

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства»

На правах рукописи

Вачев Сергей Алексеевич

**Торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия  
в лечении больных с фибрилляцией предсердий**

3.1.15 – Сердечно–сосудистая хирургия

Диссертация на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант  
академик РАН  
доктор медицинских наук, профессор  
Белов Юрий Владимирович

Москва – 2022

## Оглавление

|   |    |
|---|----|
| Введение.....   | 5  |
| Глава 1. Обзор литературы.....  | 15 |
| 1.1. Определение и классификация фибрилляции предсердий.....  | 15 |
| 1.2. Этиология .....  | 16 |
| 1.3. Патогенез .....  | 18 |
| 1.4. Признаки, характеризующие тяжесть фибрилляции предсердий .....   | 22 |
| 1.5. Диагностика.....   | 24 |
| 1.6. Осложнения .....   | 26 |
| 1.6.1. Тромбоэмболические осложнения .....  | 26 |
| 1.6.2. Хроническая сердечная недостаточность.....   | 27 |
| 1.7. Лечение .....  | 29 |
| 1.7.1. Консервативное лечение .....   | 31 |
| 1.7.2. Хирургические технологии снижения риска тромбоэмболических осложнений .....                                | 39 |
| 1.7.3. Хирургические технологии, направленные на улучшение качества жизни больным с фибрилляцией предсердий ..... | 43 |
| 1.8. Нерешённые проблемы .....  | 58 |
| Глава 2. Материал и методы .....  | 59 |
| 2.1. Общая характеристика больных.....  | 59 |
| 2.2. Методы обследования .....  | 62 |
| 2.3. Деление больных на группы и подгруппы.....   | 64 |
| 2.4. Изучение морфологии абляционных линий .....  | 72 |
| 2.5. Течение ХСН в послеоперационном периоде.....   | 76 |
| 2.6. Хирургическое лечение больных с сочетанием типичного трепетания и фибрилляции предсердий.....                | 77 |
| 2.7. Методы хирургического лечения .....  | 79 |
| 2.7.1. Эндокардиальная криобаллонная абляция устьев лёгочных вен.....   | 79 |

|   |     |
|---|-----|
| 2.7.2. Торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия. Деструкция связки Маршалла.....                           | 80  |
| 2.7.3. Торакоскопическая радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия.....                       | 88  |
| 2.7.4. Резекция ушка левого предсердия .....  | 89  |
| 2.7.5. Способ позиционирования зажима-аблятора.....   | 90  |
| 2.7.6. Торакоскопическое эпикардальное радиочастотное абляционное воздействие на анатомический субстрат истмус-зависимого ТП..... | 92  |
| 2.7.7. Улучшение экспозиции левого предсердия .....   | 94  |
| 2.8. Медикаментозное сопровождение больных после торакоскопических операций.....  | 96  |
| 2.9. Статистическая обработка полученного материала.....  | 98  |
| Глава 3. Результаты.....  | 100 |
| 3.1. Критерий качества формирования абляционной линии.....  | 100 |
| 3.2. Общая характеристика выполненных торакоскопических операций .....  | 108 |
| 3.3. Результаты применения различных хирургических технологий лечения больных с фибрилляцией предсердий.....                      | 109 |
| 3.3.1. Свобода от рецидива фибрилляции предсердий .....   | 110 |
| 3.3.2. Развитие атипичного трепетания предсердий .....  | 124 |
| 3.3.3. Факторы риска рецидива фибрилляции предсердий среди больных, перенёсших антиаритмическую операцию .....                    | 125 |
| 3.4. Торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия у больных с сочетанием непароксизмальной ФП и ХСН .....      | 132 |
| 3.5. Тактика хирургического лечения при сочетании типичного ТП и ФП .....   | 137 |
| 3.6. Антикоагулянтная терапия после эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия .....                           | 144 |
| Глава 4. Обсуждение.....  | 148 |
| 4.1. Обоснованность применения торакоскопических технологий.....  | 148 |
| 4.2. Обоснованность применения разработанной технологии формирования абляционных линий .....                                      | 150 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.3. Обоснованность выполнения торакоскопической радиочастотной операции в объёме фрагментация левого предсердия.....   | 153 |
| 4.4. Обоснованность выработанной стратегии хирургического лечения больных с сочетанием типичного трепетания и непароксизмальной формы фибрилляции предсердий .....          | 157 |
| 4.5. Стратегия антикоагулянтной терапии после операции торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия в сочетании с резекцией ушка левого предсердия ..... | 159 |
| Выводы .....  | 161 |
| Практические рекомендации.....  | 163 |
| Список сокращений .....   | 165 |
| Список таблиц .....   | 167 |
| Список иллюстраций .....  | 169 |
| Список литературы .....   | 172 |

## Введение

### 1. Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространённый в мире вид наджелудочковой аритмии. По различным оценкам его выявляют у 2-4% людей старше 40 лет [76]. С увеличением возраста растёт распространённость ФП. Так, в Российской Федерации распространённость ФП среди людей старше 80 лет достигает 9%, в Соединённых Штатах Америки – 17%. Число госпитализаций по поводу ФП и осложнений с ней связанных достигает 1,2 млн ежегодно. Ожидается, что число больных с ФП будет неуклонно увеличиваться в связи с изменением демографической структуры населения [28].

Типичными осложнениями ФП являются [6, 36, 78, 114, 117, 134, 261, 343, 426]:

- 1) Тромботическая эмболия магистральных артерий (тромбоэмболические осложнения (ТЭО));
- 2) Развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Хорошо известно, что наиболее часто эмболия артерий конечностей и не менее 30% острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического типа сопряжены именно с ФП, а распространённость ХСН среди больных с ФП достигает 65% [78, 245, 360]. Кроме того, снижение качества жизни, связанное с симптомами ФП, диагностируется более чем у 60% больных, а калечащие симптомы  $\approx$  у 17% больных [76].

Восстановление и длительное сохранение синусового ритма (СР) является единственным патогенетически обоснованным способом замедления прогрессирования ФП и снижения риска развития её типичных осложнений. Наиболее радикальным способом стабилизации синусового ритма сегодня признаётся хирургическое вмешательство. При этом самой радикальной операцией является операция лабиринт, признанная «золотым» стандартом [133, 399].

Результат выполнения операции лабиринт – это свобода от рецидива аритмии превышающая 90% в течение 10 лет наблюдения. Однако из-за риска развития возможных осложнений сопряжённых с проведением этой операции пациентам с изолированной ФП сегодня она выполняется редко [26, 74, 76, 211, 275]. Эндокардиальные хирургические вмешательства существенно менее травматичны, чем операция лабиринт. Они могут выполняться многократно одному и тому же больному. Именно эндокардиальные хирургические вмешательства стали самым распространённым методом лечения больных с ФП. Однако, хотя эффективность этих операций и превышает консервативное лечение по своим результатам, она существенно уступает операции лабиринт. Даже у больных с пароксизмальной формой ФП неосложнённого течения [76, 156, 211, 225, 253, 267, 273, 301, 306, 309, 395, 425, 431, 433].

Именно поэтому общепризнанным фактом является «неизлечимость» ФП и дискуссия о выборе той или иной стратегии ведения больных с этим видом аритмии продолжается [106, 146, 189, 195, 200, 210, 264, 282, 307, 308, 310, 311, 366, 393, 409, 432].

Подтверждением «неизлечимости» ФП является множество публикаций о рецидиве аритмии в течение 5 и менее лет после успешного эндокардиального или открытого хирургического вмешательства [106, 146, 189, 195, 200, 210, 264, 282, 307, 308, 310, 311, 366, 393, 409, 432]. Именно поэтому в рекомендациях кардиологических обществ различных стран обозначено что наиболее «эффективным и безопасным» методом контроля ритма сердца является сочетание эндокардиальных хирургических технологий и медикаментозного лечения. При этом наиболее эффективным способом предотвращения ТЭО и ХСН признаётся медикаментозная терапия. Однако, даже у больных, чьим единственным заболеванием сердца является пароксизмальная ФП, посредством эндокардиальных технологий в сочетании с продолженным приёмом антиаритмических препаратов не всегда возможно достичь длительной свободы от рецидива аритмии и свободы от её осложнений [26, 74, 75, 76, 188, 211, 275].

Потенциал «золотой» середины между операцией лабиринт и

эндокардиальными/терапевтическими технологиями имеют торакоскопические хирургические вмешательства. Однако травматичность этих операций превышает травматичность эндокардиальных операций. При этом эффективность торакоскопических операций не достигает эффективности операции лабиринт. В том числе, поэтому в современных руководствах класс рекомендации к этому виду лечения – Па/Пб [26, 71, 76].

В связи с этим необходимо констатировать, что лечение больных с фибрилляцией предсердий остаётся большой социально-экономической проблемой. Для решения этой проблемы необходима разработка более эффективных, чем эндокардиальные операции, но менее травматичных, чем операция лабиринт способов хирургического лечения направленных на восстановление и длительное сохранение синусового ритма.

## **2. Цель исследования**

Разработать стратегию применения торакоскопических технологий в лечении больных с фибрилляцией предсердий.

## **3. Задачи исследования**

- 1) Разработать технологию радиочастотного абляционного воздействия на стенку предсердий для формирования гомогенного рубца.
- 2) Сопоставить клиническую эффективность технологии торакоскопической радиочастотной изоляции устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия и технологии торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия у больных с непароксизмальными формами фибрилляции предсердий.

- 3) Обосновать возможность отмены антикоагулянтной терапии после резекции ушка левого предсердия больным, у которых единственным заболеванием сердца является фибрилляция предсердий.
- 4) Обосновать показания к торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия больным с сочетанием хронической сердечной недостаточности со сниженной или промежуточной фракцией выброса левого желудочка и непароксизмальной фибрилляции предсердий.
- 5) Разработать тактику хирургического лечения больных с сочетанием непароксизмальной фибрилляции и типичного трепетания предсердий.
- 6) Обосновать необходимость отсроченного восстановления синусового ритма больным с безуспешным его восстановлением в течение первых трёх суток после торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия.

#### **4. Объём и методика исследования**

видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных России» Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России).

Она основана на результатах обследования и лечения 483 больных, единственным заболеванием которых была ФП. Всем больным были установлены показания к выполнению операции, направленной на купирование ФП и длительное сохранение СР. Все больные были последовательно прооперированы в период октябрь 2016 – сентябрь 2020 года.

В процессе работы был выполнен сравнительный анализ результатов двух стратегий хирургического лечения больных с ФП:



- 1) Эндокардиальная криобаллонная абляция УЛВ;
- 2) Торакоскопическая эпикардальная радиочастотная абляция (РЧА) стенки левого предсердия:
  - а. Торакоскопическая радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия;
  - б. Торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия.

Обследование больных, кроме стандартных общеклинических исследований, заключалось в выполнении трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (ЭХОКГ), ангиографии коронарных артерий, перфузионной сцинтиграфии миокарда по программе «покой/нагрузка», электрокардиографии (ЭКГ), суточного и трёхсуточного мониторирования ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки в 2х и в 3х проекциях с оценкой экскурсии диафрагмы, анализа крови на уровень гормонов щитовидной железы и NT-proBNP.

## **5. Научная новизна**

Разработана технология радиочастотного абляционного воздействия на предсердия для формирования гомогенного рубца (Вачев С.А., Забозлаев Ф.Г., Низаметдинова Д.Р. Морфологическая оценка радиочастотных абляционных линий миокарда левого ушка сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий // Морфологические ведомости. 2021. № 3. С. 74-79.).

Разработано устройство, позволяющее уменьшить риск травматизации структур сердца при позиционировании зажима-аблятора (Трубчатый проводник для позиционирования зажима-аблятора при выполнении радиочастотной фрагментации левого предсердия: пат. 187374 Рос. Федерация 2018122706 / Вачев С.А.; заявл. 21.06.2018; опубл. 04.03.2019 Бюл. № 7. 3 с.).

Разработан способ экспозиции передневерхней и задней стенок левого предсердия при выполнении торакоскопических операций (Способ экспозиции

передневерхней и задней стенок левого предсердия при выполнении торакоскопических операций по поводу фибрилляции предсердий: пат. 2665127 Рос. Федерация. 2017129528 / Вачев С.А., Зотов А.С., Троицкий А.В., Хабазов Р.И.; заявл 18.08.2017; опубл. 28.08.2018 Бюл. № 25. 8 с.).

Разработан способ эпикардального радиочастотного абляционного воздействия на субстрат типичного трепетания предсердий при выполнении торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия (Способ устранения типичного трепетания предсердий при выполнении торакоскопических операций, направленных на лечение фибрилляции предсердий: пат. 2703847 Рос. Федерация. 2018140756 / Вачев С.А.; заявл. 22.10.2019 Бюл. № 30. 8 с.).

Доказана необходимость выполнения операции торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия больным с фибрилляцией предсердий в объеме фрагментации левого предсердия.

Разработана стратегия хирургического лечения больных с сочетанием истмус-зависимого (типичного) трепетания предсердий и непароксизмальной формы фибрилляции предсердий.

Обоснована необходимость отсроченного (в течение 3 месяцев) восстановления синусового ритма после торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия.

Доказана возможность отмены антикоагулянтных препаратов у больных с фибрилляцией предсердий через 3 месяца после операции торакоскопической радиочастотной фрагментации в сочетании резекцией ушка левого предсердия.

## **6. Практическая значимость**

Посредством разработанной технологии формирования гомогенного рубца стенки левого предсердия в результате радиочастотного (РЧ) воздействия стало возможно стандартизировать выполнение абляционных процедур, снизить

количество технических ошибок при выполнении операций и свести к минимуму количество рецидивов ФП в послеоперационном периоде.

Из двух сравниваемых в работе торакоскопических технологий наибольшей эффективностью обладает операция торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия. Выполнение этой операции больным с любой формой ФП позволяет решить проблему длительного сохранения синусового ритма в послеоперационном периоде.

Первоочередное выполнение эндоваскулярной РЧА кава-трикуспидального истмуса у больных с сочетанием непароксизмальной фибрилляции предсердий и типичного трепетания предсердий (ТП) позволяет снизить количество рецидивов типичного трепетания предсердий во время торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия и в послеоперационном периоде.

Выполнение РЧА тканей области борозды Ватерстоуна и тканей правого предсердия в области устья нижней полой вены во время операции торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия больным с сочетанием непароксизмальной фибрилляции предсердий и типичного трепетания предсердий позволяет снизить количество рецидивов обоих этих видов аритмии в послеоперационном периоде.

Отмена антикоагулянтных препаратов больным с фибрилляцией предсердий, которым в процессе операции торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия выполнена резекция ушка левого предсердия (РУЛП) позволяет снизить фармакологическую нагрузку на пациента без увеличения риска развития тромбозных осложнений.

Доказана возможность и необходимость восстановления и длительного сохранения синусового ритма в результате торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия больным с непароксизмальной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической сердечной недостаточностью развившейся после манифестации аритмии. Это позволяет достичь регресса клинической картины хронической сердечной недостаточности с третьей до первой степени по

классификации NYHA в течение 12 месяцев после операции. При этом эффект регресса хронической сердечной недостаточности и длительного сохранения синусового ритма стабилен, несмотря на полную отмену антикоагулянтной, антиаритмической и специфической терапии, направленной на купирование явлений хронической сердечной недостаточности.

Отсроченное восстановление синусового ритма больным со стойким пароксизмом фибрилляции предсердий в раннем периоде после операции торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия позволяет добиться длительной свободы от рецидива аритмии в послеоперационном периоде.

Разработанный способ визуализации верхней<sup>1</sup> и нижней стенок левого предсердия, а также разработанный способ позиционирования радиочастотного абляционного устройства с помощью трубчатого проводника при выполнении торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия позволяют снизить количество хирургических осложнений.

## 7. Реализация работы

Предлагаемые в работе нововведения внедрены в практику работы

---

<sup>1</sup> В литературе, посвящённой вопросам сердечно-сосудистой хирургии, верхнюю стенку левого предсердия называют также «передневерхняя стенка левого предсердия», «крыша левого предсердия» (left atrial roof, англ.) [37; 57; 94; 223; 238]. При этом в анатомической номенклатуре принятой Международной федерацией ассоциаций анатомов (International Federation of Associations of Anatomists (IFAA)) отсутствуют латинские эквиваленты для англо- и русскоязычных названий стенок левого предсердия [394].

Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

## 8. Апробация работы

Основные положения работы доложены на:

- 1) VII Международный конгресс «Актуальные вопросы современной кардиоторакальной хирургии» (2017 год. Санкт-Петербург, Россия)
- 2) II Санкт-Петербургский аритмологический форум (07.06.2018 - 09.06.2018. Санкт-Петербург, Россия)
- 3) VIII Международный конгресс «Актуальные вопросы современной кардиоторакальной хирургии» (21-23 июня 2018 года. Санкт-Петербург, Россия)
- 4) The 10<sup>th</sup> Joint Scandinavian Conference in Cardiothoracic Surgery (30 – 31 августа 2018. Copenhagen, Denmark)
- 5) 28<sup>th</sup> Annual Congress the World Society of Cardiovascular & Thoracic Surgeons (14-15 Сентября 2018. Ljubljana, Slovenia)
- 6) XXIV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (25-28 ноября 2018. Москва. Россия)
- 7) Сердечная недостаточность – 2018. (14–15 декабря 2018. Москва. Россия)
- 8) 15<sup>th</sup> International congress of update in cardiology and cardiovascular surgery (27 – 30 марта 2019. Antalya, Turkey)
- 9) 27<sup>th</sup> Nordic-Baltic Congress of Cardiology (10-12 июня 2019. Helsinki. Finland)
- 10) 68<sup>th</sup> International congress of the European society of cardiovascular and endovascular surgery (22-25 мая 2019. Groningen. The Netherlands)
- 11) IX Международный конгресс «Актуальные вопросы современной кардиоторакальной хирургии» (27-29 июня 2019 года. Санкт-Петербург, Россия)
- 12) World Congress on Cardiology and Cardiovascular diseases (23–24 сентября, 2019.

Barcelona. Spain)

13) VIII Всероссийский съезд аритмологов (6-8 июня 2019. Томск. Россия)

14) Российский национальный конгресс кардиологов 2019 (24 – 26 сентября 2019. Екатеринбург. Россия)

15) 28<sup>th</sup> congress of the Asian society for cardiovascular and thoracic surgery (7-10 февраля 2020. Chiang Mai, Thailand)

16) 34<sup>th</sup> EACTS Annual Meeting 2020 (8-10 октября 2020. Онлайн конференция)

17) XXIV Ежегодная сессия НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева со Всероссийской сессией молодых учёных (16-18 мая 2021 года. Москва, Россия)

18) Выступление с докладом о проделанной работе и основных её результатах на учёном совете ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (2021. Москва).

19) Межотделенческая конференция с участием ведущих специалистов ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (2022 год. Москва).

## **9. Положения, выносимые на защиту**

1. Обоснованность применения разработанной технологии формирования абляционных линий при операциях радиочастотного абляционного воздействия на стенку предсердий.

2. Необходимость выполнения операции торакоскопической радиочастотной абляции стенки левого предсердия в объёме фрагментации левого предсердия.

3. Обоснованность выработанной стратегии хирургического лечения больных с фибрилляцией предсердий.

4. Обоснованность и временные интервалы отмены антикоагулянтных препаратов больным с фибрилляцией предсердий после операции торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия в сочетании с резекцией ушка левого предсердия.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Определение и классификация фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий – это самый распространённый вид наджелудочковой аритмии. Патофизиологической основой ФП является некоординированное возбуждение отдельных волокон миокарда предсердий. В результате прекращается сокращение предсердий как единого целого, что приводит к исчезновению их эффективной систолы [26, 56].

Беспорядочное возбуждение миокарда предсердий приводит к нерегулярному ритму желудочков. Это связано с тем, что атриовентрикулярный (АВ) узел не проводит ту большую часть импульсов, которая приходится на период его рефрактерности. Кроме того, желудочки отвечают возбуждением только на импульсы достаточной силы и поступающие не в рефрактерную фазу желудочков [26].

Таким образом ФП характеризуется:

- Быстрым и частым возникновением множества электрических импульсов в ЛП (реже – в обоих предсердиях),
- Нерегулярностью ритма предсердий,
- Отсутствием эффективной систолы предсердий,
- Нерегулярностью ритма желудочков,
- Дефицитом пульса.

Актуальная сегодня классификация ФП основана на длительности пароксизма и на способности к восстановлению СР без медицинского вмешательства. Исходя из сочетания этих двух факторов принято выделять следующие формы ФП [26, 76, 211]:

- Впервые возникшую.
- Пароксизмальную. Длительность не превышает 7 суток. Как правило – до 48

часов. Пароксизм купируется спонтанно, без медицинского вмешательства.

- Персистирующую. Длительность от 7 суток до 12 месяцев. Для купирования пароксизма требуется медицинское вмешательство.
- Длительно персистирующую. Длительность пароксизма превышает 1 год. Для купирования требуется медицинское вмешательство.
- Постоянную. Отказ врача и информированный отказ больного от дальнейших попыток восстановления СР.

В зависимости от целей и задач исследования персистирующую, длительно персистирующую и постоянную формы ФП объединяют в «непароксизмальную» [76, 84, 155, 326, 425].

В зависимости от частоты сокращений желудочков выделяют бради-, нормо- и тахистолическую формы ФП [56].

Важно знать, что любая форма ФП может быть «тихой». «Тихая» ФП определяется как бессимптомная, диагностированная на основании ЭКГ или в результате продолжительного мониторинга ритма сердца. По различным оценкам доля больных с тихой ФП среди всех больных с этим видом аритмии достигает 60% [26, 76, 211].

## 1.2. Этиология

Причиной изменений, приводящих к развитию ФП, являются различные заболевания. Их можно разделить на четыре группы [26, 56]:

- Поражение клапанов сердца: дегенеративные и ревматические пороки клапанов сердца; эндокардит с поражением клапанов сердца; врождённые пороки сердца;
- Заболевания сердечно-сосудистой системы органического происхождения, не связанные с поражением клапанного аппарата сердца (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии, миокардиты, опухоли сердца, тромбоэмболия лёгочной артерии и др.);



- Заболевания, не связанные с поражением сердечно-сосудистой системы: патология щитовидной железы, сопровождающаяся развитием гипертиреоза; заболевания лёгких; синдром ночного апноэ; ожирение; алкоголизм; нарушения водно-электролитного баланса организма; острый психоэмоциональный и физический стресс; онкологические заболевания; спонтанный пневмоторакс; парасимпатический/симпатический дисбаланс и др.;
- Идиопатическая фибрилляция предсердий.

Кроме того, сегодня принято разделять все причины ФП на кардиальные (клапанные и неклапанные) и экстракардиальные [7, 10, 11, 12, 26, 54, 56, 63, 89, 97, 160, 255, 410, 428].

Важно понимать, что любое заболевание, приводящее к воспалению миокарда, системному воспалению, растяжению ЛП, фиброзированию миокарда ЛП, раздражению предсердий может оказаться причиной развития ФП. В связи с этим с клинической точки зрения целесообразно выделять следующие этиологические причины ФП [211]:

### I

- Острые. Например, алкогольное отравление, оперативное вмешательство, острый инфаркт миокарда и др. [16, 45, 62];
- Хронические. Например, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь лёгких [1, 9, 34, 38, 39, 66].

### II

- Неорганическая патология (например, гипертиреоз) [47, 55, 58];
- Органическая патология (например, стеноз митрального клапана)[4, 40].

### III

- Нейрогенная ФП (впервые описал P.Coumel) [172-174, 398]:
  - Вагусная ФП («вагус-индуцированный» вариант)
  - Гиперадренергическая ФП (катехоламин-зависимый вариант).

### 1.3. Патогенез

Согласно наиболее распространённой теории к возникновению ФП приводит появление эктопических очагов<sup>1</sup> (триггеров). Эктопические очаги продуцируют электрические импульсы, распространяющиеся по принципу возвратных волн (re-entry<sup>2</sup>) отвечающих за поддержание аритмии. В совокупности эктопический очаг и распространяющуюся от него волну повторного возбуждения называют драйвером ФП [139, 214, 226, 274, 317, 324, 326, 336, 362].

Чаще всего первичные триггеры расположены в УЛВ. Это было доказано клинически – в результате электрической изоляции УЛВ удаётся добиться купирования ФП. Однако сами по себе первичные триггеры имеют относительную важность, поскольку значимость их в поддержании аритмии уменьшается по мере её прогрессирования [118, 119, 376].

Причиной, по которой именно УЛВ становятся первичным источником триггеров заключается в их уникальных электрических свойствах обусловленных наличием клеток водителя ритма, переходных клеток и клеток Пуркинье [212, 228]. Наличие этих специализированных элементов, характерных для проводящей системы сердца, обусловлено особенностями эмбрионального развития сердца: в период эмбриогенеза сердца местоположение предшественников проводящей системы определяется процессом «закольцовывания» сердечной трубки. Как следствие – клеточные элементы, общие для предшественников специализированной проводящей ткани, полученной из сердечной трубки,

---

<sup>1</sup> Эктопический очаг – это участок миокарда или отдельное мышечное волокно, приобретающее функцию автоматизма.

<sup>2</sup> Повторный вход возбуждения (re-entry, возвратные волны) – явление, при котором электрический импульс совершает движение по замкнутому кругу и постоянно возвращается к месту своего возникновения, вновь активируя его.

локализуются во всех «муфтах», окружающих УЛВ, устья полых вен, устье коронарного синуса и устье ушка левого предсердия (УЛП) [148, 183, 216, 228, 280, 316]. Именно потому в процессе аритмогенеза могут принимать участие все устья («муфты») [213, 215, 221, 396, 407, 408].

При отсутствии специфических морфологических изменений сами триггеры и петли re-entry в УЛВ носят функциональный характер. Иными словами – они обратимы [107, 436].

На сегодняшний день механизмы прогрессирования ФП по-прежнему остаются малоизученными. Однако известно, что основой перехода от пароксизмальной к персистирующей форме являются электрическое и морфологическое ремоделирование предсердий, результатом чего становится стабилизация драйвера ФП [107, 436].

Электрическое ремоделирование проявляется в первую очередь сокращением периода рефрактерности предсердий. Известно, что оно начинает развиваться в течение первых часов после возникновения пароксизма ФП. Ряд модификаций ионных каналов, лежащих в основе таких электрических изменений, был описан на моделях животных и людей [91, 118, 123, 147, 214, 262, 324, 344]. Так, например, в результате исследования с индуцированием перемежающейся тахисистолии правого предсердия у овец было установлено, что после первого эпизода ФП доминирующая частота возбуждения постепенно увеличивалась в течение двухнедельного периода как в левом, так и в правом предсердиях до тех пор, пока не стабилизировалась. Стабилизация доминирующей частоты возбуждения совпала с развитием персистирующей ФП [191].

Морфологическое ремоделирование неотделимо от электрического. Они прогрессируют синхронно. Термином «морфологическое ремоделирование» обычно обозначают фиброз и жировую инфильтрацию миокарда предсердий, что является субстратом электрической неоднородности миокарда [29, 43, 120, 121, 139, 197, 226, 374, 388].

Таким образом, стабилизация драйвера ФП обусловлена появлением в миокарде предсердий морфологически детерминированных чередующихся участков

замедленной и нормальной проводимости [107, 436].

В полной мере процесс трансформации функциональных драйверов в морфологические отражает концепция «ФП порождает ФП». Согласно этой концепции, чем длительнее отсутствует СР, тем выраженнее изменения, являющиеся субстратом для перехода аритмии в персистирующую форму [115, 345].

С накоплением экспериментальных данных был достигнут значительный прогресс в понимании причин и механизмов манифестирования, стабилизации и перехода ФП в постоянную форму. Тем не менее, единой концепции до настоящего времени не сформировано. При разборе механизмов инициации и поддержания ФП сегодня принято опираться на следующие гипотезы (в порядке их появления):

**1) Быстрый разряд фокусов автоматизма** [436].

**2) Множественные предсердные возвратные волны (re-entry)** [107, 325, 436].

Сегодня получено большое количество экспериментальных и клинических подтверждений того, что предположения, лежащие в основе этих двух гипотез, верны. В особенности это касается манифестации ФП. Однако, с накоплением знаний стало очевидно, что механизмы поддержания ФП, перехода её в непароксизмальную форму намного сложнее [118, 214, 274, 279, 430, 436].

**3) Гипотеза множества небольших волн** («multiple wavelet hypothesis», англ.) [229, 320, 321]. Эта гипотеза является расширением концепции «множественных предсердных возвратных волн». Предполагается, что у больных с непароксизмальными формами ФП одновременно существует несколько возвратных контуров с отдельными иницирующими и поддерживающими их факторами. Согласно данной гипотезе для поддержания аритмии в ЛП должно одновременно функционировать не менее 6 волн [229]. Именно эта гипотеза легла в основу операции лабиринт, разработанной James L. Cox и являющейся на сегодняшний день «золотым стандартом» хирургического лечения направленного на купирование ФП, восстановление и длительное сохранение СР [414].

Для дальнейшего развития учения о патогенезе ФП большое значение имело понимание того, что механизмы прогрессирования и поддержания постоянства

аритмии эволюционируют по мере усугубляющегося морфологического и электрического ремоделирования предсердий [279].

**4) Гипотеза «ведущего круга»** («leading circle», англ.) [90]. Согласно этой модели электрический импульс распространяется по кругу. Центром круга является участок невосприимчивой к возбуждению (рефрактерной) ткани. Эта рефрактерная область формирует функциональный барьер, который может поддерживать re-entry аналогично морфологически детерминированному барьеру. Например, рубцу. Однонаправленный электрический блок в ткани позволяет импульсу осуществлять круговое движение в одном направлении. При этом импульс одновременно распространяется радиально наружу и активирует соседний миокард, и радиально внутрь к центру контура.

Гипотезы «ведущего круга» и «множества предсердных возвратных волн» дополняют друг друга. Согласно этим гипотезам количество повторяющихся контуров re-entry зависит от длины волны и размера предсердия. Большой объём предсердия и малый диаметр каждого контура re-entry объясняют одновременное существование множества контуров re-entry, что увеличивает вероятность поддержания ФП [325].

Однако результаты многочисленных экспериментов свидетельствуют о том, что механизм re-entry значительно сложнее, чем может быть объяснён сочетанием этих двух гипотез [436].

**5) Роторы (спиральные волны)** [126, 279, 386, 441, 442]. Роторы, или спиральные волны, описываются как особый тип функционального re-entry, в котором волновой фронт вместо круглой имеет спиральную форму. При этом встреча волнового фронта и волнового хвоста происходит в фокусной точке, называемой фазовой сингулярностью. Скорость волнового фронта в роторе непостоянна. В отличие от круговой модели re-entry, роторы могут перемещаться в трёхмерном пространстве стенки ЛП извиваясь, принимая различные формы и размеры. Экспериментально было доказано, что для формирования ротора требуется наличие областей с неоднородной реполяризацией (постоянная неоднородность ткани, например, рубец, или временная неоднородность реполяризации из-за

поступления преждевременных стимулов из нескольких мест) [375]. Подтверждение того, что роторы являются основными драйверами ФП, было неоднократно получено экспериментально [151, 279, 375, 386, 430, 441, 442].

Совокупность имеющихся знаний позволяет сделать предположение, что у больных с непароксизмальными формами ФП существует высокоорганизованная активность re-entry, являющаяся основой аритмической активности предсердий. Однако подтверждений того, что какой-то конкретный механизм (роторы, центральная волна, множественные волны и т.д.) поддержания ФП является основным у всех или большинства больных – отсутствует [118, 214, 274, 279, 430, 436].

Решение задачи обнаружения единого механизма запуска и/или поддержания ФП по всей видимости может оказаться невозможным, так как различные виды этиологических причин аритмии могут по-разному влиять на инициацию и поддержание ФП.

Фактически, ФП может иметь несколько разных механизмов развития и поддержания у одного и того же больного. Это предположение позволяет объяснить причину постепенного развития невосприимчивости к лекарственной терапии, а также причину различных результатов одних и тех же операций у схожих больных. Таким образом следует признать, что индивидуализация является оптимальным подходом к выбору тактики лечения больных с ФП [1, 78, 80, 126, 138, 175, 281, 416].

#### **1.4. Признаки, характеризующие тяжесть фибрилляции предсердий**

Сегодня очевидно, что тяжесть фибрилляции предсердий как заболевания не может быть измерена только лишь формой аритмии или выраженностью её симптомов. Известно, что с течением времени на фоне фибрилляции предсердий происходят электрофизиологические и морфологические изменения сердца.

Известно также, что изменения эти находятся в тесной взаимосвязи с состояниями, которые можно описать как модифицируемые факторы риска [26, 71, 76]. Поэтому, определяя тяжесть фибрилляции предсердий и показания к той или иной стратегии лечения пациента, принято ориентироваться на совокупность следующих характеристик [26, 71, 76]:

- Длительность общего анамнеза фибрилляции предсердий;
- Длительность отсутствия синусового ритма (длительность пароксизма);
- Хроническая сердечная недостаточность, развившаяся и прогрессирующая на фоне ФП;
- Подтверждённый инструментальными методами тромбоз ушка левого предсердия;
- Анамнез тромбоземболических осложнений ассоциированных с тромбозом УЛП при условии инструментально подтверждённого отсутствия других источников тромбоземболии;
- Общий соматический статус пациента (патология органов эндокринной системы, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем, гипертоническая болезнь и т.д.);
- Диаметр левого предсердия (передне-задний размер)
  - Норма: женщины – 27-38 мм, мужчины – 30-40 мм.
  - Незначительная дилатация: женщины – 39-42 мм, мужчины – 41-46 мм.
  - Умеренная дилатация: женщины – 43-46 мм, мужчины – 47-52 мм.
  - Выраженная дилатация: женщины  $\geq 47$  мм, мужчины  $\geq 53$  мм.
- Объём (индексированный) левого предсердия
  - Норма: 16-28 мл/м<sup>2</sup>.
  - Незначительная дилатация: 29-33 мл/м<sup>2</sup>.
  - Умеренная дилатация: 34-39 мл/м<sup>2</sup>.
  - Выраженная дилатация:  $\geq 40$  мл/м<sup>2</sup>.

