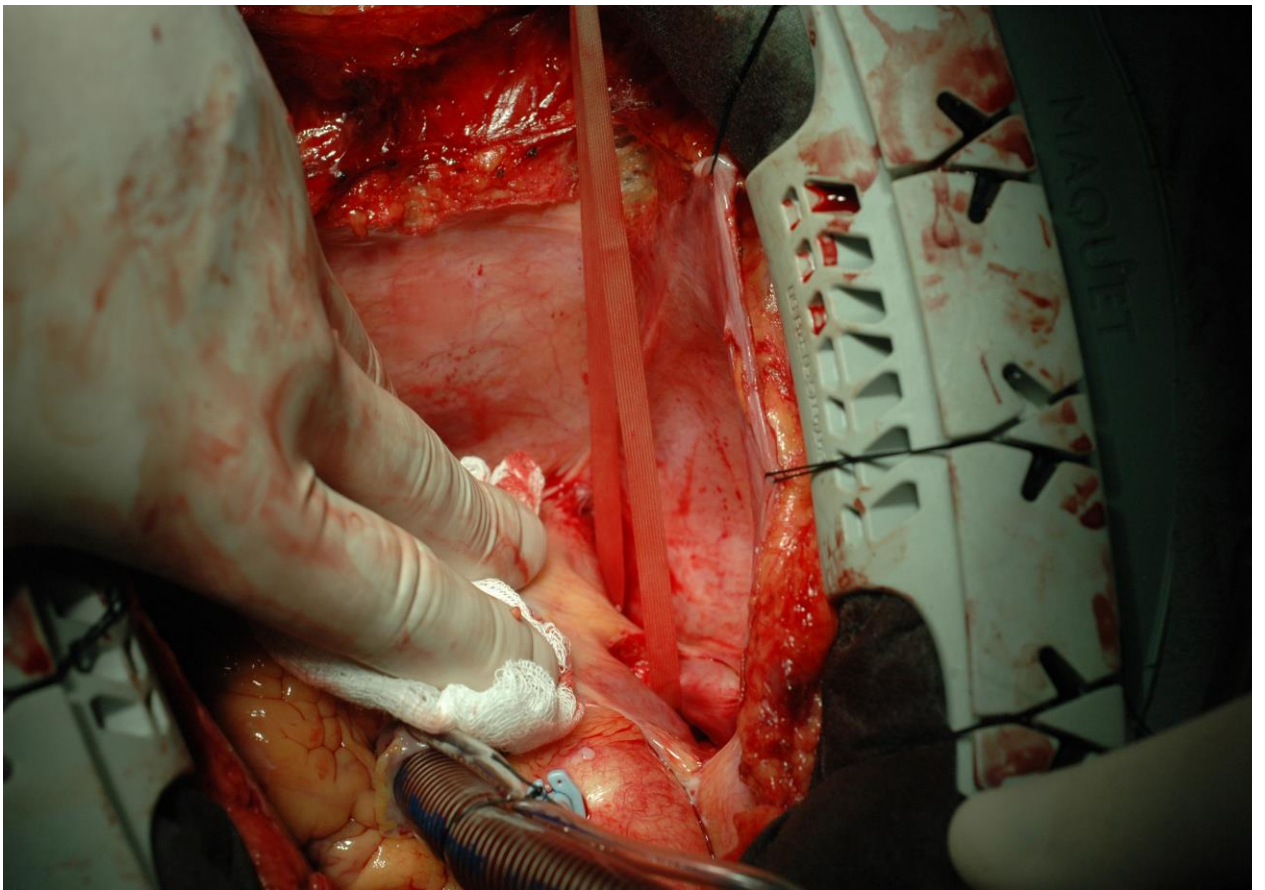
## **2.3. Характеристика хирургических вмешательств**

Пациентам III группы в качестве метода первичной профилактики послеоперационной ФП выполнялась процедура РЧА УЛВ во время операции АКШ. Для выполнения этапа изоляции легочных вен мы использовали аппарат радиочастотной хирургической абляции AtriCure (США). Нанесение трансмурального повреждения миокарда предсердий осуществлялось с помощью биполярного зажима Isolator Transpolar (Atricure Inc., США) с частотой энергии радиоизлучения 460 кГц и мощностью 22,8-28,5 Ватт.

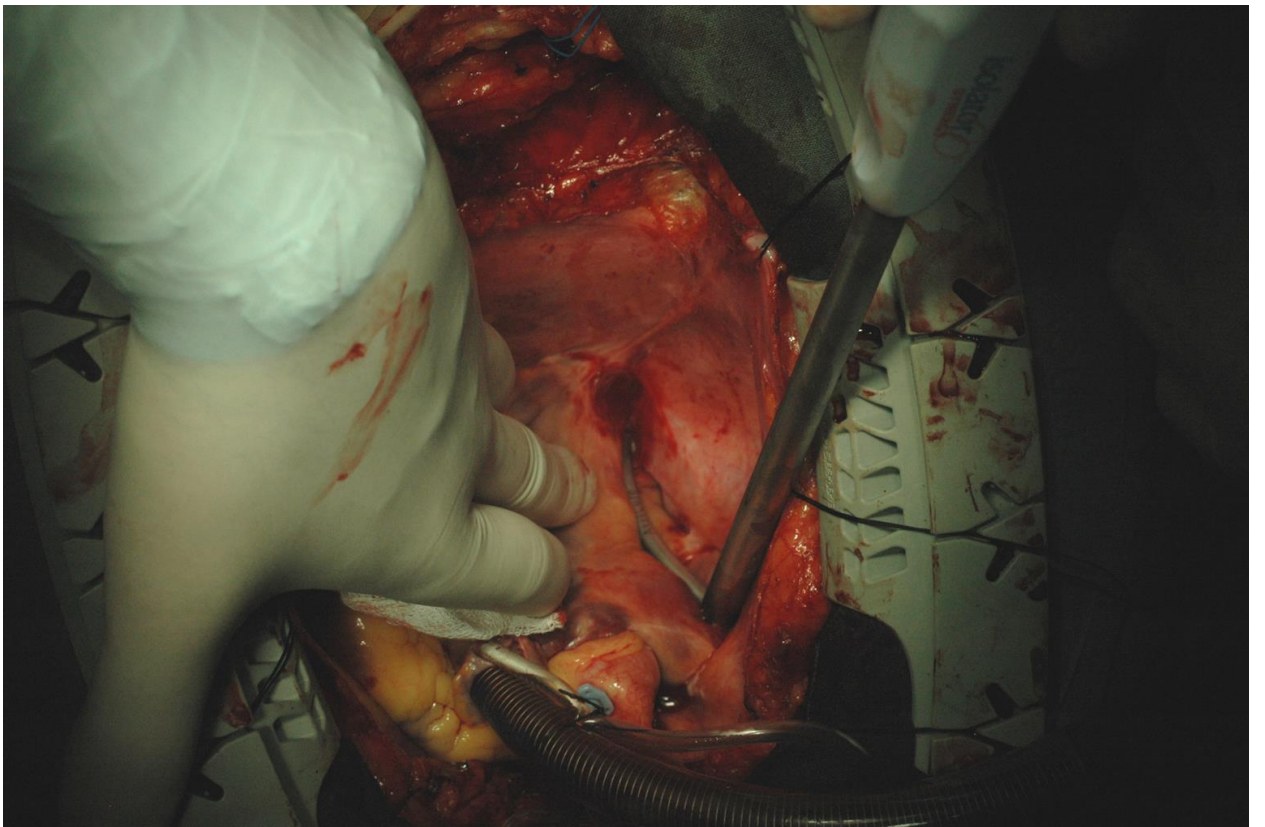
Все операции выполняли по стандартной методике в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза, ИК и фармакоолодовой кардиopleгии (ФХКП).

После срединной стернотомии, мобилизации и обработки левой внутренней грудной артерии и большой подкожной вены, вскрывали перикард, производили канюляцию аорты и правого предсердия. В условиях параллельного ИК тупфером мобилизовали верхнюю и нижнюю правые ЛВ. Иногда

требовалось остро разделить переходную складку перикарда позади правой верхней ЛВ, однако после надсечения перикарда использовали тупое разделение ввиду опасности повреждения правой легочной артерии. После мобилизации обе ЛВ обходили лентой (рис. 4). После легкого поднятия ленты позади ЛВ проводили биполярный зажим Isolator Transpolar, а ленту удаляли. Зажим накладывали на «манжету» из ткани предсердия в месте впадения ЛВ для профилактики стенозов последних (рис. 5). Радиочастотная энергия на зажим подавалась до момента возникновения трансмурального повреждения стенки предсердия, что оценивалось по снижению проводимости ткани миокарда между двумя электродами зажима на графическом дисплее аппарата AtriCure. Затем зажим передвигали на несколько миллиметров проксимальнее по «манжете» предсердия и вновь фиксировали для следующей абляции. Повреждения наносились трехкратно. В нашей практике это гарантировало электрическую изоляцию.



**Рис. 4. Обход лентой правых ЛВ.**



**Рис. 5. Зажим Isolator Transpolar на «манжете» из ткани предсердия в месте впадения правых ЛВ.**



После изоляции правых ЛВ, подобным образом радиочастотные повреждения наносили на левые. К особенностям мобилизации последних можно отнести необходимость острого разделения связки Маршалла, проходящей от левой легочной артерии до левой верхней легочной вены. Зажим Isolator Transpolar накладывали на ткань предсердия аналогично с использованием ленты. Абляцию выполняли трехкратно. Электрическая изоляция подтверждалась отсутствием проведения импульса при нанесении стимулов на верхние и нижние легочные вены с помощью наружного электрокардиостимулятора Medtronic 5388 (США) посредством пера Isolator Transpolar.

После процедуры изоляции ЛВ выполняли стандартное коронарное шунтирование в условиях ИК и ФХКП. Операцию заканчивали стандартно.

## **2.4. Методы исследования**

### **Электрокардиографические методы исследования**

С целью регистрации ЭКГ использовался аппарат Shiller Cardiovit AT-2 (Швейцария). Запись ЭКГ осуществлялась в 12-ти отведениях с амплитудой сигнала 10 мм/мВ и скоростью регистрации 25 мм/с. Исследование выполнялось при госпитализации пациента в стационар, перед коронароангиографией, хирургическим вмешательством, ежедневно в ближайшем послеоперационном периоде. В раннем послеоперационном периоде в палате интенсивной терапии осуществлялся постоянный мониторинг ЭКГ. Дополнительно регистрация ЭКГ на пленку выполнялась при подозрении на возникновение пароксизма фибрилляции предсердий.

При анализе ЭКГ определяли сердечный ритм, положение электрической оси сердца, давали морфологическую характеристику зубцов Р и Т и комплекса QRS количественную оценку длительности интервалов (RR, PQ, QT, QTc).

Помимо традиционных критериев оценки обязательным при анализе ЭКГ являлось измерение длительности Р-волны. Измерение проводилось вручную.

Начало Р-волны определялось, как первое предсердное отклонение (до комплекса QRS) от изоэлектрической линии. Возвращение предсердного сигнала на изолинию интерпретировалось в качестве конца волны. Отведения с неопределенным началом или концом Р-волны исключались. Средняя продолжительность Р-волны вычислялась как отношение суммы значений Р-волны каждого отведения и количества исследуемых отведений.

С целью диагностики преходящих нарушений ритма и проводимости, качественной и количественной оценки предсердной и желудочковой эктопической активности сердца всем пациентам в до- и послеоперационном периодах выполнялось суточное ЭКГ-мониторирование по Холтеру. Исследование осуществлялось аппаратами суточного мониторинга Shiller MT 101 (Швейцария).

Интерпретацию суточной записи ЭКГ выполняли, используя компьютерный анализ и визуальный контроль. Время возникновения нарушений ритма и проводимости сопоставлялось с дневником пациента.

ФП устанавливалась в соответствии с экспертным консенсусным документом HRS/EHRA/ECAS (Общества нарушений сердечного ритма/ Европейской ассоциации нарушений ритма/ Европейского общества нарушений сердечного ритма) по катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий 2012 года [53]. В последнем эпизод ФП регламентирован как продолжающаяся не менее 30 секунд аритмия с характеристиками ФП («абсолютно» нерегулярные интервалы RR, отсутствие волн Р на поверхностной ЭКГ, переменная длительность цикла предсердий, не превышающая 200 мс).

### **Ультразвуковые методы диагностики**

Эхокардиографическое исследование в покое осуществлялось с помощью аппарата ультразвуковой диагностики Philips CX 50 (США) трансторакальным датчиком. Ультразвуковая диагностика сердца

осуществлялась в М-режиме, В-режим, в режиме импульсно-волнового, постоянно-волнового и цветового доплеровского сканирования. Использовались следующие доступы: парастернальный (по длинной и короткой осям) и апикальный (в четырехкамерной, двухкамерной, пятикамерной позициях, позиции апикальной длинной оси левого желудочка). Техническая сложность визуализации структур сердца при трансторакальном исследовании диктовала необходимость выполнения транспищеводной ЭхоКГ с применением чреспищеводного мультипланарного ультразвукового датчика.

Исследование выполняли всем пациентам до и после хирургического пособия. Во всех случаях его проводили по стандартному протоколу, включающему в себя визуализацию, измерение и расчет следующих характеристик: размеров камер сердца (размера и объема левого и правого предсердий, размера правого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ)), структурно-функциональных параметров ЛЖ (конечно-диастолического размера (КДР), конечно-систолического размера (КСО), конечно-диастолического объема (КДО), конечно-систолического объема, ударного объема, ФВ, локальных зон асинергии), наличия внутрисердечных образований ЛЖ, ЛП.

Расчет КДО и КСО ЛЖ осуществлялся по модифицированному методу Симпсона: объем желудочка считали равным сумме объемов цилиндров, которые вписывались в очерченную вручную зону эндокарда левого желудочка. Разница КДО и КСО определяла ударный объем. Фракцию выброса рассчитывали, как отношение ударного объема к КДО ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ подвергалась оценке посредством трансмитрального кровотока.