## 1.5. Диагностика

Специфических симптомов ФП не существует.

К относительно типичному симптому ФП следует относить только жалобу на учащённое сердцебиение, которое может восприниматься как неравномерное; может возникать приступообразно, либо быть постоянным. Относительно типичным этот симптом является потому, что ощущение учащённого неравномерного сердцебиения может быть вызвано другими видами нарушения ритма сердца. Все остальные симптомы неспецифичны. К ним необходимо относить снижение переносимости физической нагрузки, утомляемость, слабость, головокружение, одышку. К симптомам более тяжёлых состояний, ассоциированных с ФП относят одышку в покое, стенокардию, предобморочное состояние, чувство страха, тревоги. ФП с такими проявлениями принято относить к «гемодинамически стабильной» [24, 30, 56].

Наиболее тяжёлыми проявлениями ФП являются синкопальные состояния, острая сердечная недостаточность, отёк лёгких, симптоматическая гипотензия, ишемия миокарда, кардиогенный шок. ФП с такими проявлениями называют «гемодинамически нестабильной».

Кроме того, жалобы могут быть ассоциированы с развитием ТЭО или клинической картины сердечной недостаточности (отёк лёгких, периферические отёки, увеличение веса, асцит). Длительно существующая ФП может проявляться клинической картиной прогрессирующей деменции [113, 358, 397].

Сегодня принято разделять ФП на симптомную и бессимптомную («тихую»). Истинная частота бессимптомной ФП в популяции до сих пор неизвестна. Больные с бессимптомной ФП являются серьёзной проблемой здравоохранения, поскольку риск развития любого вида ТЭО и сердечной недостаточности у них такой же, как и больных с симптомной аритмией [128, 322, 411].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association – EHRA) для количественной оценки степени



выраженности жалоб больного при развитии пароксизма ФП необходимо пользоваться следующей классификацией [403]:

1 – Отсутствие симптомов ФП;

2a – Незначительная выраженность – нет изменения повседневной активности;

2b – Умеренная выраженность – нет изменения повседневной активности в связи с симптомами ФП, но больной обеспокоен их наличием;

3 – Серьёзная выраженность – обычная для больного ежедневная активность нарушена в связи с появлением симптомов ФП;

4 – «Калечащая» выраженность – при развитии пароксизма ФП обычная для больного ежедневная активность становится невозможной.

Эту классификацию используют для оценки эффективности проводимого лечения и изучения качества жизни. Кроме того, предлагается использовать 3 и 4 степень выраженности симптомов в качестве показания к выбору более агрессивной (хирургической) тактики лечения [76].

Однако посредством классификации EHRA невозможно оценить такие характеристики больными своего состояния как опасения по поводу лечения; жалобы, ассоциированные с приёмом лекарственной терапии. В связи с этим часто наблюдаются расхождения между сообщаемыми пациентами жалобами и их интерпретацией врачами. Кроме того, эта классификация не применима к больным с непароксизмальными формами ФП [195, 196].

\*\*\*

Основой **инструментальной диагностики** ФП является ЭКГ.

Принято выделять следующие классические ЭКГ-характеристики ФП:

- Нерегулярный интервал R-R (при условии отсутствия повреждения АВ проведения),
- Отсутствие отчётливых повторяющихся зубцов P,
- Нерегулярная активация предсердий.

ЭКГ может быть использована как в форме разовой записи, так и в форме пролонгированного (холтеровского) мониторингования (от 1 суток до 3 месяцев).

Длительный мониторинг ЭКГ (от 3 суток и более) может осуществляться с

помощью имплантируемых петлевых мониторов. Важнейшим диагностическим критерием является длительность пароксизма ФП. Так, ФП принято называть любой пароксизм длительностью более 30 секунд [26, 69, 73, 76].

## **1.6. Осложнения**

### **1.6.1. Тромбоэмболические осложнения**

Неоспоримым фактом сегодня признаётся этиологическая роль ФП в развитии ТЭО. Яркими примерами этой взаимосвязи служат:

- Увеличение риска развития ТЭО приблизительно в 5 раз при возникновении ФП [354];
- Регистрация ФП у 11-25% больных на момент госпитализации в стационар по причине развития ОНМК. При этом летальным исходом заканчивается госпитализация не менее чем 20% больных с сочетанием ОНМК и ФП [212-214];
- Отчётливая зависимость между наличием у больного ФП и прогрессирующей деменцией. Причиной прогрессирующей деменции признаётся хроническая тромбоэмболия артерий головного мозга [113, 157, 358, 397];
- Не менее 65% госпитализаций связанных с эмболией артерий конечностей приходится на больных-носителей ФП [426].

Патогенез тромбоза *in vivo* открыт Рудольфом Вирховым [435], описан в 1850-х годах и включает в себя:

- 1) Замедление кровотока,
- 2) Нарушение коагуляции,
- 3) Патологию стенки сосуда.

При ФП можно отчётливо наблюдать все три условия классической триады Вирхова:

- стаз крови в полости УЛП, к чему предрасполагает большая полость, узкое устье, наличие гребенчатых мышц и исчезновение систолы [20, 105, 277, 284];
- гиперкоагуляция [13, 112, 125, 180, 256, 312, 332];
- протромботические изменения эндотелия (эндокарда) [15, 17, 187, 219, 446].

Имеются клинические доказательства того, что тромбогенность ЛП, ассоциированная с ФП, намного выше, чем тромбогенность правого предсердия [298]. Это может служить объяснением того, почему при ФП происходят преимущественно тромбозы большого круга кровообращения, а не тромбоз лёгочной артерии.

### **1.6.2. Хроническая сердечная недостаточность**

Установлено, что носителями диагноза «хроническая сердечная недостаточность» является 2-3% взрослого населения. Именно ХСН признаётся основной причиной заболеваемости и смертности [27, 69, 73].

Согласно результатам исследований, посвящённых изучению ХСН, распространённость ФП среди включённых в работы больных колеблется в диапазоне от 13% до 41%, и зависит от возраста и степени выраженности сердечной недостаточности [117, 257, 368, 391, 404].

В тоже время, распространённость ХСН среди больных с ФП варьирует в диапазоне от 30% до 65% [6, 178, 245, 360].

Что касается временных взаимоотношений, то согласно результатам Фрамингемского когортного исследования частота ФП предшествующей ХСН была аналогична частоте ХСН предшествующей ФП [391].

Вне зависимости от того, какое заболевание у данного конкретного больного первично, известно, что количество госпитализаций, длительность пребывания в стационаре, а так же летальность выше среди больных с сосуществованием ФП и ХСН [1, 75, 126, 130, 132-141, 146, 150, 416].

Принято считать, что высокая частота сосуществования ФП и ХСН обусловлена общими [1, 60, 77, 111, 198, 224-228, 230]:

- факторами риска (пожилой возраст, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, клапанная болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца и др.);
- патофизиологическими механизмами (клеточными, гемодинамическими, нейрогормональными);
- процессами ремоделирования сердца.

Наиболее изученным механизмом двунаправленной взаимосвязи ФП и ХСН является гемодинамический.

Повышение давления наполнения левого желудочка является отличительной чертой гемодинамического профиля ХСН как с систолической, так и с диастолической дисфункцией [26, 69, 76]. Следствием этого процесса становится повышение давления в полости ЛП, что приводит к макро- и микроскопическим изменениям: дилатация, фиброз, повышение напряжения стенки предсердия.

Установлено, что сначала развивается ремоделирование левого желудочка, а затем формируется функциональная митральная регургитация. В результате давление в ЛП увеличивается ещё больше. Таким образом на фоне существования ХСН возникают предпосылки для манифестации ФП [111, 114, 335].

Постоянно повышенная ЧСС (в состоянии покоя и при физической нагрузке) приводит к снижению времени наполнения левого желудочка, снижению сократимости миокарда, и, как следствие, к снижению систолической функции левого желудочка. Кроме того, на сокращение предсердий приходится  $\approx 20\%$  ударного объёма левого желудочка в состоянии покоя. Этот вклад исчезает при развитии ФП. Таким образом, ФП сама по себе приводит к развитию дисфункции левого желудочка в результате неадекватно быстрого и/или нерегулярного желудочкового ритма. Кроме того, к дисфункции желудочков приводит нарушение резерва коронарного кровотока, возникающее вследствие дефицита пульса. Таким образом, в результате развития ФП происходит манифестация и прогрессирование сердечной недостаточности. Если же ФП развивается у больного с уже имеющейся дисфункцией желудочков сердца, то это может привести к декомпенсации ХСН.

Таким образом, сосуществование ФП и ХСН обусловлено порочным кругом, компонентами которого являются функциональные (дисфункция предсердий, дисфункция желудочков) и морфологические (ремоделирование предсердий и желудочков) изменения всего сердца в целом [88, 109, 111, 114, 116, 242, 317, 335].

Следовательно, для разрыва такого порочного круга необходимы схемы лечения, включающие как восстановление и длительное сохранение правильного ритма сердца, так и устранение причин, приведших к развитию ХСН. Если причиной развития и прогрессирования сердечной недостаточности стала ФП, то ключевым этапом лечения больного, очевидно, должно быть устранение аритмии.

### 1.7. Лечение

Современные методы лечения больных с ФП основаны на знаниях о том, что:

- ФП не является самостоятельным заболеванием, но является следствием каких-либо патологических состояний;
- Первичная локализация триггеров ФП – это устья лёгочных вен;
- На начальных стадиях заболевания триггеры и субстрат, обеспечивающие функционирование механизма re-entry носят функциональный характер и могут контролироваться медикаментозно;
- На поздних стадиях заболевания источники возникновения и поддержания аритмии детерминированы морфологически;
- Тахисистолия и сопутствующий ей у отдельных больных дефицит пульса являются основой для развития и прогрессирования ХСН;
- Наиболее грозные осложнения – тромбоэмболические;
- В процессе прогрессирования заболевания электрофизиологический субстрат ФП «выходит» за пределы УЛВ и располагается в миокарде ЛП.

Как следствие современный подход к лечению состоит из четырёх основополагающих частей [26, 71, 76]:

- 1) Улучшение качества жизни:
  - a. контроль частоты сердечных сокращений,
  - b. контроль ритма сердца;
- 2) снижение риска тромбоэмболических осложнений;
- 3) терапия «против течения» (upstream, англ.);
- 4) контроль модифицируемых факторов риска.

Сегодня фибрилляция предсердий признаётся неизлечимым заболеванием, поэтому дискуссия о выборе тактики лечения пациентов с ФП продолжается [26, 71, 76]. Основными противоречиями при этом являются:

- 1) Многообразие антиаритмических препаратов позволяет подбирать индивидуализированные схемы лечения, однако после начала регулярного приёма все существующие лекарственные средства постепенно теряют эффективность, а побочные эффекты наиболее эффективных медикаментов требуют строгого регулярного контроля состояния пациента.
- 2) Введение в повседневную клиническую практику антикоагулянтных препаратов позволило существенно снизить частоту развития тромбоэмболических осложнений. Однако их регулярное применение сопряжено с риском развития кровотечений, а эффективность терапии зависит от комплаентности пациентов. Кроме того, нет возможности назначать антикоагулянтную терапию всем больным с ФП, поскольку не менее чем у 60% она протекает бессимптомно.
- 3) Фибрилляция предсердий – это неизлечимое заболевание, однако хирургические технологии позволяют достичь длительной стабилизации синусового ритма.
- 4) Наиболее радикальной признаётся операция лабиринт, однако она достаточно травматична и сопряжена с риском развития таких осложнений, что предполагаемая польза от восстановления синусового ритма менее значима.
- 5) Менее травматичны, чем лабиринт, эндокардиальные операции. Однако их эффективность низка и в результате их выполнения не снижается фармакологическая нагрузка, так как сохраняется необходимость в антикоагулянтных и антиаритмических препаратах.

Таким образом, нерешённой проблемой является поиск такой технологии

лечения больных с ФП, которая характеризуется:

- 1) Эффективностью в вопросе восстановления и длительного сохранения синусового ритма не уступающей эффективности операции лабиринт;
- 2) Возможностью радикального устранения риска развития тромбоэмболических осложнений у больных, чьим единственным кардиальным заболеванием является фибрилляция предсердий;
- 3) Возможностью снижения фармакологической нагрузки с пациента;
- 4) Характером осложнений, не превосходящих осложнения в результате эндокардиальных хирургических вмешательств.

### **1.7.1. Консервативное лечение**

Сегодня основой стратегии снижения риска ТЭО является антикоагулянтная терапия. Из всех прочих терапевтических и хирургических методов лечения больных с ФП только антикоагулянтная терапия обладает неоспоримой доказательной базой [26, 76, 101, 102 211].

В настоящее время при подборе антикоагулянтной терапии выбор осуществляется между антагонистами витамина К (непрямые оральные антикоагулянты) и новыми (прямыми) оральными антикоагулянтами.

Из группы антагонистов витамина К наиболее распространённым препаратом является варфарин. Именно варфарин общепризнанно является «золотым стандартом» таблетированных антикоагулянтов [159, 354]. С ним принято сравнивать все новые препараты и методы лечения, направленные на профилактику ТЭО.

Доказано, что у больных с ФП посредством регулярной непрерывной терапии варфарином достижимо снижение риска развития ОНМК на 64% и смертности на 26% [100, 241]. Антагонисты витамина К в настоящее время являются единственной группой препаратов с доказанной безопасностью у больных с ФП с ревматическим поражением митрального клапана и/или механическим протезом

клапана сердца [75, 76].

Однако, применение антагонистов витамина К сопряжено с существенным ограничением – необходимостью регулярного контроля международного нормализованного отношения, постоянного титрования дозы препарата для достижения адекватной стабильной антикоагуляции. Таким образом, к назначению варфарина и к контролю его эффективности необходимо подходить индивидуализированно [219-224].

Помимо антагонистов витамина К существуют прямые (новые) оральные антикоагулянты: апиксабан, ривароксабан (механизм действия – прямое ингибирование фактора Ха), дабигатран (механизм действия – прямое ингибирование тромбина). Изучение эффективности и безопасности применения этих препаратов продолжается. Однако, известно, что эти препараты не менее эффективны чем варфарин в вопросах профилактики ТЭО у больных с ФП не имеющих протезов клапанов сердца [117, 146, 235, 301].

\*\*\*

Качество жизни больных с ФП определяется:

- частотой и симптомностью пароксизмов аритмии;
- снижением переносимости физической нагрузки на фоне непароксизмальных форм ФП по причине развития и прогрессирования ХСН;
- риском, частотой развития и последствиями ТЭО.

На сегодняшний день существует две стратегии лечения, направленного на улучшение качества жизни [1, 126]:

- Контроль ЧСС,
- Контроль ритма сердца.

**Контроль частоты сердечных сокращений** – это стратегия, применяемая при отказе от дальнейших попыток восстановления СР. Она предполагает назначение препаратов, позволяющих снизить и держать в диапазоне «нормальной» частоту сокращения желудочков. Если не удаётся добиться нормализации частоты сокращения желудочков медикаментозным путём, то больному выполняется операция деструкции АВ узла и имплантация постоянного



электрокардиостимулятора (ЭКС).

**Контроль ритма сердца** – это стратегия, включающая:

- фармакологическую поддержку СР сердца (протективная антиаритмическая терапия);
- электрическую и медикаментозную кардиоверсию с целью купирования пароксизма ФП;
- эндокардиальные и открытые операции, направленные на купирование ФП и длительное сохранение СР.

Выбор стратегии осуществляется индивидуализированно и зависит от [1, 126]:

- возраста больного;
- симптомности аритмии;
- длительности анамнеза ФП и длительности отсутствия СР;
- характеристики функции сердца;
- соотношения риск/польза в результате консервативного/хирургического лечения;
- предпочтения больного;
- ремоделирования предсердий.

\*\*\*

Исторически именно кардиоверсия была первым немедикаментозным способом **восстановления синусового ритма** больным с ФП. Впервые она была выполнена в 1959 году А.А.Вишневым и Б.М.Цукерманом [8].

Электрическая кардиоверсия (электроимпульсная терапия) – процедура восстановления СР, выполняемая в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Она показана:

- больным с пароксизмом ФП, которым не удалось восстановить СР с помощью фармакологической кардиоверсии;
- больным с неизвестной длительностью пароксизма аритмии;
- больным с нестабильной гемодинамикой на фоне развившегося пароксизма, при

условии инструментально подтверждённого отсутствия тромбов в УЛП.

Оценка состояния УЛП выполняется с помощью чреспищеводной ЭХОКГ, или, что реже и менее эффективно – компьютерной томографии в режиме ангиографии или магниторезонансной томографии. Для выполнения электрической кардиоверсии необходима седация больного, непрерывный кардиомониторинг (артериальное давление (АД), ЧСС, сатурация). Стандартным инструментом для электрической кардиоверсии является двухфазный дефибриллятор с возможностью синхронизации с ЭКГ. К типичным осложнениям электрической кардиоверсии относят ожоги кожи в местах её контакта с электродами дефибриллятора и развитие посткардиоверсионной брадикардии. С целью купирования острой брадикардии показано внутривенное введение атропина, допамина или временная транскатетерная электрокардиостимуляция [18, 48, 50, 65, 99, 236, 323, 402, 423].

\*\*\*

Доказано, что **контроль ЧСС** – очень важная часть медикаментозного лечения больных с ФП. Именно с тахикардией связано большинство симптомов. Кроме того, устойчивая тахикардия является одним из ключевых звеньев в патогенезе развития и прогрессирования ХСН [16, 23, 27, 35, 36, 61, 92, 114, 242].

Терапия, направленная на снижение ЧСС – это один из самых давно используемых способов лечения больных с ФП: эра симптоматического лечения ФП началась с открытия и первого клинического применения дигоксина [240, 439].

Тем не менее, данных об оптимальном типе и интенсивности такого лечения чрезвычайно мало [76].

В настоящее время медикаментозный контроль ЧСС осуществляется с помощью бета-адреноблокаторов, сердечных гликозидов (дигоксин), недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил) или комбинированной терапии. Подбор терапии, направленной на контроль ЧСС, зависит от симптомов, сопутствующих заболеваний и потенциальных побочных эффектов [76, 182, 341].

\*\*\*

Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов (2020 год) лечение, направленное на **контроль ритма сердца** показано для уменьшения симптомности и улучшения качества жизни у симптомных больных с ФП [1, 126].

Существует два показания к назначению антиаритмических препаратов больным с ФП – это фармакологическая кардиоверсия и пролонгированное поддержание СР.

Фармакологическая кардиоверсия – это процедура планового купирования пароксизма ФП и восстановления СР гемодинамически стабильным больным [326-330].

Фармакологическая кардиоверсия эффективна в течение первых 48 часов после развития пароксизма ФП (10 – 18% в течение первых трёх часов от начала пароксизма, 55 – 66% в течение 24 часов, 69% в течение 48 часов). Поэтому к некоторым больным целесообразно применение выжидательной тактики в течение первых 24 часов от манифестации ФП [1, 126, 330].

Антиаритмические препараты для фармакологической кардиоверсии включают внутривенные препараты флекаинида, пропafenона, амиодарона, ниферидила, ибутилида и вернакаланта. Выбор препарата зависит от типа и тяжести сопутствующего сердечного заболевания, а также от базовой антиаритмической терапии принимаемой больным [26, 76].

Фармакологическая кардиоверсия в основном проводится в условиях стационара и требует постоянного медицинского наблюдения и кардиомониторинга как в процессе, так и после инфузии препарата в течение как минимум половины периода его полувыведения [33]. Перед фармакологической кардиоверсией в обязательном порядке корректируется электролитный баланс, назначаются антикоагулянтные препараты [1, 126, 330].

Все существующие медикаментозные препараты для фармакологической кардиоверсии имеют ограничения по применению. К таким ограничениям относятся, прежде всего, органические заболевания сердца [1, 126, 330].

Если достоверно известно об отсутствии у больного органических заболеваний сердца, то фармакологическую кардиоверсию можно проводить внутривенным введением флекаинида, пропafenона, ибутилида, нибентана, или прокаинамида.

Если же имеются данные о наличии у больного органических заболеваний сердца, то фармакологическую кардиоверсию осуществляют внутривенной инфузией амиодарона. [19, 26, 32, 51, 59, 76, 211, 361].

Пролонгированное поддержание СР невозможно без использования антиаритмических препаратов. На начальных стадиях развития ФП существует возможность стабилизации СР с использованием только лишь антиаритмических препаратов. С течением времени эффективность антиаритмических препаратов снижается вплоть до полного её исчезновения, в связи с чем требуется замена антиаритмической терапии или направление больного на кардиохирургическую операцию. Основанием для назначения антиаритмической терапии является уменьшение симптомов и/или частоты пароксизмов ФП. Следует отметить, что ни один из современных антиаритмических препаратов не обладает абсолютной эффективностью против ФП, и любая назначаемая медикаментозная терапия позволяет уменьшить количество, но не прекратить полностью возникновение пароксизмов ФП. Кроме того, все антиаритмические препараты имеют неблагоприятные эффекты: проаритмогенные и экстракардиальные. В связи с этим важнейшим условием их назначения является индивидуализированный выбор медикамента в зависимости от его безопасности, но не эффективности [1, 2, 31, 42, 126, 243, 333, 335-339].

Рекомендованными препаратами являются амиодарон, дронедазон, флекаинид, пропафенон, соталол и бета-адреноблокаторы [26, 76].

Важно понимать, что в связи со сложным патогенезом ФП эффективность каждого препарата имеет индивидуальные различия. Поэтому если один антиаритмический препарат не позволяет добиться улучшения клинической картины ФП, требуется новый подбор антиаритмической терапии [3, 24, 35, 52, 53].

\*\*\*

**Терапия «против течения» (Upstream therapy, англ.)** – это относительно новое комплексное направление в лечении и профилактике ФП, которое включает коррекцию модифицируемых факторов риска (увеличение подвижности, снижение

веса, лечение, направленное на устранение синдрома ночного апноэ и т.д.), и терапию, направленную на профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, ишемия миокарда, гипертония) [1, 41, 126, 199, 376-391].

Цель, которую преследуют врачи, прибегая к «терапии против течения», это профилактика развития ФП и замедление прогрессирования уже манифестировавшей аритмии.

Сегодня известно, что трансформация пароксизмальной формы ФП в персистирующую происходит в результате структурного ремоделирования предсердий:

- дилатация,
- фиброз миокарда,
- изменение клеточной ультраструктуры.

Результат – нарушение проводимости, рефрактерности, электрической однородности миокарда предсердий.

Основной посыл терапии «против течения» – замедление ремоделирования предсердий [16, 22, 179, 181, 224, 331, 355 367, 369, 415, 427].

С учётом знаний о патофизиологических механизмах развития, прогрессирования и поддержания ФП наиболее перспективными группами препаратов являются:

- Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента;
- Блокаторы рецепторов ангиотензина [192, 300-306];
- Антагонисты минералокортикоидных рецепторов [282, 303, 307-314].

\*\*\*

**Стратегия контроля модифицируемых факторов** риска сегодня является базовой вне зависимости от того, какая выбрана тактика лечения больного с ФП. Она основана на знании о том, что фибрилляция предсердий – это скорее осложнение, нежели самостоятельное заболевание [49, 318].

Именно поэтому устранение причины развития аритмии позволит если и не устранить её, то, по крайней мере, снизить риск рецидива на фоне проводимого

специфического лечения.

Достоверно установлена связь между такими факторами как гипертоническая болезнь, ожирение, синдром ночного апноэ и развитием этого вида аритмии. Очевидно, что модификация этих факторов риска позволит снизить риск возникновения ФП и улучшить прогноз у больных с этой аритмией [5, 14, 21, 26, 46, 49, 61, 87, 258, 277, 303].

Стратегия контроля модифицируемых факторов риска предполагает сбор анамнеза и обследование больного с целью выявления возможных причин развития ФП. Прежде чем назначать больному какой-либо способ лечения рекомендуется исключить следующие основные этиологические факторы ФП [26, 76, 211]:

- клапанную патологию сердца;
- коронарную патологию сердца (в том числе субклиническую);
- врождённую патологию сердца;
- хроническую сердечную недостаточность;
- атеросклероз периферических артерий (в том числе субклинический);
- гипертоническую болезнь;
- сахарный диабет и преддиабетический статус;
- хронические заболевания почек;
- (системные) воспалительные заболевания;
- синдром слабости синусового узла (СССУ);
- патологию щитовидной железы;
- ожирение;
- онкологические заболевания;
- синдром обструктивного апноэ сна;
- хронические обструктивные заболевания лёгких;
- злоупотребление алкоголем;
- курение;
- физическая активность – чрезмерная/недостаточная.

Контроль модифицируемых факторов риска развития ФП должен быть «фоном»

любой выбранной стратегии ведения больного, будь то контроль ЧСС или контроль ритма сердца. Это утверждение нашло своё отражение в рекомендациях различных обществ кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов [26, 72, 74, 76, 77, 165].

### **1.7.2. Хирургические технологии снижения риска тромбоэмболических осложнений**

Основным источником тромботических эмболов при ФП общепризнанно является УЛП. По различным оценкам на его долю приходится не менее 90% всех кардиогенных тромбоэмболических событий [76, 132].

**При этом, когда речь идёт о пациенте, чьим единственным заболеванием сердца является ФП, то УЛП следует рассматривать в качестве единственного источника тромботических эмболов, поскольку другой морфологической основы для тромбообразования в «здоровом» сердце нет.** В связи с этим очевидным видится логическое заключение: **исключение УЛП из системного кровотока** у больных, чьим единственным заболеванием сердца является ФП, позволяет снизить риск ТЭО [25, 35, 40, 110, 168, 171, 190, 200, 205, 216, 221-223, 245, 269, 271, 283, 294, 299, 302, 329, 346, 349, 351, 405, 412, 419, 433].

Ещё одним важным аргументом в пользу необходимости изоляции УЛП больным с ФП является тот доказанный факт, что однажды развившийся тромбоз УЛП склонен к рецидивам [65, 96, 100].

Существует несколько технологий выполнения хирургической изоляции УЛП: лигирование (обвязывание, либо формирование кисетного шва вокруг устья УЛП), резекция с последующим ушиванием устья УЛП, резекция и прошивание устья УЛП сшивающим аппаратом [222, 382]. Согласно результатам послеоперационного обследования больных лигирование УЛП признаётся порочной технологией, поскольку результатом может стать увеличение риска ТЭО вследствие неполноценности выполненной манипуляции (сохранение

резидуального потока через устье и значительное замедление скорости кровотока в полости ЛП). Самой надёжной технологией признаётся РУЛП [44, 64, 292, 294, 382].

Метод исключения УЛП из кровотока с целью профилактики ТЭО возник на основе анализа результатов хирургического лечения больных с ревматическими пороками сердца. Было замечено, что основным местом образования тромбов является ЛП и его ушко [129, 244, 313]. В 1949 году J.L.Madden опубликовал результаты операции РУЛП двум больным с ревматическим пороком митрального клапана. В своей работе автор ссылается на работу доктора William Dock (1946 год) как на первого, выполнившего РУЛП больному с ревматическим пороком митрального клапана, ФП и рецидивирующими тромбоэмболиями [313].

В 40х годах XX века российскими учёными велись разработки сшивающих устройств для хирургического применения. В 1941 году В.Ф.Гудов представил первое сшивающее устройство для артерий. Позже были разработаны различные модификации сшивающих устройств, и одна из них предназначалась для РУЛП. Это сшивающее устройство впоследствии получило распространение и за пределами СССР [253, 266].

В 50х годах XX века было доказано, что резекция или облитерация УЛП позволяет достичь 50% снижения риска ТЭО у больных с сочетанием ревматических пороков клапанов сердца и ФП. Кроме того, по различным оценкам УЛП было единственным местом локализации тромба у  $\approx 70\%$  больных с сочетанием ФП и ревматических пороков клапанов сердца [132].

Полностью торакоскопическая РУЛП была запатентована доктором W.Dudley Johnson в 1994 году [334]. В настоящее время эта операция сохранила свою актуальность, но все публикации на эту тему ограничены демонстрацией серии клинических примеров. При этом, торакоскопическая РУЛП является этапом большинства торакоскопических операций, направленных на восстановление и длительное сохранение СР [192, 222, 305, 364, 417, 429, 434, 444].

В 2000 году W.Dudley Johnson с соавторами опубликовал результаты работы в которой описывается профилактическая РУЛП во время хирургических операций



437 больным. Авторы доложили об отсутствии ТЭО у больных в отдалённом послеоперационном периоде. В тоже время сохранение УЛП и наличие тромбоза ЛП были единственными независимыми предикторами эмболических событий в течение среднего периода наблюдения 69,4 месяца у больных, перенёсших протезирование митрального клапана [406].

В 2021 году были опубликованы результаты исследования LAAOS III целью авторов и исполнителей которого было изучение влияния удаления УЛП в дополнение к обычной терапии на уменьшение частоты развития инсульта и других ТЭО. LAAOS III – это многоцентровое рандомизированное исследование с включением больных с ФП с оценённым риском ТЭО  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ , которым была показана кардиохирургическая операция по другому показанию. Включённые в исследование больные были случайным образом распределены для резекции или сохранения УЛП во время операции. Предполагалось, что все больные будут получать стандартную для их заболевания медикаментозную терапию включая пероральные антикоагулянты в течение всего периода наблюдения. Сами пациенты, исследователи и врачи первичной медико-санитарной помощи (кроме хирургов) не знали о том, к какой группе относится данный конкретный больной. В исследование вошло 2379 больных, которым была выполнена РУЛП и 2391 человек без резекции. Средний балл по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  составил 4,2. Средняя длительность наблюдения составила 3,8 года. Через 3 года после операции 76,8% больных продолжали получать пероральные антикоагулянты. Инсульт или системная эмболия произошли у 114 участников (4,8%) в группе резекции и у 168 (7,0%) в группе без резекции (отношение рисков 0,67; 95% доверительный интервал от 0,53 до 0,85;  $p = 0,001$ ). Частота периоперационных кровотечений, сердечной недостаточности или смерти существенно не различалась между группами исследования. Было сделано заключение, что среди больных с ФП, перенёсших операцию на сердце, большинство из которых продолжали получать антитромботическую и антикоагулянтную терапию, риск ишемического инсульта или системной эмболии был ниже у тех, кому во время операции была выполнена РУЛП [291].

Несмотря на очевидность того, что РУЛП является радикальной мерой профилактики ТЭО у больных с ФП, рекомендаций, касающихся отбора кандидатов на операцию изолированной РУЛП, нет. Имеющиеся публикации, это представление одного, либо серии клинических примеров. Абсолютное большинство публикаций, появляющихся в результате поиска по тематическим ключевым словам касаются комплексного хирургического лечения ФП [1, 18, 19, 23, 24, 28, 29, 30, 126, 220, 281, 282].

\*\*\*

**Эндокардиальный окклюдер ушка левого предсердия** – это чрескожно имплантируемое устройство. Целью его имплантации является исключение полости УЛП из системного кровотока, и, как следствие снижение риска ТЭО. Кроме того, предполагается, что через некоторое время после имплантации поверхность окклюдера УЛП эпителизируется, что позволяет отменять антикоагулянтные препараты [387, 388, 389, 390, 391, 392].

Чрескожная (эндокардиальная) имплантация окклюдера – это наименее инвазивная технология изоляции УЛП. Существует несколько модификаций окклюдеров. Общим для всех устройств является то, что они представляют собой «заглушку» устья УЛП, изолируя таким образом его полость от системного кровотока. Эффективность и безопасность чрескожной имплантации окклюдеров в настоящее время изучается [177, 207, 231].

На сегодняшний день опубликованы результаты двух клинических рандомизированных исследований, в которых с длительной терапией варфарином сравнивалось устройство Watchman (PROTECT AF и PREVAIL) [337, 338, 347]. Согласно опубликованным результатам эндокардиальная окклюзия УЛП не уступала медикаментозной профилактике развития ОНМК с помощью антагонистов витамина К у больных с ФП и умеренным риском развития инсульта. При этом описана возможность отказа от антикоагулянтных препаратов у больных с противопоказаниями к ним [286].

Несмотря на видимые положительные стороны эндокардиальной окклюзии УЛП нельзя не отметить, что возрастает количество публикаций с описанием различных

(типичных) осложнений, связанных как с процессом имплантации окклюдера, так и с отдалённым периодом жизни больного с ним [177, 184, 185, 186, 207, 208, 231, 263].

\*\*\*

Таким образом, снижение риска ТЭО возможно путём назначения пожизненной антикоагулянтной терапии, изоляции УЛП из системного кровотока или комбинации этих методов. Хотя необходимость постоянной антикоагулянтной терапии подкреплена многочисленными исследованиями, подтверждающими её эффективность и безопасность (пользы больше, чем вреда), очевидно, что только изоляция УЛП из системного кровотока и восстановление и длительное сохранение СР позволят снизить риск ТЭО до минимума.

### **1.7.3. Хирургические технологии, направленные на улучшение качества жизни больным с фибрилляцией предсердий**

**Эндокардиальная блокада АВ узла и имплантация постоянного ЭКС** – исторически первый рентгенохирургический метод лечения больных с ФП. Первый опыт эндокардиальной деструкции АВ узла и имплантации постоянного ЭКС больным с суправентрикулярной тахикардией был одновременно опубликован двумя группами авторов в 1982 году John J. Gallagher и соавт. и Melvin M. Scheinman и соавт. [143, 144].

Хирургическая блокада АВ узла и имплантация постоянного ЭКС – это операция целью которой является нормализация частоты и регулярности желудочковых сокращений у больных с постоянной формой ФП и невозможностью достичь этой цели медикаментозным путём.

В соответствии с современными рекомендациями ЭКС необходимо имплантировать за несколько недель до деструкции АВ узла. После абляции АВ узла начальная частота электрокардиостимуляции должна быть установлена на

уровень 70-90 в 1 минуту.

Операцию деструкции АВ узла и имплантацию постоянного ЭКС принято классифицировать как паллиативную. Как правило, эта операция выполняется больным старших возрастных групп. Молодым больным деструкцию АВ узла рекомендуется назначать только при условии срочной потребности в контроле ЧСС в сочетании с неприменимостью или неэффективностью всех других способов фармакологического и нефармакологического лечения [26, 76].

\*\*\*

**В 1987 году James Cox представил операцию лабиринт.** В отличие от изоляции ЛП, операции «коридор» и её предшественников [158, 296, 385] результатом операции лабиринт является не изоляция ЛП с целью нормализации ритма желудочков, но восстановление СР. Цель достигалась путём разделения миокарда предсердий на фрагменты с тем, чтобы разрушить поддерживающие аритмию волны re-entry. Фрагментация миокарда предсердий осуществлялась с помощью разрезания и последующего шовного восстановления целостности стенок предсердий. В результате операции достигалось прерывание кругов re-entry, сохранение функции синусового и АВ узлов. Как следствие – сохранялась сократительность предсердий, их транспортная функция. Выполненная в процессе операции РУЛП позволяла снизить риск ТЭО [175, 380]. Схема выполнения первой операции лабиринт была таковой, что в результате операции исключался возврат электрического импульса в точку его зарождения. Другими словами, формировался лабиринт из рубцов. Единственным входом в этот лабиринт был синусовый узел, а единственным выходом – АВ узел. Уникальность операции заключалась в том, что электрический импульс зародившийся в синусовом узле приходил в АВ узел по пути возбуждая миокард предсердий [133].

Результаты операции оказались противоречивыми: с одной стороны, у 99% больных удавалось восстановить СР, с другой – у некоторых больных развивалась дисфункция синусового узла (неспособность развить тахикардию), дисфункция ЛП и выраженная брадикардия с необходимостью имплантации ЭКС. Тем не менее именно «лабиринт I» общепризнанно является «золотым стандартом»

хирургического лечения ФП [399].

Далее развитие авторами техники операции привело к появлению двух модификаций – «лабиринт II» и «лабиринт III». Термин «золотой стандарт» некоторые авторы применяют в отношении операции «лабиринт III», поскольку результатом этой хирургической процедуры является достижение максимального снижения послеоперационных осложнений и необходимости имплантации постоянного ЭКС. Кроме того, результат оценки качества жизни в отдалённом послеоперационном периоде у больных, перенёсших «лабиринт III», соответствовало общей популяции людей [133].

Последняя радикальная модификация операции лабиринт была представлена в 2002 году и получила название «лабиринт IV». Отличие от третьей модификации заключалось в отказе от разрезов миокарда предсердий и замене их на комбинацию биполярной РЧА и криоабляции. Благодаря этому нововведению операция лабиринт стала проще, доступнее, быстрее [399]. Применение различных видов энергии для абляции миокарда предсердий создало предпосылки для следующего витка в развитии хирургических технологий лечения больных с ФП – выполнения операции лабиринт и её модификаций через минимально инвазивные доступы.

Второй предпосылкой для развития минимально-инвазивных хирургических технологий послужило наблюдение автора «лабиринта», James Cox изоляция задней стенки ЛП и УЛВ оказывает весьма значительное влияние на общие показатели успеха хирургического вмешательства [175, 380, 413, 414]. Это наблюдение впоследствии было положено в основу операции «box lesion», заключающейся в изоляции «экстракардиальной» части ЛП [135, 363]. Результаты этой операции позволяют достичь свободы от ФП у  $\approx 90\%$  больных при длительности наблюдения 2 года. Повторные абляционные процедуры требовались в основном больным с развитием перимитрального (атипичного) ТП и в связи с наличием источников ФП в правом предсердии [135, 363].

\*\*\*

Основным клиническим преимуществом **катетерного (эндокардиального) лечения больных с ФП** является уменьшение степени выраженности симптомов,

ассоциированных с аритмией. При этом под «симптомами» следует понимать, как физический и психологический дискомфорт больного (чувство тревоги, учащённое неравномерное сердцебиение и т.д.), так и симптомы связанные с осложнениями аритмии – ХСН и тромботическими эмболиями [81, 201, 202, 203, 310].

В основе эффективности и ограничений всех существующих технологий катетерного лечения больных с ФП лежат знания о том, что на ранних этапах клинического процесса ЛВ являются местом эктопических очагов, запускающих ФП. Именно это знание позволяет объяснить высокий процент успеха, достигающий 85%, при катетерной изоляции УЛВ. Кроме того, благодаря этому знанию УЛВ являются объектом первой хирургической «атаки» при планировании первой в жизни больного катетерной операции направленной на купирование ФП, восстановление и длительное сохранение СР [76, 211].

В зависимости от длительности существования, формы ФП, количества и характера выполненных ранее катетерных операций, а также наличия факторов риска рецидива аритмии в послеоперационном периоде существуют различные стратегии катетерного лечения больных с ФП.

Известно, что изоляция УЛВ является эффективным методом у больных с пароксизмальной формой ФП. При этом значительно менее эффективна у больных, с персистирующей или длительно персистирующей формами ФП [80, 82, 103, 124, 140, 142, 155, 176, 194, 204, 205, 209, 235, 254, 269, 350, 351, 362, 365].

Причина низкой эффективности изоляции только лишь УЛВ заключается в различиях морфологической основы и механизмов поддержания пароксизмальной и персистирующей форм.

В связи с этим больным с непароксизмальными формами ФП протокол операции расширяют и в различных сочетаниях либо изолированно выполняют:

- циркулярную абляцию миокарда коллекторов всех УЛВ и формирование связи с кольцом митрального клапана,
- формируют абляционную линию на «крыше» ЛП от правой верхней до левой верхней ЛВ;
- формируют абляционную линию от средней трети «крыши» ЛП до передней

полуокружности кольца митрального клапана;

- формируют абляционную линию от средней трети «крыши» ЛП до задней полуокружности кольца митрального клапана;
- отдельные циркулярные поражения вокруг левого и правого коллекторов ЛВ с линейными поражениями вдоль задней стенки ЛП и по направлению к латеральной части кольца митрального клапана;
- изоляцию только коллекторов ЛВ;
- изоляцию задней стенки ЛП;
- изоляцию устья УЛП;
- формируют абляционную линию на перешейке между НПВ и фиброзным кольцом трикуспидального клапана;
- формируют абляционную линию между верхней поллой веной (ВПВ) и кольцом трикуспидального клапана;
- формируют абляционную линию между устьями полых вен.

Период активного изучения различных схем выполнения эндокардиальной катетерной абляции пришёлся на период – середина 1990х – середина 2000х годов [145, 297, 304, 319, 389, 390, 440].

В 2004 году Nademanee и соавт. предложили эндокардиальную операцию, направленную на купирование ФП с помощью подхода, основанного на картировании электрофизиологического субстрата [79]. Из 121 больного свобода от рецидива ФП в течение одного года после операции была зарегистрирована у 76% больных, если им была выполнена 1 процедура. Если выполнялось две процедуры, то свобода от ФП достигала 91%. Несмотря на то, что стандартная изоляция УЛВ не выполнялась, большая часть электрофизиологического субстрата была обнаружена именно в УЛВ. Полученные результаты были многообещающими, однако многие другие исследователи не смогли добиться такого же успеха [145, 297, 304, 319, 389, 390, 440].

Анализ работ авторов, проверяющих гипотезу Nademanee и соавт. позволил сделать заключение о том, что ключевую роль в длительном сохранении СР играет

именно изоляция ЛВ [145, 297, 304, 319, 389, 390, 440].

Основанием для противоречивых данных, касающихся картирования и абляции электрофизиологического субстрата ФП заключается в том факте, что электрофизиологический субстрат может быть неспецифическим индикатором ключевых целевых драйверов ФП. Выявляемые локусы электрофизиологического субстрата ФП не эквивалентны, и они могут быть обусловлены пассивными механизмами, которые не играют активной ключевой роли в развитии и прогрессировании ФП [276, 281].

На основании знаний о том, что базовым механизмом существования длительно персистирующей формы ФП являются роторы, была предложена схема операции целенаправленного удаления стабильных роторов и фокальных импульсов без изоляции ЛВ (FIRM). В результате нерандомизированного проспективного исследования (CONFIRM) традиционной абляции при ФП с или без FIRM было продемонстрировано преимущество последней [86, 424]. Позже разными авторами была продемонстрирована воспроизводимость метода с получением сходных результатов:  $\approx 80\%$  свободы от ФП в группах изоляции ЛВ + FIRM против  $\approx 20\%$  свободы от ФП среди больных, которым была выполнена только изоляция УЛВ (в группах присутствовали пациенты с различными формами ФП) [154, 268, 425].

Однако, эти результаты оказались невоспроизводимыми в рамках дальнейших исследований. Поэтому, были сделаны важные выводы о том, что критическую важность для достижения стабилизации СР имеет собственно изоляция УЛВ, а в стабилизации ФП (непароксизмальные формы) большую роль играют роторы и фокальные импульсы, расположенные в стенке ЛП [84, 233, 234, 302].

Помимо УЛВ и задней стенки ЛП существуют также другие патофизиологически и патогенетически обоснованные структуры изоляцию которых выполняют с целью восстановления и длительного сохранения СР. К этим структурам относят ВПВ, НПВ, устье УЛП, *crista terminalis*, устье коронарного синуса и связку Маршалла [68, 76, 206, 213, 215, 289, 290, 396, 407, 408].

Сегодня катетерные технологии представлены в основном двумя методами – РЧА и криобаллонная абляция [26, 70, 76, 211].



Технические отличия технологий РЧА и криобаллонной абляции радикальны.

В основе метода РЧА лежит РЧ энергия, которая генерируется с частотой 500–1000 кГц и передаётся между кончиком катетера и накладкой электрода, расположенной на коже больного. Максимальное количество резистивной энергии возникает в пределах примерно 2 мм от кончика катетера и передаётся либо на эндокардиальную поверхность сердца, либо в кровь [252].

Наиболее распространённая технология катетерной абляции предполагает использование РЧ катетера в сочетании с системой трёхмерного электроанатомического картирования. Недостатком метода является то, что для достижения полноценной изоляции УЛВ необходимо соблюсти множество условий: стабильность катетера, силу контакта катетера с миокардом, выходную мощность, температуру и продолжительность РЧ излучения. Именно поэтому эффективность катетерных РЧ операций относительно низка и большому количеству больных требуются повторные операции. Создание непрерывных и полноценных линий с помощью РЧ катетера даже для опытных операторов является сложной задачей. Несмотря на использование систем трёхмерного картирования и новых технологий, таких как контактное усилие, кривая обучения и опыт работы с РЧА довольно продолжительны. В связи с этим операции катетерной РЧА признаются оператор-зависимыми и эксперт-зависимыми [110, 127, 162, 328, 356, 418, 419].

Развитие технологий катетерного лечения идёт по пути минимизации зависимости результата от оператора. Одним из технических решений стала разработка технологии криобаллонной абляции УЛВ. Криобаллонная абляция УЛВ – это так называемая «однократная» операция, то есть операция максимальной эффективности которой достигается после первой процедуры. Основным инструментом, необходимым для выполнения операции, является баллон, который позиционируют в УЛВ, и, раздувая его жидким азотом облитерируют их. По периметру линии соприкосновения баллона с тканью ЛВ формируется некроз.

Метод основан на применении холодовой энергии. Фазовый переход хладагента из жидкости в газ называется расширением Джоуля-Томсона. Этот процесс

потребляет энергию, что приводит к температурному охлаждению на конце криобаллона. Степень снижения температуры зависит от энергии, доступной для уравнивания охлаждающего эффекта и тепловой нагрузки. Температура ниже -20 градусов приводит к некрозу тканей и ожидаемому терапевтическому эффекту криоабляции [67, 110, 127, 162, 356, 419].

Преимуществами криобаллонной абляции являются меньшая общая длительность операции, меньшая степень оператор-зависимости. К недостаткам можно отнести необходимость использования контрастного вещества. Причём если катетерную РЧА можно выполнить без использования контрастных веществ и флюороскопии, то криобаллонная абляция без применения контрастных веществ и флюороскопии невыполнима [110, 193, 259, 266, 340].

Общепринятое мнение, основанное на результатах исследований, сравнивающих эффективность криобаллонной абляции и РЧА, гласит, что криобаллонная абляция как минимум не хуже и некоторыми учёными рекомендуется в качестве метода выбора первой линии катетерного лечения больных с ФП [110, 193, 259, 266, 340].

К числу типичных осложнений катетерных технологий относятся [26, 167, 169, 265, 314, 359, 392]:

- Стеноз ЛВ (1-3% вне зависимости от метода абляции). По различным оценкам у 65% больных протекает бессимптомно.
- Парез желудка. Состояние обратимое в течение 6 месяцев после операции (1,8% в обеих группах).
- Предсердно-пищеводная фистула (0,03-0,5% при выполнении РЧА; единичные клинические примеры описаны при выполнении криобаллонной абляции). Это осложнение считается фатальным и приводит к летальности, превышающей 60%.
- Перфорация стенки сердца и кровотечение в полость перикарда (1,2-14% вне зависимости от метода абляции).
- Повреждение огибающей артерии.
- Травма диафрагмального нерва. Является обратимой у 80-100% больных в течение 1 года после операции (0,11-0,48% при выполнении РЧА; до 9% при выполнении криобаллонной абляции).

- Тромбоэмболия. Как правило – ОНМК (транзиторная ишемическая атака или инсульт). Реже – периферические и коронарные эмболии (0,5-1% среди больных, которым выполнена РЧА, 8-14% при выполнении криобаллонной абляции. Из них немая ишемия достигает 40% от всех событий).
- Левопредсердные тахикардии (атипичное ТП, рецидив ФП или развитие типичного ТП). (По различным оценкам достигает 31% вне зависимости от метода абляции).
- Осложнения, ассоциированные с сосудистым доступом.

Несмотря на технический прогресс, комбинацию различных технологий и формирование представления о необходимости индивидуализированного подхода к катетерному лечению больных с ФП, эффективность катетерных хирургических вмешательств остаётся не высокой. В особенности это касается больных с непароксизмальными формами ФП [76, 156, 211, 225, 253, 267, 273, 301, 306, 309, 395, 425, 431, 433].

Таким образом, к недостаткам катетерного лечения ФП следует отнести выраженную оператор-зависимость и недостаточную эффективность в вопросе стабилизации СР. Особенно в отдалённом послеоперационном периоде и у больных с непароксизмальными формами ФП.

\*\*\*

Сегодня очевидно, что восстановление СР является важным условием снижения фармакологической нагрузки, улучшения качества жизни и снижения риска развития всех видов осложнений ФП. В связи с этим параллельно с развитием открытых и эндокардиальных развивались торакоскопические технологии, направленные на купирование ФП, восстановление и длительное сохранение СР. **В настоящее время статус «золотой середины» между недостаточно эффективными эндокардиальными вмешательствами и травматичной операцией лабиринт приобретают торакоскопические операции [434].**

Развитие минимально инвазивных подходов с использованием искусственного кровообращения и без него позволило снизить травматичность операций, благодаря чему произошло увеличение потенциальных кандидатов на данное

хирургическое вмешательство. Несмотря на то, что минимально-инвазивные хирургические технологии отличаются от полноценной операции лабиринт IV, основные принципы формирования абляционных линий остались прежними: изоляция четырёх ЛВ, изоляция задней стенки ЛП, изоляция из системного кровотока полости УЛП [86, 93, 175, 192, 270, 300, 348, 349, 420, 443].

В 2003 году Adam E. Saltman и соавт. описали полностью торакоскопическую операцию с использованием микроволнового абляционного устройства для лечения больной с ФП. Операция была выполнена полностью торакоскопически, на работающем сердце. Был использован двуплевральный доступ. В завершении операции было ампутировано УЛП. В 2006 J.Crayton Pruitt и соавт. опубликовали результат лечения 50 больных с применением того же микроволнового абляционного устройства. Операция выполнялась полностью торакоскопически (двуплевральный доступ), робот-ассистировано, на работающем сердце (без искусственного кровообращения). Авторы использовали микроволновое абляционное устройство для изоляции ЛВ, ушка правого предсердия и формирования линии от ВПВ до НПВ. УЛП изолировали с помощью безножевого степлера [420]. В исследование было включено 50 больных. Авторы описывают быстрый возврат пациентов к нормальной физической активности и 100% восстановление СР тотчас после операции. Однако, в отдалённом периоде более чем у 50% больных рецидивировала ФП [348]. С тех пор абляционные устройства с микроволновой энергией (FLEX 10 (AFx, Fremont, CA, USA)) более не используются.

Биполярное радиочастотное абляционное устройство (РЧА-устройство) для эпи- и эндокардиальной абляции миокарда имеющее вид зажима было представлено в 2000 году [217]. В 2005 году Randall K. Wolf и соавт. был опубликован первый опыт видеоассистированной торакоскопической эпикардиальной РЧ изоляции УЛВ на работающем сердце (без искусственного кровообращения) у больных с ФП. Сегодня эта операция носит имя создателя и в англоязычной литературе называется «Wolf Mini Maze Procedure» [443]. Для выполнения операции использовалось биполярное РЧА-устройство, с помощью которого создавались трансмуральные

линейные поражения вокруг коллекторов ЛВ. Кроме того, операция была дополнена отсечением УЛП. Авторы продемонстрировали отдалённые результаты, сопоставимые с операцией лабиринт III. Схема операции отличается от той, что первоначально описана James Cox. В отличие от лабиринта III протокол операции Wolf не включает абляционных линий к митральному и к трикуспидальному клапанам [434]. Исторически операция, разработанная R.Wolf и соавт. стала «дверью» в мир минимально-инвазивной хирургии больных с ФП.

Puskas и соавт. в 2007 [417] и Yilmaz и соавт. в 2008 [444] опубликовали технологию выполнения РЧ изоляции УЛВ и РУЛП полностью торакоскопически.

Основанием для следующего шага в эволюции минимально-инвазивных хирургических технологий лечения больных с ФП стало увеличивающееся знание о роли ганглионарных сплетений в манифестации и поддержании ФП [141, 166, 237, 285, 370, 412]. James R. Edgerton и соавторы в 2010 году описали операцию РЧ изоляции УЛВ и абляцию ганглионарных сплетений выполняемую через двухстороннюю мини-торакотомию. Протокол операции включал РУЛП. В исследование было включено 52 пациента с пароксизмальной ФП. Контрольное обследование заключалось в 24-часовом или 2-недельном мониторингом ЭКГ через 6 и 12 месяцев после операции. Через 12 месяцев наблюдения у 80% больных регистрировался СР [349].

В 2009 году Edgerton и соавт. опубликовали технику выполнения операции «Dallas lesion set» [199]. Операция выполнялась полностью торакоскопически, на работающем сердце с применением биполярных РЧА-устройств (зажим и линейное устройство). Схема операции приближается к таковой при выполнении операции «лабиринт III». В процессе выполнения операции «Dallas lesion set» производят изоляцию коллекторов ЛВ биполярным зажимом аблятором (AtriCure, Cincinnati, OH). С помощью линейного биполярного РЧА-устройства (AtriCure, Cincinnati, OH) формируют линии на передневерхней и нижней стенках ЛП. Эти линии соединяют верхний край верхних ЛВ, соединяют нижний край нижних ЛВ. Таким образом, в результате операции формируется схема абляции, аналогичная результирующей схеме операции «box lesion». Дополнительными абляционными

линиями соединяют созданную схему с левым фиброзным треугольником аортального клапана и с устьем УЛП. Кроме того, во время операции производится абляция ганглионарных сплетений и ампутация или клипирование УЛП. В исследование было включено 74 больных (46 – пароксизмальная форма ФП, 28 – непароксизмальная форма ФП). Свобода от ФП среди пациентов с пароксизмальной формой ФП через 6 месяцев после отмены антиаритмических препаратов составила 69,8%, среди больных с непароксизмальной формой – 34,8% [199].

Weimar и соавт. опубликовали исследование с включением 89 больных, из которых 35% страдали пароксизмальной, 24% персистирующей и 42% длительно персистирующей ФП. Всем была выполнена операция «Dallas lesion set». Свобода от ФП и антиаритмической лекарственной терапии составила 90%, 82% и 71% через 6, 12 и 24 месяца, соответственно, без разницы между больными с пароксизмальной или непароксизмальной формами ФП. 5% больных потребовалась последующая катетерная абляция по поводу рецидива ФП или развития ТП [104].

Аналогичную операцию, однако с названием «Five-box thoracoscopic maze procedure» предложили в 2010 году John Sirak и соавторы. По мнению авторов, операция полностью воспроизводит левопредсердную схему «лабиринта III». Однако отдалённые результаты не опубликованы, а опубликованные промежуточные результаты отражают состояние менее 50% больных [371, 372].

Описанные схемы операций выполняются с помощью оборудования фирмы AtriCure. Особенностью предлагаемого оборудования является то, что вид зажима имеет только устройство для абляции УЛВ. Все остальные линии создаются с помощью линейного биполярного РЧА-устройства, возможность создания на работающем сердце трансмуральных линий которым на сегодняшний день оспаривается [98, 131, 152, 153, 220, 300, 378]. Кроме того, выполнение операции предполагает необходимость травматичного выделения коллекторов ЛВ с обеих сторон. Эта манипуляция производится вслепую, без контроля зрением. Всё это является предпосылками для относительно низкой эффективности, для

относительно высокого риска интраоперационных травм сердца, а также для развития атипичного ТП в послеоперационном периоде по причине неполноценных абляционных линий [429].

В 2012 году было опубликовано исследование эффективности торакоскопической операции с использованием биполярного РЧА-устройства имеющего вид зажима другого типа – Cardioblate Gemini–s (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN USA)<sup>1</sup>. Описанная авторами технология отличается меньшей инвазивностью, поскольку для выполнения операции нет необходимости селективно выделять УЛВ: достаточно создать фенестрации в дубликатуре перикарда позади ВПВ и НПВ с тем чтобы разместить бранши РЧА-устройства в поперечном и косом синусах перикарда. Операция выполняется на работающем сердце через две плевральные полости. В процессе операции выполняется изоляция единого блока, включающего нижнюю, переднюю, верхнюю, заднюю стенки ЛП и оба коллектора ЛВ. Перед окончанием операции выполняется РУЛП. Свобода от ФП через 12 и 24 месяца соответственно составила 90% и 67% у больных с исходно пароксизмальной формой ФП и 80% и 63% у больных с непароксизмальной ФП [192].

В 2019 году Niels Harlaar и соавт. опубликовали результат сравнительной оценки отдалённых результатов операций, выполненных с помощью оборудования AtriCure и операций, выполненных с помощью оборудования Medtronic. Было установлено, что непосредственная интраоперационная электрическая изоляция была значительно выше в группе больных, оперированных с применением оборудования Medtronic (100% против 79%,  $p < 0,01$ ). Через один год у 91% больных в группе Medtronic и у 79% больных в группе AtriCure был СР. В течение 1 года наблюдения частота рецидивов существенно не различалась между двумя

---

<sup>1</sup> Биполярное орошаемое устройство для торакоскопической радиочастотной абляции предсердий Cardioblate Gemini–s (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN USA). Далее по тексту: «Cardioblate Gemini»

группами ( $p=0,08$ ). Повторные катетерные вмешательства потребовались 10% больных в группе Medtronic и 21% в группе AtriCure ( $p = 0,15$ ) [153].

Сегодня описаны следующие типичные осложнения торакоскопических операций, направленных на восстановление и длительное сохранение СР [339, 421]:

- Перипроцедурные тромбоэмболические события (0,2-1,5%);
- Кровотечение, являющееся показанием к конверсии доступа (0,5-2%, зависит от опыта оператора и центра. Как правило, происходит в начале кривой обучения);
- Плеврит/перикардит (0,2%);
- Парез диафрагмального нерва (0,5%);
- Пневмоторакс (2%).

Методы эпикардальной абляции с помощью которых выполняются торакоскопические операции больным с ФП имеют несколько потенциальных преимуществ и недостатков. К преимуществам перед эндокардиальными технологиями необходимо отнести возможность прямой визуализации предсердий и абляционных линий. Кроме того, эпикардальное воздействие с использованием биполярных РЧА-устройств типа «зажим» очевидно имеет преимущество перед эндокардиальной катетерной абляцией в вопросах непрерывности и трансмуральности сформированной абляционной линии. Имеет также преимущество в виде возможности полноценной биполярной абляции верхней и нижней стенок ЛП. Однако, в отличие от эндокардиальных операций, риск травмы ЛВ и самого сердца очевидно выше, отсутствует возможность создания блокады КТИ больным с сочетанием ФП и типичного ТП.

В клинических рекомендациях министерства здравоохранения Российской Федерации, опубликованных в 2020 году написано, что: «...хирургическая абляция рекомендована симптомным пациентам с персистирующей или длительно персистирующей формами ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии, с учётом выбора пациента, соотношения пользы и риска, при поддержке группы специалистов по ФП (AF Heart Team). (Европейское общество кардиологов ПаС (Уровень убедительности рекомендации А, уровень достоверности доказательств



1)». При этом под хирургической абляцией рекомендовано понимать операции, выполняемые через мини–торакаотомию или торакоскопически. Обращаться к хирургическим технологиям рекомендовано при условии длительности существования ФП превышающей 3 месяца. Если же выбор тактики происходит для пациентов с длительно существующей ФП, в комментариях к рекомендации указано что «...наиболее эффективен гибридный способ лечения (хирургическая + катетерная абляция).» [26].

Ещё одной рекомендацией, касающейся торакоскопических технологий, является следующая: «Мини-инвазивное (торакоскопическое) вмешательство с эпикардальной изоляцией лёгочных вен и задней стенки ЛП рекомендовано пациентам с симптоматичной ФП, когда не удалась катетерная абляция. Решения по таким пациентам должна принимать группа специалистов по ФП (AF Heart Team). (Европейское общество кардиологов ПаС (Уровень убедительности рекомендации В, уровень достоверности доказательств 2)». В комментарии к данной рекомендации указано, что «...вопрос использования торакоскопической абляции целесообразно рассматривать после по крайней мере одной и более неэффективных катетерных процедур.» [26].

Кроме того, «Хирургическое лечение с помощью мини-инвазивного подхода, выполняемое обученным хирургом в опытном центре, рекомендовано в качестве варианта лечения пациентов с симптомными персистирующими формами ФП или после неэффективной катетерной абляции. Решения по таким пациентам должна принимать группа специалистов по ФП (AF Heart Team) (Европейское общество кардиологов — ПаС (Уровень убедительности рекомендации В, уровень достоверности доказательств).» [26].

Таким образом, следует констатировать «осторожное» отношение к торакоскопическим технологиям и определение их как метода «последней возможности».

## 1.8. Нерешённые проблемы

К значимым нерешённым вопросам проблемы лечения больных с ФП на современном этапе развития медицины относятся:

- Совершенствование технологий торакоскопической эпикардальной абляции стенки ЛП с тем, чтобы при сохранении малой травматичности достичь эффективности характерной для операции лабиринт;
- Выработку общей стратегии хирургического лечения, направленной на снижение риска развития типичных осложнений ФП и снижение фармакологической нагрузки на больных.

## Глава 2. Материал и методы

### 2.1. Общая характеристика больных

Исследование проводилось в период октябрь 2016 – сентябрь 2021 года и было выполнено в пяти отделениях ФГБУ ФНКЦ ФМБА России:

- 1) Кардиохирургическое отделение,
- 2) Отделение рентгенохирургических методов диагностики лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции,
- 3) Кардиологическое отделение лечения нарушений ритма сердца,
- 4) Кардиологическое отделение с палатами медицинской реабилитации,
- 5) Патолого-анатомическое отделение.

Критериями включения больных в исследование были:

- Инструментально подтверждённая симптомная ФП;
- Безуспешность консервативной терапии с применением антиаритмических препаратов I и III классов (классификация Vaughan Williams).

Критериями исключения больных из исследования были:

- Анамнестические указания на хирургическое лечение заболеваний органов грудной клетки;
- Наличие нарушения проводимости сердца на момент определения показаний к оперативному лечению;
- Анамнестические указания на СССУ;
- Тромбоз УЛП, выявленный не позднее чем за сутки до операции;
- Гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий и ишемия миокарда на момент определения показаний к операции;
- Патология клапанного аппарата сердца;
- Дисфункция щитовидной железы на момент оперативного вмешательства.

Всего в исследование включено 483 больных, последовательно прооперированных в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России России в период октябрь 2016 – сентябрь 2020 года.

На момент хирургического вмешательства у больных были следующие формы ФП:

- Пароксизмальная – 336 (70%),
- Непароксизмальная – 147 (30%).

Общая характеристика больных приведена в таблице 1.

Объединение больных с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП в группу «непароксизмальная форма ФП» осуществлено целенаправленно. Причиной такого решения послужило то, что ни один из больных с непароксизмальной формой ФП не мог указать год манифестации аритмии, не предъявлял жалоб на ощущение неправильного и/или учащённого ритма сердца, либо не мог вспомнить, когда эти жалобы появились, так как считал их несущественными. Другими словами, фибрилляция предсердий у этих больных носила «тихий» характер.

Нарушение ритма сердца было диагностировано у этих больных в рамках планового медицинского осмотра, либо в связи с обращением за медицинской помощью по причине развития осложнения ФП (ТЭО или ХСН). Так как дату манифестации ФП достоверно установить не представлялось возможным, то за «длительность отсутствия СР» принималось время, прошедшее от момента первичного обращения за медицинской помощью, до даты консультации кардиохирурга. Следовательно, провести чёткую границу между «персистирующей» и «длительно персистирующей» формами ФП ни у одного из включённых в исследование больных не представлялось возможным.

**Таблица 1** – Клинико-демографическая характеристика больных (N=483, 100%)

| <b>Характеристика</b>   |   | <b>N (%)</b><br>/<br><b>Me(min;max)</b> |
|---|---|---|
| Женский пол, больные  |   | 166 (34%)                               |
| Гипертоническая болезнь, больные  |   | 382 (79%)                               |
| Возраст $\leq 64$ года, больные   |   | 359 (74,3%)                             |
| Возраст 65-74 года, больные   |   | 117 (24,2%)                             |
| Возраст $\geq 75$ лет, больные  |   | 7 (1,5%)                                |
| Сахарный диабет, больные  |   | 43 (9%)                                 |
| Риск тромбоэмболических осложнений CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы              |   | 2 (0;8)                                 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>  |   | 30 (18; 44)                             |
| Атеросклероз периферических артерий, больные  |   | 236 (49%)                               |
| Симптомность пароксизмов (EHRA) среди больных с пароксизмальной формой ФП (N=336, 70%), баллы |   | 3 (2;4)                                 |
| Амиодарон-индуцированные осложнения в анамнезе, больные                                       |   | 56 (12%)                                |
| Анамнез эндокардиальных антиаритмических операций, больные                                    |   | 121 (25%)                               |
| <b>ИЗ НИХ</b>   | По поводу только фибрилляции предсердий       | 35 (7%)                                 |
|   | По поводу только истмус-зависимого ТП         | 78 (16%)                                |
|   | По поводу сочетания истмус-зависимого ТП и ФП | 8 (2%)                                  |
| Фракция выброса левого желудочка (по Симпсону), %   |   | 58 (38;79)                              |
| Передне-задний размер левого предсердия, мм   |   | 43 (29;67)                              |
| Объём левого предсердия, мл   |   | 68 (30; 175)                            |
| Индексированный объём левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>                                    |   | 34 (15;80)                              |

## 2.2. Методы обследования

Все больные, вошедшие в исследование (N=416, 100%) были консультированы врачами ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с целью решения вопроса о необходимости выполнения операции, направленной на купирование ФП, восстановление и длительное сохранение СР.

В условиях стационара для принятия решения о выполнении хирургического вмешательства производился сбор анамнеза, лабораторное и инструментальное обследование.

При сборе анамнеза внимание уделялось:

- наследственному анамнезу;
- установлению вероятной причины первого развившегося пароксизма ФП;
- анамнезу ТЭО и ОНМК;
- анамнезу антикоагулянтной терапии;
- анамнезу антиаритмической терапии, и её эффективности;
- характеру текущей антиаритмической и антикоагулянтной терапии;
- комплаентности больного к назначаемой терапии;
- эффективности принимаемой на текущий момент терапии;
- анамнезу приёма амиодарона и развития типичных осложнений, связанных с его приёмом;
- наличию гипертонической болезни;
- специфической терапии, направленной на стабилизацию артериального давления;
- наличию сахарного диабета I и II типов;
- наличию онкологического анамнеза;
- анамнезу заболеваний щитовидной железы;
- общему анамнезу ФП;
- длительности пароксизма (отсутствия СР) до момента обращения в стационар;
- анамнезу травм, воспалительных заболеваний и оперативных вмешательств

органов грудной клетки.

Кроме общеклинических методов больные проходили специализированное лабораторное обследование: анализ крови на уровень свободного тиреотропного гормона и анализ крови на уровень мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP.