В обязательном порядке оценке подвергался клапанный аппарат сердца. При исследовании анализировали количество, форму и характер движения створок клапана (систолическое расхождение створок аортального клапана, подвижность створок митрального клапана), степень кальциноза последних, размер фиброзного кольца и площадь эффективного отверстия клапана, скорость

трансвальвулярного кровотока, состояние подклапанного хордально-папиллярного аппарата митрального клапана. Оценка функции клапанов осуществлялась с использованием импульсной, постоянно-волновой и цветовой доплер-эхокардиографии. При измерении трансклапанного потока с помощью доплер-ЭхоКГ определяли значение максимального систолического и диастолического градиентов давления по скорости кровотока через клапан. При наличии регургитации устанавливали степень последней по распространенности и объему струи. По скорости трикуспидального систолического потока регургитации высчитывали систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

В качестве критериев риска развития послеоперационной ФП были выбраны: объем ЛП, ФВ ЛЖ, объем ЛЖ, толщина миокарда МЖП и ЗСЖЛ, наличие зон асинергии миокарда ЛЖ, СДЛА, наличие и степень митральной недостаточности.

### **Рентгенологическое исследование**

С целью рентгенологического исследования органов грудной клетки использовали аппарат General Electric Silhouette VR (США). Рентгенодиагностика выполнялась всем пациентам в двух стандартных проекциях: прямой и левой косой. Оценке подвергали размеры тени средостения, легочный рисунок, состояние магистральных сосудов, характер патологических изменений органов грудной клетки. Хорошо дифференцированная третья дуга левого контура сердечно-сосудистой тени свидетельствовала о дилатации левого предсердия. Удлинение и выбухание четвертой дуги позволяло говорить о расширении левого желудочка, судить о наличии постинфарктной аневризмы последнего. Усиление легочного рисунка позволяло заподозрить венозное полнокровие малого круга кровообращения, судить о степени недостаточности кровообращения.

## **Коронароангиография**

Реализация данного инвазивного рентгенконтрастного метода исследования, являющегося «золотым стандартом» диагностики ИБС, осуществлялась селективным способом – отдельной катетеризации подвергалось устье правой и ствола левой коронарной артерии. Регистрация рентгеновского динамического изображения контрастированного коронарного русла осуществлялась в разных проекциях с помощью ангиографической системы General Electric Innova 2100-IQ фирмы GE Medical System (Франция).

Селективная коронароангиография выполнялась по методике Джадкинса. Под местной анестезией осуществлялась пункция общей бедренной артерии по Сельдингеру: проводник, а затем катетер ретроградно проводился в аорту, достигая устьев коронарных артерий. Для контрастирования коронарного русла вводили утравист (Bayer Schering Pharma) или визипак (GE Healthcare) инжектором Acist CVi (США) в объеме 4-5 мл со скоростью 2-3 мл/с.

При анализе коронароангиограмм оценивали: анатомический тип кровоснабжения сердца (правый, левый, сбалансированный), диаметр венечных артерий, локализацию атеросклеротического поражения, распространенность поражения (локализованное, диффузное), степень сужения просвета коронарных артерий, наличие дистального коронарного русла. Анатомо-морфологическая характеристика венечного русла определяла показания к хирургическому лечению ИБС.

## **Определения концентрации N-терминального промозгового натрийуретического пептида в плазме крови**

В настоящее время наиболее точным методом определения уровня N-проМНП в плазме крови является анализ, основанный на электрохемилюминесцентной реакции. У пациентов исследования уровень плазменной концентрации N-проМНП устанавливался с помощью

автоматического иммунохимического анализатора Immulite 1000 фирмы Simens Healthcare Diagnostics Inc. (США).

Тест-система диагностического аппарата содержит поликлональные антитела к определенному эпитопу, локализующимся в N-терминальной части проМНП. Технология, используемая в лабораторном приборе, основана на иммуноферментном твердофазном анализе с усиленной хемилюминесценцией, что значительно расширяет границы определения по сравнению с обычной хемилюминесценцией. В отличие одного-двух фотонов, испускаемых при каждом событии в обычных иммунохимических реакция, ферментативно усиленной хемилюминесцентной реакции испускаются тысячи фотонов. Кроме того, при обычной хемилюминесценции генерируется вспышка света, а затем происходит быстрое затухание светового сигнала, что ограничивает возможность его детекции (уровень детекции –  $10^{-19}$  моль). При ферментативно усиленной хемилюминесценции генерируется продолжительное свечение (уровень детекции –  $10^{-21}$  моль).

Кровь пациента доставлялась в лабораторию в пробирке, внутренняя стенка которой покрыта сухим мелкодисперсным антикоагулянтом – лития гепарином. Последний инактивировал антитромбины, блокируя, таким образом, каскад свертывания в образце крови.

Содержание пептида в крови определялось в дооперационном периоде у всех пациентов. Высокая аналитическая стабильность в кровотоке, отсутствие гормональной активности, низкая аналитическая и биологическая вариабельность N-проМНП позволяли измерять уровень концентрации последнего с высокой аналитической точностью. За нормальный уровень, указанной компанией-производителем иммунохимического анализатора, принималась величина концентрации не более 125 пг/мл.

## Статистическая обработка данных

Вся полученная информация послужила материалом для создания компьютерной базы данных. Последняя подвергнута статистической обработке с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics 21 методами вариационной статистики.

Для всех количественных переменных рассчитывали среднее арифметическое значение ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ). Для категориальных признаков рассчитывали моду ( $M_0$ ), для порядковых – дополнительно медиану ( $Me$ ), нижний ( $Q1$ ) и верхний ( $Q3$ ) квартили, интерквартильный размах ( $IR$ ). Проверка соответствия распределения значений количественных переменных закону нормального распределения проводилась с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Дихотомические переменные подвергнуты анализу с использованием одновыборочного биномиального критерия. Все количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде  $M \pm SD$ , имеющие отличное от нормального распределения – в виде  $Me$  ( $IR$ ). Для дихотомических признаков представлены значения  $M_0$ , для порядковых –  $Me$  ( $Q1$ ;  $Q3$ ).

Сравнение групп при нормальном распределении количественного признака осуществляли при использовании параметрического критерия Стьюдента ( $t$ ) для независимых выборок. Выявление значимости различий при ненормальном распределении параметра подразумевало использование непараметрического  $U$ -критерия Манна-Уитни. Для сравнения дихотомических критериев применяли метод  $\chi$ -квадрат с расчетом точного критерия Фишера.

Для выявления корреляции между возникновением послеоперационной ФП и множеством дооперационных факторов прибегали к методу ранговой корреляции Спирмена. Анализу подвергнуты: возраст, наличие гипотиреоза, функциональный класс стенокардии, наличие и количество инфарктов миокарда, плазменная концентрация N-проМНП,

объем ЛП, ФВ ЛЖ, толщина миокарда ЛЖ и ЗСЛЖ, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, СДЛА, наличие и объем нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ, митральной недостаточности, длительность электрокардиографической P-волны, наличие дооперационной экстрасистолии. Для каждой пары признаков рассчитаны коэффициент корреляции ( $r$ ), двухсторонний уровень значимости различий ( $p$ ) по результатам проверки нулевой гипотезы о равенстве нулю коэффициента корреляции, 95-процентный интервал статистически значимых коэффициентов корреляции (CI). Результаты корреляционного анализа представлены в виде корреляционной матрицы. Наличие умеренной корреляционной связи принимали при  $0,3 \leq |r| < 0,7$ . Сильная корреляционная связь отмечалась при  $|r| \geq 0,7$ .

С целью выявления независимых предикторов возникновения послеоперационной ФП использовался многофакторный регрессионный анализ. Резюмирующей точкой регрессионного анализа явилась функция вероятности события (возникновение послеоперационной ФП) в зависимости от ряда независимых переменных (предикторов).

Вычисление коэффициентов регрессии и построение прогностической модели проводилась с помощью метода максимального правдоподобия. Включение независимых переменных (предикторов) в регрессионный анализ осуществлялась методом последовательного ввода в модель предполагаемых факторов. Полученную модель сравнивали с базовой, включающей только константу. Информативность модели устанавливали расчетом логарифма правдоподобия и аналога коэффициента детерминации, получаемых на основе отношения функций правдоподобия модели с константой и со всеми включенными коэффициентами. Комплексная оценка влияния всех факторов риска на вероятность наступления события выполнялась с помощью расчета критерия Хосмера-Лемешова и уровня его статистической значимости. Тщательная оценка корреляционной матрицы дала возможность исключить



мультиколлинеарность (статистическая модель с сильной корреляционной связью между предикторами уравнения регрессии).

С целью установления чувствительности, специфичности, прогностической точности пороговых (нахождение точки разделения – cut-off) значений отдельных предиктивных критериев был проведен ROC-анализ. Оценка прогностической силы модели определялась площадью под характеристической кривой (ROC-кривой).

Статистически значимыми для всех видов статистического анализа принимался уровень значимости  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Корреляционная связь дооперационных показателей пациентов с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий

Для выявления взаимосвязи между клинико-инструментальными характеристиками пациентов и развитием ФП после операции коронарного шунтирования был проведен корреляционный анализ среди больных I группы, которым не выполнялась профилактика послеоперационной ФП (таблица 6). Проблема множественных сравнений была нивелирована пересчетом уровня значимости коэффициентов корреляции с помощью поправки Бонферрони. Расчет последнего осуществлялся по формуле:  $p' = p \times n$ , где  $p'$  – уровень значимости с учетом поправки Бонферрони,  $p$  – уровень значимости по данным проверки нулевой гипотезы о равенстве нулю коэффициента корреляции,  $n$  – число парных сравнений.

Таблица 6.

#### Корреляционная связь между развитием послеоперационной ФП и дооперационных факторов

Предиктор послеоперационной ФП	r	p	p'
Возраст	0,277	0,087	1,914
Женский пол	- 0,137	0,406	8,932
ФК по NYHA	- 0,033	0,840	18,480
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,042	0,799	17,578
Гипотиреоз	0,097	0,557	12,254
Сахарный диабет II типа	- 0,083	0,614	13,508
ХОБЛ	0,009	0,958	21,076
Гипертоническая болезнь	- 0,141	0,392	8,624
Ожирение	0,017	0,921	20,262
Курение	0,205	0,210	4,620
ФВ ЛЖ	- 0,267	0,100	2,200
Количество сегментов асинергии миокарда ЛЖ	0,158	0,336	7,392
КДО ЛЖ	0,338	0,035*	0,770
КДР ЛЖ	0,042	0,799	17,138
Толщина МЖП	0,194	0,236	5,192

Толщина ЗСЛЖ	0,023	0,890	19,580
Объем ЛП	0,091	0,580	12,760
Степень митральной недостаточности	0,091	0,580	12,760
СДЛА	0,119	0,470	10,34
Длительность Р-волны	0,465	0,003*	0,066
Частая ЖЭС/НЖЭС	0,225	0,169	3,718
Плазменная концентрация N-проМНП	0,780	0,0001*	0,0001*

$r$  – коэффициент корреляции,  $p$  – уровень значимости,  $p'$  – скорректированный уровень значимости, \* – корреляция значима ( $p < 0,05$ ).

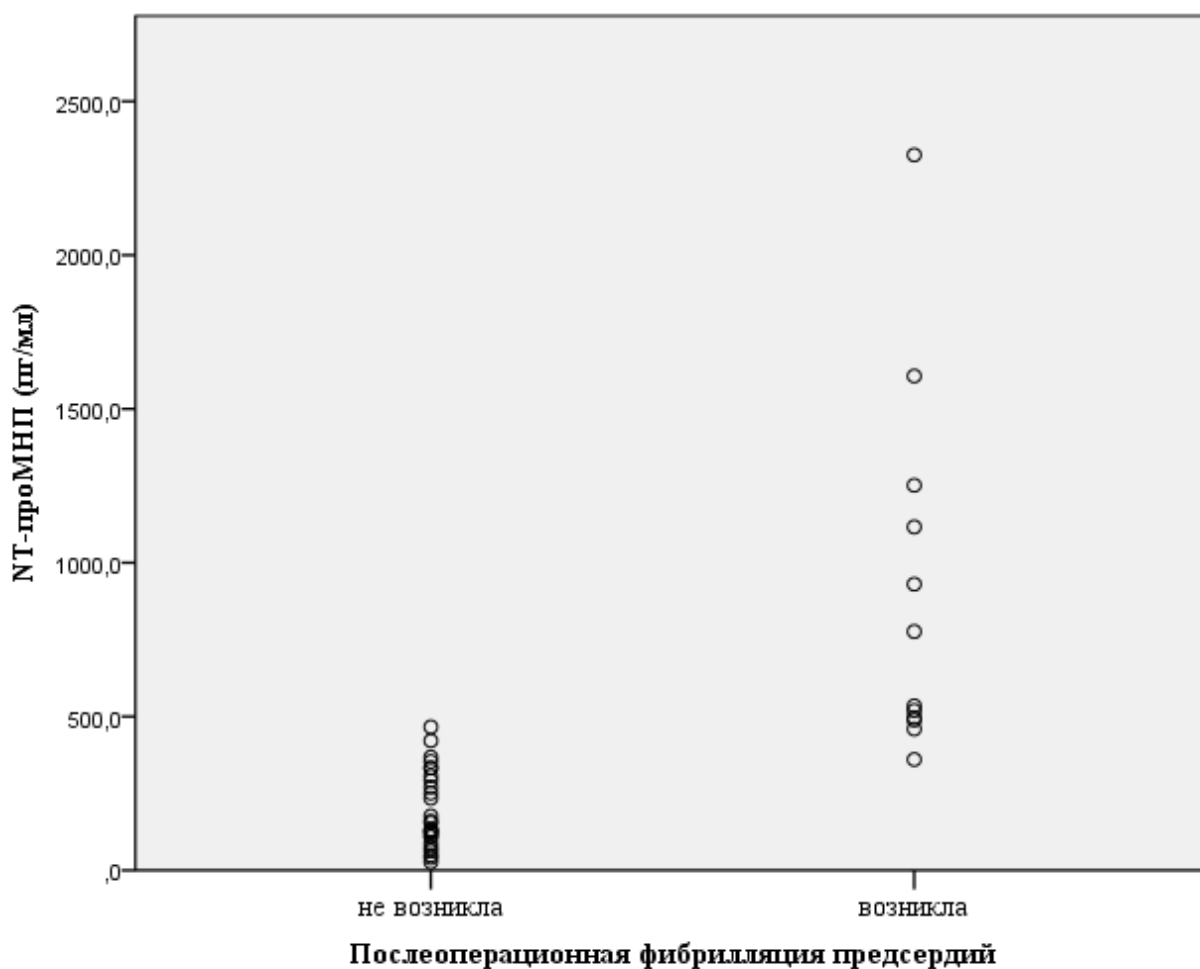
Результаты множественного корреляционного анализа выявил положительную сильную корреляционную связь ( $|r| > 0,7$ ) между развитием послеоперационной ФП и уровнем N-проМНП: коэффициент корреляции  $r$  составил 0,780 с уровнем значимости  $p = 0,0001$  (с учетом поправки Бонферрони = 0,0001).