Специализированное инструментальное исследование заключалось в выполнении:

- Трансторакальной ЭХОКГ (для исключения клапанной и врождённой патологии сердца, а также для исключения облитерации полости перикарда). Выполнялась в пред- и отдалённом послеоперационном периоде.
- Чреспищеводной ЭХОКГ (для исключения тромбоза УЛП и оценки состояния культи УЛП). Выполнялась в пред- и отдалённом послеоперационном периоде.
- Ангиографии коронарных артерий (для исключения патологии коронарных артерий).
- Перфузионной сцинтиграфии миокарда по программе «покой/нагрузка» (для определения клинической значимости пограничных стенозов коронарных артерий).
- ЭКГ (для изучения характера ритма сердца, состояния проводящей системы сердца, исключения острой ишемии миокарда и перенесённого инфаркта миокарда). Выполнялась в пред- и послеоперационном периоде.
- Суточного и трёхсуточного мониторирования ЭКГ (для изучения характера ритма сердца, состояния проводящей системы сердца, исключения острой ишемии миокарда и перенесённого инфаркта миокарда). Выполнялась в пред- и послеоперационном периоде.
- Рентгенографии органов грудной клетки в 2х и в 3х проекциях с оценкой экскурсии диафрагмы (для оценки состояния лёгких, плевральных полостей и функции диафрагмы). Выполнялась в пред- и послеоперационном периоде.
- Ультразвуковое исследование плевральных полостей (для исключения гидроторакса). Выполнялось в послеоперационном периоде.

В послеоперационном периоде (через 3, 9, 12, затем – каждые 12 месяцев или при рецидиве жалоб, ассоциированных с ФП) больные вызывались в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с целью проведения комплексного обследования. Кроме того, аналогичный объём обследования проводился по месту жительства с последующим направлением результатов обследования в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России для анализа специалистами. Все больные, анкетированные по телефону, присылали письмом копию ЭКГ, протокола одно- или трёхсуточного мониторирования ЭКГ, протокола трансторакальной ЭХОКГ, заключение рентгенографии органов грудной клетки с оценкой экскурсии куполов диафрагмы.

При сборе анамнеза послеоперационного периода внимание уделялось:

- Субъективному восприятию больными своего состояния,
- Приверженности больного назначенной терапии,
- Длительности приёма назначенных препаратов: антигипертензивных, антикоагулянтных, антиаритмических, бета-адреноблокаторов,
- Возникновению показаний к имплантации ЭКС,
- Рецидиву ФП,
- Развитию ТП,
- Развитию ТЭО.

### 2.3. Деление больных на группы и подгруппы

Деление больных на группы и подгруппы произведено в зависимости от вида выполненного хирургического вмешательства (Рисунок 1).

• **Группа сравнения (Группа I).** Выполнена криобаллонная абляция УЛВ (N=369; 76,4%):

- **Категория 1:** больные с непароксизмальной ФП (N=43; 8,9%);
- **Категория 2:** больные с пароксизмальной ФП (N=326; 67,5%).



• **Основная группа (Группа II).** Выполнена торакоскопическая эпикардальная РЧА стенки ЛП (N=114; 23,6%):

❖ **Подгруппа II-A** – Торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП (N=94, 19,5%)

➤ **Категория 1:** больные с непароксизмальной ФП (N=84; 17,4%);

➤ **Категория 2:** больные с пароксизмальной ФП (N=10; 2,1%).

❖ **Подгруппа II-B** – Торакоскопическая РЧ изоляция УЛВ и задней стенки ЛП (N=20, 4,1%). У всех больных подгруппы II-B была непароксизмальная ФП.

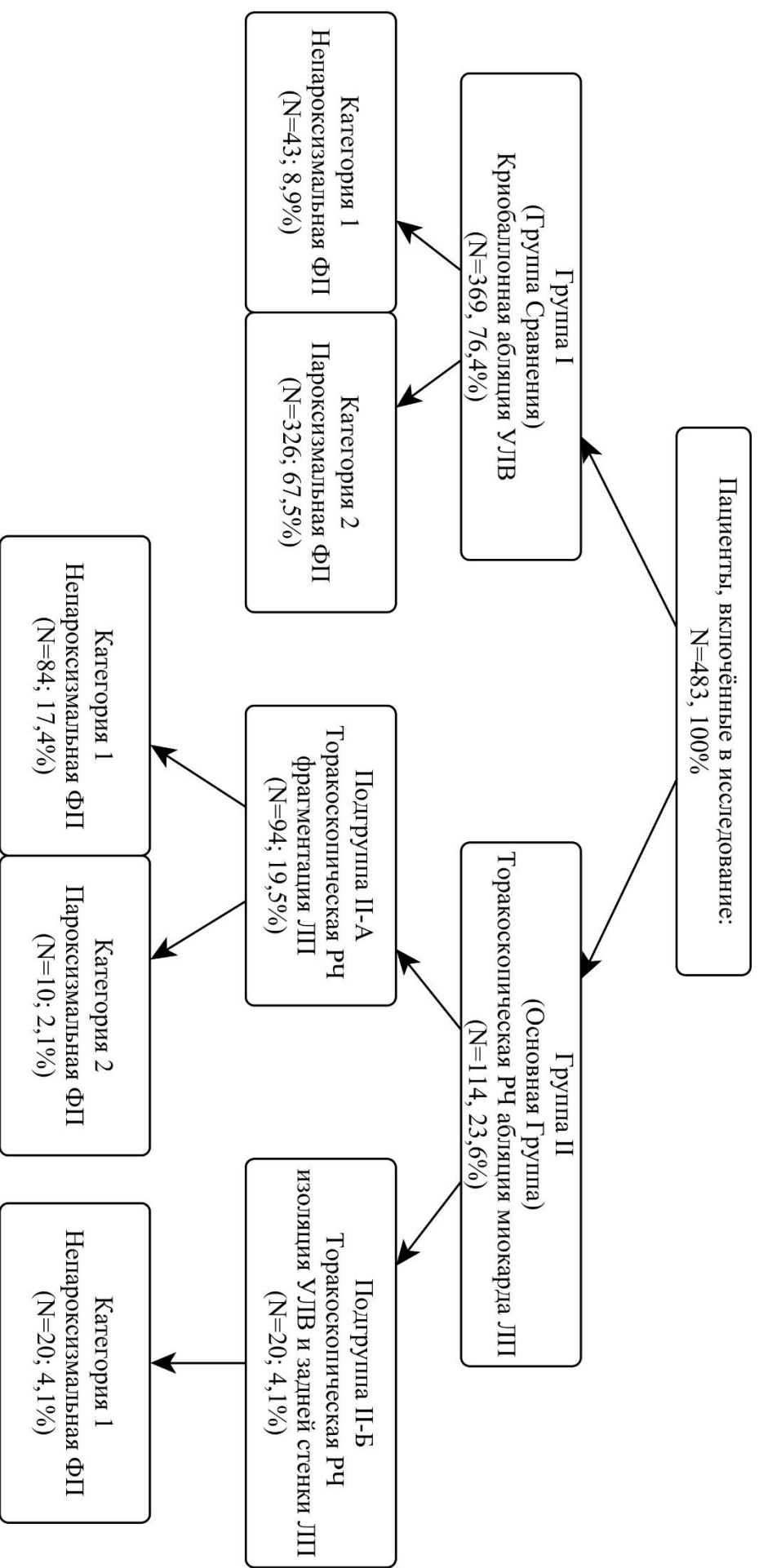
Кроме того, общим для всех больных группы сравнения, было:

- Длительность отсутствия синусового ритма  $\leq 12$  месяцев;
- Передне-задний размер левого предсердия  $\leq 45$  мм;
- Объём левого предсердия  $\leq 150$  мл;
- Фракция выброса левого желудочка  $> 40\%$ .

Общим для всех больных основной группы, было отсутствие ограничений по:

- Длительности анамнеза ФП;
- Длительности отсутствия СР;
- Значению фракции выброса левого желудочка;
- Степени выраженности дилатации ЛП (передне-задний размер и объём ЛП).

Сравнительная характеристика больных групп I и II приведена в таблице 2.



**Рисунок 1** – Блок-схема деления больных на группы, подгруппы и категории

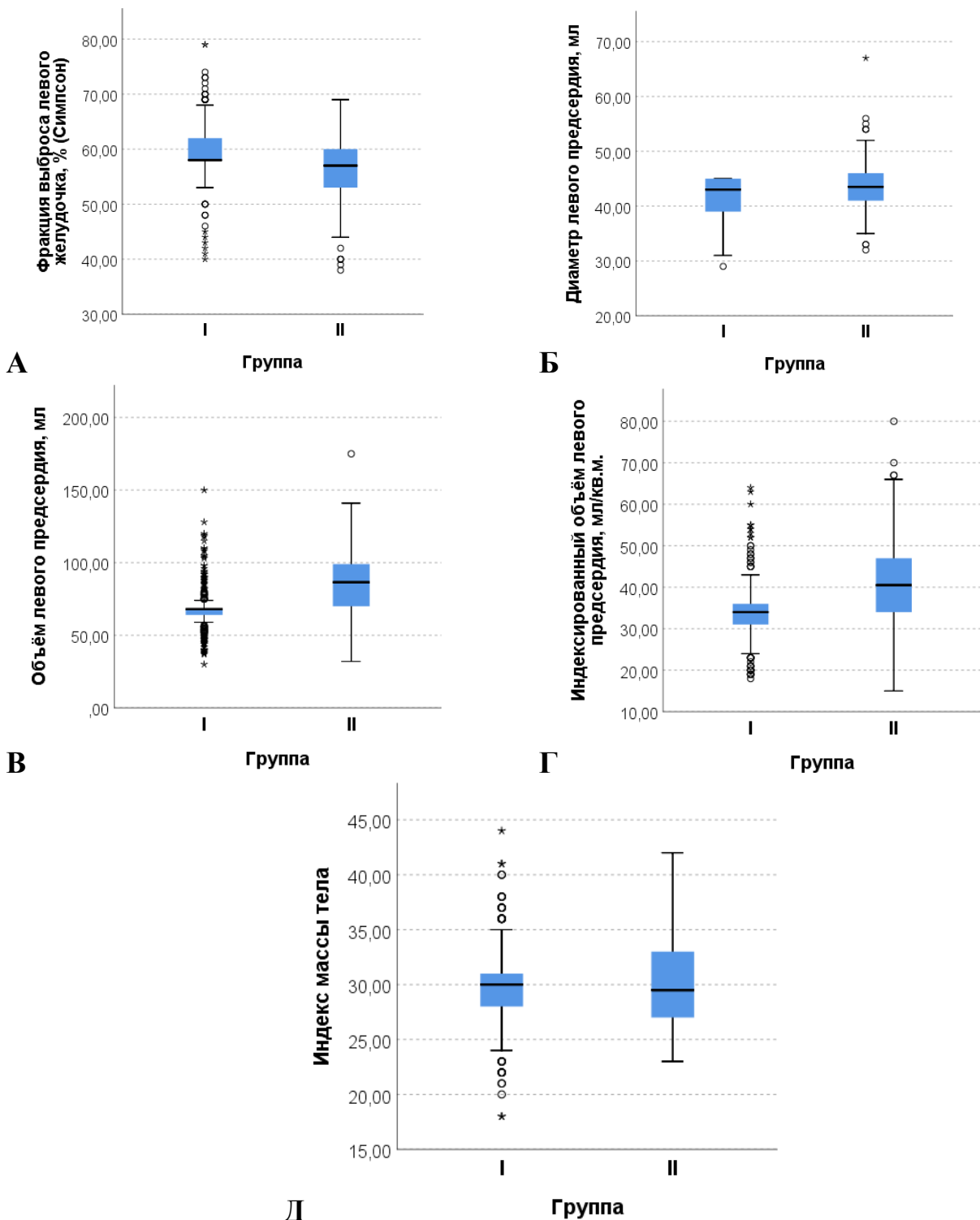
ФП – Фибрилляция предсердий; УЛВ – устья лёгочных вен; ЛП – левое предсердие, РЧ - радиочастотный

**Таблица 2** – Клинико-демографическая характеристика больных I и II групп

| Клиническая характеристика                              | Группа I<br>(N=369; 76%) | Группа II<br>(N=114; 24%) | p      |
|---|--------------------------|---------------------------|--------|
|   | N (%) / Me (min; max)    |                           |        |
| Женский пол, больные                                    | 144 (39%)                | 22 (19%)                  | <0,001 |
| Гипертоническая болезнь, больные                        | 279 (76%)                | 107 (94%)                 | <0,001 |
| Возраст, лет  | 60 (22; 77)              | 59 (30; 76)               | 0,3    |
| Общий анамнез ФП, мес                                   | 60 (0; 240)              | 70 (3; 485)               | 0,02   |
| Сахарный диабет, больные                                | 33 (9%)                  | 10 (9%)                   | 1      |
| Риск ТЭО, CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы | 2 (0; 8)                 | 3 (1; 8)                  | 0,3    |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                    | 30 (18; 44)              | 30 (23; 42)               | 0,8    |
| Атеросклероз периферических артерий, больные            | 167 (45%)                | 69 (61%)                  | 0,005  |
| Амиодарон-индуцированные осложнения, больные            | 35 (9%)                  | 21 (18%)                  | 0,01   |
| Анамнез эндокардиальных операций, больные               | 96 (26%)                 | 25 (21%)                  | 0,5    |
| Из них РЧА КТИ, больные                                 | 71 (19%)                 | 15 (13%)                  | 0,2    |
| Фракция выброса левого желудочка (Симпсон), %           | 58 (40; 79)              | 57 (38; 69)               | <0,001 |
| Передне-задний размер ЛП, мм                            | 43 (29; 45)              | 44 (32; 67)               | 0,01   |
| Объем ЛП, мл  | 68 (30; 150)             | 87 (32; 175)              | <0,001 |
| Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>             | 34 (16; 64)              | 40 (15; 80)               | <0,001 |

Таким образом, больные основной группы (группа II) были клинически тяжелее и согласно современным представлениям относились к группе риска раннего рецидива фибрилляции предсердий (Рисунок 2-А – 2-Г).

Статистически значимая разница по индексу массы тела отсутствовала (p=0,8). Тем не менее следует отметить, что среди больных основной группы было 15 пациентов (13%), которым было отказано в эндокардиальном лечении в том числе по причине ожирения 2-3 степени (индекс массы тела > 35 кг/м<sup>2</sup>) (Рисунок 2-Д).



**Рисунок 2** – Факторы риска раннего рецидива фибрилляции предсердий

Таким образом, основными характеристиками, согласно которым степень тяжести ФП была выше у больных основной группы по сравнению с больными группы сравнения, были:

- 1) фракция выброса левого желудочка ( $p < 0,001$ )
- 2) передне-задний размер (диаметр) ЛП ( $p = 0,01$ )

3) объём ЛП ( $p < 0,001$ )

4) индексированный объём ЛП ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, у большего количества больных группы II в анамнезе регистрировались амиодарон-индуцированные осложнения ( $p = 0,01$ ).

Результат сравнения основных общепризнанных предикторов рецидива ФП у больных основной группы подгрупп II-A и II-B приведён в таблице 3.

**Таблица 3** – Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных основной группы (Группа II: N=114; 100%)

| Клиническая характеристика                              | Подгруппа<br>II-A<br>(N=94; 82,5%) | Подгруппа<br>II-B<br>(N=20; 17,5%) | p   |
|---|------------------------------------|------------------------------------|-----|
|   | N (%) / Me (min; max)              |                                    |     |
| Гипертоническая болезнь, больные                        | 84 (89%)                           | 19 (95%)                           | 0,7 |
| Возраст, лет  | 59 (39; 76)                        | 60 (30; 67)                        | 0,6 |
| Сахарный диабет, больные                                | 9 (10%)                            | 1 (5%)                             | 1   |
| Индекс массы тела $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , больные | 48 (51%)                           | 9 (45%)                            | 0,8 |
| Риск ТЭО CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы  | 3 (2;4)                            | 3 (1;6)                            | 0,6 |
| Атеросклероз периферических артерий, больные            | 60 (64%)                           | 9 (45%)                            | 0,1 |
| Амиодарон-индуцированные осложнения, больные            | 18 (19%)                           | 3 (15%)                            | 1   |
| Фракция выброса левого желудочка (по Симпсону), %       | 57 (38;67)                         | 57 (48;69)                         | 0,6 |
| Передне-задний размер ЛП, мм                            | 43 (32;67)                         | 44 (33; 55)                        | 0,5 |
| Объём ЛП, мл  | 84 (32;175)                        | 88 (50;141)                        | 0,7 |
| Индексированный объём ЛП, мл/м <sup>2</sup>             | 40 (15;80)                         | 40 (25;67)                         | 0,8 |

Таким образом, статистически значимые различия в подгруппах больных основной группы отсутствовали.

Сравнение клинико-демографической характеристики больных группы сравнения, и больных основной группы с непароксизмальной ФП приведено в таблице 4.

**Таблица 4** – Сравнительная характеристика больных с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий

| Клиническая характеристика                             | Группа I              | Подгруппа II-A        | P      |
|--|-----------------------|-----------------------|--------|
|  | Категория 1<br>(N=43) | Категория 1<br>(N=84) |        |
|  | N (%) / Me(min; max)  |                       |        |
| Длительность отсутствия CP, мес                        | 9 (1;36)              | 18 (4; 144)           | <0,001 |
| Риск ТЭО CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы | 2 (0;7)               | 2 (1;6)               | 0,06   |
| Атеросклероз периферических артерий, больные           | 26 (60%)              | 49 (58%)              | 0,9    |
| Сахарный диабет, больные                               | 3 (7%)                | 7 (8%)                | 1      |
| Индекс массы тела $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>          | 12 (28%)              | 29 (35%)              | 0,6    |
| Гипертоническая болезнь, больные                       | 36 (84%)              | 65 (77%)              | 0,5    |
| Амиодарон-индуцированные осложнения, больные           | 7 (16%)               | 13 (15%)              | 1      |
| Фракция выброса левого желудочка (Симпсон), %          | 58 (40;74)            | 56 (38;67)            | 0,3    |
| Передне-задний размер левого предсердия, мм            | 44 (32;55)            | 43 (33;67)            | 0,7    |
| Объём ЛП, мл   | 68 (38;150)           | 88 (40;175)           | 0,01   |
| Индексированный объём ЛП, мл/м <sup>2</sup>            | 36 (19;63)            | 41 (22;80)            | 0,02   |

Таким образом, больные основной группы с непароксизмальной ФП были статистически значимо тяжелее больных группы сравнения с непароксизмальной ФП по таким показателям, как:

- длительность отсутствия синусового ритма (p<0,001),
- индексированный объём левого предсердия (p=0,02).
- объём левого предсердия (p=0,01).

Клинико-демографическая характеристика больных основной группы, с пароксизмальной формой ФП приведена в таблице 5.

**Таблица 5** – Характеристика больных основной группы с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

| <b>Клиническая характеристика</b>                       | <b>Подгруппа II-A<br/>Категория 2<br/>(N=10)</b> |
|---|--|
|   | <b>N (%) /<br/>Me(min;max)</b>                   |
| Риск ТЭО CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы  | 2 (1;5)  |
| Ожирение (Индекс Массы Тела $\geq 30$ ), больные        | 3 (30%)  |
| Атеросклероз периферических артерий, больные            | 6 (60%)  |
| Сахарный диабет, больные                                | 1 (10%)  |
| Гипертоническая болезнь, больные                        | 9 (90%)  |
| Амиодарон-индуцированные осложнения в анамнезе, больные | 2 (20%)  |
| Фракция выброса левого желудочка (Симпсон), %           | 58 (50;66)                                       |
| Передне-задний размер ЛП, мм                            | 44 (37;47)                                       |
| Объём ЛП, мл  | 72 (32;102)                                      |
| Индексированный объём ЛП, мл/м <sup>2</sup>             | 38 (15;46)                                       |

Таким образом, больные основной группы с пароксизмальной ФП соответствовали современным представлениям о «фибрилляции предсердий «лёгкого» течения». Все эти больные рассматривались прежде всего в качестве кандидатов на эндокардиальное лечение. Однако им было рекомендовано выполнение торакоскопической РЧА стенки левого предсердия по таким причинам как:

- 1) Бесперспективность дальнейших попыток эндокардиального лечения по причине четырёх и более таких операций в анамнезе (N=3 пациента);
- 2) Противопоказания к приёму антикоагулянтных препаратов (N=5 пациентов);
- 3) Тромбоэмболические осложнения, связанные с тромбозом ушка левого предсердия, развившегося на фоне регулярного приёма антикоагулянтных препаратов (N=2 пациента).

## 2.4. Изучение морфологии абляционных линий

В процессе работы было проведено изучение морфологии абляционных линий, сформированных с применением различных технологий с помощью устройства Cardioblade Gemini подключённого к радиочастотному генератору CARDIOBLATE 68000 SURGICAL ABLATION SYSTEM GENERATOR (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN USA)<sup>1</sup>.

РЧА-устройство Cardioblade Gemini в сочетании с РЧ генератором при работе имеют следующие особенности:

- 1) Длительность одного РЧ воздействия определена производителем, всегда ограничена 45 секундами и не может быть удлинена.
- 2) РЧ генератор всегда сигнализирует о достигнутой трансмуральности. Время появления сигнала о достигнутой трансмуральности в результате первого воздействия различно для каждого больного, однако, как правило, оно находится в диапазоне 39-43 секунды.
- 3) После сигнализации генератора о достигнутой трансмуральности РЧ воздействие может быть продолжено до истечения 45 секундного лимита.
- 4) Обязательным условием работы системы является подача физиологического раствора или раствора Рингера на бранши устройства Cardioblade Gemini. Давление жидкости в системе постоянно должно составлять 270-300 мм.рт.ст.

Все операции торакоскопической эпикардальной РЧА стенки ЛП больным основной группы, включённым в данное исследование, выполнялись с применением именно этого РЧА-устройства. На протяжении всей операции в процессе РЧ воздействия на стенку ЛП давление жидкости в системе орошения бранш устройства Cardioblade Gemini постоянно поддерживалось на уровне 270-300

---

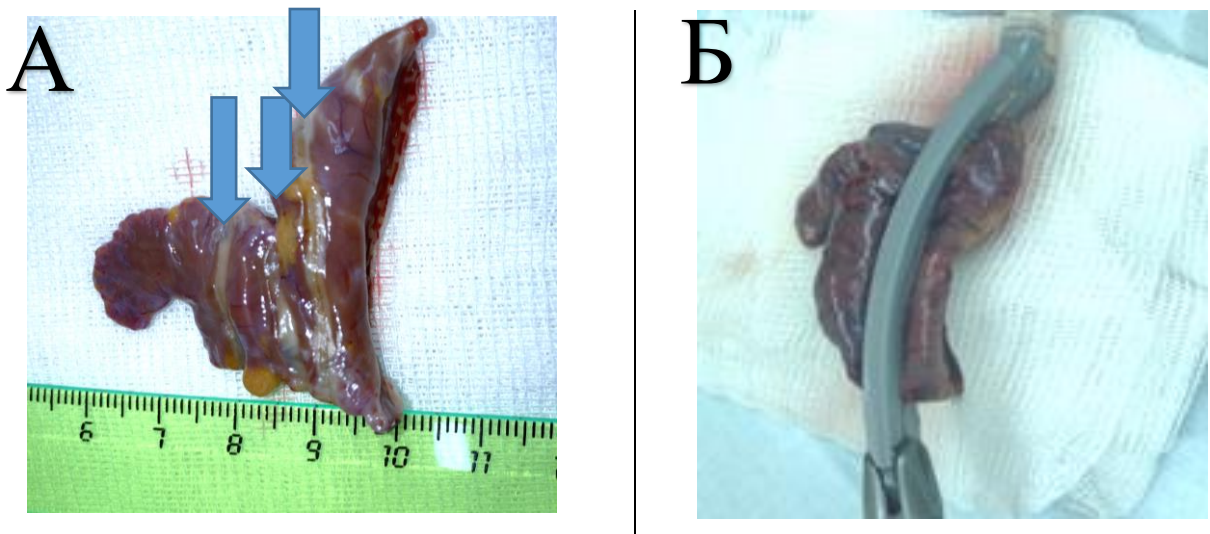
<sup>1</sup> Генератор радиочастотной энергии (РЧ генератор) CARDIOBLATE 68000 SURGICAL ABLATION SYSTEM GENERATOR (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN USA)



мм.рт.ст.

Была поставлена задача разработать технологию РЧА воздействия на стенку предсердий для формирования гомогенного рубца.

Для достижения поставленной задачи было использовано УЛП, резецированное у 9 больных с непароксизмальной ФП. РУЛП выполняли с помощью сшивающего аппарата. При этом в полости УЛП оставалась кровь. Тотчас после резекции на каждом УЛП формировались три непересекающиеся друг с другом абляционные линии (Рисунок 3-А). Для формирования каждой абляционной линии всё УЛП размещали между браншами РЧА-устройства (Рисунок 3-Б). Таким образом на каждом вошедшем в исследование УЛП воспроизведено эпикардальное воздействие на дубликатуру стенки ЛП, содержащего в просвете кровь. Аналогичным образом формировались абляционные линии на стенке ЛП в процессе обеих видов торакоскопических операций больным основной группы.



**Рисунок 3** – Формирование абляционных линий на макропрепарате ушка левого предсердия. А. Абляционные линии (указаны стрелками) на резецированном ушке левого предсердия. Б. Расположение ушка левого предсердия в зажиме–абляторе

Обоснованием выбора УЛП в качестве макропрепарата, считали следующее:

- УЛП содержит гребенчатые мышцы. В связи с этим стенка УЛП имеет переменную толщину. Как следствие, при формировании абляционных линий выполнена проверка соответствия между сигналом генератора РЧ энергии о

достигнутой трансмуральности повреждения и наличием неповреждённых клеток во всех слоях стенки УЛП вне зависимости от толщины.

- Гистологическая структура УЛП идентична гистологической структуре стенки ЛП. Как следствие – результат РЧ воздействия на само ЛП и на его ушко одинаков.
- Наличие у больного ФП в анамнезе является гарантией появления специфических для данного заболевания структурных изменений в тканях как самого ЛП, так и УЛП.

Если для формирования абляционной линии осуществлялось несколько РЧ воздействий, то каждое последующее наносилось без разжатия бранш РЧА-устройства. Длительность каждого воздействия контролировалась генератором РЧ энергии в соответствии с заложенными производителем критериями. Каждое отдельное воздействие наносилось до тех пор, пока генератор РЧ энергии не сигнализировал о достижении трансмуральности и не прерывал процедуру.

Формировали линии с применением трёх различных технологий. Для формирования абляционных линий использовали РЧА-устройство Cardioblate Gemini подключённое к РЧ генератору. На протяжении всего процесса формирования каждой абляционной линии давление жидкости в системе орошения бранш РЧА-устройства Cardioblate Gemini постоянно поддерживалось на уровне 270-300 мм.рт.ст.

Характеристика технологий формирования линий на УЛП:

- Технология №1 (три УЛП) – для формирования абляционной линии осуществлялось одно РЧ воздействие. Воздействие завершалось после сигнала генератора РЧ энергии о достижении трансмуральности.
- Технология №2 (три УЛП) – для формирования абляционной линии осуществлялось три РЧ воздействия. Каждое воздействие завершалось после сигнала генератора РЧ энергии о достижении трансмуральности, однако бранши РЧА-устройства между каждым из воздействий не разжимались.
- Технология №3 (три УЛП) – для формирования абляционной линии РЧ воздействия осуществлялись до тех пор, пока не развивался эффект стойкого

снижения времени достижения трансмуральности. «Стойким» считали снижение времени достижения трансмуральности на 15–20% повторяющееся не менее трёх раз подряд относительно времени достижения трансмуральности в результате первого РЧ воздействия в серии. Каждое РЧ воздействие завершалось после сигнала генератора РЧ энергии о достижении трансмуральности. Между каждым из РЧ воздействий бранши РЧА-устройства не разжимались и не смещались.

Таким образом в общей сложности на 9 УЛП было сформировано и изучено 27 абляционных линий.

Далее материал из УЛП фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, подвергали проводке в тканевом гистопроцессоре Microm STP 120 и заливали в парафиновую среду «Гистомикс» с использованием модульной системы заливки парафином Tissue Tek® Tec 5. Срезы, полученные из парафиновых блоков, подвергали гистологическому исследованию в соответствии с общепринятыми правилами гистологической техники. Депарафинированные срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, заключали в среду BioMount. Для проведения микроскопического исследования с фотофиксацией нами использовался аппаратно-программный комплекс Nis-Elements AR 4.12.00 на базе исследовательского микроскопа NICON 50s, снабжённого цифровой камерой NICON DS-Fi 1.

Исследование носило двойной слепой характер: врач-морфолог, проводивший гистологическое исследование препаратов, не знал о том, сколько РЧ воздействий было нанесено при формировании каждой конкретной линии на УЛП. Конверт, в котором были запечатаны данные о технологии формирования абляционной линии, вскрывался после получения результатов гистологического исследования.

В результате исследования была разработана технология радиочастотного абляционного воздействия на предсердия для формирования гомогенного рубца.

С помощью разработанной технологии РЧА воздействия на предсердия для формирования гомогенного рубца были выполнены все операции больным основной группы.

## 2.5. Течение ХСН в послеоперационном периоде

Для изучения того, как влияет результат операции торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП на течение ХСН, из больных непароксизмальной формой ФП подгруппы II-A были выделены и объединены в Совокупность-1 шестнадцать человек (Таблица 6).

**Таблица 6** – Клинико-демографическая характеристика больных с сочетанием ХСН и непароксизмальной фибрилляции предсердий (N=16, 100%)

| Характеристика   | N (%) / Me (min; max) |
|--|-----------------------|
| Мужской пол, больные   | 15 (94%)              |
| Возраст, лет   | 59 (44; 63)           |
| Гипертоническая болезнь, больные   | 11 (69%)              |
| Индекс массы тела = 30-35, больные   | 7 (44%)               |
| Индекс массы тела  | 30 (23; 35)           |
| Сахарный диабет, больные   | 0                     |
| ОНМК в анамнезе, больные   | 0                     |
| Длительность анамнеза фибрилляции предсердий, мес                                  | 62 (5; 195)           |
| Длительность отсутствия синусового ритма, мес                                      | 11 (5; 36)            |
| Длительно персистирующая фибрилляция предсердий, больные                           | 8 (50%)               |
| Риск тромбоэмболических осложнений (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc), баллы | 2 (1; 3)              |

Общим для больных, объединённых в Совокупность-1, было сочетание следующих факторов (Таблица 7):

- низкая или промежуточная фракция выброса левого желудочка
- повышенный уровень NT-proBNP  $\geq 500$  пг/мл
- манифестация ХСН на фоне существующей ФП
- ХСН соответствующей NYHA II / III.

**Таблица 7** – Характеристика больных с сочетанием ХСН и непароксизмальной фибрилляции предсердий (Подгруппа II-A, Совокупность-1, N=16, 100%)

| <b>Характеристика</b>                                      | <b>N (%) / Me(min; max)</b> |
|--|-----------------------------|
| Конечно-диастолический объём левого желудочка, мл          | 141 (94; 275)               |
| Конечно-систолический размер левого желудочка, мм          | 58 (48; 69)                 |
| Передне-задний размер левого предсердия, мм                | 47 (39; 67)                 |
| Объём левого предсердия, мл                                | 95 (67; 141)                |
| Индексированный объём левого предсердия, мл/м <sup>2</sup> | 48 (32; 70)                 |
| Тест 6-минутной ходьбы, м                                  | 329 (270; 420)              |
| NT-proBNP, пг/мл   | 1073 (500; 4395)            |
| Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %            | 45 (38; 49)                 |

## **2.6. Хирургическое лечение больных с сочетанием типичного трепетания и фибрилляции предсердий**

С целью оптимизации тактики хирургического лечения больных с сочетанием типичного (истмус-зависимого) трепетания предсердия и фибрилляции предсердий направленных на торакоскопическую эпикардальную радиочастотную абляцию стенки левого предсердия, были проанализированы результаты различных тактических схем хирургического лечения 47 больных основной группы. Общим для этих больных было то, что у них ФП сочеталось с истмус-зависимым ТП. В зависимости от технологии лечения все эти больные были разделены на три типа (Таблица 8):

Тип 1 (N=15) – до принятия решения о выполнении торакоскопической операции была выполнена эндокардиальная абляция КТИ;

Тип 2 (N=13) – РЧ воздействие на анатомический субстрат типичного ТП выполнено в процессе торакоскопической операции, направленной на купирование ФП, восстановление и длительное сохранение СР;

Тип 3 (N=19) – хирургических воздействий, направленных на купирование ТП не выполнялось.

**Таблица 8** – Сравнительная характеристика больных, объединённых в Совокупность-2 (N=47; 100%)

| Клиническая характеристика                                  | Тип 1<br>(N=15,<br>32%) | Тип 2<br>(N=13,<br>28%) | Тип 3<br>(N=19,<br>40%) | p   |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----|
|   | N(%) / Me (min; max)    |                         |                         |     |
| Возраст, лет  | 55 (42; 70)             | 59 (44; 73)             | 60 (30; 67)             | 0,4 |
| Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>                    | 2,1(1,8; 2,3)           | 2 (1,8; 2,3)            | 2 (1,6; 2,4)            | 0,2 |
| Индекс массы тела   | 30 (24; 34)             | 31 (23; 36)             | 29 (25; 35)             | 0,9 |
| Передне-задний размер ЛП, мм                                | 41 (35; 48)             | 43 (36; 54)             | 44 (32; 52)             | 0,4 |
| Индексированный объём ЛП, мл/м <sup>2</sup>                 | 37 (25; 53)             | 40 (31; 76)             | 40 (26; 66)             | 0,2 |
| Фракция выброса левого желудочка (Симпсон), %               | 56 (48; 63)             | 55 (40; 66)             | 56 (40; 64)             | 0,4 |
| Индексированный объём правого предсердия, мл/м <sup>2</sup> | 35 (23; 54)             | 35 (22; 57)             | 35 (22; 55)             | 0,1 |

Таким образом, статистически значимые различия отсутствовали.

## 2.7. Методы хирургического лечения

### 2.7.1. Эндокардиальная криобаллонная абляция устьев лёгочных вен

Операции выполнялись под местной анестезией всех областей пункции 0,5% раствором новокаина, в условиях управляемой антикоагуляции достигаемой внутривенным введением гепарина из расчёта 100 Ед/кг.

В первую очередь пунктировалась левая подключичная вена и производилась установка в неё интродьюсера 7 Fr. Через просвет интродьюсера в правое предсердие и далее в коронарный синус проводился диагностический 10-ти полюсный катетер.

Далее пунктировались правая и левая общие бедренные вены. По методике Сельдингера в левую общую бедренную вену устанавливался интродьюсер 8 Fr, в правую общую бедренную вену устанавливался трансептальный интродьюсер.

Через просвет интродьюсера 8 Fr установленного в левую общую бедренную вену в верхушку правого желудочка устанавливался Abl катетер. Под рентгеноскопическим контролем, в области овальной ямки межпредсердной перегородки выполнялась пункция межпредсердной перегородки и в ЛП проводился интродьюсер. Далее выполнялось электрофизиологическое исследование и контрастирование ЛВ с целью изучения их анатомии. Затем последовательно выполнялась антральная изоляция УЛВ с использованием криоаблятора. Абляционное воздействие на ткани устья каждой ЛВ осуществлялось однократно. Температура воздействия минус 42-45 градусов Цельсия. Длительность каждой пликация – 180 секунд. Одновременно проводилась Abl стимуляция диафрагмального нерва с целью исключения его травмирования.

Первичными конечными точками операции являлась электрическая изоляция УЛВ, а также наличие блоков входа и выхода в УЛВ.

Эта операция выполнена всем больным группы сравнения (группа I).

### **2.7.2. Торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия. Деструкция связки Маршалла**

Операцию выполняли в условиях общей анестезии, отдельной и односторонней вентиляции лёгких, что обеспечивали применением двухпросветной интубационной трубки. Пациента укладывали на операционный стол в положение «лежа на спине». Руки пациента располагались вдоль туловища. Для выполнения операции необходим свободный доступ к III и к IV межреберьям по средней подмышечной линии. В связи с этим руки пациента укладывали и фиксировались таким образом, чтобы предплечья оказывались ниже уровня соприкосновения спины с операционным столом (Рисунок 4).



**Рисунок 4** – Расположение больного на операционном столе: укладка рук относительно тела



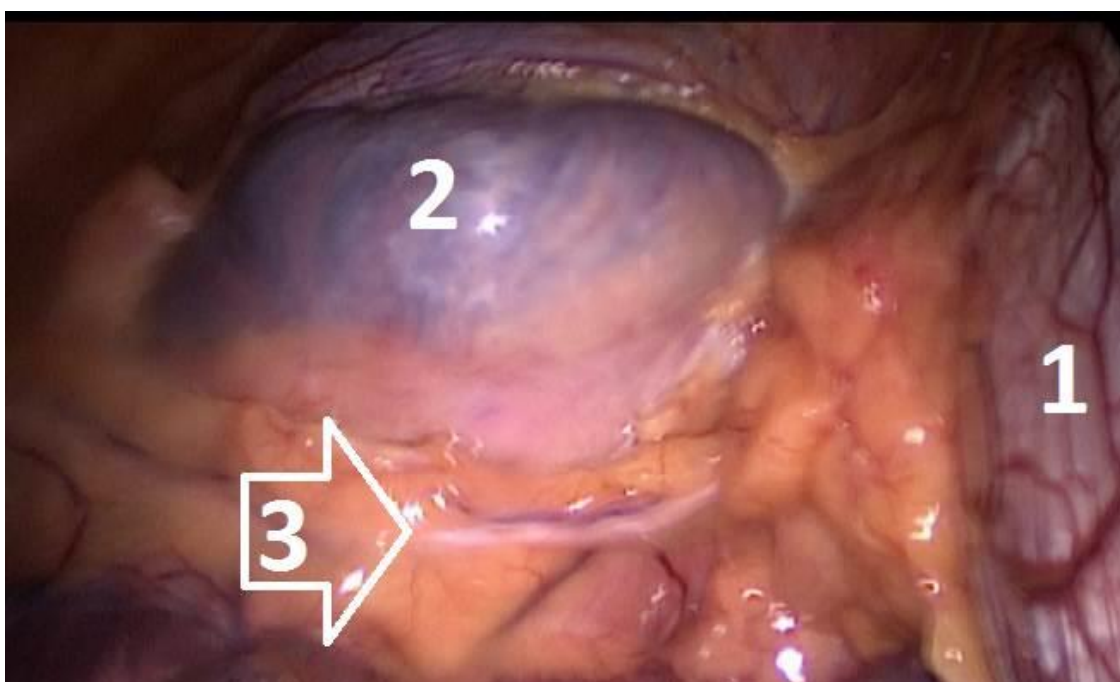
Операцию начинали с «выдоха» правым лёгким и началом однолёгочной вентиляции левого лёгкого. Производили установку 3 торакопортов в правую плевральную полость (Рисунок 5):

- III межреберье по передней подмышечной линии;
- IV межреберье по средней подмышечной линии;
- VI или V межреберье по передней подмышечной линии. Выбор межреберья зависел от телосложения больного.



**Рисунок 5** – Места расположения торакопортов для доступа в правую плевральную полость

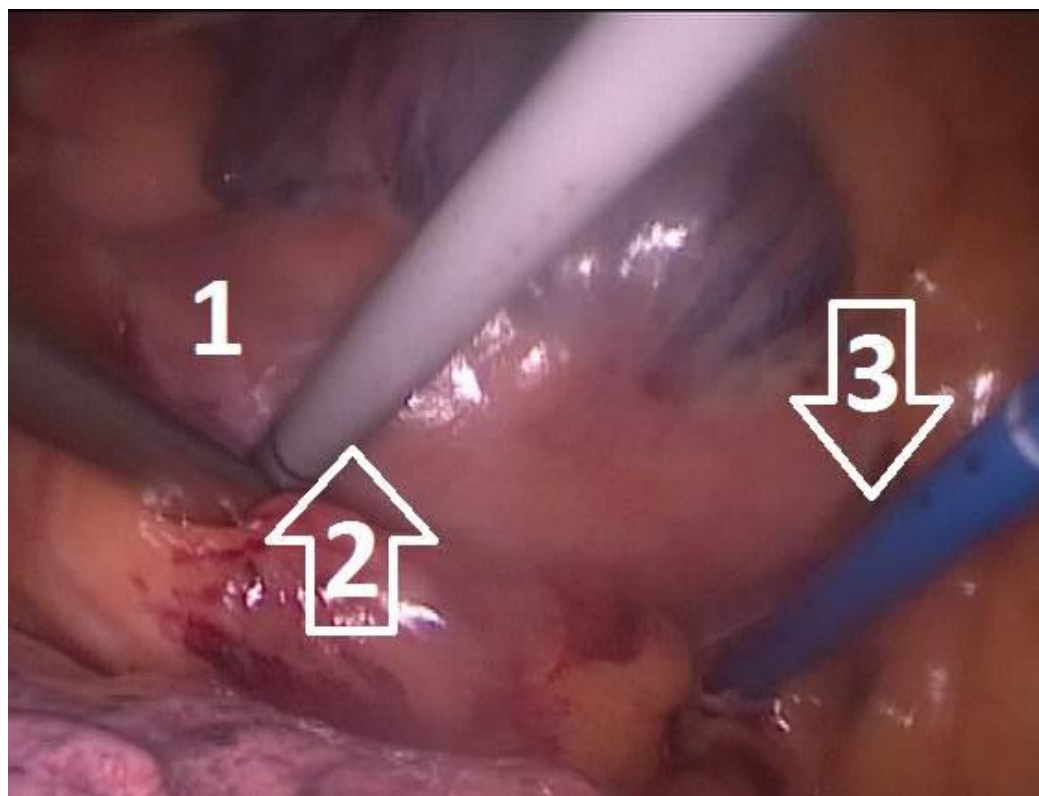
С помощью электрокоагулятора типа «крючок» или системы электролигирования Medtronic LigaSure™ производили продольное вскрытие полости перикарда по направлению от ВПВ к НПВ. При этом линия перикардотомии проходила на расстоянии не менее 1–1,5 см кпереди от диафрагмального нерва во избежание его термического повреждения (Рисунок 6).



**Рисунок 6** – Правосторонняя перикардотомия

1 – диафрагма; 2 – правое предсердие; 3 – диафрагмальный нерв

Следующим этапом тупым путём производили диссекцию дубликатуры перикарда кзади от НПВ и кзади от ВПВ. Затем извлекали торакопорт, установленный в V (или в VI) межреберье по передней подмышечной линии, и вместо него в контрапертуру вводили два проводника. Свободные концы проводников заводили через фенестрации, сформированные позади полых вен, в поперечный (под ВПВ) и в косой (под НПВ) синусы перикарда (Рисунок 7). Далее, в процессе выполнения операции, к этим проводникам присоединяли РЧА-устройство *Cardioblade Gemini*.



**Рисунок 7** – Проводники радиочастотного зажима-аблятора, установленные в поперечный и в косой синусы перикарда через фенестрации дубликатуры перикарда позади полых вен.

1 – верхняя полая вена; 2 – проводник, установленный в поперечный синус перикарда; 3 – проводник, установленный в косой синус перикарда

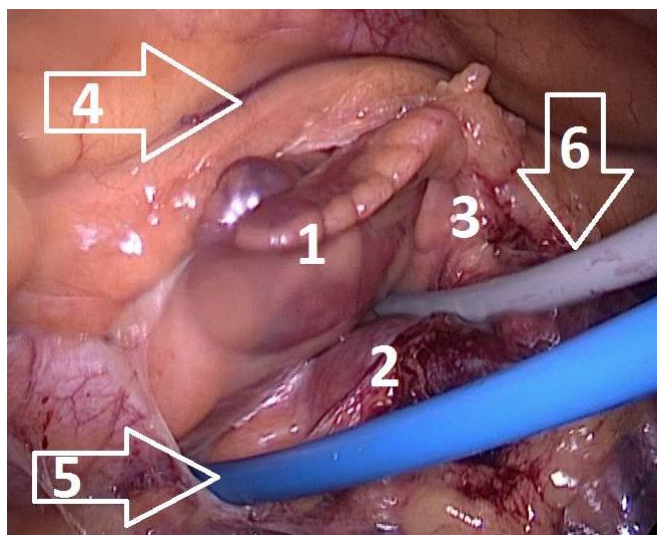
Свободные концы проводников, остающиеся вне плевральной полости, фиксировали зажимами к покровному операционному белью с целью предотвращения их дислокации относительно заданной позиции во время последующих манипуляций. Затем инструменты (за исключением проводников) извлекали из правой плевральной полости. Начинали однолёгочную вентиляцию правого лёгкого. В левую плевральную полость устанавливали 3 торакопорта (Рисунок 8):

- III межреберье по передней подмышечной линии;
- IV межреберье по средней подмышечной линии;
- V (или VI) межреберье по средней подмышечной линии.



**Рисунок 8** – Расположение торакопортов для доступа в левую плевральную полость

Перикардотомию выполняли кзади от диафрагмального нерва, отступая от него 1,5–2 см. Ориентиром длины разреза служили УЛП, ЛВ и лёгочная артерия. При рассечении перикарда со стороны левой плевральной полости первоочередной целью была полноценная визуализация УЛП (Рисунок 9).

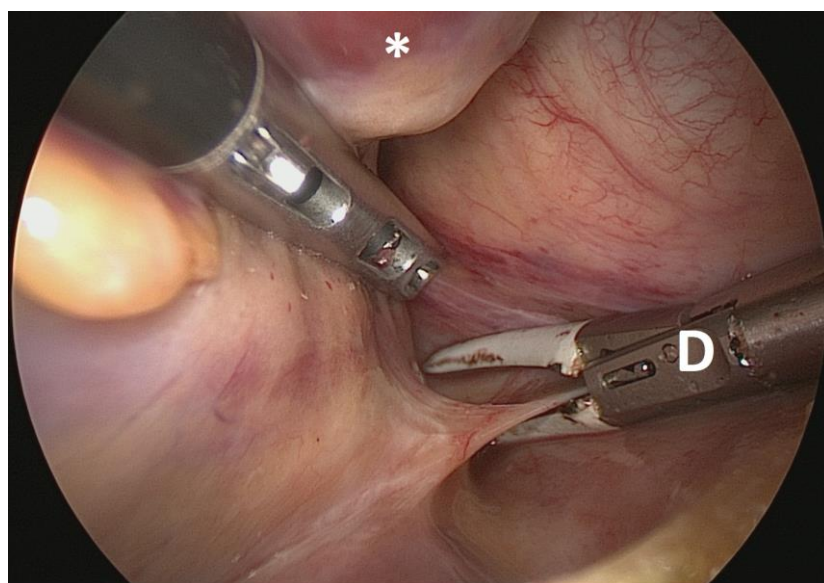


**Рисунок 9** – Левосторонняя перикардотомия

1 –ушко левого предсердия; 2 – левая верхняя лёгочная вена; 3 – лёгочная артерия; 4 – диафрагмальный нерв; 5 – проводник, установленный в косой синус перикарда; 6 – проводник, установленный в поперечный синус перикарда

Деструкцию связки Маршалла выполняли до начала процедуры РЧА стенки ЛП сразу после перикардотомии. Это связано с тем, что после применения РЧА-устройства, ткани области расположения связки Маршалла трудно дифференцируемы.

Деструкцию связки Маршалла выполняли с помощью электрокоагулятора или, что безопаснее, с помощью системы электролигирования Medtronic LigaSure™ (Рисунок 10).



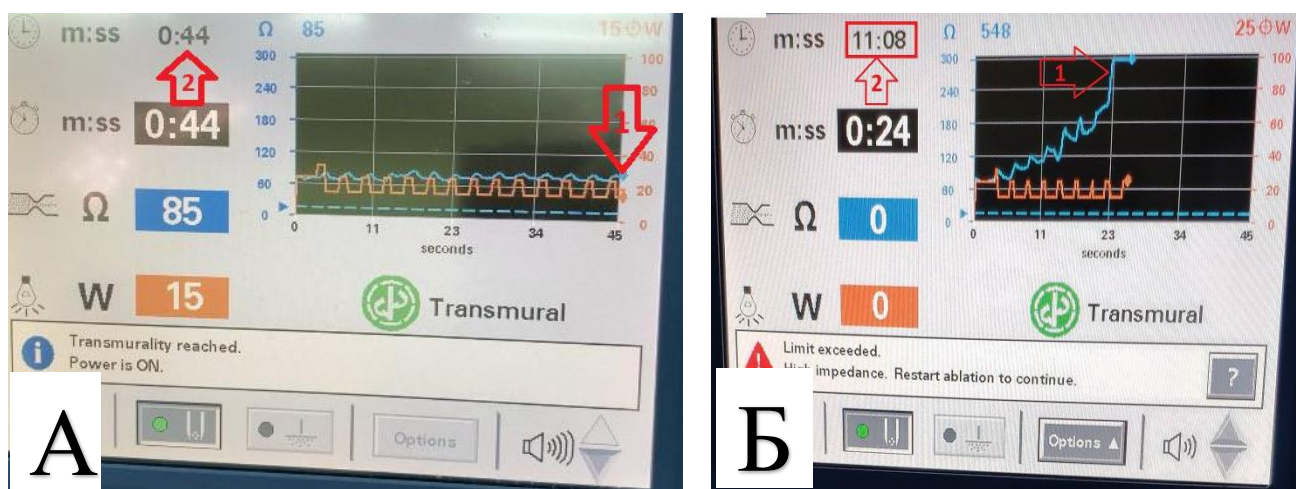
**Рисунок 10** – Захват связки Маршалла браншами диссектора Medtronic LigaSure™

D – Диссектор Medtronic LigaSure™; \* - ушко левого предсердия

Следующим этапом в левую плевральную полость выводили расположенные в поперечном и косом синусах перикарда концы проводников, которые затем вытаскивали через ближайшую к диафрагме («нижнюю») контрапертуру, из которой предварительно удаляли торакопорт. К концам проводников, выведенным из левого гемиторакса, подсоединяли РЧА-устройство, и под контролем торакоскопической камеры его бранши вводили в полость перикарда. При этом между браншами РЧА-устройства оказывались левые ЛВ и ЛП – его нижняя и верхняя стенки.

Начинали процедуру РЧА стенки ЛП. Первоначально РЧА-устройство заводили

в полость перикарда кривизной бранш вниз относительно позвоночника больного. В условиях взаимодействия с анестезиологами, под контролем гемодинамики бранши смыкали. Начинали РЧ воздействие. Без разжатия и без смещения бранш зажима–аблятора РЧ воздействия на одну и ту же анатомическую область наносили последовательно до тех пор, пока не развивался эффект стойкого снижения времени достижения трансмуральности. Каждое из последовательно наносимых РЧ воздействий в серии завершалось сигнализацией генератора РЧ о достижении трансмуральности. Только после развития эффекта стойкого снижения времени достижения трансмуральности абляционную линию считали сформированной, бранши зажима–аблятора разжимали и приступали к формированию следующей абляционной линии. Стойким считали повторяющееся не менее трёх раз подряд снижение времени достижения трансмуральности на 15–20% относительно времени достижения трансмуральности в результате первого РЧ воздействия в серии (Рисунок 11).

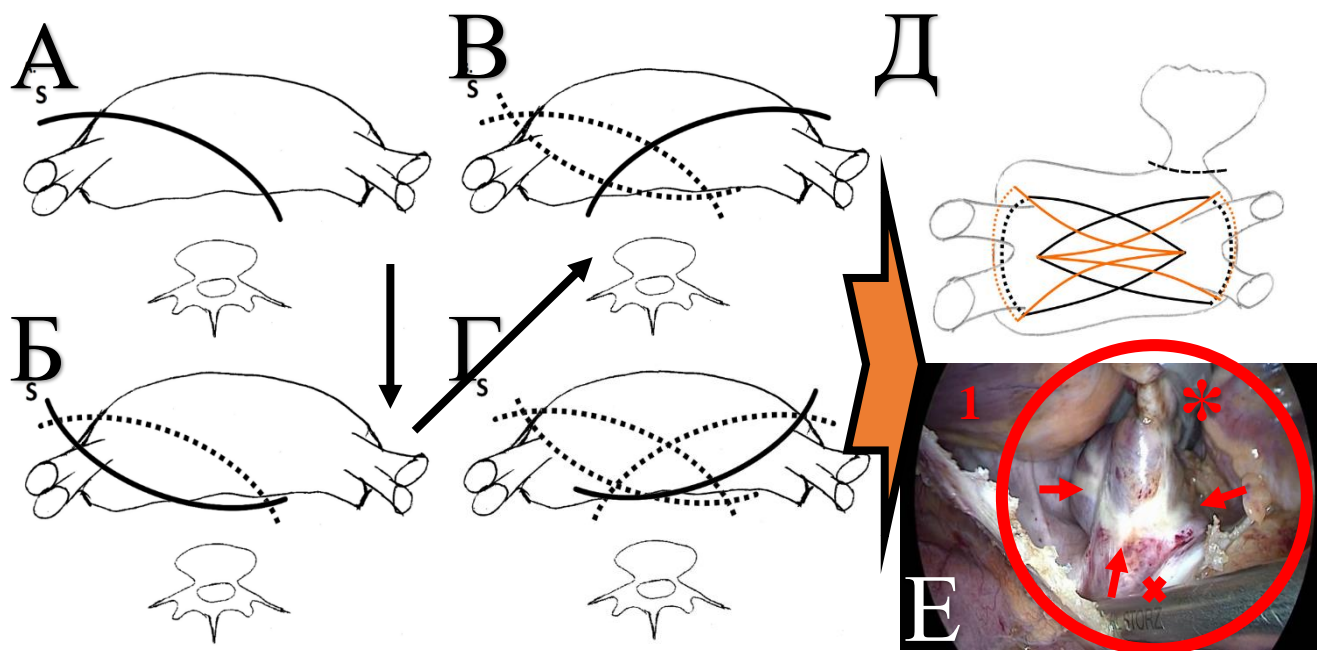


**Рисунок 11** – Развитие эффекта снижения времени достижения трансмуральности в процессе радиочастотной абляции стенки левого предсердия А. Первое радиочастотное воздействие в серии. Б. Завершающее радиочастотное воздействие.

1 – Достижение трансмуральности; 2 – общее время радиочастотного воздействия от момента начала первого воздействия.

Для формирования следующей абляционной линии бранши зажима-аблятора размыкали, и РЧА-устройство извлекалось из плевральной полости. Производили переподключение РЧА-устройства к проводникам так, чтобы в полости перикарда оно занимало позицию «кривизной бранш вверх» относительно позвоночника больного. В таком положении РЧА-устройство вводилось в полость перикарда, и процедура формирования абляционных линий повторялась. Таким образом, все абляционные линии формировали с применением технологии РЧА воздействия на предсердия для формирования гомогенного рубца. После завершения манипуляций со стороны левой плевральной полости инструменты извлекали, начинали левостороннюю однолёгочную вентиляцию лёгких и правосторонний этап РЧА стенки ЛП.

По окончании выполнения РЧ воздействия ЛП становилось фрагментированным (Рисунок 12).



**Рисунок 12** – Схема нанесения абляционных линий

А-Г – последовательность формирования РЧА линий. Д – итоговая схема сформированных линий. Е – интраоперационная фотография результата фрагментации левого предсердия (1-задняя стенка правого желудочка; \*-зажим-аблятор, бранши сомкнуты; х-коллектор левых лёгочных вен; стрелками указаны абляционные линии)

При этом сформированные абляционные линии становились границей по одну сторону которой располагались коллекторы лёгочных вен и «экстракардиальная» часть левого предсердия, по другую – всё остальное сердце

Торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия выполнена 94 больным основной группы, составившим подгруппу II-A.

### **2.7.3. Торакоскопическая радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия**

В выполненном исследовании была модифицирована технология выполнения операции GALAXY [192]. Модификации дано название **«торакоскопическая радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия»**.

Модификация отличалась от прототипа тем, что радиочастотные воздействия для формирования каждой абляционной линии наносили без разжатия и без смещения бранш зажима–аблятора до развития эффекта «стойкое снижение времени достижения трансмуральности». Другими словами, все абляционные линии сформированы с применением **технологии радиочастотного абляционного воздействия на предсердия для формирования гомогенного рубца**.

Торакоскопическая радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия выполнена двадцати больным основной группы, составившим подгруппу II-B.

\*\*\*

Таким образом, выполненные больным основной группы торакоскопические операции «радиочастотной изоляции устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия» и «радиочастотной фрагментации левого предсердия» отличалась друг от друга:



- объёмом радиочастотного повреждения стенки левого предсердия,
- общей площадью ткани левого предсердия, отграниченной от остального сердца непрерывной абляционной линией,
- наличием взаимно пересекающихся абляционных линий на задней стенке левого предсердия.

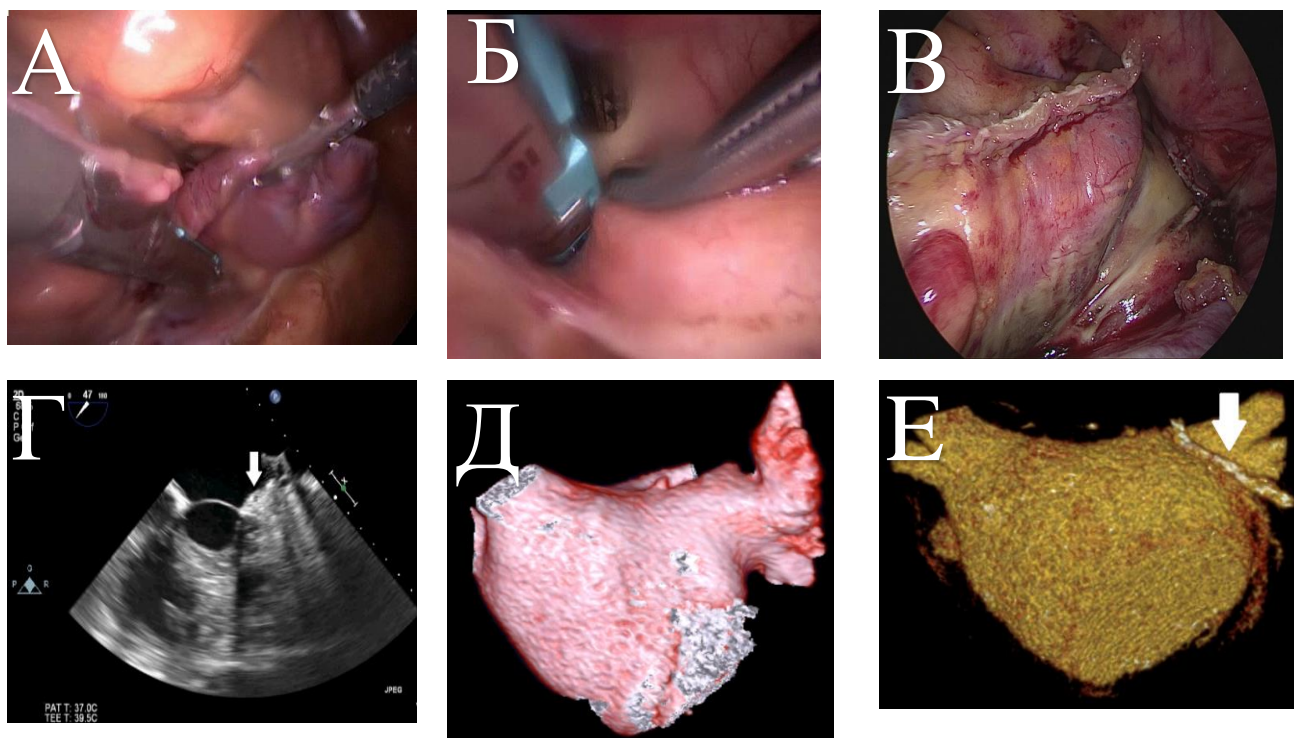
При этом общей для обеих этих операций была технология формирования абляционных линий.

#### **2.7.4. Резекция ушка левого предсердия**

Одним из обязательных этапов каждой торакоскопической операции, выполненной всем 114 больным основной группы (100%) был этап резекции ушка левого предсердия (РУЛП) (Рисунок 13).

Для его выполнения в условиях однолѐгочной вентиляции правого лѐгкого в левую плевральную полость вводили сшивающий аппарат, например, Covidien ENDO GIA™ (Medtronic, USA) или ECHELON™ FLEX™ (Ethicon, Johnson&Johnson, USA). Сшивающий аппарат вводили либо непосредственно через «нижнюю» контрапертуру, либо через установленный в неё 15 мм торакопорт. Для РУЛП использовали эндоскопический сшивающий аппарат с кассетой длиной 60 мм и скрепками высотой 3,6, либо 4,1 мм. УЛП размещали между браншами сшивающего аппарата. Бранши смыкали. После тщательного контроля отсутствия интерпозиции любых структур, за исключением УЛП, его резецировали.

По окончании резекции ушка левого предсердия выполняли дренирование обеих плевральных полостей, формирование швов на операционных ранах, восстановление СР.



**Рисунок 13** – Этапы и результат резекции ушка левого предсердия

А – захват основания ушка левого предсердия браншами сшивающего аппарата; Б – проверка отсутствия лёгочной артерии и аорты между браншами сшивающего аппарата; В – культя ушка левого предсердия; Г – чреспищеводная эхокардиография. Область устья ушка левого предсердия. Стрелкой указан механический шов; Д – дооперационная компьютерная томография (ангиография; 3D реконструкция) ушка левого предсердия; Е – послеоперационная компьютерная томография (ангиография; 3D реконструкция). Стрелкой указан механический шов устья ушка левого предсердия.

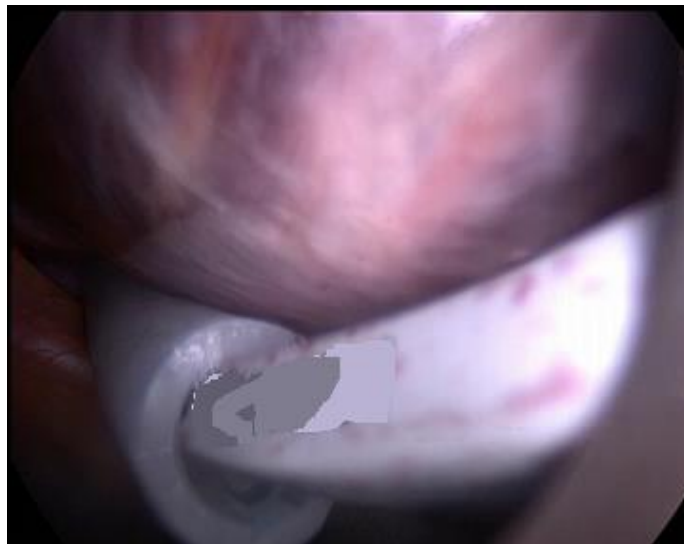
### **2.7.5. Способ позиционирования зажима-аблятора**

Установка проводников для биполярного РЧ зажима-аблятора и позиционирование самого зажима-аблятора в полости перикарда в силу конституциональных особенностей некоторых больных может оказаться трудной

манипуляцией. При этом существует риск перфорации стенки сердца, развития кровотечения.

Был разработан способ, облегчающий установку проводников и позиционирования зажима-аблятора.

Способ заключается в использовании силиконовой трубки (трубчатого проводника), внутренний диаметр которой соответствует внешнему диаметру бранши зажима-аблятора, толщина стенок которой равна 1,5-2 мм. На концах силиконовой трубки - скос под углом не менее 45°. После диссекции дубликатуры перикарда под ВПВ, затем – под НПВ в образованные фенестрации устанавливали концы двух трубчатых проводников. В свободные концы трубчатых проводников вставляли бранши зажима-аблятора (Рисунок 14). Путём тракции трубчатых проводников, вставленный в них зажим-аблятор позиционировали таким образом, что между браншами оказывалось ЛП. Выполнялась РЧА стенки ЛП. Затем зажим-аблятор извлекали.



**Рисунок 14** – Конец зажима-аблятора, установленный в трубчатый проводник

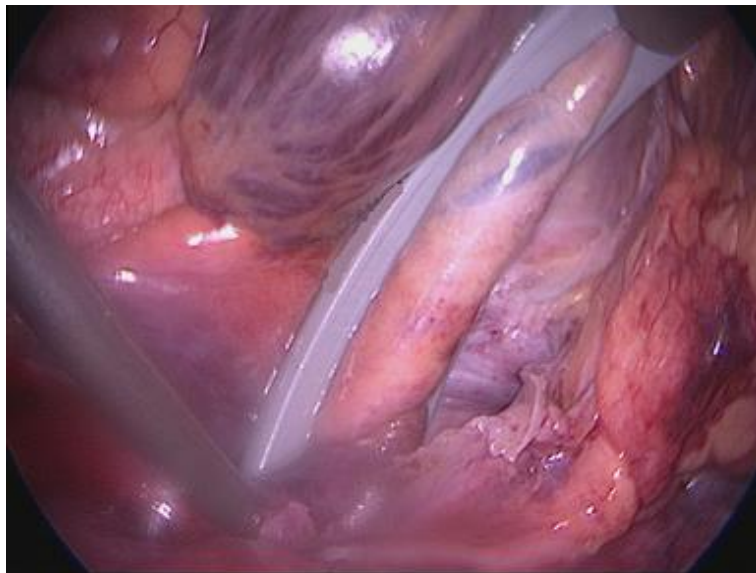
Так как трубчатый проводник становился продолжением бранш зажима-аблятора, то свободные концы его оказывались защищёнными вдоль всего пути своего следования в полости перикарда. Таким образом, достигалась минимизация риска травмирования структур сердца.

### **2.7.6. Торакоскопическое эпикардальное радиочастотное абляционное воздействие на анатомический субстрат истмус-зависимого ТП**

Была разработана технология эпикардального воздействия на субстрат типичного ТП при выполнении операций торакоскопическим доступом.

Разработанная технология включает дополнительное воздействие на стенку правого предсердия на двух уровнях.

Первый уровень – создание абляционной линии, пересекающей петлю тасго re-entry в области борозды Ватерстоуна (Рисунок 15). Для этого РЧА-устройство позиционировали таким образом, чтобы его концы в области их соединения с проводниками оказывались на уровне устьев правых ЛВ, при этом бранши РЧА-устройства выгнутой стороной направляли на область борозды Ватерстоуна и прилегающую к ней стенку правого предсердия.

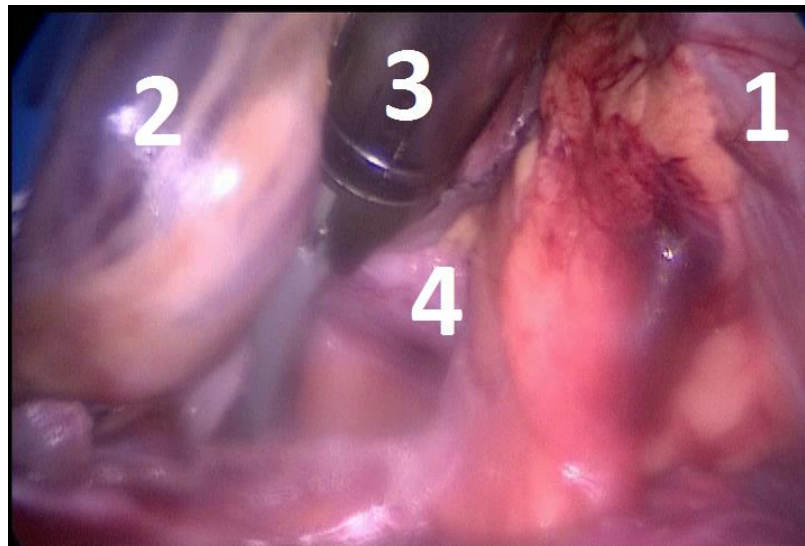


**Рисунок 15** – Захват браншами радиочастотного абляционного устройства стенки правого предсердия и эпикардальной клетчатки борозды Ватерстоуна

Затем браншами РЧА-устройства захватывали стенку правого предсердия вместе с эпикардальной клетчаткой борозды Ватерстоуна. С целью облегчения позиционирования РЧА-устройства использовали окончатый зажим, которым

захватывали и подтягивали в пространство между разомкнутыми браншами РЧА-устройства стенку правого предсердия. Без разжата бранш зажима-аблятора наносили серию РЧА воздействий до развития эффекта стойкого снижения времени достижения трансмуральности.