Умеренная положительная корреляционная связь между возникновением ФП у пациентов после операции коронарного шунтирования и КДО ЛЖ с учетом поправки Бонферрони оказалась статистически незначима ( $p' > 0,05$ ).

В паре корреляции «развитие послеоперационной ФП – длительность Р-волны» с умеренной положительной связью статистическая достоверность модели подтверждена не была (поправка значимости на множественность сравнений;  $p' > 0,05$ ).

### **3.2 Оценка значимости N-терминального промозгового натрийуретического пептида в прогнозировании риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий**

Выявленная в результате корреляционного анализа положительная статистически достоверная сильная корреляционная связь уровня N-проМНП и послеоперационной ФП представлена на рис. 6.



**Рис. 6. Корреляционная связь между уровнем плазменной концентрации N-проМНП и развитием послеоперационной ФП.**

Следующим этапом статистической обработки базы данных был выполнен ROC-анализ. Построение характеристической кривой выполнялось с целью определения прогностической точности пороговых значений (нахождения точки разделения – cut-off) дооперационной концентрации NT-проМНП для прогноза развития послеоперационной ФП. Интерпретация площади под характеристической кривой представлена в таблице 7.

**Таблица 7.**

**Количественная интерпретация площади под ROC-кривой (AUC – area under curve)**

Интервал площади под характеристической кривой (AUC)	Качество модели
0,5 – 0,6	Неудовлетворительное

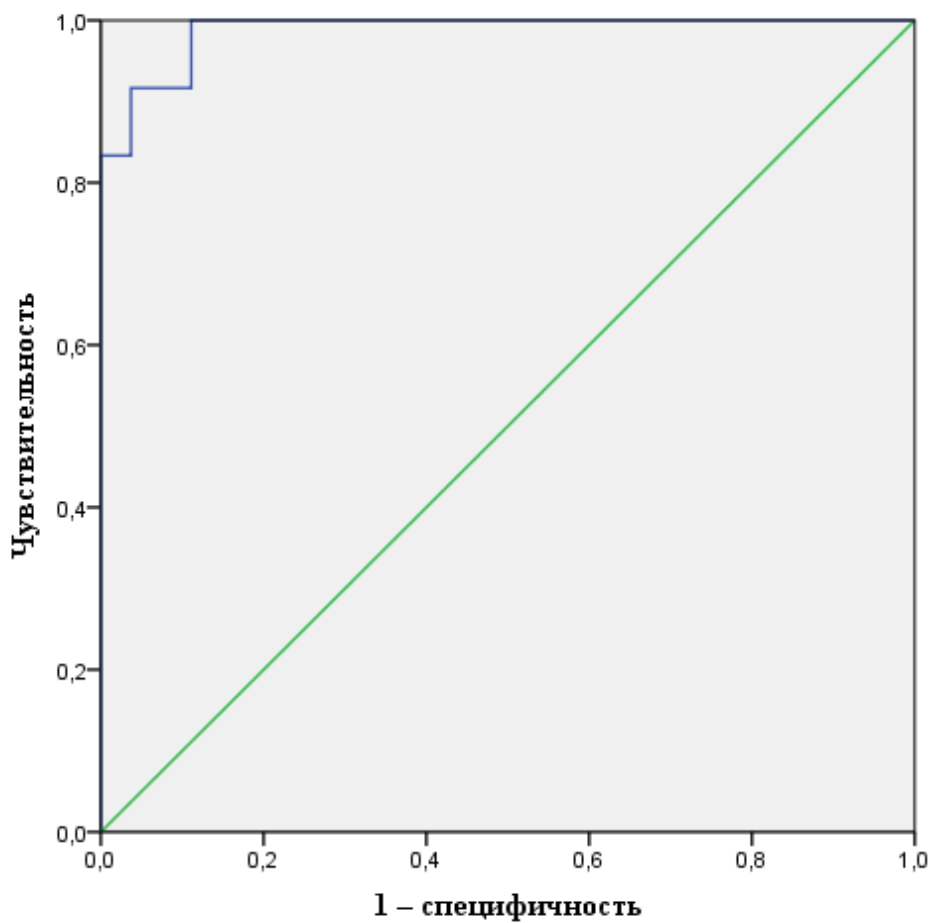
0,6 – 0,7	Среднее
0,7 – 0,8	Хорошее
0,8 – 0,9	Очень хорошее
0,9 – 1,0	Отличное

Характеристика кривой и ROC-кривая представлены в таблице 8 и на рисунке 7 соответственно.

**Таблица 8.**

**Характеристика ROC-кривой для плазменной концентрации N-проМНП в прогнозе развития ФП в послеоперационном периоде**

Площадь под ROC- кривой (AUC)	0,988
Стандартная ошибка	0,013
Значимость	0,0001
95 % доверительный интервал	0,963 – 1,000



**Рис. 7. ROC-кривая для уровня N-проМНП до операции в прогнозе ФП в послеоперационном периоде.**

На основании дескриптивных характеристик ROC-кривой можно сделать заключение о высокоинформативности прогностической модели риска развития послеоперационной ФП, основанной на дооперационной концентрации N-проМНП (качество модели отличное).

Следующей целью ROC-анализа явилось определение точки отсечения (cut-off point), представляющей собой пороговое значение вероятности для наибольшей точности распознавания положительных и отрицательных исходов при наименьшем количестве ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Оптимальный порог плазменной концентрации N-проМНП в прогнозировании послеоперационной ФП составил 356 пг/мл (чувствительность – 100 %, специфичность – 88,9 %).

Таким образом, уровень дооперационной концентрации N-проМНП выше 356 пг/мл оказался высокоинформативным предиктором развития ФП после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения у больных ИБС без анамнеза ФП.

### **3.3 Результаты регрессионного анализа**

Множественный логистический регрессионный анализ завершил статистическую обработку данных, оценивая вклад предоперационных характеристик пациентов в развитие послеоперационной ФП. Данный метод многомерного статистического анализа позволяет выявить взаимосвязь между дихотомической переменной отклика (исхода) и независимыми переменными (предикторами). Сущность метода заключается в определении ОШ события при наличии фактора риска к шансам того же события в отсутствии такового для ряда предикторов. Уравнение логистической регрессии, рассчитывающее вероятность наступления события, имеет вид:

$$p = 1 / 1 + e^{-Z},$$

где  $e$  – основание натурального логарифма (2,71);

$$Z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a;$$

$b$  – коэффициент независимой переменной;

$X$  – значение независимой переменной;

$a$  – константа.

Расчет коэффициентов логистической регрессии и оценку качества регрессионной модели выполняли при помощи функции подобия. Мерой правдоподобия служил отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции ( $-2LL$ ). В качестве начального значения для  $-2LL$  применялось значение для регрессионной модели, включающей только константу. Включение предикторов в уравнение осуществлялось путем их последовательного ввода в модель. Полученные модели сравнивались с базовой моделью, включающей только константу.

Для создания регрессионной модели методом постепенного включения переменных в уравнение логистической регрессии были использованы все дооперационные характеристики, рассмотренные в корреляционном анализе.

Прогностическая ценность базовой модели составила 69,2 % (данные представлены в таблице 9).

**Таблица 9.**

**Базовая модель логистической регрессии**

Коэффициент регрессии	- 0,811
Стандартная ошибка	0,347
Статистика Вальда	5,463
Число степеней свободы	1
Значимость	0,019
Отношение шансов (Exp (B))	0,444

Путем последовательного включения переменных в базовую модель регрессии выявлено, что наибольшей прогностической способностью обладает модель с единственной зависимой переменной – плазменной концентрацией N-проМНП. Согласно классификационной таблице

полученная модель предсказывает 94,9 % существующих наблюдений (таблица 10).

**Таблица 10.**

**Классификационная таблица логистической регрессии**

Наблюдаемые		Предсказанные моделью		
		Послеоперационная ФП		% корректных данных
		Нет	Есть	
Послеоперационная ФП	Нет	26	1	96,3
	Есть	1	11	91,7
Общий %				94,9

Удвоенный логарифм функции правдоподобия после добавления переменной влияния (N-проМНП) составил 10,559, что на 37,586 меньше чем начальное (метод  $\chi$ -квадрат). Данный факт свидетельствует о значимом улучшении качества модели. Доля дисперсии результативного признака, а именно вероятности возникновения послеоперационной ФП, по данным расчета коэффициента детерминации  $R^2$  по Nagelkerkes составила 87,2 %. Статистическая значимость модели при этом оказалась равной 0,0001 (метод  $\chi$ -квадрат).

Полученная статистическая модель представлена в таблице 11.

**Таблица 11.**

**Полученная модель логистической регрессии**

Параметр	N-проМНП, пг/мл	Константа
Коэффициент регрессии	0,028	- 11,849
Стандартная ошибка	0,012	5,079
Статистика Вальда	5,450	5,442
Значимость	0,02	0,02



Отношение шансов (Exp (B))	1,028	0,0001
----------------------------	-------	--------

Результатом интерпретации модели стал вывод о том, что единственным предиктором развития послеоперационной ФП у больных, вошедших в исследование, является плазменная концентрация N-проМНП. При увеличении уровня N-проМНП на 1 пг/мл шансы послеоперационной ФП возрастают в 1,028 раз.

Таким образом, полученная уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$p = 1 / 1 + 2,71^{-Z},$$

$$\text{где } Z = 0,028 \times X - 11,849;$$

X – концентрация N-проМНП (пг/мл).

Чувствительность модели согласно классификационной таблице составила 91,7 %, специфичность – 96,3 %.

Резюмируя данные результатов исследования следует сделать вывод о том, что среди предоперационных прогностических факторов, влияющих на развитие послеоперационной ФП, высокой прогностической значимостью обладает уровень N-проМНП. Однако прогностическая модель, составленная нами, применима только в отношении пациентов, страдающих ИБС, у которых отсутствовали данные о ФП в анамнезе до хирургического вмешательства.

Стоит отметить и тот факт, что несмотря на включение в исследование только дооперационных характеристик, безусловно, и интра-, и послеоперационные факторы имеют не меньшую значимость в риске возникновения послеоперационной ФП. Но все же в практическом аспекте актуальной является оценка дооперационного статуса пациента, что доказывается большим количеством прогностических шкал, используемых в кардиохирургии.

Квинтэссенция построенной нами модели состоит в ее практической значимости. Прогнозируемая вероятность развития ФП более 50% является показанием для антиаритмической профилактики.

### 3.4 Эффективность профилактической эпикардиальной радиочастотной абляции устьев легочных вен

С целью определения оптимального способа профилактики послеоперационной ФП у больных ИБС без ФП до хирургического вмешательства выполнялась оценка эффективности профилактической антиаритмической фармакотерапии амиодароном (II группа) и профилактической РЧА УЛВ (III группа).

Стоит отметить, что РЧА УЛВ у пациентов III группы выполнялась трехкратно. Дополнительного нанесения линий радиочастотной деструкции на манжету предсердия не потребовалось. Осложнений, связанных с непосредственным выполнением процедуры РЧА устьев легочных вен, не было. Больные III группы антиаритмической фармакотерапии не получали.

Оперативные вмешательства, выполненные пациентам исследования, были проведены в плановом порядке и характеризовались адекватным объемом реваскуляризации миокарда. Особенности хирургического пособия у пациентов исследования представлены в таблице 12.

**Таблица 12.**

#### Сравнение хирургического пособия в группах исследования

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III	p
Количество шунтов	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,25-3,0)	0,641
Длительность операции, мин	176,2 ± 36,1	180,0 ± 40,9	207,6 ± 25,9	0,0001
Время ИК, мин	54,3 ± 19,8	58,0 ± 20,6	70,9 ± 14,9	0,001
Время ишемии миокарда, мин	39,9 ± 13,9	38,9 ± 14,5	40,1 ± 9,1	0,631

Межгрупповых различий в объеме реваскуляризации миокарда не наблюдалось. Медиана количества дистальных анастомозов для всех групп составила 3 шунта. Достоверно более продолжительным временем ИК характеризовались пациенты III группы (70,9 ± 14,9 мин против 54,3 ± 19,8 мин и 58,0 ± 20,6 мин I и II групп соответственно). Указанный факт обусловлен выполнением мобилизации ЛВ, непосредственной процедуры РЧА УЛВ и контроля электрического блока проведения импульса, что осуществлялось в

условиях параллельного ИК у пациентов данной группы. Следствием процедуры явилось и статистически значимое удлинение общего времени хирургического пособия у пациентов той же группы, составив  $207,6 \pm 25,9$  мин против  $176,2 \pm 36,1$  мин и  $180,0 \pm 40,9$  мин I и II групп соответственно ( $p = 0,0001$ ).

Особенности течения ближайшего послеоперационного периода больных исследования отражены в таблице 13.

**Таблица 13.**

**Сравнительная характеристика особенностей течения ближайшего послеоперационного периода**

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III	p
Рестернотомия	1 (2,6%)	0	1 (2,5%)	0,988
Длительность пребывания в стационаре после операции, сут	$10,1 \pm 1,6$	$9,1 \pm 2,0$	$8,1 \pm 1,2$	0,0001
Возникновение послеоперационной ФП в ближайшем периоде	12 (30,8%)	9 (23,7%)	4 (10%)	0,025

Стоит отметить, что приступы стенокардии, равно как и госпитальная летальность, не имели место среди больных исследования.

Рестернотомия по поводу кровотечения в раннем послеоперационном периоде выполнена 2 пациентам. Статистически значимых различий между группами отмечено не было ( $p = 0,988$ ).