Второй уровень – изоляция устья НПВ. Для этого вдоль диафрагмальной поверхности сердца кпереди от НПВ в полость перикарда вводили дополнительный проводник. Затем коннекторы РЧА-устройства соединяли с проводником расположенным в косом синусе перикарда кзади от НПВ и с проводником, расположенным вдоль диафрагмальной поверхности сердца кпереди от НПВ. При этом соединение осуществляли таким образом, чтобы вогнутая часть бранш РЧА-устройства оказывалась направленной в сторону диафрагмы. С помощью проводников браншами РЧА-устройства захватывали стенку правого предсердия таким образом, что линия захвата располагалась на 1-2 см проксимальнее устья НПВ (Рисунок 16).



**Рисунок 16** – Устье нижней полой веной пережато браншами зажима–аблятора  
1 – диафрагма; 2 – правое предсердие; 3 – радиочастотное абляционное устройство; 4 – нижняя полая вена

Наносили серию РЧ воздействий до развития эффекта стойкого снижения времени достижения трансмуральности. При этом после каждого воздействия

бранши РЧА-устройства разжимали и следующее пережатие осуществляли только после восстановления гемодинамики по согласованию с анестезиологом. Результатом становилась деструкция КТИ, деструкция ганглионарных сплетений области борозды Ватерстоуна. Как следствие – разрушение основного анатомического субстрата типичного ТП.

Обоснованием эффективности разработанной технологии является тот факт, что электрофизиологически истмус-зависимое ТП характеризуется наличием триггера в зоне КТИ и петлём *macro re-entry*, включающей в себя устье НПВ и ганглионарные сплетения борозды Ватерстоуна (*Waterstone's groove*, англ.) [283].

Описанной технологией дополнена операция торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП 13ти больным основной группы (Подгруппа II-A, Совокупность 2, Тип 2).

### **2.7.7. Улучшение экспозиции левого предсердия**

С целью визуализации передневерхней и задней стенок ЛП при выполнении торакоскопических операций по поводу ФП был разработан способ их экспозиции.

Разработанный способ экспозиции передневерхней и задней стенок ЛП отличается от операции торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП тем, что до начала процедуры абляции стенки ЛП к каждому проводнику зажима-аблятора фиксировали концы жгутов. Ширина каждого из двух жгутов 4 сантиметра, длина 2 метра. Затем в поперечный и в косой синусы перикарда заводили проводники с фиксированными к ним жгутами.

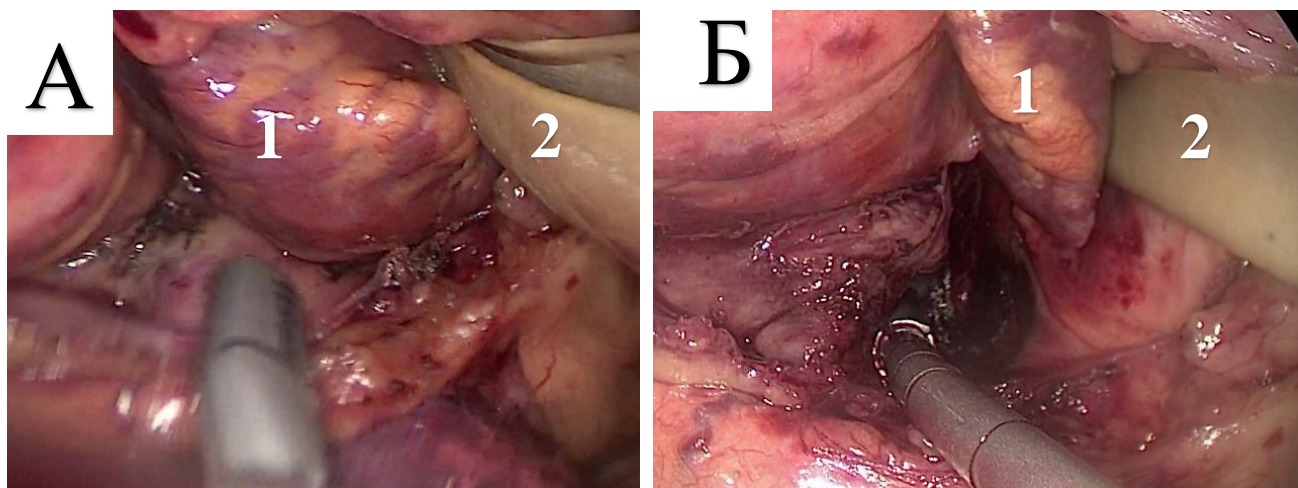
После фенестрации перикарда со стороны левой плевральной полости концы проводников с фиксированными к ним жгутами выводили в левую плевральную полость. Жгуты выводили из грудной клетки через контрапертуры в III (жгут проведённый через поперечный синус) и в V (жгут проведённый через косой синус) межреберьях. Проводники и жгуты разобщали. Свободные концы жгутов

фиксируют зажимами к покровному белью.

Таким образом, средняя треть жгутов, проведённых через синусы перикарда, оказывалась в полости перикарда. При этом:

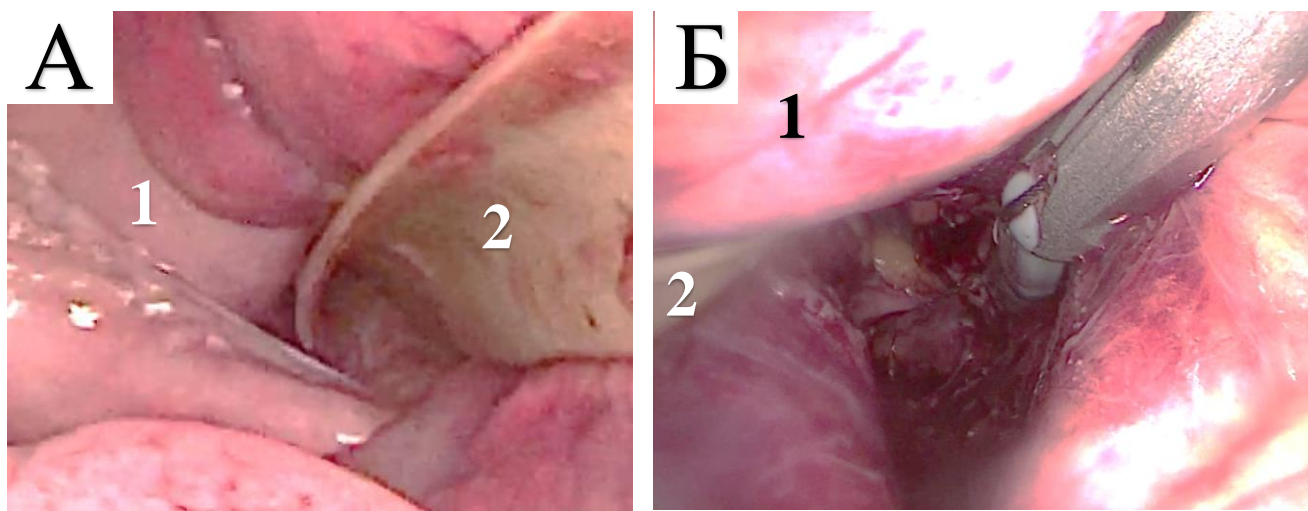
- Жгут проведённый через поперечный синус располагался между верхней стенкой ЛП и комплексом магистральных сосудов (ВПВ, аорта, ствол лёгочной артерии),
- Жгут, проведённый через косой синус, лежал на задней (диафрагмальной) поверхности сердца,
- Свободные концы жгутов оказывались выведенными за пределы перикардиальной и плевральных полостей больного с противоположных его сторон.

Экспозицию поперечного синуса и расположенной в нём «крыши» ЛП осуществляли путём дозированной одномоментной тракции за левый и правый концы жгута, средняя треть которого располагалась в поперечном синусе перикарда. При этом чёткая визуализация передневерхней стенки ЛП оказывалась возможной как из левой плевральной полости (Рисунок 17), так и из правой плевральной полости (Рисунок 18)



**Рисунок 17** - Экспозиция структур поперечного синуса помощью жгута (интраоперационные фотографии. Вид со стороны левой плевральной полости):  
 А – Область расположения поперечного синуса прикрыта ушком левого предсердия (1). В поле зрения расположен расслабленный жгут (2).  
 Б – Экспозиция поперечного синуса. В поле зрения расположен натянутый жгут (2).

Экспозицию задней стенки ЛП осуществляли путём дозированной одномоментной тракции за левый и правый концы жгута, средняя треть которого располагалась в косом синусе перикарда.



**Рисунок 18** – Экспозиция структур поперечного синуса помощью жгута (интраоперационные фотографии. Вид со стороны правой плевральной полости):

А – Область расположения поперечного синуса прикрыта верхней полой веной (1). В поле зрения расположен расслабленный жгут (2).

Б – Экспозиция поперечного синуса. В поле зрения расположен натянутый жгут (2).

## **2.8. Медикаментозное сопровождение больных после торакоскопических операций**

На момент первичной консультации все больные ежедневно принимали оральные антикоагулянтные препараты.

С целью снижения риска интраоперационного кровотечения перед хирургическим вмешательством в сроки, рекомендованные производителями лекарственных средств, антикоагулянтные препараты отменялись.



Всем больным не позднее чем за 12 часов до операции выполнялась чрезпищеводная ЭХОКГ с оценкой просвета УЛП.

В течение первых 6 часов после операции всем больным назначались парентеральные антикоагулянтные препараты в профилактических дозировках с последующей их отменой на следующие сутки после операции.

После отмены парентеральных антикоагулянтов всем больным назначались оральные антикоагулянтные препараты. Общая длительность антикоагулянтной терапии – 90 дней после операции («слепой» период).

С целью изучения возможности отмены антикоагулянтной терапии после резекции ушка ЛП выполненной в рамках торакоскопических операций был проанализирован послеоперационный период у всех (N=114, 100%) больных основной группы (медиана длительности наблюдения 36 (12; 57) месяцев).

Выбор антиаритмической терапии для назначения на первые три месяца послеоперационного периода напрямую зависел от анамнестических указаний на развитие амиодарон–индуцированные осложнения.

Если амиодарон–ассоциированных осложнений в течение жизни не возникало, то в послеоперационном периоде назначался амиодарон по схеме, рекомендованной производителем. Рекомендованная длительность приёма амиодарона в послеоперационном периоде 3 месяца с последующей полной его отменой. Больным, которым для контроля ритма сердца назначался амиодарон была дана рекомендация ежемесячного контроля уровня тиреотропного гормона.

Если у больного в течение жизни были зарегистрированы амиодарон–ассоциированные осложнения, то на первые три месяца послеоперационного периода назначался соталол в дозировке не менее 80 мг 3 раза в день. При этом был рекомендован регулярный контроль ЭКГ с анализом длительности интервала QT.

Для контроля ЧСС в послеоперационном периоде всем больным назначались бета–адреноблокаторы. В зависимости от вида антиаритмической терапии больные принимали бета–адреноблокаторы с первых суток после операции в сочетании с амиодароном, либо начинали принимать после отмены соталола – через 3 месяца после операции. Доза бета–адреноблокаторов подбиралась индивидуально под

контролем ЧСС покоя. При этом рекомендованное целевое значение ЧСС – не более 80 в минуту в состоянии покоя.

В качестве терапии «против течения» всем больным в различных сочетаниях назначались блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин–превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II (AT1–подтип) под контролем артериального давления.

С целью нивелирования побочных эффектов, связанных с РУЛП, всем больным на 1 месяц после операции с последующей отменой назначались антагонисты альдостерона и производные сульфанилбензойной кислоты.

С целью профилактики гипокалиемии на первые три месяца после операции назначались препараты калия с рекомендацией ежемесячного контроля уровня калия крови.

## **2.9. Статистическая обработка полученного материала**

Исследование выполнялось с соблюдением принципов доказательной медицины.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного обеспечения SPSS версии 23 (SPSS, Chicago, IL, USA). Клинические и демографические характеристики, которые относились к категории качественных (категориальные переменные) представлены в виде частот (N) и процентов (%). Клинические и демографические характеристики, которые относились к категории количественных (непрерывные переменные) представлены в виде медианы с указанием в скобках минимального и максимального значений диапазона (Me (min; max)). Для качественных переменных групповые различия оценивались с помощью двухстороннего точного F-теста Фишера (two-tailed Fisher exact test). Для количественных переменных различия, в двух независимых группах оценивались с помощью непараметрического статистического критерия – U-критерия Манна-

Уитни (Mann – Whitney). Сравнение медиан количественных характеристик в трёх независимых группах выполнено методом ANOVA Краскела—Уоллиса (Kruskal — Wallis). Влияние предикторов на развитие клинически значимого события оценивалось с помощью множественной логистической регрессии. Прогностический анализ зависимости наступления клинически значимого события от времени его наступления выполнялся методом Каплана–Мейера (Kaplan-Meier). Для сравнения двух кривых выживаемости использован логарифмический ранговый критерий (log-rank test). Влияние предикторов рецидива ФП оценивалось с помощью унивариантной логистической регрессии (унивариантный анализ) и полиномиальной логистической регрессии, ROC-анализа (receiver operating characteristic) и ИНС (многослойный перцептрон). Сравнение ROC-кривых осуществлялось методом De-Long. С целью достижения однородности групп больных по анализируемым общепринятым предикторам исхода эндокардиальной операции выполнена псевдорандомизация (psm<sup>1</sup>) с использованием метода поиска «ближайшего соседа» (калипер = 0,01\*sigma; совпадения – 1:1).

Принятый критический уровень статистической значимости (p) менее 5%.

---

<sup>1</sup> Propensity score matching (анг.) – сопоставление оценки склонности. Статистический метод, который в русскоязычной литературе обозначают термином «псевдорандомизация»

## Глава 3. Результаты

### 3.1. Критерий качества формирования абляционной линии

Для разработки критерия, позволяющего интраоперационно оценить качество выполненной РЧА стенки предсердия, выполнено морфологическое исследование. Оно заключалось в изучении гистоструктуры абляционных линий сформированных с применением трёх различных технологий на макропрепаратах девяти УЛП резецированных у больных с неклапанной ФП.

Характеристика технологий формирования линий на УЛП:

- Технология №1 (три УЛП) – для формирования абляционной линии осуществлялось одно РЧ воздействие. Воздействие завершалось после сигнала генератора РЧ энергии о достижении трансмуральности.
- Технология №2 (три УЛП) – для формирования абляционной линии осуществлялось три РЧ воздействия. Каждое воздействие завершалось после сигнала генератора РЧ энергии о достижении трансмуральности, однако бранши РЧА-устройства между каждым из воздействий не разжимались и не смещались относительно исходного положения.
- Технология №3 (три УЛП) – для формирования абляционной линии РЧ воздействия осуществлялись до тех пор, пока не развивался эффект стойкого снижения времени достижения трансмуральности. «Стойким» считали повторяющееся не менее трёх раз подряд снижение времени достижения трансмуральности на 15–20% относительно времени достижения трансмуральности в результате первого РЧ воздействия в серии. Каждое РЧ воздействие завершалось после сигнала генератора РЧ энергии о достижении трансмуральности. Между каждым из РЧ воздействий бранши РЧА-устройства не разжимались и не смещались.

Для формирования абляционных линий использовали орошаемое

РЧА-устройство Cardioblate Gemini подключённое к РЧ генератору.

РЧА-устройство Cardioblate Gemini в сочетании с РЧ генератором при работе имеют следующие особенности:

- 1) Длительность одного РЧ воздействия определена производителем, всегда ограничена 45 секундами и не может быть удлинена.
- 2) РЧ генератор всегда сигнализирует о достигнутой трансмуральности. Время появления сигнала о достигнутой трансмуральности в результате первого воздействия различно для каждого больного, однако, как правило, оно находится в диапазоне 39–43 секунды.
- 3) После сигнализации генератора о достигнутой трансмуральности на усмотрение оператора РЧ воздействие может быть продолжено до истечения 45 секундного лимита.
- 4) Обязательным условием работы системы является подача физиологического раствора или раствора Рингера на бранши РЧА-устройства Cardioblate Gemini. Давление жидкости в системе постоянно должно составлять 270–300 мм.рт.ст.

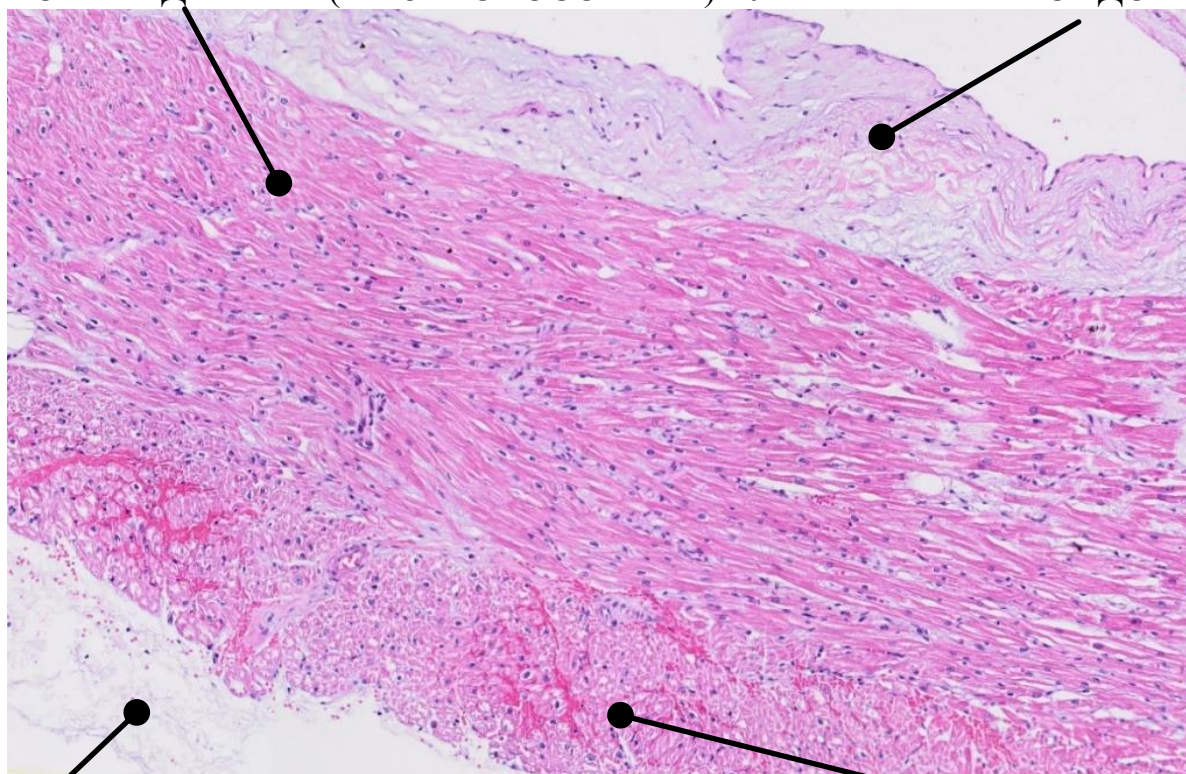
После завершения РЧ воздействия каждый макропрепарат УЛП фиксировался в 10% забуференном растворе формалина, подвергался проводке в тканевом гистопроцессоре Microm STP 120 и заливалась в парафиновую среду «Гистомикс» с использованием модульной системы заливки парафином Tissue Tek® Tec 5. Срезы, полученные из парафиновых блоков, подвергались гистологическому исследованию в соответствии с общепринятыми правилами гистологической техники. Депарафинированные срезы толщиной 3–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, заключались в среду BioMount. Для проведения микроскопического исследования с фотофиксацией нами использовался аппаратно–программный комплекс Nis–Elements AR 4.12.00 на базе исследовательского микроскопа NICON 50s, снабжённого цифровой камерой NICON DS–Fi 1.

Всего было изучено 450 гистологических срезов, полученных в результате обработки 9 макропрепаратов.

В результате при изучении 150 гистологических срезов девяти абляционных

линий, сформированных на макропрепаратах УЛП с применением технологии №1 было установлено, что повреждённые клетки располагались субэпикардиально и занимали 1/3 – 1/2 толщи стенки УЛП. При этом миокардиоциты расположенные субэндокардиально оставались без повреждения (Рисунок 19).

НЕПОВРЕЖДЁННЫЕ (ЖИЗНЕСПОСОБНЫЕ) КЛЕТКИ ЭНДОКАРД



ЭПИКАРД

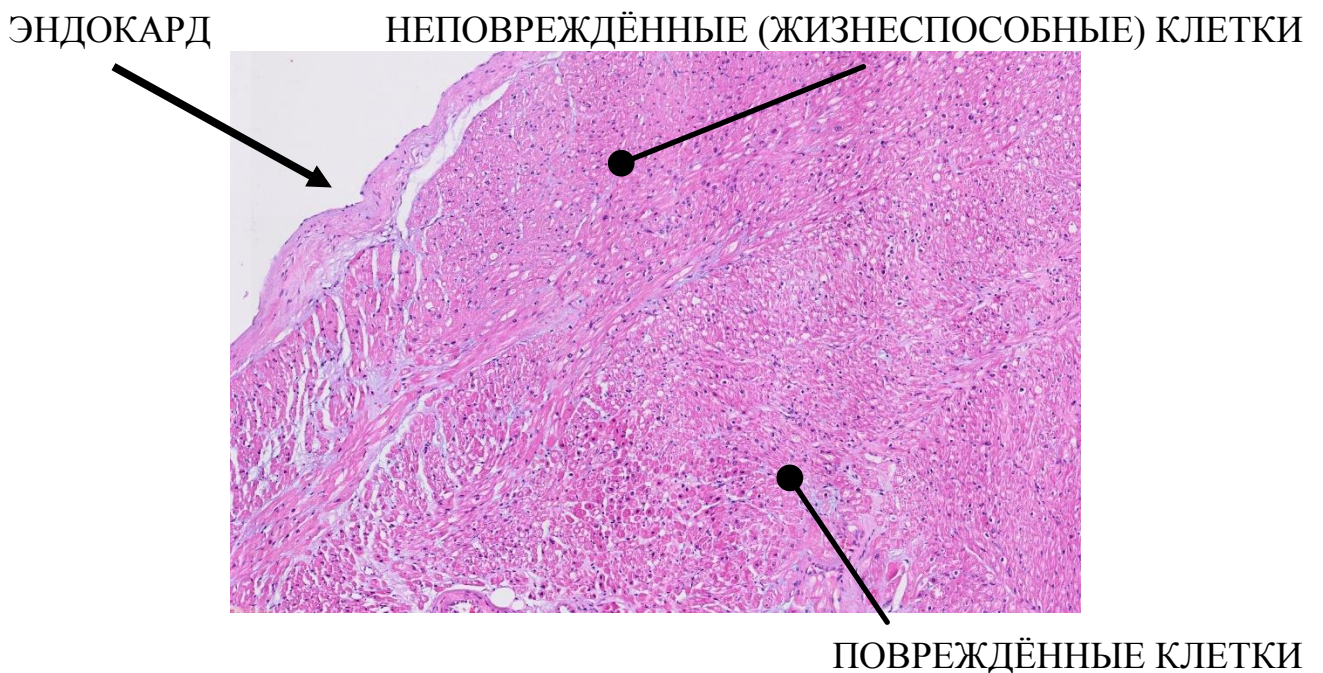
ПОВРЕЖДЁННЫЕ КЛЕТКИ

**Рисунок 19** – Технология №1. Гистологическое исследование абляционных линий. Неполюценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x100

В результате изучения 150 гистологических срезов девяти абляционных линий, сформированных с применением технологии №2, было установлено, что повреждённые клетки также, как и в макропрепаратах с абляционными линиями полученными с применением технологии №1 располагались субэпикардиально и занимали 2/3–3/4 толщи стенки предсердия. При этом субэндокардиальные слои миокарда оставались без повреждения (Рисунок 20).

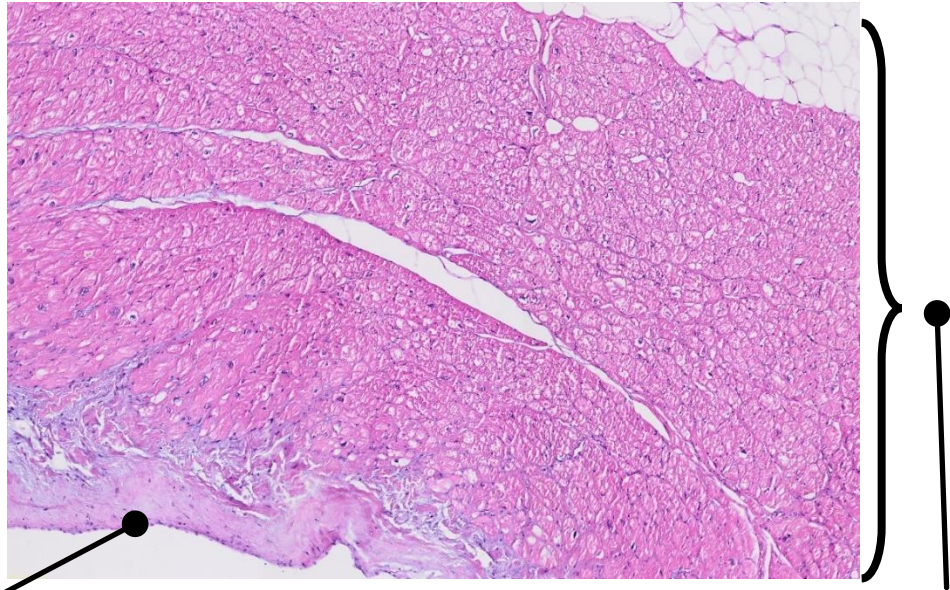
Таким образом, при увеличении количества эпикардиальных РЧ воздействий на дубликатуру стенки ушка предсердия, содержащего в просвете кровь происходит

увеличение общего количества повреждённых клеток по направлению от эпикарда к эндокарду. При этом сигнализация генератора РЧ энергии о достигнутой трансмуральности не является признаком того, что сформирована полноценная абляционная линия, так как результатом гистологического исследования сформированных таким образом абляционных линий является выявление неповреждённых кардиомиоцитов расположенных субэндокардиально.



**Рисунок 20** – Технология №2. Гистологическое исследование абляционных линий. Неполноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x100

В результате изучения 150 гистологических срезов девяти абляционных линий, полученных с применением технологии №3, жизнеспособных клеток в границах сформированного повреждения выявлено не было. Результат представлен на рисунках 21–26.

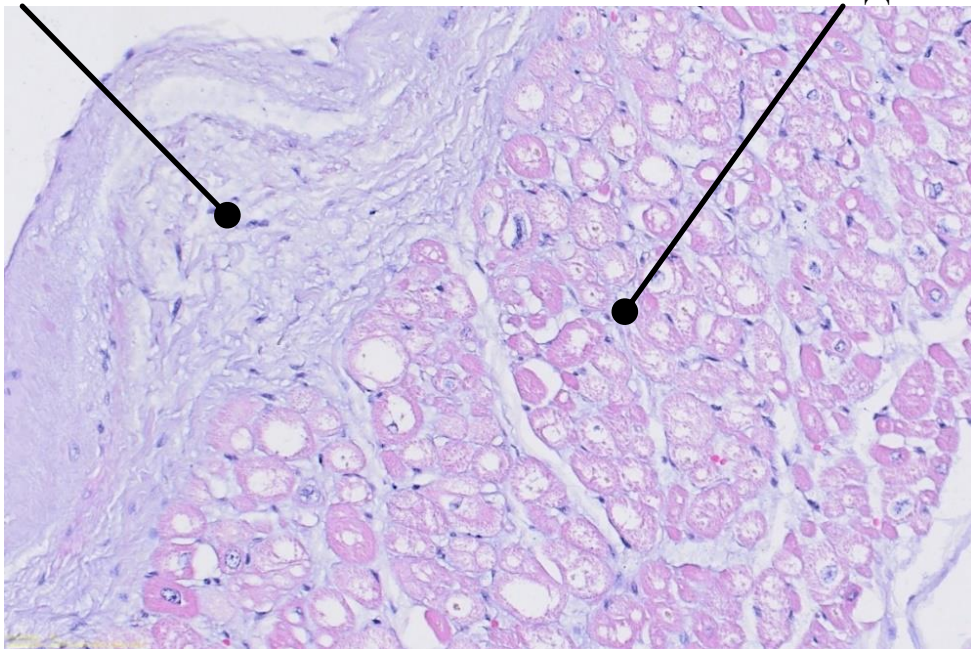


ЭНДОКАРД

ПОВРЕЖДЁННЫЕ КЛЕТКИ

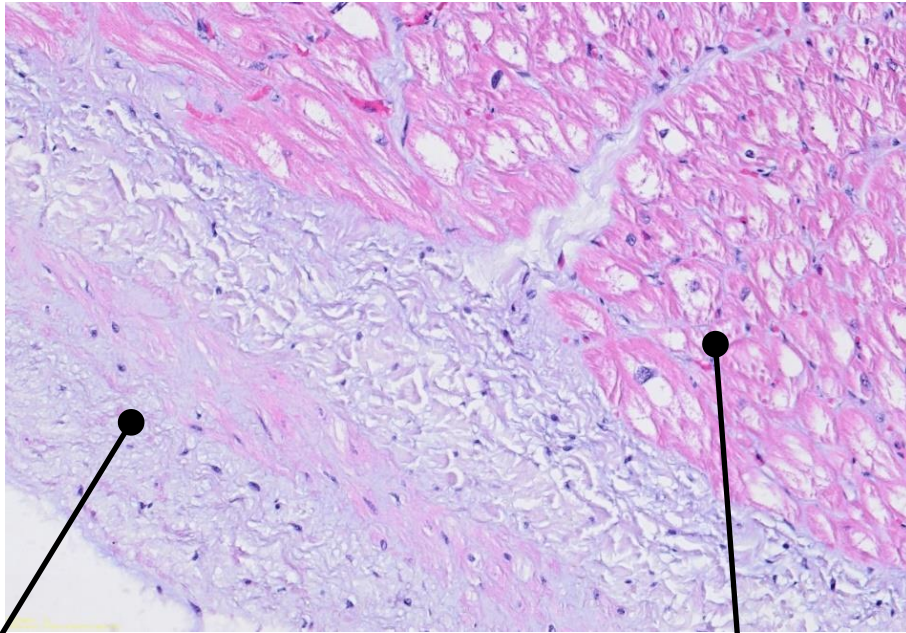
**Рисунок 21** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x100

ЭНДОКАРД

ПОВРЕЖДЁННЫЕ  
КАРДИОМИОЦИТЫ

**Рисунок 22** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x600





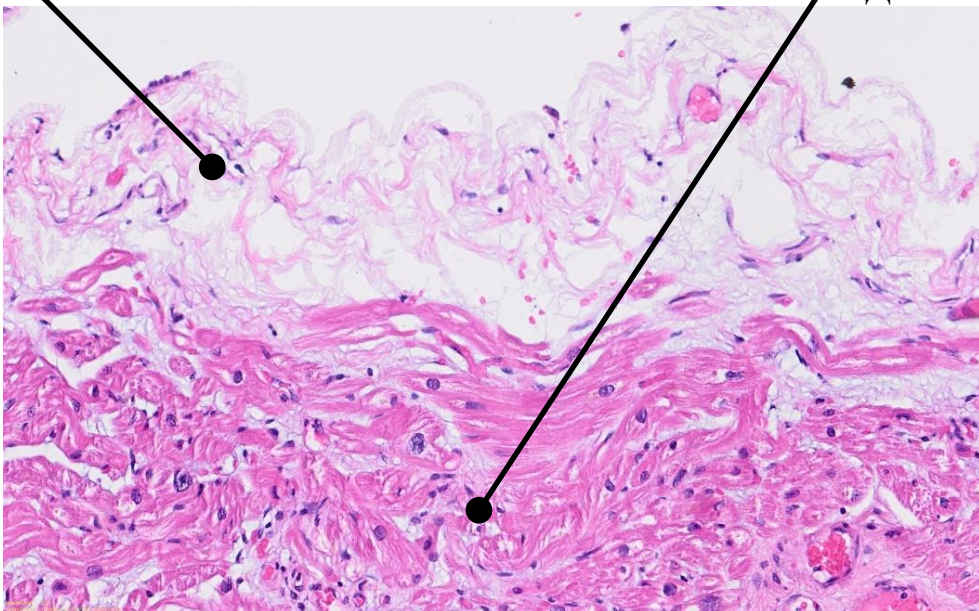
ЭНДОКАРД

ПОВРЕЖДЁННЫЕ  
КАРДИОМИОЦИТЫ

**Рисунок 23** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x900

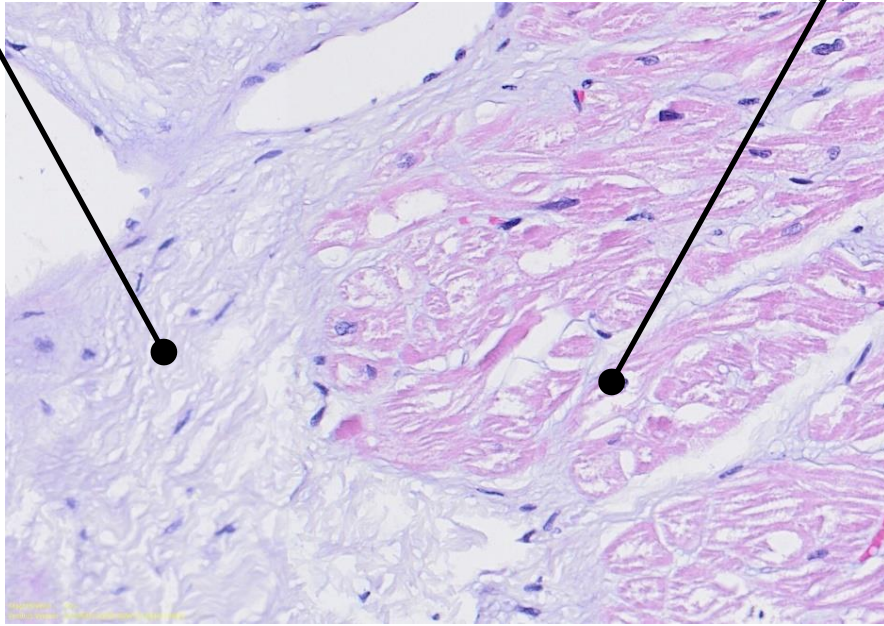
ЭНДОКАРД

ПОВРЕЖДЁННЫЕ  
КАРДИОМИОЦИТЫ



**Рисунок 24** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x900

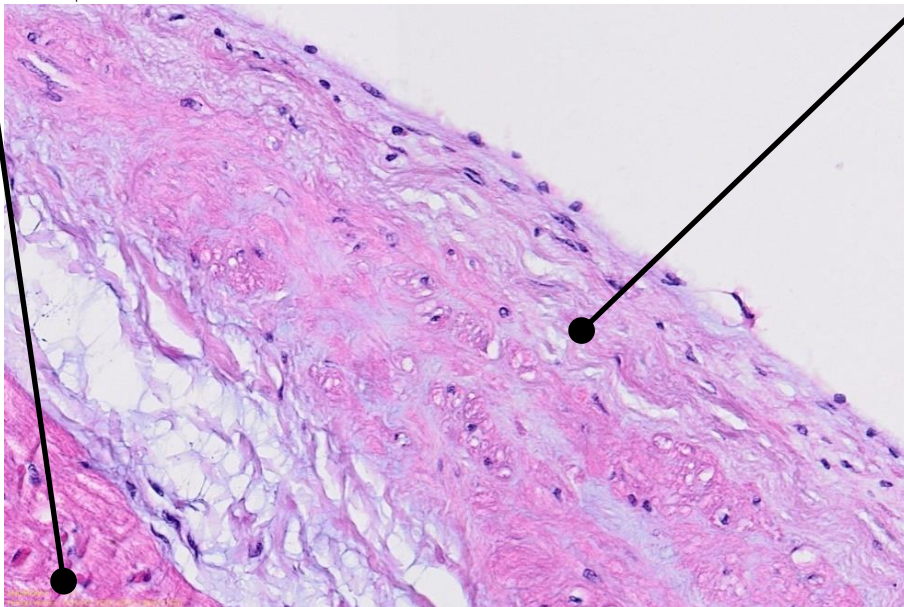
ЭНДОКАРД

ПОВРЕЖДЁННЫЕ  
КАРДИОМИОЦИТЫ

**Рисунок 25** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x1200

ПОВРЕЖДЁННЫЕ  
КАРДИОМИОЦИТЫ

ЭНДОКАРД



**Рисунок 26** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x1200

Таким образом, главным критерием «качества» сформированной абляционной линии следует считать не сигнализацию РЧ генератора о достигнутой трансмуральности повреждения, а развитие эффекта стойкого снижения времени достижения трансмуральности в результате серии РЧ воздействий на одну и ту же область стенки левого предсердия при условии, что воздействия наносились без разжатия и без смещения бранш зажима–аблятора. В пределах сформированных таким образом абляционных линий отсутствуют жизнеспособные клетки стенки предсердия. Следовательно, такую абляционную линию можно назвать полноценной, так как рубец, образующийся на месте формирования такой линии – гомогенен (не содержит жизнеспособных клеток стенки предсердия).