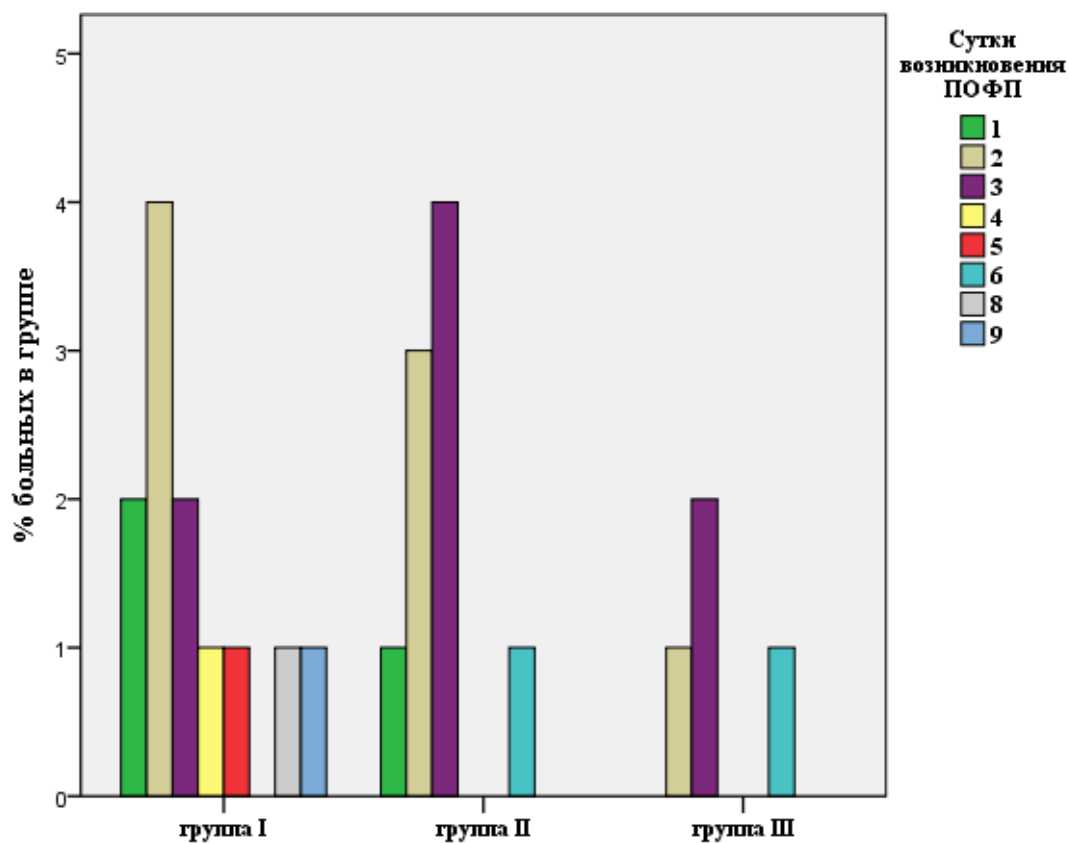
Достоверно значимое снижение длительности послеоперационного госпитального этапа лечения наблюдается при проведении мер профилактики послеоперационной ФП: с  $10,1 \pm 1,6$  суток до  $9,1 \pm 2,0$  суток при фармакопрофилактике амиодароном ( $p = 0,020$ ) и до  $8,1 \pm 1,2$  суток при РЧА УЛВ ( $p = 0,0001$ ). Межгрупповые различия в сроке пребывания в стационаре у пациентов разными способами профилактики также достоверны ( $p = 0,010$ ).

Развития периоперационного инфаркта миокарда, почечной, дыхательной недостаточности, неврологических событий, раневых и системных инфекционных осложнений у пациентов исследования отмечено не было.

Конечной точкой нашего исследования явилась оценка свободы от ФП после хирургического вмешательства.

Анализ частоты ФП в ближайшем послеоперационном периоде при различных способах профилактики последней указывает на ее достоверное снижение в группе пациентов с применением РЧА УЛВ во время коронарного шунтирования (10% против 30,8%,  $p = 0,021$ ). Уменьшение частоты приступов аритмии во II группе в сравнении с I группой также имело место (23,7% против 30,8%), хотя статистической значимости не показало ( $p = 0,330$ ).

Распределение больных по времени возникновения послеоперационной ФП в ближайшем периоде представлено на рис. 8.

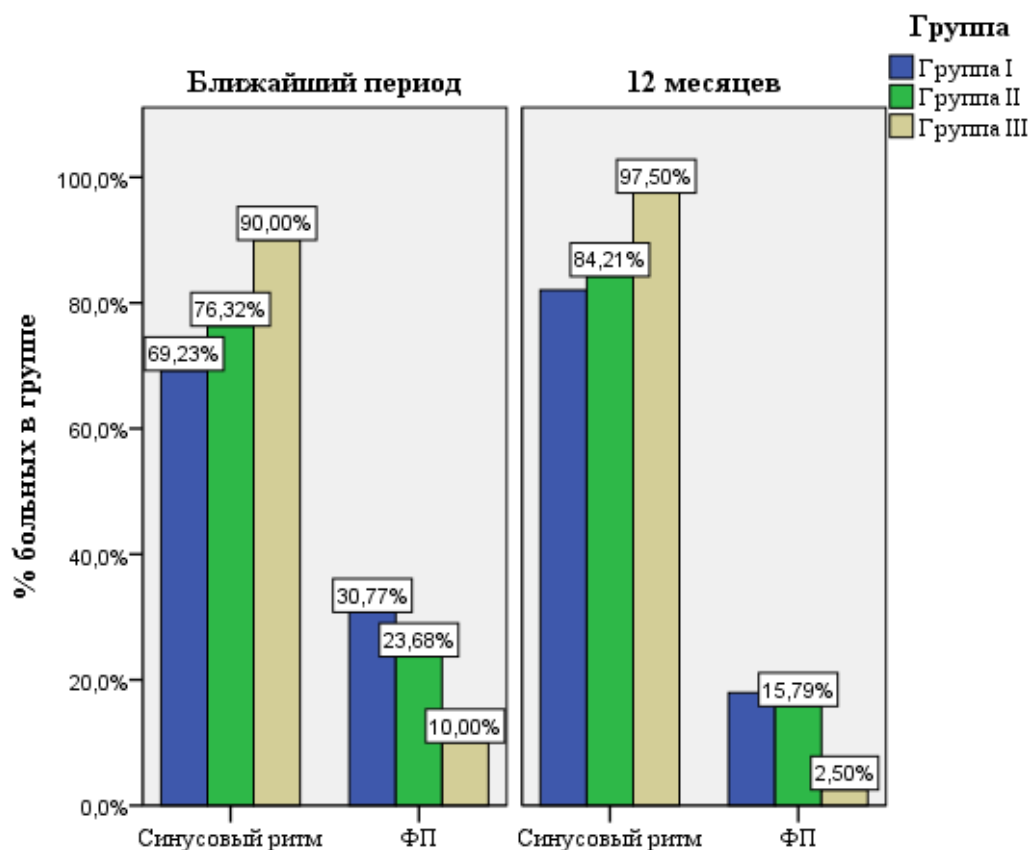


**Рис. 8. Время возникновения послеоперационной ФП в ближайшем послеоперационном периоде.**

Максимальная частота развития пароксизма ФП приходилась на 2 (32%) и 3 (32%) дни послеоперационного периода, имея меньшую встречаемость на 1-е (12%) и 6-е (8%) сутки, снижаясь до 4% в остальные дни.

Профилактика послеоперационной ФП через 1 год после процедуры имела следующие результаты: ФП имела место у 7 (17,9 %) пациентов I группы, у 6 (15,8 %) пациентов II группы, у 1 (2,5 %) пациентов III группы. У 1 (2,6%) пациента I группы имела место персистирующая форма ФП, у остальных – пароксизмальная. Межгрупповые различия оказались статистически значимыми ( $p = 0,035$ ).

Попарное сравнение 3-х групп исследования методом  $\chi$ -квадрат с расчетом точного критерия Фишера не выявило статистически значимого межгруппового различия между I и II группами (17,9 % против 15,8 %,  $p = 0,8$ ). II и III группы значимо различались (15,8 % против 2,5 %,  $p = 0,04$ ), указывая на большую эффективность хирургической профилактики (РЧА УЛВ) в сравнении с фармакопрофилактикой амиодароном.



**Рис.9. Результаты профилактики послеоперационной ФП.**

Резюмируя результаты сравнительного анализа методов первичной профилактики послеоперационной ФП, следует сделать вывод о безопасности и высокой эффективности РЧА УЛВ во время операции коронарного шунтирования у пациентов без ФП до хирургического вмешательства. Применение данной процедуры достоверно снижает срок госпитального этапа лечения больных и значительно повышает свободу от ФП.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ФП имеет место в 16 – 50% случаев после изолированного коронарного шунтирования, что значительно выше встречаемости данной аритмии в общей популяции и среди неоперированных больных ИБС [154].

Впервые возникшая послеоперационная ФП после хирургического вмешательства на сердце может регистрироваться у 60% пациентов в течение  $8,3 \pm 4,2$  года наблюдения. Пароксизмальная ФП прогрессирует в персистирующую в 25% случаев в течение 5 – 10 лет у пациентов с сердечной патологией [171].

ФП утраивает риск смерти от сердечных причин и в 4 раза повышает риск инсульта и других инвалидизирующих эмболических осложнений [156]. Среди осложнений ФП не стоит забывать о прогрессировании клинических проявлений сердечной недостаточности у больных с исходно компрометированной сократительной способностью левого желудочка, развитии послеоперационного инфаркта миокарда, возникновении неаритмий, связанных с проаритмогенными эффектами назначаемых антиаритмических средств, появлении необходимости имплантации постоянного искусственного водителя ритма.

Продлевая время пребывания пациента в реанимации и стационаре и увеличивая стоимость лечения, манифестация послеоперационной ФП обуславливает необходимость стратификации риска пациента в отношении возникновения данного послеоперационного осложнения с целью своевременной и адекватной профилактики последнего.

Несмотря на множество исследований, касающихся идентификации факторов риска возникновения данной аритмии, роль многих из них остается противоречивой.

Рассматривая прогностическую ценность различных факторов в прогнозе риска развития послеоперационной ФП, в нашем исследовании мы

проанализировали более 20 описанных в литературе предикторов данного осложнения хирургического вмешательства, в том числе и недавно вошедшего в клиническую практику в качестве прогностического маркера N-проМНП.

Нами проведен анализ эффективности первичной профилактики послеоперационной ФП: фармакологической (амиодароном) и хирургической (РЧА УЛВ).

Структурное и электрическое ремоделирование предсердий у пациентов с предшествующими эпизодами ФП облегчают возникновение новых пароксизмов аритмии [219]. Ввиду чего выборка нашего исследования не включила больных ИБС с предшествующей ФП до хирургического лечения. Более того, проанализировав больных ИБС, мы попытались таким образом объективизировать вклад всех предикторов без традиционного акцента на широко известные факторы риска (размер ЛП, гемодинамические аспекты проявления пороков клапанов сердца).

Стоит отметить и тот факт, что несмотря на включение в исследование только дооперационных факторов, безусловно, и интра-, и послеоперационные факторы имеют не меньшую значимость в риске возникновения послеоперационной ФП. Но все же в практическом аспекте актуальной является оценка дооперационного статуса пациента, что доказывается большим количеством прогностических шкал, используемых в кардиохирургии.

В первую очередь в нашем исследовании мы оценили взаимосвязь между множеством дооперационных клинико-инструментальных характеристик пациентов и развитием послеоперационной ФП.

Корреляционный анализ выявил умеренную положительную связь между КДО ЛЖ ( $r = 0,338$ ,  $p = 0,035$ ) и развитием послеоперационной ФП. Данные однофакторного корреляционного анализа совпадают с результатами опубликованного Liu и соавт. исследования, включившим 255 пациентов с различными вмешательствами на сердце [148]. Авторы указывают на



взаимосвязь КДО ЛЖ с риском развития послеоперационных осложнений, не выделяя отдельной конечной точкой исследования послеоперационную ФП. Jianq и соавт., проанализировав 126 пациентов, акцентируют внимание на необходимость антиаритмической профилактики у пациентов с дилатированным ЛЖ [120]. Необходимо подчеркнуть, что с учетом пересчета уровня значимости с помощью поправки Бонферрони данная корреляция в нашей работе оказалась статистически незначимой ( $p = 0,770$ ).

Схожая ситуация обстоит и с длительностью электрокардиографической Р-волны. Установленная нами умеренная положительная корреляция между данным предиктором и развитием послеоперационной ФП ( $r = 0,338$ ,  $p = 0,035$ ) также продемонстрирована рядом клинических исследований. Vuxton и соавт. опираясь на свое исследование 99 пациентов связывают послеоперационные нарушения ритма с величиной длительности Р-волны (126 мсек у пациентов с послеоперационной ФП против 116 мсек без таковой,  $p < 0,001$ ) [50]. Goette и соавт. указывают на предиктивность данного ЭКГ-параметра величиной более 100 мсек, объясняя и подтверждая гистологически удлинение длительности проведения импульса по предсердиям фиброзом последних [98]. Схожие данные представлены в исследованиях Amar и соавт. [18], Wong и соавт. [262], Chang и соавт. [57], Stafford [232], Nielsen и соавт [183], Ozcan и соавт [190]. Хотя Rubin и соавт. приводят противоположные результаты [209]. С учетом ужесточения уровня значимости по причине множественных сравнений и в нашем исследовании корреляция оказалась недостоверной ( $p = 0,066$ ).

Единственным достоверным предиктором послеоперационной ФП с сильной корреляционной связью с учетом пересчета уровня значимости с использованием поправки Бонферрони оказался уровень плазменной концентрации N-проМНП ( $r = 0,780$ ,  $p = 0,0001$ ). Аналогичная тенденция прослеживается в работах других исследователей: Wazni и соавт. указывают на среднюю дооперационную концентрацию МНП в 615 пг/мл в группе с

ПОФП против 444 пг/мл в группе с синусовым ритмом ( $p = 0,005$ ) [253], Dogan и соавт. –  $538 \pm 136$  против  $293 \pm 359$  пг/мл ( $p = 0,03$ ) [77], Hou и соавт. –  $396,1 \pm 42,6$  против  $121,3 \pm 18,3$  пг/мл ( $p = 0,016$ ) [115], Iskesen и соавт. –  $329,36 \pm 82,93$  против  $230,67 \pm 59,93$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) [118].

Стоит упомянуть о том, что Nakala и соавт. ассоциировали дооперационную концентрацию пептида с возникновением послеоперационной ФП только в однофакторном анализе ( $p = 0,03$ ) [105]. TavascoI и соавт. в своей публикации ( $n = 398$ ) не поддерживают идею использования МНП в качестве предиктора послеоперационной ФП [241]. Arribas-Leal и соавт. [22], Attaran и соавт. [26] также не прослеживают взаимосвязи между ФП и дооперационным уровнем N-проМНП.

Данные многочисленных опубликованных в мировой литературе клинических исследований указывают на взаимосвязь ФП после сердечных вмешательств с множеством дооперационных факторов. Относящиеся к таковым: возраст [16, 18, 21, 57, 98, 190, 197, 222, 239, 241, 243, 266, 267], мужской пол [21, 57, 190, 197, 243, 266, 267], длительный предсердный рефрактерный период, ИМТ [239, 266], увеличение ЛП [11, 105, 241], степень митральной регургитации [16, 222], легочная гипертензия [87], застойная сердечная недостаточность [153, 222], артериальная гипертензия [16, 21, 190, 197, 222, 239], предшествующий инфаркт миокарда [243], функциональный класс стенокардии [243], гипертрофия левого желудочка, локальная асинергия миокарда ЛЖ [239], снижение ФВ ЛЖ [119, 241, 262, 266], предшествующие эпизоды ФП [262, 266], СД [197, 239], ХОБЛ [16, 266], гипотиреоз [56], гиперхолестеринемия [239, 243], курение [243] – в нашем исследовании не имели достоверной корреляции с возникновением ФП после операции.

Отсутствие статистической значимой корреляционной связи между другими факторами риска и послеоперационной ФП не отрицает существование других предикторов, подчеркивая лишь необходимость

увеличения объема выборки пациентов с целью объективизации прогностической модели.

На следующем этапе нашего исследования оценена дооперационная концентрация N-проМНП для прогноза развития послеоперационной ФП. С целью нахождения порогового значения N-проМНП проведен ROC-анализ с построением характеристической кривой и определением точки отсечения. Дооперационный уровень N-проМНП более 356 пг/мл предсказывал развитие послеоперационной ФП. При этом площадь под характеристической кривой составила 0,988, что свидетельствовало об отличном качестве прогностической модели.

Пороговые значения МНП, предсказывающие развитие осложнений хирургического вмешательства на сердце, в том числе и ФП, варьируют от исследования к исследованию.

Song и соавт. точкой отсечения считают плазменную концентрацию МНП в 450 пг/мл как прогностически информативную в отношении развития ФП после операции коронарного шунтирования [228], Turk и соавт. – 100 пг/мл [245], Gibson и соавт. [94] – 74 пг/мл, Matsuura и соавт. [167] – 348 пг/мл, Kallel и соавт. [124] – 353 пг/мл, Pinphanichakarn и соавт. [204] – 255 пг/мл.

Результаты исследования Wazni и соавт., включившее 187 пациентов, указывают на уровень МНП выше 615 мг/мл в качестве предиктора развития послеоперационной ФП [253]. Выборка включила лишь больных без указания на ФП до хирургического вмешательства по поводу клапанных пороков сердца. Впервые возникшие после операции эпизоды ФП имели место у 75 % пациентов.

Уровень МНП у пациентов с клапанными пороками выше, чем у больных ИБС. Различия обусловлены разными механизмами синтеза натрийуретического пептида. Если у пациентов с клапанными пороками повышение образования пептида происходит на фоне ремоделирования ЛП и ЛЖ, увеличения напряжения стенок миокарда камер сердца, гипертрофии ЛЖ,

то при ИБС повышенная экспрессия гена МНП в левом желудочке объясняется ишемией миокарда [74, 99, 182, 184].

Опираясь на результаты нашего исследования следует сделать вывод о том, что степень экспрессии МНП в системной циркуляции отражает степень выраженности дисфункции, в том числе скрытой, ишемизированного миокарда, что отражается на риске развития послеоперационной ФП. В рамках данной концепции использование МНП как предиктора развития ФП после хирургического вмешательства на сердце особенно актуально на ранних стадиях ИБС.

Множественный логистический регрессионный анализ явился завершающим этапом статистической обработки данных, оценивающий вклад предоперационных характеристик пациентов в развитие послеоперационной фибрилляции предсердий. Полученное уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$p = 1 / 1 + 2,71^{-Z},$$

$$\text{где } Z = 0,028 \times X - 11,849;$$

X – концентрация NT-проМНП (пг/мл).

Квинтэссенция построенной нами модели состоит в практической значимости последней: прогнозируемая вероятность развития фибрилляции предсердий более 50% является показанием для антиаритмической профилактики.

Следующим шагом нашего исследования стала оценка эффективности первичной профилактики послеоперационной ФП: фармакологической (амиодароном) у пациентов II группы и хирургической (РЧА УЛВ) у пациентов III группы исследования.

Анализ свободы от послеоперационной ФП в ближайшем послеоперационном периоде при различных способах профилактики последней указывает на ее достоверное увеличение в группе пациентов с применением РЧА УЛВ во время коронарного шунтирования (90% против 69,2 %,  $p = 0,021$ ).

Оценка контроля синусового ритма через 12 месяцев выявила отсутствие ФП у 97,5% пациентов III группе против 84,2 % во II группе ( $p = 0,004$ ), указывая на большую эффективность хирургической профилактики (РЧА УЛВ) в сравнении с фармакопрофилактикой амиодароном. В I группе, где первичная профилактика послеоперационной ФП не осуществлялась, ФП возникла у 30,8 % больных в ближайшем послеоперационном периоде, снижаясь до 17,9 % через 12 месяцев, причем у 1 (2,6%) пациента через год после хирургического вмешательства имела место персистирующая форма ФП, у остальных – пароксизмальная.

Полученные нами результаты согласуются с данными работы Wolf и соавт., которые свидетельствуют о 91,3% свободе от ФП при применении билатеральной изоляции ЛВ [261]. Исследование касалось видеоассистированной торакоскопической эпикардальной абляции УЛВ с ампутацией ушка ЛП. Использующие аналогичный протокол ведения пациентов, Li и соавт. указывают на то, что схемы абляции ЛВ недостаточно при длительно персистирующей ФП [144].

Akrinag и соавт. [14] в своей работе акцентируют внимание на большую эффективность процедуры радиочастотной изоляции ЛВ во время коронарного шунтирования у пациентов с пароксизмальной формой ФП (83,3%) в сравнении с постоянной формой аритмии (59%).

Williams и соавт. сообщают о 81% эффективности процедуры в течение 4 месяцев [256].

Опубликованный в 2006 году Barnett и соавт. мета-анализ, включивший 5885 пациентов 69 исследований, демонстрирует значимо большую свободу от ФП у пациентов после хирургической абляции (90,4 – 85,4%) по сравнению с контрольной группой (47,2 – 60,9%) [32].

Меньшая эффективность процедуры представлена в других публикациях: Krul и соавт. [136] в своем исследовании ( $n = 72$ ) сообщают свободе от ФП после РЧА УЛВ в 79% случаев в течение 1 года наблюдения.

Gillinov и соавт. [95] указывают на 91% эффективность процедуры, Wisser и соавт. [257] – 58,5%.

Низкая эффективность процедуры описана Pruitt и соавт [205]. Лишь 42% пациентов сохраняли синусовый ритм к концу периода наблюдения. Adragao и соавт. [12] указывают на 55% эффективность билатеральной радиочастотной изоляции легочных вен на момент выписки больных, и 45% свободу от ФП в течение первого года наблюдения.

Оценка особенностей течения периоперационного периода выявила достоверно большую продолжительность времени ИК в III группе ( $70,9 \pm 14,9$  мин против  $54,3 \pm 19,8$  мин и  $58,0 \pm 20,6$  мин I и II групп соответственно). Этот факт обусловлен выполнением мобилизации ЛВ, непосредственно процедуры РЧА УЛВ и контроля электрического блока проведения импульса, что осуществлялось в условиях параллельного ИК у пациентов данной группы. Следствием процедуры явилось и статистически значимое удлинение общего времени хирургического пособия у пациентов той же группы, составив  $207,6 \pm 25,9$  мин против  $176,2 \pm 36,1$  мин и  $180,0 \pm 40,9$  мин I и II групп соответственно ( $p = 0,0001$ ). Связанных с увеличением времени перфузии и операции осложнений у пациентов III группы не отмечено.

Мы также наблюдали снижение длительности госпитального этапа лечения при проведении мер профилактики послеоперационной ФП: с  $10,1 \pm 1,6$  суток до  $9,1 \pm 2,0$  суток при фармакопрофилактике амиодароном ( $p = 0,020$ ) и до  $8,1 \pm 1,2$  суток при РЧА устьев легочных вен ( $p = 0,000$ ). Межгрупповые различия в сроке пребывания в стационаре у пациентов разными способами профилактики также достоверны ( $p = 0,010$ ).

Резюмируя результаты сравнительного анализа методов первичной профилактики послеоперационной ФП, следует сделать вывод о высокой эффективности РЧА УЛВ во время операции коронарного шунтирования у пациентов без анамнеза ФП, что достоверно снижает срок госпитального этапа

лечения больных, и обеспечивает высокий уровень свободы от ФП в отдаленном послеоперационном периоде.

С 2010 года появились публикации посвященные ассоциации ФП с жировой эпикардиальной тканью, адипоциты которой не только самостоятельно продуцируют провоспалительные цитокины в дополнение к системному воспалительному ответу, но и локально взаимодействуют с подлежащей тканью миокарда, вызывая электрические и структурные нарушения последней [15, 146].

В 2015 году группой авторов во главе с Pokushalov [201] провели исследование эффективности и безопасности инъекции ботулотоксина в эпикардиальную жировую подушку с целью профилактики предсердных тахиаритмий у пациентов ИБС с пароксизмальной формой ФП. В течение 30 дней после коронарного шунтирования и инъекции ботулотоксина послеоперационная ФП отмечена у 7% исследуемых против 30% контрольной группы. На протяжении года наблюдения синусовый ритм сохранялся у 100% больных, против 27% контрольной группы.

Возможно, применение в нашем исследовании данной процедуры в качестве метода первичной профилактики, приблизило эффективность профилактики к идеалу.

## ВЫВОДЫ

1. Высокоинформативным предиктором послеоперационной ФП у больных ИБС без анамнеза ФП является плазменная концентрация N-проМНП. Уровень N-проМНП выше 356 пг/мл прогнозирует развитие послеоперационной ФП.

2. Прогностическая модель, основанная на дооперационном уровне N-проМНП, позволяет рассчитать вероятность развития послеоперационной ФП и определить показания к первичной хирургической профилактике у больных ИБС без анамнеза ФП во время АКШ.

3. Выполнение процедуры эпикардальной РЧА УЛВ – безопасный метод первичной профилактики послеоперационной ФП, не увеличивающий частоту послеоперационных осложнений у больных ИБС без анамнеза ФП.

4. Применение РЧА УЛВ в качестве метода первичной профилактики послеоперационной ФП во время АКШ у больных ИБС без анамнеза ФП снижает частоту ФП в ближайшем послеоперационном периоде до 10 % по сравнению с 23,7 % при фармакопрофилактике амиодароном ( $p < 0,05$ ), сокращая сроки пребывания в стационаре ( $8,1 \pm 1,2$  дней против  $9,1 \pm 2,0$  дней,  $p < 0,05$ ).

5. В отдаленном периоде (через  $12,1 \pm 1,4$  месяцев) симультанная первичная профилактическая хирургическая абляция во время АКШ у больных ИБС без анамнеза ФП позволяет добиться свободы от ФП у 97,5 % против 84,2 % ( $p < 0,05$ ) пациентов, профилактически получавших амиодарон.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ИБС без ФП до хирургического вмешательства с целью стратификации риска развития ФП целесообразно в комплекс предоперационного исследования включить определение уровня N-проМНП.
2. Дооперационный уровень N-проМНП более 356 пг/мл у больных ИБС без анамнеза ФП следует рассматривать как предиктор развития послеоперационной ФП.
3. Показания для первичной профилактической эпикардальной РЧА УЛВ у больных ИБС без анамнеза ФП целесообразно устанавливать расчетом вероятности развития послеоперационной ФП с помощью разработанной прогностической модели:  $p = 1 / (1 + 2,71^{-Z})$ , где  $Z = 0,028 \times X - 11,849$ ; X – концентрация N-проМНП (пг/мл).
4. Эпикардальная радиочастотная изоляция УЛВ является наиболее эффективным методом первичной профилактики послеоперационной ФП у больных ИБС без анамнеза ФП.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Меликулов А.Х. и др. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы // *Анналы Аритмологии*. — 2009. — № 2. — С. 5–11.
2. Бокерия Л.А., Востриков В.А., Давтян К.В. и др. Руководство по нарушениям ритма сердца под редакцией Чазова Е.И., Голицына С.П. — М., 2010. — 416 с.
3. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А. Механизмы нарушений ритма сердца // *Анналы Аритмологии*. — 2010. — № 3. — С. 69–79.
4. Бокерия Л.А., Голухова Е.З. Трудные вопросы аритмологии // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН "Сердечно-сосудистые заболевания. Современные проблемы диагностики и лечения аритмий"*. — 2001. — Т. 2. — № 2. — С. 6–23.
5. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий // *Анналы Аритмологии*. — 2005. — № 2. — С. 49–67.
6. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Ольшанский М.С. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: история вопроса и перспективы // *Prog. Biomed.* — 1997. — № 2. — С. 74–83.
7. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Ольшанский М.С. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: опыт и перспективы развития // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 1998. — № 1. — С. 7–14.
8. Ревшвили А.Ш. Электрофизиологическая диагностика и хирургическое лечение наджелудочковых тахикардий. Дисс. ... д-ра мед.наук. — М., 1990.
9. Ревшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Давтян К.В. и др. Результаты радиочастотной абляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН "Сердечно-сосудистые заболевания"*. — 2001. — Т. 2. — № 6. — С. 68.
10. Abdelhadi R.H., Gurm H.S., Van Wagoner D.R., Chung M.K. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — № 9. — P. 1176–1178.
11. Açı T., Cölkese Y., Türköz R., et al. Value of preoperative echocardiography in the prediction of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary

artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 100. — № 9. — P. 1383–1386.