Разработанная технология радиочастотного абляционного воздействия на предсердия для формирования гомогенного рубца, применённая у всех больных основной группы заключалась в следующем:

- 1) Формирование абляционной линии производилось путём последовательного многократного радиочастотного воздействия биполярным зажимом–аблятором на одну и ту же анатомическую область предсердия, без разжатия и без смещения бранш биполярного зажима–аблятора.
- 2) Абляционную линию считали сформированной только после развития эффекта «стойкое снижение времени достижения трансмуральности», который и являлся интраоперационным критерием качества сформированной абляционной линии.
- 3) Критерий «стойкое снижение времени достижения трансмуральности» определяли как повторяющееся не менее трёх раз подряд снижение времени достижения трансмуральности на 15–20% относительно времени достижения трансмуральности в результате первого РЧ воздействия в серии.

### 3.2. Общая характеристика выполненных торакоскопических операций

Больным основной группы было выполнено два вида хирургических вмешательств направленных на купирование ФП, восстановление и длительное сохранение синусового ритма:

1) Подгруппа II-A: торакоскопическая радиочастотная **фрагментация левого предсердия** (N=94).

2) Подгруппа II-B: торакоскопическая радиочастотная **изоляция устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия** (N=20).

В результате выполненных операций ни у одного из больных, включённых в исследование, не разилось специфических осложнений, ассоциированных с увеличением объёма хирургической агрессии, а именно перфорации стенки предсердия, кровотечения, тромбоэмболии. Общая характеристика выполненных хирургических вмешательств представлена в таблице 9.

**Таблица 9** – Сравнительная характеристика хирургических вмешательств, выполненных больным основной группы (N=114; 100%)

| <b>Характеристика</b>  | <b>Подгруппа II-A<br/>(N=94, 83%)</b> | <b>Подгруппа II-B<br/>(N=20, 17%)</b> | <b>p</b> |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Длительность операции, мин                                     | 153 (93; 277)                         | 138 (100; 201)                        | 0,3      |
| Общее время абляции, мин                                       | 38 (24; 55)                           | 32 (14; 52)                           | 0,004    |
| Длительность пребывания в палате реанимации, сут               | 1 (1; 2)                              | 1 (1; 2)                              | 0,9      |
| Общая длительность пребывания в стационаре после операции, сут | 4 (3; 7)                              | 4 (3; 8)                              | 0,9      |

Таким образом, статистически значимое увеличение хирургической агрессии (p=0,004) у больных подгруппы II-A не повлияло на утяжеление течения послеоперационного периода.

### **3.3. Результаты применения различных хирургических технологий лечения больных с фибрилляцией предсердий**

Для изучения клинической эффективности каждого из двух видов операций торакоскопической эпикардальной РЧА стенки ЛП выполнен сравнительный анализ непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения больных основной группы и больных группы сравнения.

Непосредственный и отдалённый результат хирургического лечения был изучен у всех (100%) включённых в исследование больных.

Непосредственным считали период от окончания операции до завершения третьего месяца после хирургического вмешательства, что принято обозначать как «слепой» [76].

Отдалённым считали период от 12 месяцев и более прошедших после операции. Медиана длительности наблюдения за всеми больными, включёнными в исследование, составила 36 (12; 57) месяцев.

При изучении как непосредственных, так и отдалённых результатов хирургического лечения оценке подверглись следующие характеристики:

- 1) Свобода от рецидива исходной формы ФП;
- 2) Свобода от пароксизмов ФП у больных с исходно непароксизмальной формой аритмии;
- 3) Свобода от тромбоэмболических осложнений;
- 4) Свобода от развития атипичного (инцизионного) ТП;
- 5) Свобода от развития типичного (истмус-зависимого) ТП;
- 6) Динамика ХСН у больных с сочетанием непароксизмальной ФП и ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка.

### 3.3.1. Свобода от рецидива фибрилляции предсердий

Непосредственно после операции СР восстановлен 369 (100%) больным группы сравнения и 111 (97%) больным основной группы ( $p=0,01$ ).

Трём больным основной группы непосредственно после операции восстановить СР не удалось. Попытки восстановления СР продолжались вплоть до окончания четвёртых суток после операции и заключались в сочетании насыщения больных инфузионной формой амиодарона, коррекции гипокалиемии и выполнении электрической кардиоверсии. Однако, и к окончанию третьих суток после операции у этих больных сохранялась ФП. При сравнении больных подгруппы II-A и II-B по критерию «восстановление СР непосредственно после операции» было установлено, что все пациенты с сохраняющейся ФП относились к подгруппе II-B ( $p=0,005$ ).

**Для изучения целесообразности отсроченного восстановления СР**, после окончания «слепого» периода трое больных подгруппы II-B, которым не удалось восстановить СР в течение первых трёх суток после операции, были госпитализированы. После насыщения амиодароном (инфузионная форма) и коррекции гипокалиемии была выполнена электрическая кардиоверсия. Всем трём больным восстановлен СР.

В процессе дальнейшего наблюдения (длительность наблюдения 13, 32 и 53 месяца соответственно) ФП у этих трёх больных не рецидивировала ни разу.

Было сделано заключение о том, что после торакоскопической эпикардальной РЧА стенки ЛП целесообразно продолжать попытки восстановления СР вплоть до окончания периода формирования рубца в зоне РЧ повреждения — до 90 суток.

#### **Клинический пример 1. Отсроченное восстановление синусового ритма**

Больной Т., 60 лет. Риск ТЭО  $CHA_2DS_2-VASc$  – 2 балла. Рост 174 см, вес 90 кг, индекс массы тела 30. Манифестация ФП в 2008 году. Начиная с первого квартала 2016 года – отсутствие СР. Попыток эндокардиального лечения, направленного на купирование ФП и длительное сохранение СР, не предпринималось.

Медикаментозная терапия догоспитального этапа заключалась назначении соталола. Затем, после исчезновения его антиаритмического эффекта – амиодарона. Регистрировался положительный клинический эффект в виде уменьшения количества пароксизмов ФП. Однако начиная с ноября 2016 года, несмотря на продолжение приёма амиодарона у больного начало регистрироваться учащение пароксизмов ФП с трансформацией её в персистирующую форму.

В 2018 году появились жалобы, демонстрирующие прогрессирование ХСН. В ноябре 2018 года больному был поставлен диагноз: «Длительно персистирующая форма ФП. Хроническая сердечная недостаточность NYHA III».

На этом этапе больной был госпитализирован в отделение кардиохирургии. Исключены корригируемые причины ФП. Пациент обсуждён на локальном аритмологическом консилиуме и было принято решение о выполнении ему операции торакоскопической РЧ фрагментации ЛП.

В соответствии с принятым в клинике протоколом в декабре 2018 года выполнена операция торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП, деструкция связки Маршалла, РУЛП.

Согласно принятой в клинике схеме медикаментозного ведения больных во время операции проводилась коррекция гипокалиемии, осуществлялось насыщение инфузионной формой амиодарона (600 мг, внутривенно, капельно, в течение операции, затем 600 мг, внутривенно, капельно, до окончания первых суток с момента начала операции).

К моменту окончания операции СР не восстановился. В связи с этим предпринято три попытки ЭИТ (150 Дж, 170 Дж, 200 Дж), которые не привели к восстановлению СР.

Больной переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии. К окончанию третьих суток больной суммарно получил 3600 мг амиодарона (инфузионная форма препарата), после чего повторно предприняты три попытки ЭИТ. В результате СР восстановился кратковременно: уже через 2 часа вновь рецидивировала ФП.

На момент выписки ритм – ФП. Больной выписан с рекомендацией продолжения

приёма амиодарона согласно схеме, рекомендованной производителем: таблетированная форма, 200 мг, 1 раз в день, в течение 5 дней с последующим двухдневным перерывом, длительно.

В феврале 2019 года (через 1,5 месяца после операции) больной был госпитализирован повторно. Проведена электроимпульсная терапия (150 Дж, однократно). Восстановлен СР. В течение трёх суток проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ – рецидива ФП не произошло. Больной выписан с рекомендацией продолжать приём амиодарона в течение двух месяцев с последующей отменой и началом приёма бета-адреноблокаторов под контролем ЧСС.

Контрольное обследование больного, включавшее в себя холтеровское суточное мониторирование ЭКГ, ЭХОКГ выполнялось через 3, 9, 12 месяцев после восстановления СР. Через 23 месяца после восстановления СР (24 месяца после операции) больному выполнено эндокардиальное электрофизиологическое исследование. Констатировано достижение стойкого антиаритмического эффекта.

\*\*\*

### **Ранний послеоперационного период (0-90 дней).**

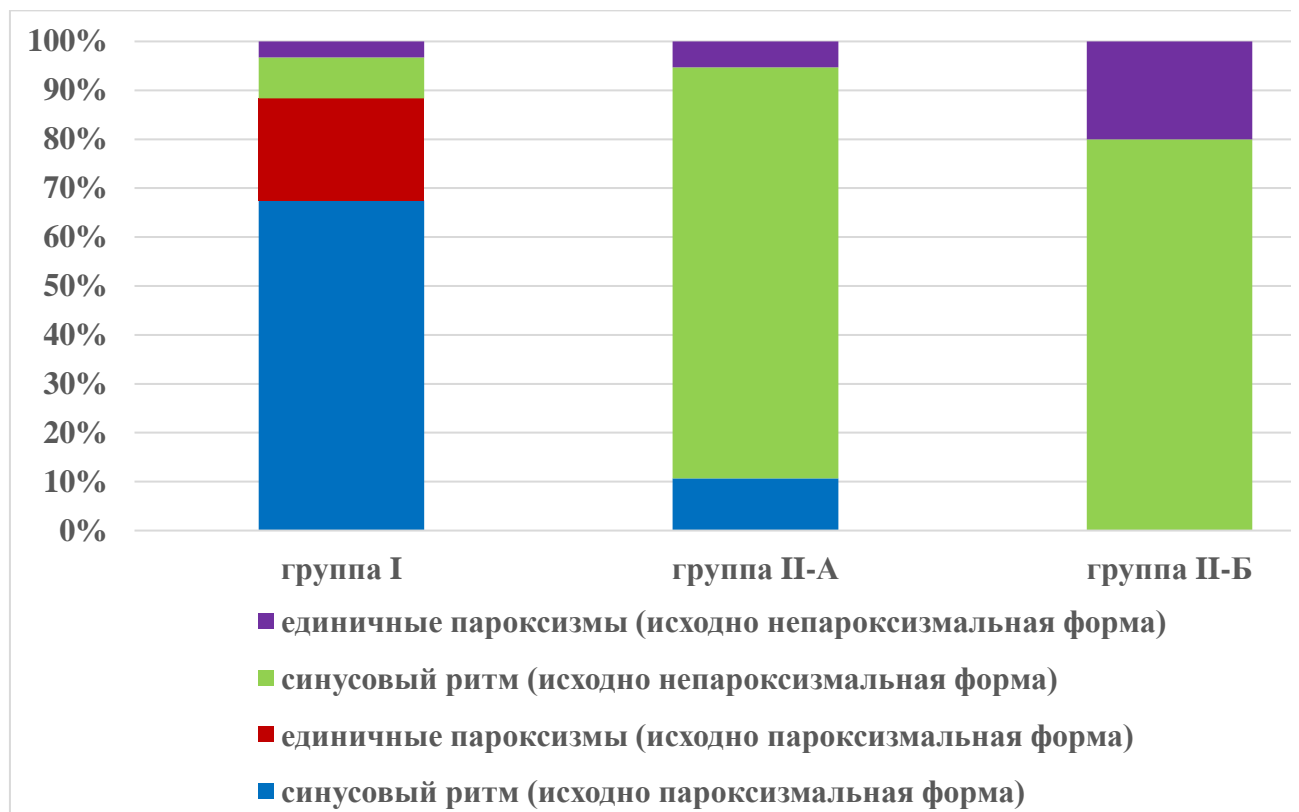
При выписке все больные, включённые в исследование, получали рекомендацию о ежедневном самоконтроле частоты сердечных сокращений и ритма сердца, а также о ведении соответствующего дневника в течение первых трёх месяцев после операции. В течение «слепого» периода пароксизмы ФП служили показанием к восстановлению СР и коррекции антиаритмической терапии. Для этого всем больным основной группы была дана рекомендация об обращении за медицинской помощью в случае развития нарушения ритма сердца и обязательной записи ЭКГ. Больные группы сравнения были обучены тактике «таблетка в кармане» для попытки самостоятельного восстановления правильного ритма сердца в «домашних» условиях. В случае сохранения нарушения ритма сердца после приёма соответствующих лекарственных препаратов всем больным группы сравнения рекомендовано обращение за медицинской помощью.

После окончания 3 месячного периода после операции производился опрос всех



больных, включённых в исследование, анализ результатов объективных методов обследования, выполненных в течение и после окончания «слепого» периода, а также анализ дневников самонаблюдения больных.

Всего в течение «слепого» периода подтверждённые инструментально пароксизмы ФП развились у 89 больных (24%) группы сравнения и у 9 больных (8%) основной группы ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 27).



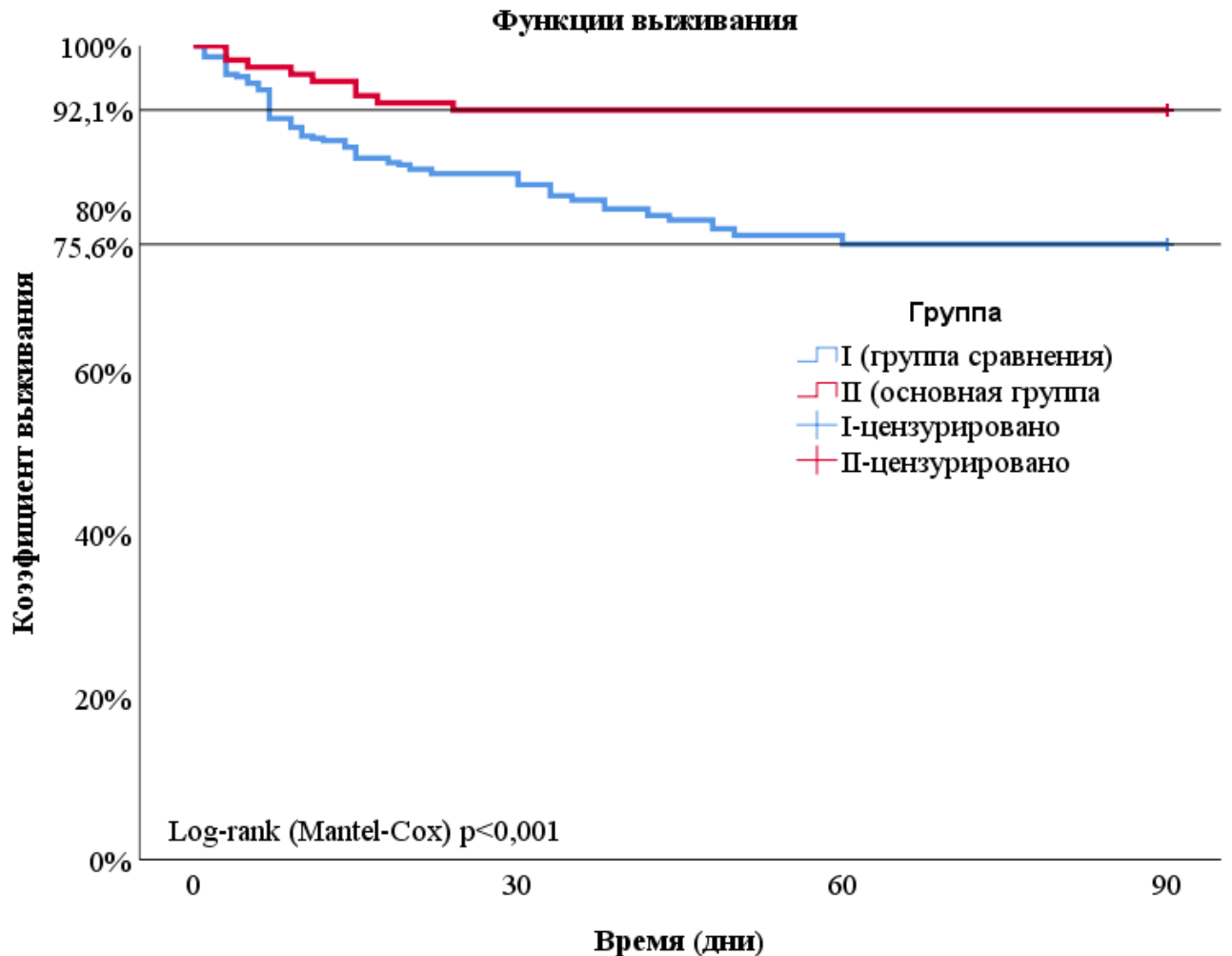
**Рисунок 27** - Единичные пароксизмы фибрилляции предсердий в течение "слепого" периода (N=483, 100%)

Группа I – криобаллонная абляция

Группа II-A – торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия

Группа II-B – торакоскопическая радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия

Прогностический анализ свободы от пароксизмов ФП в «слепом» периоде представлен на рисунке 28.



**Рисунок 28** – Анализ вероятности развития единичных пароксизмов ФП в течение «слепого» периода (Каплан-Майер)

При этом:

- 1) Из девяти больных основной группы пять относились к подгруппе II-Б, четыре – к подгруппе II-А ( $p=0,008$ );
- 2) У всех больных основной группы с диагностированными единичными пароксизмами ФП до операции была непароксизмальная ФП (Категория-1 подгрупп II-А и II-Б);
- 3) Среди больных группы сравнения с пароксизмальной ФП ( $N=326$ ), единичные пароксизмы ФП в течение «слепого» периода развились у 77 человек. Среди больных группы сравнения с непароксизмальной ФП ( $N=43$ ), единичные пароксизмы ФП в течение «слепого» периода развились у 12 человек ( $p=0,6$ ).

Всем девяти больным основной группы с рецидивом ФП синусовый ритм был

восстановлен с помощью фармакологической ± электрической кардиоверсии с последующей коррекцией антиаритмической терапии.

После коррекции антиаритмической терапии пароксизмы ФП прекратились у всех этих девяти больных основной группы. Однако, двум из них потребовалась имплантация постоянного ЭКС в связи с диагностированным СССУ. После имплантации постоянного ЭКС ФП не рецидивировала в течение всего периода наблюдения (27 и 34 месяца соответственно).

Среди больных группы сравнения к моменту окончания «слепого» периода пароксизмы ФП продолжали возникать у 27 больных. При этом всех 27 больных до операции была пароксизмальная форма ФП.

Таким образом, было сделано промежуточное заключение о том, что:

1) Операции группы торакоскопической эпикардальной РЧА стенки ЛП эффективнее операции криобаллонной абляции УЛВ так как не смотря на то что по суммарной оценке клинического состояния больные которым выполнялись торакоскопические операции были тяжелее (в вопросе прогнозирования раннего рецидива ФП):

а. после торакоскопических операций пароксизмы ФП развивались только у больных с непароксизмальной формой аритмии. В тоже время среди больных группы сравнения единичные пароксизмы ФП развивались с одинаковой частотой у больных с пароксизмальной и у больных с непароксизмальной ФП ( $p=0,6$ );

б. после торакоскопических операций пароксизмы ФП были обратимы и прекращались в результате коррекции антиаритмической терапии. В тоже время по окончании «слепого» периода в группе сравнения у 27 больных продолжали рецидивировать пароксизмы ФП несмотря на коррекцию антиаритмической терапии.

2) Из двух сравниваемых технологий выполнения операций торакоскопической эпикардальной РЧА стенки ЛП наиболее эффективной следует признать торакоскопическую РЧ фрагментацию ЛП, так как после неё единичные пароксизмы ФП в «слепом» периоде развивались реже, чем после торакоскопической РЧ изоляции УЛВ и задней стенки ЛП ( $p=0,008$ ).

3) Исходную форму ФП не следует считать единственным критерием выбора объёма воздействия на стенку левого предсердия, так как:

- а. В группе сравнения единичные пароксизмы ФП после операции возникают одинаково часто среди тех больных, у кого до операции была пароксизмальная и тех, у кого была непароксизмальная ФП ( $p=0,6$ );
- б. У всех больных группы сравнения с сохраняющимися к концу «слепого» периода пароксизмами до операции была пароксизмальная ФП. Другими словами они относились к Категории-2 ( $p=0,03$ ).

**Для изучения свободы от ФП в отдалённом послеоперационном периоде** осуществлялась госпитализация больных с целью контрольного обследования. Кроме того, производился регулярный контрольный опрос больных по телефону, анализ результатов объективных методов исследования выполненных пациентами за весь послеоперационный период.

Медиана длительности наблюдения за больными, включёнными в исследование, составила 36 (12; 57) месяцев.

Всем больным основной группы после окончания третьего месяца после операции были отменены антиаритмические препараты.

В отдалённом послеоперационном периоде ритм сердца изучен у 100% больных.

Изучена зависимость свободы от ФП в отдалённом послеоперационном периоде от:

- 1) Вида хирургической технологии, применённой для купирования ФП и длительного сохранения СР;
- 2) Сочетания исходного типа ФП и вида хирургической технологии, применённой для купирования ФП и длительного сохранения СР.

Для этого в первую очередь был выполнен анализ зависимости рецидива ФП от вида выполненного оперативного вмешательства.

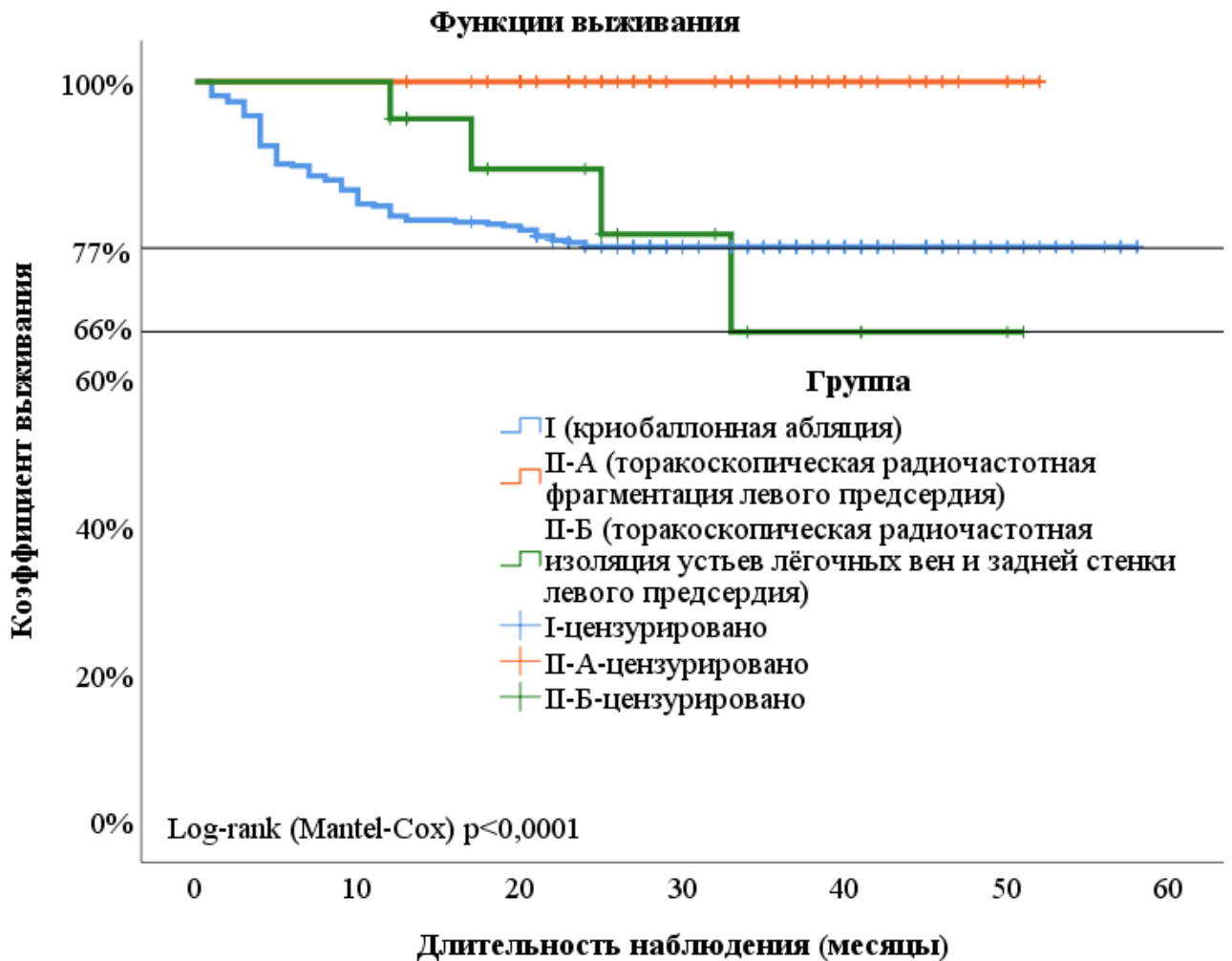
Оказалось, что возврат к исходной форме ФП произошёл у 4 больных основной группы (3,5%). Все они относились к подгруппе II-Б.

Ещё у 5 больных подгруппы II-Б в течение отдалённого послеоперационного периода были зарегистрированы единичные пароксизмы ФП, развившиеся на фоне

интоксикационного синдрома сопровождавшего инфекционное заболевание).

Также оказалось, что среди больных, которым выполнена операция торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия (подгруппа П-А) рецидива ФП в отдалённом послеоперационном периоде не произошло ни у одного человека.

Прогностический анализ зависимости свободы рецидива ФП от вида выполненного вмешательства представлен на рисунке 29.



**Рисунок 29** – Анализ вероятности рецидива ФП в отдалённом послеоперационном периоде (медиана наблюдения 36 (12; 57) месяцев) в зависимости от вида выполненного хирургического вмешательства (Каплан-Майер)

Кроме того, в отдалённом послеоперационном периоде имплантация постоянного ЭКС в связи с развившимся СССУ потребовалась ещё одному

больному основной группы. Таким образом, общее количество больных основной группы с СССУ – 3 человека (3%).

Среди больных группы сравнения рецидив ФП произошёл у 86 (23%) человек. Из них:

- возврат к исходной форме ФП – у 50 больных (58%);
- прогрессирование формы ФП – 36 больных (42%).

Далее, для изучения того, влияет ли на рецидив исходная форма ФП больные группы I, больные подгруппы II-А и больные подгруппы II-Б были разделены на тех, у кого до операции была пароксизмальная ФП и тех, у кого до операции была непароксизмальная ФП.

Выполнен анализ зависимости рецидива ФП в отдалённом послеоперационном периоде от того, какая хирургическая технология применена для лечения больных с пароксизмальной формой ФП (Категория–2) и для лечения больных с непароксизмальной формой ФП (Категория–1) (Рисунок 30).

Оказалось, что из 43 пациентов группы сравнения с непароксизмальной формой ФП (Группа I, Категория-1, N=43) рецидив аритмии произошёл у 13 человек (30%).

В тоже время, среди больных основной группы с непароксизмальной формой ФП, которым была выполнена операция торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП (Подгруппа II-А, Категория-1, N=84) рецидив аритмии в любой из её форм не произошёл ни у одного человека.

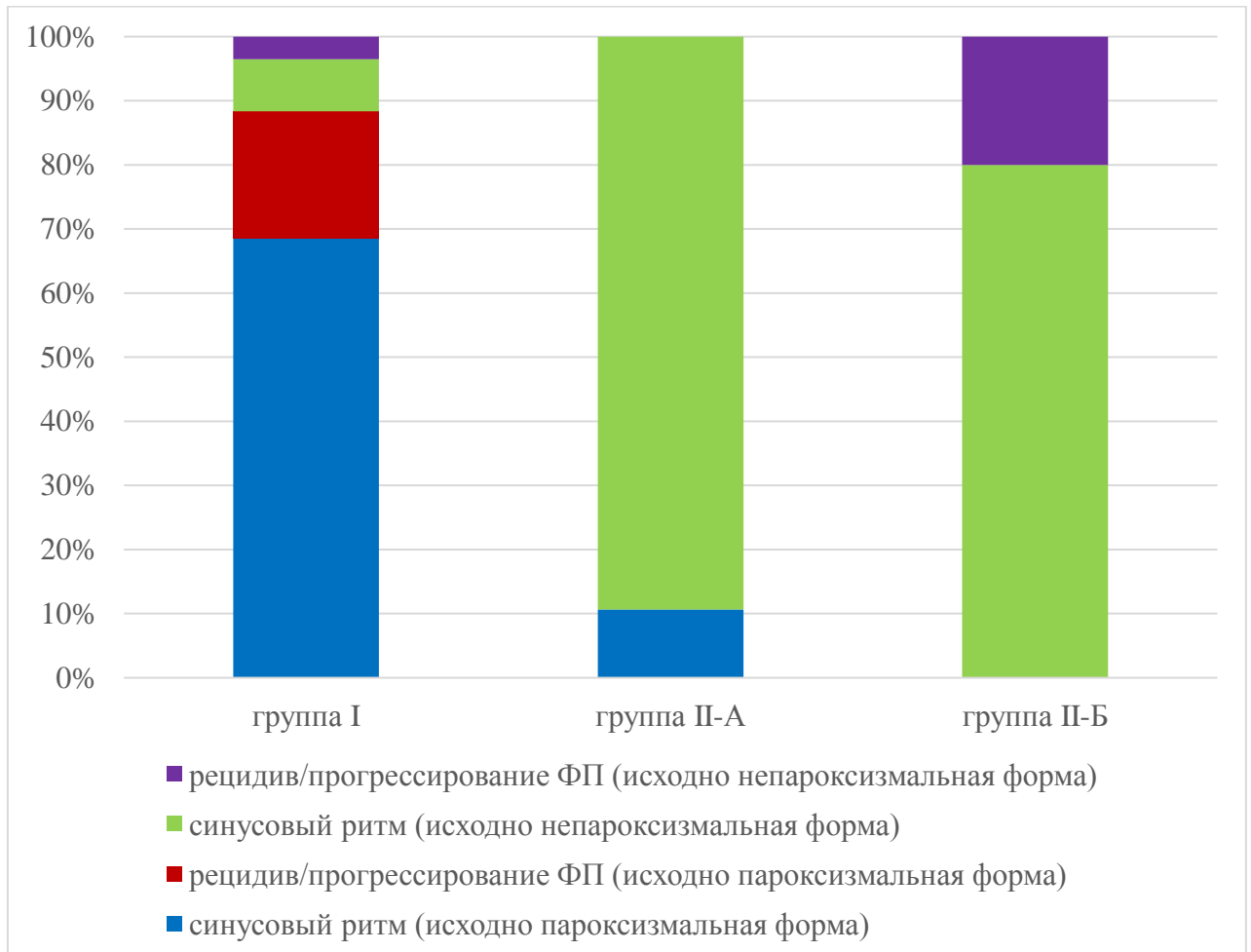
Из 326 больных группы сравнения с пароксизмальной формой ФП (Группа I, Категория-2, N=326) рецидив аритмии произошёл у 73 больных (22%).