12. Adragão P., Queirós e Melo J., Aguiar C., et al. Evaluation of bilateral pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation: value of postoperative electrophysiological study // *Rev. Port. Cardiol. Órgão Of. Soc. Port. Cardiol. Port. J. Cardiol. Off. J. Port. Soc. Cardiol.* — 2002. — Vol. 21. — № 11. — P. 1281–1293.

13. Ahlsson A., Fengsrud E., Bodin L., Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2010. — Vol. 37. — № 6. — P. 1353–1359.

14. Akpınar B., Sanisoglu I., Guden M., et al. Combined off-pump coronary artery bypass grafting surgery and ablative therapy for atrial fibrillation: early and mid-term results // *Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 81. — № 4. — P. 1332–1337.

15. Al Chekatie M.O., Welles C.C., Metoyer R., et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56. — № 10. — P. 784–788.

16. Almassi G.H., Schowalter T., Nicolosi A.C., et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? // *Ann. Surg.* — 1997. — Vol. 226. — № 4. — P. 501–511–513.

17. Amar D., Zhang H., Miodownik S., Kadish A.H. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42. — № 7. — P. 1262–1268.

18. Amar D., Shi W., Hogue C.W., et al. Clinical prediction rule for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44. — № 6. — P. 1248–1253.

19. Anne M., Juha K., Timo M., et al. Neurohormonal activation in ischemic stroke: effects of acute phase disturbances on long-term mortality // *Curr. Neurovasc. Res.* — 2007. — Vol. 4. — № 3. — P. 170–175.

20. Anselmi A., Possati G., Gaudino M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? // *Ann. Thorac. Surg.* — 2009. — Vol. 88. — № 1. — P. 326–333.

21. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H., et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94. — № 3. — P. 390–397.
22. Arribas-Leal J.M., Pascual-Figal D.A., Tornel-Osorio P.L., et al. [Epidemiology and new predictors of atrial fibrillation after coronary surgery] // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2007. — Vol. 60. — № 8. — P. 841–847.
23. Ascione R., Caputo M., Calori G., et al. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: A prospective, randomized study // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — № 13. — P. 1530–1535.
24. Aspromonte N., Valle R., Peacock W.F., et al. Inpatient monitoring and prognostic importance of B-type natriuretic peptide // *Congest. Heart Fail. Greenwich Conn.* — 2008. — Vol. 14. — № 4 Suppl 1. — P. 30–34.
25. Asselbergs F.W., van den Berg M.P., Bakker S.J., et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort // *Neth. Heart J. Mon. J. Neth. Soc. Cardiol. Neth. Heart Found.* — 2008. — Vol. 16. — № 3. — P. 73–78.
26. Attaran S., Sherwood R., Desai J., et al. Brain natriuretic peptide a predictive marker in cardiac surgery // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2009. — Vol. 9. — № 4. — P. 662–666.
27. Auer J., Weber T., Berent R., et al. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery // *J. Card. Surg.* — 2005. — Vol. 20. — № 5. — P. 425–431.
28. Auer J., Weber T., Berent R., et al. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 147. — № 4. — P. 636–643.
29. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — № 24. — P. 3006–3010.
30. de Bakker J.M.T., Ho S.Y., Hocini M. Basic and clinical electrophysiology of pulmonary vein ectopy // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 54. — № 2. — P. 287–294.
31. Banach M., Rysz J., Drozd J.A., et al. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report // *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* — 2006. — Vol. 70. — № 4. — P. 438–441.

32. Barnett S.D., Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 131. — № 5. — P. 1029–1035.
33. Bayram E., Kocatürk H., Yücel O., et al. The role of adrenomedullin and brain natriuretic peptide levels in acute rheumatic fever in adults // *Anadolu Kardiyol. Derg. AKD Anatol. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 8. — № 3. — P. 188–191.
34. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // *JAMA.* — 1994. — Vol. 271. — № 11. — P. 840–844.
35. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — № 10. — P. 946–952.
36. Benussi S., Nascimbene S., Agricola E., et al. Surgical ablation of atrial fibrillation using the epicardial radiofrequency approach: mid-term results and risk analysis // *Ann. Thorac. Surg.* — 2002. — Vol. 74. — № 4. — P. 1050–1056; discussion 1057.
37. Berendes E., Walter M., Cullen P., et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Lancet Lond. Engl.* — 1997. — Vol. 349. — № 9047. — P. 245–249.
38. Bertaglia E., Tondo C., De Simone A., et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience // *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* — 2010. — Vol. 12. — № 2. — P. 181–187.
39. Bettencourt P., Azevedo A., Pimenta J., et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — № 15. — P. 2168–2174.
40. Blom N.A., Gittenberger-de Groot A.C., DeRuiter M.C., et al. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — № 6. — P. 800–806.
41. de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Reprinted from *Life Sci.* 28:89-94, 1981 // *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* — 2001. — Vol. 12. — № 2. — P. 403-409-408, 408–409.

42. Boyd W.D., Desai N.D., Del Rizzo D.F., et al. Off-pump surgery decreases postoperative complications and resource utilization in the elderly // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 68. — № 4. — P. 1490–1493.
43. van Brakel T.J., Bolotin G., Nifong L.W., et al. Robot-assisted epicardial ablation of the pulmonary veins: is a completed isolation necessary? // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — № 13. — P. 1321–1326.
44. Brembilla-Perrot B., Burger G., Beurrier D., et al. Influence of age on atrial fibrillation inducibility // *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE.* — 2004. — Vol. 27. — № 3. — P. 287–292.
45. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P., et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — № 10. — P. 3542–3548.
46. Brunton T.L., Fayrer J. Note on independent pulsation of the pulmonary veins and vena cava // *Proc. R. Soc. Lond.* — 1876. — Vol. 25. — № 171–178. — P. 174–176.
47. Buch P., Friberg J., Scharling H., et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21. — № 6. — P. 1012–1016.
48. Buob A., Jung J., Siaplaouras S., et al. Discordant regulation of CRP and NT-proBNP plasma levels after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE.* — 2006. — Vol. 29. — № 6. — P. 559–563.
49. Butler J., Chong J.L., Rocker G.M., et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a comparison of cardioplegia versus intermittent aortic cross-clamping // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 1993. — Vol. 7. — № 1. — P. 23–25.
50. Buxton A.E., Josephson M.E. The role of P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias // *Chest.* — 1981. — Vol. 80. — № 1. — P. 68–73.
51. Byrd G.D., Prasad S.M., Ripplinger C.M., et al. Importance of geometry and refractory period in sustaining atrial fibrillation: testing the critical mass hypothesis // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — № 9 Suppl. — P. I7-13.
52. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature

- reviews and meta-analyses // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* — 2009. — Vol. 2. — № 4. — P. 349–361.
53. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R., et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design // *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* — 2012. — Vol. 14. — № 4. — P. 528–606.
54. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris // *Circulation.* — 1976. — Vol. 54. — № 3. — P. 522–523.
55. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias // *Physiol. Rev.* — 1999. — Vol. 79. — № 3. — P. 917–1017.
56. Cerillo A.G., Bevilacqua S., Storti S., et al. Free triiodothyronine: a novel predictor of postoperative atrial fibrillation // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2003. — Vol. 24. — № 4. — P. 487–492.
57. Chang C.M., Lee S.H., Lu M.J., et al. The role of P wave in prediction of atrial fibrillation after coronary artery surgery // *Int. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 68. — № 3. — P. 303–308.
58. Charpentier J., Luyt C.-E., Fulla Y., et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32. — № 3. — P. 660–665.
59. Chatterjee S., Sardar P., Lichstein E., et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis // *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE.* — 2013. — Vol. 36. — № 1. — P. 122–133.
60. Chen M.-C., Chang J.-P., Liu W.-H., et al. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 102. — № 7. — P. 861–865.
61. Chen M.-C., Chang J.-P., Chang H.-W. Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery // *Chest.* — 2004. — Vol. 125. — № 6. — P. 2129–2134.
62. Chen S.A., Hsieh M.H., Tai C.T., et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics,

- pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — № 18. — P. 1879–1886.
63. Christians K.K., Wu B., Quebbeman E.J., Brasel K.J. Postoperative atrial fibrillation in noncardiothoracic surgical patients // *Am. J. Surg.* — 2001. — Vol. 182. — № 6. — P. 713–715.
64. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — № 24. — P. 2886–2891.
65. Clermont G., Vergely C., Jazayeri S., et al. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass // *Anesthesiology*. — 2002. — Vol. 96. — № 1. — P. 80–87.
66. Cox J.L., Schuessler R.B., D'Agostino H.J., et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1991. — Vol. 101. — № 4. — P. 569–583.
67. Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias // *Ann. Thorac. Surg.* — 1993. — Vol. 56. — № 3. — P. 539–549.
68. Curtis J.J., Parker B.M., McKenney C.A., et al. Incidence and predictors of supraventricular dysrhythmias after pulmonary resection // *Ann. Thorac. Surg.* — 1998. — Vol. 66. — № 5. — P. 1766–1771.
69. Czerny M., Baumer H., Kilo J., et al. Complete revascularization in coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 71. — № 1. — P. 165–169.
70. Damiano Jr R.J., Gaynor S.L. Atrial fibrillation ablation during mitral valve surgery using the Atricure™ device // *Oper. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2004. — Vol. 9. — № 1. — P. 24–33.
71. Danicek V., Theodorovich N., Bar-Chaim S., et al. Sinus rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of N-terminal pro-BNP measurements // *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*. — 2008. — Vol. 31. — № 8. — P. 955–960.
72. De Vecchi E., Pala M.G., Di Credico G., et al. Relation between left ventricular function and oxidative stress in patients undergoing bypass surgery // *Heart Br. Card. Soc.* — 1998. — Vol. 79. — № 3. — P. 242–247.
73. Deneke T., Khargi K., Grewe P.H., et al. Left atrial versus bi-atrial Maze operation using intraoperatively cooled-tip radiofrequency ablation in patients



undergoing open-heart surgery: safety and efficacy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — № 10. — P. 1644–1650.

74. Detaint D., Messika-Zeitoun D., Avierinos J.-F., et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — № 18. — P. 2391–2397.

75. van Dijk D., Nierich A.P., Jansen E.W., et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — № 15. — P. 1761–1766.

76. Dimmer C., Tavernier R., Gjorgov N., et al. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82. — № 1. — P. 22–25.

77. Dogan S.M., Buyukates M., Kandemir O., et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery // *Coron. Artery Dis.* — 2007. — Vol. 18. — № 5. — P. 327–331.

78. Ducceschi V., D'Andrea A., Liccardo B., et al. Perioperative clinical predictors of atrial fibrillation occurrence following coronary artery surgery // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 16. — № 4. — P. 435–439.

79. Enc Y., Ketenci B., Ozsoy D., et al. Atrial fibrillation after surgical revascularization: is there any difference between on-pump and off-pump? // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2004. — Vol. 26. — № 6. — P. 1129–1133.

80. Enea I., Ceparano G., Mazzarella G., et al. [Biohumoral markers and right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: the answer to thrombolytic therapy] // *Ital. Heart J. Suppl. Off. J. Ital. Fed. Cardiol.* — 2004. — Vol. 5. — № 1. — P. 29–35.

81. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm A.J., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* — 2010. — Vol. 12. — № 10. — P. 1360–1420.

82. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A., et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications // *Arch. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 155. — № 5. — P. 469–473.

83. Ferrari R., Alfieri O., Curello S., et al. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart // *Circulation*. — 1990. — Vol. 81. — № 1. — P. 201–211.
84. Flynn T.G., de Bold M.L., de Bold A.J. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1983. — Vol. 117. — № 3. — P. 859–865.
85. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F., et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — № 4. — P. 1180–1184.
86. Fuller J.A., Adams G.G., Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1989. — Vol. 97. — № 6. — P. 821–825.
87. Funk M., Richards S.B., Desjardins J., et al. Incidence, timing, symptoms, and risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery // *Am. J. Crit. Care Off. Publ. Am. Assoc. Crit.-Care Nurses*. — 2003. — Vol. 12. — № 5. — P. 424-433-435.
88. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 57. — № 11. — P. e101-198.
89. Garrey W.E. The nature of fibrillatory contractions of the heart: its relation to tissue mass and form — 1914. — Vol. 33. — P. 397–414.
90. Gasparovic H., Burcar I., Kopjar T., et al. NT-pro-BNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2010. — Vol. 37. — № 1. — P. 100–105.
91. Gaudino M., Andreotti F., Zamparelli R., et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108 Suppl 1. — P. II195-199.
92. Gaynor S.L., Schuessler R.B., Bailey M.S., et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2005. — Vol. 129. — № 1. — P. 104–111.

93. Gerber I.L., Stewart R.A.H., Legget M.E., et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — № 14. — P. 1884–1890.
94. Gibson P.H., Croal B.L., Cuthbertson B.H., et al. Use of preoperative natriuretic peptides and echocardiographic parameters in predicting new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a prospective comparative study // *Am. Heart J.* — 2009. — Vol. 158. — № 2. — P. 244–251.
95. Gillinov A.M., Bakaeen F., McCarthy P.M., et al. Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation? // *Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 81. — № 1. — P. 19-26-28.
96. Gniraudon G.M., Campbell C.S., Jones D.L. Combined sinoatrial node atrio-ventricular isolation: a surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation // *Circulation*. — 1985. — Vol. 72. — № suppl 3. — P. 220.
97. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — № 18. — P. 2370–2375.
98. Goette A., Juenemann G., Peters B., et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 54. — № 2. — P. 390–396.
99. Goetze J.P., Christoffersen C., Perko M., et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia // *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* — 2003. — Vol. 17. — № 9. — P. 1105–1107.
100. Goldstein R.N., Ryu K., Khrestian C., et al. Prednisone prevents inducible atrial flutter in the canine sterile pericarditis model // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2008. — Vol. 19. — № 1. — P. 74–81.
101. Guden M., Akpınar B., Caynak B., et al. Left versus bi-atrial intraoperative saline-irrigated radiofrequency modified maze procedure for atrial fibrillation // *Card. Electrophysiol. Rev.* — 2003. — Vol. 7. — № 3. — P. 252–258.
102. Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — № 10. — P. 659–666.
103. Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2000. — Vol. 11. — № 1. — P. 2–10.

104. Hak Ł., Myśliwska J., Wieckiewicz J., et al. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG) // *J. Interferon Cytokine Res. Off. J. Int. Soc. Interferon Cytokine Res.* — 2009. — Vol. 29. — № 6. — P. 327–332.
105. Hakala T., Hedman A., Turpeinen A., et al. Prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting by measuring atrial peptide levels and preoperative atrial dimensions // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2002. — Vol. 22. — № 6. — P. 939–943.
106. Harrison A., Morrison L.K., Krishnaswamy P., et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea // *Ann. Emerg. Med.* — 2002. — Vol. 39. — № 2. — P. 131–138.
107. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146. — № 12. — P. 857–867.
108. Hayashida N., Shojima T., Yokokura Y., et al. P-wave signal-averaged electrocardiogram for predicting atrial arrhythmia after cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 79. — № 3. — P. 859–864.
109. Heeringa J., van der Kuip D.A.M., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — № 8. — P. 949–953.
110. Henriksen J.H., Gøtze J.P., Fuglsang S., et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — № 10. — P. 1511–1517.
111. Henry J.P., Gauer O.H., Reeves J.L. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow // *Circ. Res.* — 1956. — Vol. 4. — № 1. — P. 85–90.
112. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., et al. 2011 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 // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2012. — Vol. 143. — № 1. — P. 4–34.
113. Hoeldtke R.D., Cilmi K.M. Effects of aging on catecholamine metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 60. — № 3. — P. 479–484.

114. Hogue C.W., Domitrovich P.P., Stein P.K., et al. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — № 5. — P. 429–434.
115. Hou J.-L., Gao K., Li M., et al. Increased N-terminal pro-brain natriuretic peptide level predicts atrial fibrillation after surgery for esophageal carcinoma // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — № 16. — P. 2582–2585.
116. Hunt P.J., Yandle T.G., Nicholls M.G., et al. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 214. — № 3. — P. 1175–1183.
117. Iltumur K., Karabulut A., Yokus B., et al. N-terminal proBNP plasma levels correlate with severity of mitral stenosis // *J. Heart Valve Dis.* — 2005. — Vol. 14. — № 6. — P. 735–741.
118. Iskesen I., Eserdag M., Kurdal A.T., et al. Preoperative NT-proBNP levels: a reliable parameter to estimate postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass patients // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2011. — Vol. 59. — № 4. — P. 213–216.
119. Javidi D., Saffarian N. Prognostic value of left ventricular myocardial performance index in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Arch. Iran. Med.* — 2008. — Vol. 11. — № 5. — P. 497–501.
120. Jiang S., Li B., Gao C., et al. [Clinical analyses of cardiovascular operations in patients with severe dilated left ventricle] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2010. — Vol. 90. — № 42. — P. 2999–3002.
121. Jørgensen H.S., Nakayama H., Reith J., et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study // *Stroke J. Cereb. Circ.* — 1996. — Vol. 27. — № 10. — P. 1765–1769.
122. Kahn R.L., Hargett M.J., Urquhart B., et al. Supraventricular tachyarrhythmias during total joint arthroplasty. Incidence and risk // *Clin. Orthop.* — 1993. — № 296. — P. 265–269.
123. Kahveci G., Bayrak F., Mutlu B., et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99. — № 10. — P. 1429–1433.
124. Kallel S., Jarrya A., Triki Z., et al. The use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after cardiac surgery // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. — 2013. — Vol. 54. — № 3. — P. 403–411.

125. Kangavari S., Oh Y.-S., Zhou S., et al. Radiofrequency catheter ablation and nerve growth factor concentration in humans // Heart Rhythm Off. J. Heart Rhythm Soc. — 2006. — Vol. 3. — № 10. — P. 1150–1155.
126. Kannel W.B. Current status of the epidemiology of brain infarction associated with occlusive arterial disease // Stroke J. Cereb. Circ. — 1971. — Vol. 2. — № 4. — P. 295–318.
127. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82. — № 8A. — P. 2N–9N.
128. Katritsis D., Wood M.A., Giazitzoglou E., et al. Long-term follow-up after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation // Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol. — 2008. — Vol. 10. — № 4. — P. 419–424.
129. Katritsis D.G., Camm A.J. Catheter ablation of atrial fibrillation: do we know what we are doing? // Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol. — 2007. — Vol. 9. — № 11. — P. 1002–1005.
130. Kim M.H., Johnston S.S., Chu B.-C., et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. — 2011. — Vol. 4. — № 3. — P. 313–320.
131. Kim Y.M., Kattach H., Ratnatunga C., et al. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 51. — № 1. — P. 68–74.
132. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig // Exp. Med. Surg. — 1956. — Vol. 14. — № 2–3. — P. 99–112.
133. Klein M., Evans S.J., Blumberg S., et al. Use of P-wave-triggered, P-wave signal-averaged electrocardiogram to predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery // Am. Heart J. — 1995. — Vol. 129. — № 5. — P. 895–901.
134. Kojodjojo P., Kanagaratnam P., Markides V., et al. Age-related changes in human left and right atrial conduction // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2006. — Vol. 17. — № 2. — P. 120–127.
135. Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B., et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study // Am. J. Med. — 1995. — Vol. 98. — № 5. — P. 476–484.

136. Krul S.P.J., Pison L., La Meir M., et al. Epicardial and endocardial electrophysiological guided thoracoscopic surgery for atrial fibrillation: a multidisciplinary approach of atrial fibrillation ablation in challenging patients // *Int. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 173. — № 2. — P. 229–235.
137. Kumagai K., Nakashima H., Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 62. — № 1. — P. 105–111.
138. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longás-Tejero M.A., et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166. — № 7. — P. 719–728.
139. L'Allier P.L., Ducharme A., Keller P.-F., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44. — № 1. — P. 159–164.
140. Lamm G., Auer J., Weber T., et al. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2006. — Vol. 20. — № 1. — P. 51–56.
141. Légaré J.-F., Buth K.J., King S., et al. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — № 7. — P. 887–892.
142. Leitch J.W., Thomson D., Baird D.K., Harris P.J. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1990. — Vol. 100. — № 3. — P. 338–342.
143. Leya F.S., Arab D., Joyal D., et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — № 11. — P. 1900–1902.
144. Li H., Li Y., Sun L., et al. Minimally invasive surgical pulmonary vein isolation alone for persistent atrial fibrillation: preliminary results of epicardial atrial electrogram analysis // *Ann. Thorac. Surg.* — 2008. — Vol. 86. — № 4. — P. 1219–1225.
145. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study // *Stroke J. Cereb. Circ.* — 1996. — Vol. 27. — № 10. — P. 1760–1764.

146. Lin Y.-K., Chen Y.-J., Chen S.-A. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: implications for the genesis of atrial fibrillation // *Med. Hypotheses*. — 2010. — Vol. 74. — № 6. — P. 1026–1029.
147. Litton E., Ho K.M. The use of pre-operative brain natriuretic peptides as a predictor of adverse outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2012. — Vol. 41. — № 3. — P. 525–534.
148. Liu H., Wang C., Liu L., et al. Perioperative application of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients undergoing cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2013. — Vol. 8. — P. 1.
149. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — № 9. — P. 1042–1046.
150. Lopez C.M., House-Fancher M.A. Management of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Cardiovasc. Nurs.* — 2005. — Vol. 20. — № 2. — P. 133–140.
151. Lowe J.E., Hendry P.J., Hendrickson S.C., Wells R. Intraoperative identification of cardiac patients at risk to develop postoperative atrial fibrillation // *Ann. Surg.* — 1991. — Vol. 213. — № 5. — P. 388-391-392.
152. Luchner A., Stevens T.L., Borgeson D.D., et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — № 5 Pt 2. — P. H1684-1689.
153. Mabuchi N., Tsutamoto T., Maeda K., Kinoshita M. Plasma cardiac natriuretic peptides as biochemical markers of recurrence of atrial fibrillation in patients with mild congestive heart failure // *Jpn. Circ. J.* — 2000. — Vol. 64. — № 10. — P. 765–771.
154. Maesen B., Nijs J., Maessen J., et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms // *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* — 2012. — Vol. 14. — № 2. — P. 159–174.
155. Maessen J.G., Nijs J.F.M.A., Smeets J.L.R.M., et al. Beating-heart surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation // *Ann. Thorac. Surg.* — 2002. — Vol. 74. — № 4. — P. S1307-1311.



156. Magnani J.W., Rienstra M., Lin H., et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics // *Circulation*. — 2011. — Vol. 124. — № 18. — P. 1982–1993.
157. Mahoney E.M., Thompson T.D., Veledar E., et al. Cost-effectiveness of targeting patients undergoing cardiac surgery for therapy with intravenous amiodarone to prevent atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40. — № 4. — P. 737–745.
158. Mainigi S.K., Sauer W.H., Cooper J.M., et al. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2007. — Vol. 18. — № 1. — P. 69–74.
159. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M., et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — № 3. — P. 161–167.
160. Manasse E., Gaita F., Ghiselli S., et al. Cryoablation of the left posterior atrial wall: 95 patients and 3 years of mean follow-up // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2003. — Vol. 24. — № 5. — P. 731–740.
161. Mantovan R., Raviele A., Buja G., et al. Left atrial radiofrequency ablation during cardiac surgery in patients with atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 14. — № 12. — P. 1289–1295.
162. Mariscalco G., Engström K.G., Ferrarese S., et al. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 131. — № 6. — P. 1364–1372.
163. Mariscalco G., Engström K.G. Postoperative atrial fibrillation is associated with late mortality after coronary surgery, but not after valvular surgery // *Ann. Thorac. Surg.* — 2009. — Vol. 88. — № 6. — P. 1871–1876.
164. Marui A., Nishina T., Tambara K., et al. A novel atrial volume reduction technique to enhance the Cox maze procedure: initial results // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 132. — № 5. — P. 1047–1053.
165. Masson S., Latini R., Anand I.S., et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data // *Clin. Chem.* — 2006. — Vol. 52. — № 8. — P. 1528–1538.
166. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C., et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291. — № 14. — P. 1720–1729.

167. Matsuura K., Mogi K., Sakurai M., et al. Preoperative high N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level can predict the incidence of postoperative atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass grafting // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. Off. J. Assoc. Thorac. Cardiovasc. Surg. Asia.* — 2013. — Vol. 19. — № 5. — P. 375–381.
168. McCord J.M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 312. — № 3. — P. 159–163.
169. McCullough P.A., Hollander J.E., Nowak R.M., et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department // *Acad. Emerg. Med. Off. J. Soc. Acad. Emerg. Med.* — 2003. — Vol. 10. — № 3. — P. 198–204.
170. Mehall J.R., Kohut R.M., Schneeberger E.W., et al. Intraoperative epicardial electrophysiologic mapping and isolation of autonomic ganglionic plexi // *Ann. Thorac. Surg.* — 2007. — Vol. 83. — № 2. — P. 538–541.
171. Melduni R.M., Schaff H.V., Bailey K.R., et al. Implications of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery on long-term prognosis: a community-based study // *Am. Heart J.* — 2015. — Vol. 170. — № 4. — P. 659–668.
172. Melo J., Adragão P., Neves J., et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intraoperative device // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 18. — № 2. — P. 182–186.
173. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — № 2. — P. 119–125.
174. Miyasaka Y., Barnes M.E., Petersen R.C., et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — № 16. — P. 1962–1967.
175. Moe G.W., Howlett J., Januzzi J.L., et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — № 24. — P. 3103–3110.
176. Mohr F.W., Fabricius A.M., Falk V., et al. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm

- results // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2002. — Vol. 123. — № 5. — P. 919–927.
177. Möllmann H. [и др.]. NT-ProBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society.* 2008. № 6 (72). С. 921–925.
178. Murphy G.J., Ascione R., Caputo M., Angelini G.D. Operative factors that contribute to post-operative atrial fibrillation: insights from a prospective randomized trial // *Card. Electrophysiol. Rev.* — 2003. — Vol. 7. — № 2. — P. 136–139.
179. Nademanee K., McKenzie J., Kosar E., et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43. — № 11. — P. 2044–2053.
180. Nagaya N., Goto Y., Nishikimi T., et al. Sustained elevation of plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodelling after acute myocardial infarction // *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979. — 1999. — Vol. 96. — № 2. — P. 129–136.
181. Nakai T., Chandy J., Nakai K., et al. Histologic assessment of right atrial appendage myocardium in patients with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery // *Cardiology.* — 2007. — Vol. 108. — № 2. — P. 90–96.
182. Neverdal N.O., Knudsen C.W., Husebye T., et al. The effect of aortic valve replacement on plasma B-type natriuretic peptide in patients with severe aortic stenosis--one year follow-up // *Eur. J. Heart Fail.* — 2006. — Vol. 8. — № 3. — P. 257–262.
183. Nielsen J.B., Kühl J.T., Pietersen A., et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study // *Heart Rhythm Off. J. Heart Rhythm Soc.* — 2015. — Vol. 12. — № 9. — P. 1887–1895.
184. Nishikimi T., Matsuoka H. Are plasma levels of atrial natriuretic peptide, N-terminal ProANP, and brain natriuretic peptide affected by the presence of coronary artery disease? // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — № 25. — P. e331; author reply e331.
185. Nitta T. Invited commentary // *Ann. Thorac. Surg.* — 2008. — Vol. 85. — № 1. — P. 303–304.
186. Ogawa Y., Itoh H., Tamura N., et al. Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of

transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 93. — № 5. — P. 1911–1921.

187. Oral H., Knight B.P., Tada H., et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — № 9. — P. 1077–1081.

188. Oral H., Chugh A., Good E., et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — № 20. — P. 2606–2612.

189. Ott A., Breteler M.M., de Bruyne M.C., et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study // *Stroke J. Cereb. Circ.* — 1997. — Vol. 28. — № 2. — P. 316–321.

190. Ozcan S. Relationship between atrial fibrillation and coronary bypass surgery // *Pak. J. Med. Sci.* — 2014. — Vol. 30. — № 3. — P. 630–633.

191. Palazzuoli A., Rizzello V., Calabrò A., et al. Osteoprotegerin and B-type natriuretic peptide in non-ST elevation acute coronary syndromes: relation to coronary artery narrowing and plaques number // *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* — 2008. — Vol. 391. — № 1–2. — P. 74–79.

192. Palladini G., Campana C., Klersy C., et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — № 19. — P. 2440–2445.

193. Panesar S.S., Athanasiou T., Nair S., et al. Early outcomes in the elderly: a meta-analysis of 4921 patients undergoing coronary artery bypass grafting--comparison between off-pump and on-pump techniques // *Heart Br. Card. Soc.* — 2006. — Vol. 92. — № 12. — P. 1808–1816.

194. Pappone C., Santinelli V., Manguso F., et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — № 3. — P. 327–334.

195. Pasic M., Bergs P., Müller P., et al. Intraoperative radiofrequency maze ablation for atrial fibrillation: the Berlin modification // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 72. — № 5. — P. 1484–1490–1491.

196. Patterson E., Po S.S., Scherlag B.J., Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation // *Heart Rhythm Off. J. Heart Rhythm Soc.* — 2005. — Vol. 2. — № 6. — P. 624–631.

197. Patton K.K., Ellinor P.T., Heckbert S.R., et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the

- Cardiovascular Health Study // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — № 18. — P. 1768–1774.
198. Pemberton C.J., Johnson M.L., Yandle T.G., Espiner E.A. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — № 3. — P. 355–359.
199. Perez-Lugones A., McMahon J.T., Ratliff N.B., et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 14. — № 8. — P. 803–809.
200. Pfister R., Diedrichs H., Larbig R., et al. NT-pro-BNP for differential diagnosis in patients with syncope // *Int. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 133. — № 1. — P. 51–54.
201. Pokushalov E., Kozlov B., Romanov A., et al. Long-Term Suppression of Atrial Fibrillation by Botulinum Toxin Injection Into Epicardial Fat Pads in Patients Undergoing Cardiac Surgery: One-Year Follow-Up of a Randomized Pilot Study // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* — 2015. — Vol. 8. — № 6. — P. 1334–1341.
202. Potpara T., Grujić M. [Hundred years of atrial fibrillation: current knowledge and perspectives] // *Srp. Arh. Celok. Lek.* — 2010. — Vol. 138. — № 1–2. — P. 98–104.
203. Prasad S.M., Maniar H.S., Camillo C.J., et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 126. — № 6. — P. 1822–1828.
204. Press O.U. Wednesday, 5 September 2007 // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — № suppl 1. — P. 725–888.
205. Pruitt J.C., Lazzara R.R., Ebra G. Minimally invasive surgical ablation of atrial fibrillation: the thoracoscopic box lesion approach // *J. Interv. Card. Electrophysiol. Int. J. Arrhythm. Pacing.* — 2007. — Vol. 20. — № 3. — P. 83–87.
206. Ringborg A., Nieuwlaat R., Lindgren P., et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation // *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* — 2008. — Vol. 10. — № 4. — P. 403–411.

207. Roberts-Thomson K.C., Stevenson I.H., Kistler P.M., et al. Anatomically determined functional conduction delay in the posterior left atrium relationship to structural heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — № 8. — P. 856–862.
208. Roberts-Thomson K.C., Stevenson I., Kistler P.M., et al. The role of chronic atrial stretch and atrial fibrillation on posterior left atrial wall conduction // *Heart Rhythm Off. J. Heart Rhythm Soc.* — 2009. — Vol. 6. — № 8. — P. 1109–1117.
209. Rubin D.A., Nieminski K.E., Reed G.E., Herman M.V. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1987. — Vol. 94. — № 3. — P. 331–335.
210. Ruchat P., Schlaepfer J., Delabays A., et al. Left atrial radiofrequency compartmentalization for chronic atrial fibrillation during heart surgery // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2002. — Vol. 50. — № 3. — P. 155–159.
211. Ryu K., Li L., Khrestian C.M., et al. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2007. — Vol. 293. — № 2. — P. H1231-1241.
212. Samy K., Anouar J., Mnif E., et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at risk for occurrence of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Ann. Card. Anaesth.* — 2012. — Vol. 15. — № 3. — P. 199–205.
213. Scherer M., Sirat A.S., Dogan S., et al. Does totally endoscopic access for off-pump cardiac surgery influence the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass grafting? A preliminary report // *Cardiovasc. Eng. Dordr. Neth.* — 2006. — Vol. 6. — № 3. — P. 118–121.
214. Scherer M., Therapidis P., Wittlinger T., et al. Impact of left atrial size reduction and endocardial radiofrequency ablation on continuous atrial fibrillation in patients undergoing concomitant cardiac surgery: three-year results // *J. Heart Valve Dis.* — 2007. — Vol. 16. — № 2. — P. 126–131.
215. Scherlag B.J., Yamanashi W., Patel U., et al. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — № 11. — P. 1878–1886.
216. Scherlag B.J., Nakagawa H., Jackman W.M., et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation // *J. Interv.*

Card. Electrophysiol. Int. J. Arrhythm. Pacing. — 2005. — Vol. 13 Suppl 1. — P. 37–42.

217. Schmitt C., Ndrepepa G., Weber S., et al. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89. — № 12. — P. 1381–1387.

218. Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D., et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study // *Lancet Lond. Engl.* — 2009. — Vol. 373. — № 9665. — P. 739–745.

219. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal // *Physiol. Rev.* — 2011. — Vol. 91. — № 1. — P. 265–325.

220. Schuetz A., Schulze C.J., Sarvanakis K.K., et al. Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2003. — Vol. 24. — № 4. — P. 475–480; discussion 480.

221. Shariff N., Zelenkofske S., Eid S., et al. Demographic determinants and effect of pre-operative angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the occurrence of atrial fibrillation after CABG surgery // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2010. — Vol. 10. — P. 7.

222. Shen J., Lall S., Zheng V., et al. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2011. — Vol. 141. — № 2. — P. 559–570.

223. Shin D.-I., Jaekel K., Schley P., et al. Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion // *Z. Für Kardiologie.* — 2005. — Vol. 94. — № 12. — P. 795–800.

224. Siebert J., Anisimowicz L., Lango R., et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: does the type of procedure influence the early postoperative incidence? // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 19. — № 4. — P. 455–459.

225. Siebert J., Lewicki Ł., Młodnicki M., et al. Atrial fibrillation after conventional and off-pump coronary artery bypass grafting: two opposite trends in timing of atrial fibrillation occurrence? // *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* — 2003. — Vol. 9. — № 3. — P. CR137-141.

226. Sirak J., Jones D., Sun B., et al. Toward a definitive, totally thoracoscopic procedure for atrial fibrillation // *Ann. Thorac. Surg.* — 2008. — Vol. 86. — № 6. — P. 1960–1964.
227. Smith M.W., Espiner E.A., Yandle T.G., et al. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase // *J. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 167. — № 2. — P. 239–246.
228. Song M.-H., Kobayashi Y., Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic Peptide in coronary artery bypass grafting // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* — 2004. — Vol. 12. — № 1. — P. 41–46.
229. Spach M.S., Barr R.C., Jewett P.H. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs // *Am. J. Cardiol.* — 1972. — Vol. 30. — № 8. — P. 844–854.
230. Speziale G., Bonifazi R., Nasso G., et al. Minimally invasive radiofrequency ablation of lone atrial fibrillation by monolateral right minithoracotomy: operative and early follow-up results // *Ann. Thorac. Surg.* — 2010. — Vol. 90. — № 1. — P. 161–167.
231. Stafford P.J., Kolvekar S., Cooper J., et al. Signal averaged P wave compared with standard electrocardiography or echocardiography for prediction of atrial fibrillation after coronary bypass grafting // *Heart Br. Card. Soc.* — 1997. — Vol. 77. — № 5. — P. 417–422.
232. Stafford P.J. Will my ablation work? Check the P-wave // *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* — 2013. — Vol. 15. — № 2. — P. 159–160.
233. Stamou S.C., Dargas G., Hill P.C., et al. Atrial fibrillation after beating heart surgery // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86. — № 1. — P. 64–67.
234. Starck C., Botha C.A., Roser D., et al. Results of a modified left atrial maze procedure as a combined procedure // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 51. — № 3. — P. 147–153.
235. Stewart S., Murphy N.F., Murphy N., et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK // *Heart Br. Card. Soc.* — 2004. — Vol. 90. — № 3. — P. 286–292.
236. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain // *Nature.* — 1988. — Vol. 332. — № 6159. — P. 78–81.



237. Sueda T., Imai K., Ishii O., et al. Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiac valvular surgery // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 71. — № 4. — P. 1189–1193.
238. Suga S., Nakao K., Hosoda K., et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide // *Endocrinology.* — 1992. — Vol. 130. — № 1. — P. 229–239.
239. Tadic M., Ivanovic B., Zivkovic N. Predictors of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery // *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* — 2011. — Vol. 17. — № 1. — P. CR48-55.
240. Tamura N., Ogawa Y., Chusho H., et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 2000. — Vol. 97. — № 8. — P. 4239–4244.
241. Tavakol M., Hassan K.Z., Abdula R.K., et al. Utility of brain natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.* — 2009. — Vol. 88. — № 3. — P. 802–807.
242. Thejus J., Francis J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and atrial fibrillation // *Indian Pacing Electrophysiol. J.* — 2009. — Vol. 9. — № 1. — P. 1–4.
243. Thorén E., Hellgren L., Jidéus L., Ståhle E. Prediction of postoperative atrial fibrillation in a large coronary artery bypass grafting cohort // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2012. — Vol. 14. — № 5. — P. 588–593.
244. Todd D.M., Skanes A.C., Guiraudon G., et al. Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation: electrophysiological and pathological data from patients undergoing atrial fibrillation surgery // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — № 25. — P. 3108–3114.
245. Turk T., Ata Y., Ay D., et al. Plasma brain natriuretic Peptide after isolated on-pump coronary artery bypass grafting: prediction of postoperative adverse outcomes // *Heart Surg. Forum.* — 2008. — Vol. 11. — № 2. — P. E84-89.
246. Usui Y., Tomiyama H., Hashimoto H., et al. Plasma B-type natriuretic peptide level is associated with left ventricular hypertrophy among obstructive sleep apnoea patients // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — № 1. — P. 117–123.
247. Van Belleghem Y., Caes F., Maene L., et al. Off-pump coronary surgery: surgical strategy for the high-risk patient // *Cardiovasc. Surg. Lond. Engl.* — 2003. — Vol. 11. — № 1. — P. 75–79.

248. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — № 23. — P. 1834–1840.
249. Vaziri S.M., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study // *Circulation.* — 1994. — Vol. 89. — № 2. — P. 724–730.
250. Verheule S., Wilson E., Everett T., et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — № 20. — P. 2615–2622.
251. de Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R., et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — № 8. — P. 725–731.
252. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — № 6. — P. 711–716.
253. Wazni O.M., Martin D.O., Marrouche N.F., et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — № 2. — P. 124–127.
254. Weerasooriya R., Khairy P., Litalien J., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 57. — № 2. — P. 160–166.
255. White C.M., Kluger J., Lertsburapa K., et al. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation suppression trials II and III // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* — 2007. — Vol. 31. — № 5. — P. 817–820.
256. Williams M.R., Stewart J.R., Bolling S.F., et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 71. — № 6. — P. 1939-1943-1944.
257. Wisser W., Seebacher G., Fleck T., et al. Permanent chronic atrial fibrillation: is pulmonary vein isolation alone enough? // *Ann. Thorac. Surg.* — 2007. — Vol. 84. — № 4. — P. 1151–1157; discussion 1157.

258. Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E., Kannel W.B. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study // *Neurology*. — 1978. — Vol. 28. — № 10. — P. 973–977.
259. Wolf P.A., Mitchell J.B., Baker C.S., et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — № 3. — P. 229–234.
260. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke J. Cereb. Circ.* — 1991. — Vol. 22. — № 8. — P. 983–988.
261. Wolf R.K., Schneeberger E.W., Osterday R., et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2005. — Vol. 130. — № 3. — P. 797–802.
262. Wong J.K., Maxwell B.G., Perez M.V. Reply to van Oosten et al: “P-Wave Characteristics on Routine Preoperative Electrocardiogram Improve Prediction of New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery” // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2015. — Vol. 29. — № 5. — P. e63-64.
263. Yamamoto K., Burnett J.C., Jougasaki M., et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy // *Hypertension*. — 1996. — Vol. 28. — № 6. — P. 988–994.
264. Yap L.B., Mukerjee D., Timms P.M., et al. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart // *Chest*. — 2004. — Vol. 126. — № 4. — P. 1330–1336.
265. Ybarra J., Planas F., Pou J.M. Aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and sleep-disordered breathing in morbidly obese females: a cross-sectional study // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2008. — Vol. 5. — № 1. — P. 19–24.
266. Zacharias A., Schwann T.A., Riordan C.J., et al. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — № 21. — P. 3247–3255.
267. Zaman A.G., Archbold R.A., Helft G., et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — № 12. — P. 1403–1408.
268. Zamvar V., Williams D., Hall J., et al. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass

graft surgery: prospective randomised controlled trial // *BMJ*. — 2002. — Vol. 325. — № 7375. — P. 1268.

269. Zangrillo A., Landoni G., Sparicio D., et al. Predictors of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2004. — Vol. 18. — № 6. — P. 704–708.

270. Zhang Q., Du J., Chen Y., Li W. [Change in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with Kawasaki disease and its value in clinical practice] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin. J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 44. — № 12. — P. 886–890.

271. Zhang X., Wu Z., Peng X., et al. Prognosis of diabetic patients undergoing coronary artery bypass surgery compared with nondiabetics: a systematic review and meta-analysis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2011. — Vol. 25. — № 2. — P. 288–298.

272. Zhang Z., Zhang C., Wang H., et al. n-3 polyunsaturated fatty acids prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model // *Int. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 153. — № 1. — P. 14–20.