В тоже время, среди больных основной группы с пароксизмальной формой ФП в отдалённом послеоперационном периоде рецидив ФП в любой из её форм не произошёл ни у одного человека. Всем больным основной группы с пароксизмальной формой ФП была выполнена операция торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП (Подгруппа II-А, Категория-2, N=10).

В результате анализа свободы от ФП в отдалённом послеоперационном периоде среди пациентов основной группы с непароксизмальной ФП оказалось, что возврат к исходной форме ФП произошёл только у тех 4 больных, которым была выполнена

операция торакоскопическая РЧ изоляция УЛВ и задней стенки ЛП (подгруппа II-Б, категория 1, N=20).

У пациентов перенёсших операцию торакоскопической РЧ фрагментации ЛП в отдалённом периоде ФП не рецидивировала.



**Рисунок 30** - Рецидив исходной формы/прогрессирование фибрилляции предсердий в отдалённом послеоперационном периоде (N=483, 100%)

Группа I – криобаллонная абляция; Группа II-А – торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия; Группа II-Б – торакоскопическая радиочастотная изоляция задней стенки левого предсердия и устьев лёгочных вен

Попарное сравнение отдалённых результатов применения различных хирургических технологий лечения больных с ФП представлено в таблице 10. Полученные данные свидетельствуют о схожести результатов хирургического

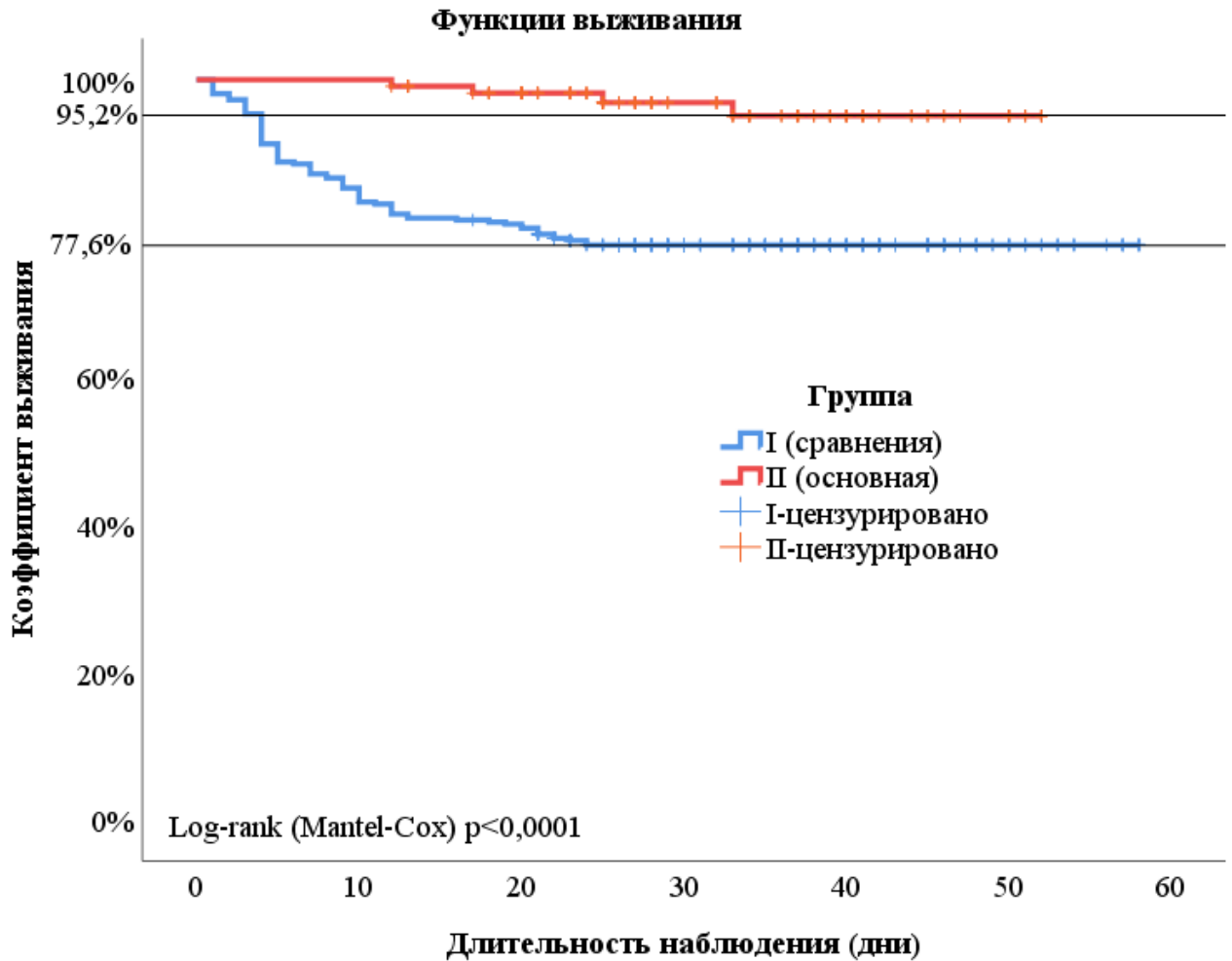
лечения больных группы сравнения (криобаллонная абляция УЛВ) и больных подгруппы II-Б основной группы (торакоскопическая РЧ изоляция УЛВ и задней стенки ЛП).

**Таблица 10** – Парное сравнение результатов различных технологий хирургического лечения больных с пароксизмальной и непароксизмальной формами фибрилляции предсердий. Отдалённый послеоперационный период

| Технология операции<br>/<br>Форма фибрилляции предсердий |   | Значение критерия Фишера (F) | Статистическая значимость (p) |
|--|---|------------------------------|-------------------------------|
| Группа II-А<br>/<br>непароксизмальная форма              | Группа II-Б<br>/<br>непароксизмальная форма       | 147                          | <0,001                        |
| Группа I<br>/<br>непароксизмальная форма                 | Группа II-А<br>/<br>непароксизмальная форма       | 398                          | <0,001                        |
| <b>Группа II-Б<br/>/<br/>непароксизмальная форма</b>     | <b>Группа I<br/>/<br/>непароксизмальная форма</b> | <b>3</b>                     | <b>0,1</b>                    |
| Группа II-А<br>/<br>пароксизмальная форма                | Группа I<br>/<br>пароксизмальная форма            | 23                           | <0,001                        |
| <b>Группа II-Б<br/>/<br/>непароксизмальная форма</b>     | <b>Группа I<br/>/<br/>пароксизмальная форма</b>   | <b>0,3</b>                   | <b>0,6</b>                    |

При этом согласно результатам прогностического анализа общая эффективность всех изучаемых видов торакоскопической эпикардальной РЧА стенки ЛП выше, чем эффективность криобаллонной абляции УЛВ ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 31).





**Рисунок 31** – Анализ вероятности рецидива ФП в отдалённом послеоперационном периоде (медиана наблюдения 36 (12; 57) месяцев) в зависимости от типа выполненного хирургического вмешательства (Каплан-Майер)

Полученные результаты позволили сделать промежуточное заключение о том, что:

- 1) Операция торакоскопической РЧ фрагментации ЛП позволяет достичь большей свободы от рецидива ФП, чем операция криобаллонная абляция УЛВ вне зависимости от исходной формы ФП ( $p < 0,001$ );
- 2) Результат операции торакоскопической РЧ изоляции УЛВ и задней стенки ЛП статистически значимо не отличается от результата криобаллонной абляции УЛВ (II-Б/И Категория-1:  $p=0,1$ ; II-Б/И Категория-2:  $p=0,6$ ).

Принимая во внимание то что наиболее важным критерием эффективности

операции является свобода от возврата ФП к исходной форме, следует сделать промежуточное заключение о том, что операция торакоскопической РЧ фрагментации ЛП является лучшей из исследуемых технологий, так как результат операции у больных подгруппы II-A статистически значимо лучше результата операции больных подгруппы II-B ( $p < 0,001$ ) и результата операции больных группы I ( $p < 0,001$ ).

### **Клинический пример 2. Принятие решения о торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия и резекции ушка левого предсердия больному с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий**

Больной Д., 57 лет. Рост 174 см, вес 124 кг. Индекс массы тела 41. Риск тромбоэмболических осложнений по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 2 балла.

Из анамнеза известно, что манифестация ФП в 2011 году. Попыток эндокардиального лечения, направленного на купирование ФП и длительное сохранение СР, не предпринималось. Медикаментозная терапия включала антиаритмические препараты (амиодарон, аллапинин, соталол, пропafenон), замена которых производилась по мере исчезновения клинического эффекта; антикоагулянтные препараты (варфарин, ривароксабан, апиксабан). В течение одного года, предшествующего госпитализации в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, больной отметил полное исчезновение положительного эффекта от антиаритмических препаратов – их регулярный приём не предотвращал и не позволял купировать пароксизмы ФП. При этом симптомность пароксизмов ФП усугубилась и в течение последнего года больной предъявлял жалобы на полную потерю работоспособности после развития пароксизма ФП и в течение суток после его купирования (EHRA 3-4). На фоне регулярного приёма ривароксабана, а затем апиксабана неоднократно развивались транзиторные ишемические атаки. Патология брахиоцефальных артерий была исключена. При выполнении чреспищеводной ЭХОКГ (на фоне приёма прямых антикоагулянтных препаратов) трижды диагностирован тромбоз УЛП. Назначен приём Варфарина, однако возникли трудности с индивидуальным подбором дозы препарата в связи с

выраженными колебаниями значения международного нормализованного отношения. На этом фоне при повышении международного нормализованного отношения сверх 3,5 у больного развивались спонтанные носовые кровотечения и кровотечение из уретры. В связи с чем консультирован урологом, оториноларингологом – патология исключена.

В связи с неэффективностью прямых антикоагулянтных препаратов, невозможностью адекватного подбора дозы Варфарина больной был направлен на консультацию кардиохирурга с целью определения показаний к РУЛП и выполнения операции, направленной на купирование ФП, восстановление и длительное сохранение СР.

Госпитализирован. Патология коронарных артерий, клапанного аппарата сердца, щитовидной железы исключены. По данным трансторакальной ЭХОКГ выполненной перед операцией: объём левого предсердия 72 мл, переднезадний размер ЛП 46 мм, конечно-диастолический объём левого желудочка 108 мл, конечно-систолический объём левого желудочка 45 мл. Клапанная патология сердца исключена. По данным предоперационной чреспищеводной ЭХОКГ – в ушке левого предсердия эффект спонтанного эхоконтрастирования 3-4 степени. По данным компьютерной томографии головного мозга – в обоих полушариях головного мозга признаки перенесённых ОНМК в бассейне среднемозговой артерии.

Больной обсуждён на локальном аритмологическом консилиуме и было принято решение о выполнении ему операции торакоскопической РЧ фрагментации ЛП.

В соответствии с принятым в клинике протоколом в мае 2017 года выполнена операция торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП, деструкция связки Маршалла, РУЛП.

Согласно принятой в клинике схеме медикаментозного ведения больных во время операции проводилась коррекция гипокалиемии, осуществлялось насыщение инфузионной формой амиодарона (600 мг, внутривенно, капельно, в течение операции, затем 600 мг, внутривенно, капельно, до окончания первых суток с момента начала операции).

Операция и ранний послеоперационный период протекали без осложнений. В результате операции восстановлен СР.

Больной выписан с указаниями о необходимости продолжения приёма амиодарона согласно схеме, рекомендованной производителем: таблетированная форма, 200 мг, 1 раз в день, в течение 5 дней с последующим двухдневным перерывом, длительно.

Через 3 месяца больной госпитализирован на контрольное обследование в стационар по месту жительства. Согласно ежедневно заполняемому больным дневнику самочувствия – ФП не рецидивировала. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ – СР в течение всего периода наблюдения (3 суток). Амиодарон и антикоагулянтные препараты отменены, единственным назначенным для ежедневного приёма препарата оставлен бета-адреноблокатор (бисопролол, 5 мг, 1 раз в сутки) под контролем частоты сердечных сокращений.

Повторные госпитализации для контрольного обследования через 12, 28, 50 месяцев после операции. За прошедшее с момента операции время ФП не рецидивировала. По данным компьютерной томографии головного мозга, выполненной через 50 месяцев после операции – картина идентична полученной в результате компьютерной томографии, выполненной до операции. Таким образом, констатировано достижение стойкого антиаритмического эффекта, достижение отсутствия тромбоэмболических осложнений на фоне отмены антикоагулянтной терапии.

### **3.3.2. Развитие атипичного трепетания предсердий**

Для изучения частоты развития атипичного ТП среди больных основной группы и группы сравнения изучены выписки из медицинской документации, накопленной больными за весь послеоперационный период, а также изучены результаты инструментальных методов исследования, полученные в процессе госпитализаций

больных для контрольного обследования.

В течение всего периода наблюдения за больными группы сравнения атипичное ТП не было зарегистрировано ни у кого.

В течение «слепого» периода у трёх больных основной группы, обратившихся с жалобами на приступы учащённого равномерного сердцебиения, было диагностировано атипичное ТП. Двое из них относились к подгруппе II-A, один – к подгруппе II-B ( $p=0,4$ ).

Всем этим больным после окончания «слепого» периода выполнена серия эндокардиальных хирургических вмешательств направленных на устранение причин атипичного ТП. Выявленные источники триггерной активности, послужившие причиной развития атипичного ТП, были расположены в области механического шва устья УЛП (у больных подгруппы II-A) и в области сформированных абляционных линий (больной подгруппы II-B), а также очаги эктопии, расположенные в ЛП вне предела сформированных абляционных линий (у больных обеих подгрупп).

После окончания слепого периода атипичное ТП не развилось ни у одного больного основной группы.

Таким образом, было сделано промежуточное заключение о том, что атипичное ТП – это осложнение, характерное для раннего послеоперационного периода («слепой» период) и связанное, по всей видимости, с незавершённым процессом формирования рубца.

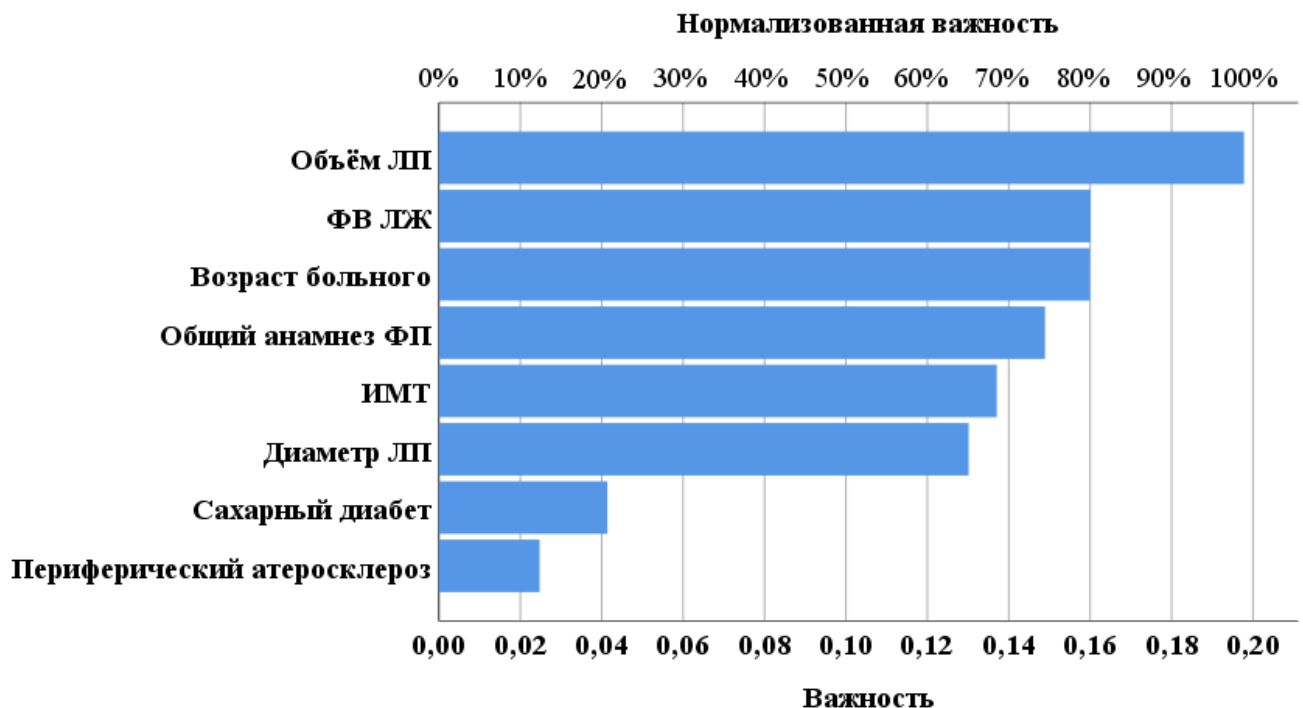
### **3.3.3. Факторы риска рецидива фибрилляции предсердий среди больных, перенёвших антиаритмическую операцию**

Методом искусственных нейронных сетей (многослойный перцептрон) выполнено ранжирование общепринятых предикторов рецидива фибрилляции предсердий у больных группы сравнения. Проанализированы такие предикторы

как:

- объём ЛП,
- передне-задний размер ЛП,
- фракция выброса ЛЖ,
- длительность общего анамнеза ФП,
- возраст,
- индекс массы тела,
- наличие сахарного диабета,
- наличие периферического атеросклероза.

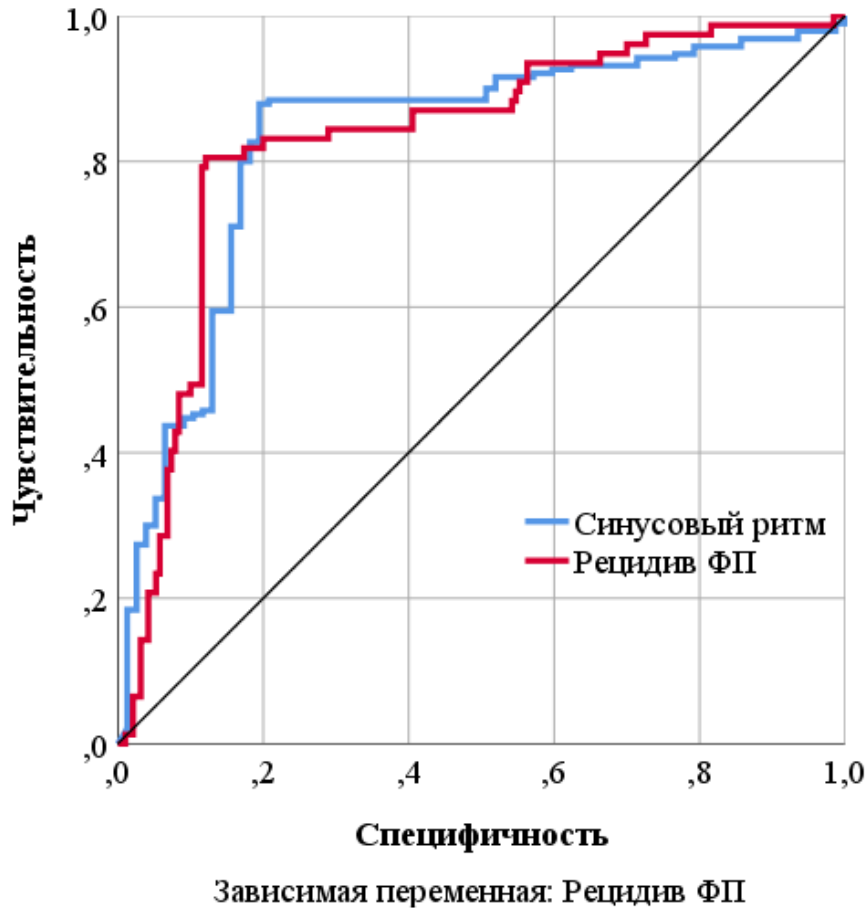
Предикторами, нормализованная важность которых была более 70% оказались объём ЛП, возраст пациента, фракция выброса ЛЖ, длительность общего анамнеза ФП (Рисунок 32).



**Рисунок 32** – Результат нейросетевого анализа: важность предикторов рецидива ФП у больных группы сравнения

Таким образом, установлено, что ведущим фактором риска (наиболее важным предиктором) рецидива ФП является объём ЛП.

Будучи включёнными в аналитическую модель, построенную на базе больных группы сравнения, эти предикторы позволяют предсказать 90,3% благоприятных исходов. При высоком уровне чувствительности/специфичности (Рисунок 33).



**Рисунок 33** – ROC-анализ чувствительности и специфичности построенной модели прогноза операции у больных группы сравнения. Площадь под каждой из кривых = 0,837

Полученная модель предсказала 100% благоприятных исходов. Однако оказалось, что она несостоятельна в вопросе предсказания неблагоприятных исходов.

Другими словами ни один из общепризнанных предикторов не оказывал влияния на рецидив ФП у больных группы сравнения, что было подтверждено как унивариантным анализом (Таблица 11), так и логистическим регрессионным анализом с включением в модель всех предикторов, чья нормализованная важность

превысила 70% (Таблица 12).

**Таблица 11** – Унивариантный анализ изолированного влияния каждого отдельного предиктора на рецидив ФП у больных группы сравнения

| <b>Предиктор</b>                     | <b>ОШ</b> | <b>95%ДИ ОШ</b> |       | <b>р</b> |
|--------------------------------------|-----------|-----------------|-------|----------|
| Объём левого предсердия              | 1,0       | 0,984           | 1,017 | 0,98     |
| Фракция выброса левого желудочка     | 1,0       | 0,954           | 1,049 | 0,99     |
| Возраст больного                     | 0,992     | 0,968           | 1,016 | 0,5      |
| Общий анамнез фибрилляции предсердий | 0,995     | 0,99            | 1,004 | 0,4      |

**Таблица 12** – Логистический регрессионный анализ влияния совокупности предикторов на рецидив ФП у больных группы сравнения (-2Log-правдоподобие=386,4)

| <b>Предиктор</b>                     | <b>ОШ</b> | <b>95%ДИ ОШ</b> |       | <b>р</b> |
|--------------------------------------|-----------|-----------------|-------|----------|
| Объём левого предсердия              | 1,0       | 0,984           | 1,017 | 0,96     |
| Фракция выброса левого желудочка     | 1,0       | 0,953           | 1,049 | 0,99     |
| Возраст больного                     | 0,999     | 0,974           | 1,025 | 0,9      |
| Общий анамнез фибрилляции предсердий | 0,995     | 0,99            | 1,001 | 0,5      |

Влияние этих же предикторов на рецидив ФП было изучено у больных основной группы (Таблица 13, Таблица 14).

**Таблица 13** – Унивариантный анализ изолированного влияния отдельных предикторов на рецидив ФП у больных основной группы

| <b>Предиктор</b>                     | <b>ОШ</b> | <b>95%ДИ ОШ</b> |       | <b>р</b> |
|--------------------------------------|-----------|-----------------|-------|----------|
| Объём левого предсердия              | 1,032     | 0,997           | 1,069 | 0,08     |
| Фракция выброса левого желудочка     | 0,981     | 0,848           | 1,134 | 0,8      |
| Возраст больного                     | 1,081     | 0,927           | 1,261 | 0,3      |
| Общий анамнез фибрилляции предсердий | 0,999     | 0,985           | 1,014 | 0,9      |



**Таблица 14** – Логистический регрессионный анализ влияния совокупности предикторов на рецидив ФП у больных основной группы (-2Log-правдоподобие=358,7)

| Предиктор                            | ОШ    | 95%ДИ ОШ |       | p    |
|--------------------------------------|-------|----------|-------|------|
| Объём левого предсердия              | 0,999 | 0,98     | 1,019 | 0,95 |
| Фракция выброса левого желудочка     | 0,999 | 0,999    | 1,051 | 0,99 |
| Возраст больного                     | 1,006 | 0,98     | 1,032 | 0,7  |
| Общий анамнез фибрилляции предсердий | 0,997 | 0,992    | 1,001 | 0,2  |

Сделано промежуточное заключение о том, что показания к выбору способа хирургического лечения больных с ФП, включённых в исследование, были установлены корректно, однако на рецидив ФП, по всей видимости, влияли дополнительные факторы.

Одним из таких общепризнанных факторов является распространение морфологического субстрата ФП за пределы лёгочных вен, что сегодня труднодоступно для изучения у больных *in vivo*. Кроме того, свидетельством этому не всегда является изменение формы ФП на непароксизмальную. Тем не менее, выявленные факторы риска в совокупности косвенно указывали на степень фиброза стенки левого предсердия.

Для подтверждения этого предположения выполнена псевдорандомизация (psm) основной группы и группы сравнения (калипер =  $0,01 * \sigma$ ; совпадения – 1:1). В результате отобрано 73 больных из группы I и 73 больных из группы II. Благодаря выполненной псевдорандомизации достигнута однородность групп больных по анализируемым общепринятым предикторам исхода эндокардиальной операции (объём ЛП, фракция выброса левого желудочка, возраст больного, общий анамнез фибрилляции предсердий) (Таблица 15). Сравнительная клинко-демографическая характеристика больных групп I и II до псевдорандомизации представлена в таблице 2 на странице 67.

**Таблица 15** – Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных групп I и II после псевдорандомизации (psm)

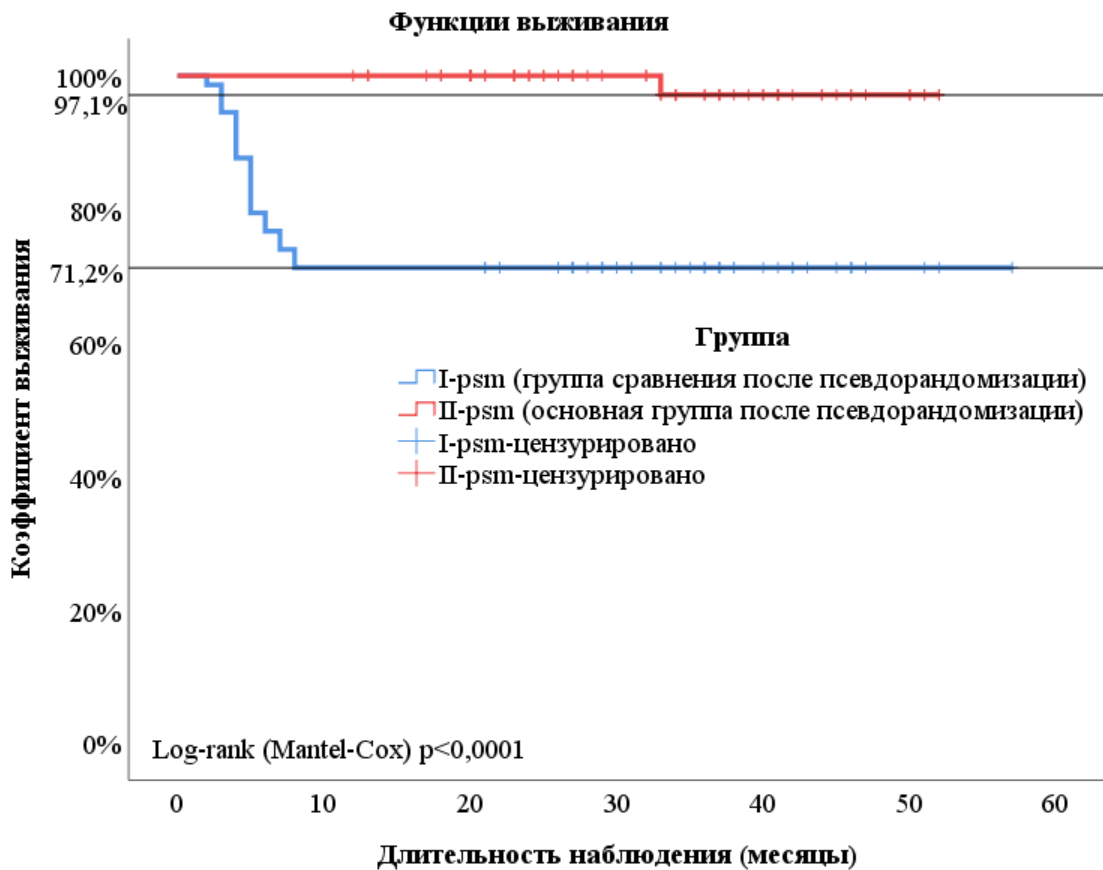
| Клиническая характеристика                              | Группа I-<br>psm<br>(N=73; 50%) | Группа II-<br>psm<br>(N=73; 50%) | P    |
|---|---------------------------------|----------------------------------|------|
|   | N (%) / Me (min; max)           |                                  |      |
| Женский пол, больные                                    | 23 (32%)                        | 19 (26%)                         | 0,6  |
| Гипертоническая болезнь, больные                        | 57 (78%)                        | 67 (92%)                         | 0,03 |
| Возраст, лет  | 59 (23; 75)                     | 58 (30; 73)                      | 0,3  |
| Общий анамнез фибрилляции предсердий, мес               | 60 (12; 240)                    | 67 (6; 485)                      | 0,5  |
| Сахарный диабет, больные                                | 10 (14%)                        | 8 (11%)                          | 0,8  |
| Риск ТЭО, CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы | 2 (0; 6)                        | 2 (1;6)                          | 0,6  |
| Ожирение (индекс массы тела $\geq 30$ ), больные        | 50 (69%)                        | 43 (59%)                         | 0,3  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                    | 30 (21; 34)                     | 30 (23;42)                       | 0,3  |
| Атеросклероз периферических артерий, больные            | 39 (53%)                        | 42 (58%)                         | 0,7  |
| Амиодарон-индуцированные осложнения, больные            | 9 (12%)                         | 16 (22%)                         | 0,2  |
| Анамнез эндокардиальных операций, больные               | 20 (27%)                        | 18 (25%)                         | 0,9  |
| Из них РЧА КТИ, больные                                 | 16 (22%)                        | 11 (15%)                         | 0,4  |
| Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %         | 58 (42; 73)                     | 58 (38; 67)                      | 0,2  |
| Передне-задний размер ЛП, мм                            | 43 (33; 45)                     | 42 (32; 54)                      | 0,2  |
| Объём ЛП, мл  | 73 (32; 109)                    | 74 (45; 128)                     | 0,5  |
| Индексированный объём ЛП, мл/м <sup>2</sup>             | 37 (15; 52)                     | 37 (23; 64)                      | 0,5  |

Таким образом, оказалось, что после выполненной псевдорандомизации группа II-psm оказалась тяжелее только по такой характеристике как гипертоническая болезнь ( $p=0,03$ ), которая не входит в число факторов риска рецидива ФП.

В результате анализа характера течения отдалённого периода оказалось, что при медиане длительности наблюдения 33 (12; 57) месяцев среди пациентов группы I-

рsm (криобаллонная абляция) рецидив фибрилляции предсердий произошёл у 21 человека (28,8%), среди группы II-рsm (торакоскопическая радиочастотная абляция стенки левого предсердия) – у одного человека (1,4%).

Согласно результатам прогностического анализа рецидива ФП в отдалённом послеоперационном периоде среди больных псевдорандомизированных групп общая эффективность всех изучаемых видов торакоскопической эпикардальной РЧА стенки ЛП выше, чем эффективность криобаллонной абляции УЛВ ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 34).



**Рисунок 34** – Анализ вероятности рецидива ФП в отдалённом послеоперационном периоде у больных групп I-рsm и II-рsm (Каплан-Майер)

Таким образом, было сделано промежуточное заключение о большей эффективности операции торакоскопической радиочастотной абляции стенки ЛП по сравнению с эффективностью операции криобаллонной абляции УЛВ.

### **3.4. Торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия у больных с сочетанием непароксизмальной ФП и ХСН**

Одним из типичных осложнений ФП является развитие и прогрессирование ХСН.

Для изучения характера течения ХСН развившейся на фоне существующей у больного ФП выполнено исследование, в которое включены 16 человек основной группы (14%).

Все эти больные характеризовались:

- 1) ХСН с промежуточной (N=14, 88%) или низкой (N=2, 12%) фракцией выброса левого желудочка;
- 2) Длительность анамнеза ФП превышала длительность анамнеза ХСН;
- 3) Согласно медицинской документации ухудшение функции ЛЖ и прогрессирование клинической картины ХСН происходило постепенно на фоне персистирующей ФП.

Эти больные выделены в Совокупность-1.

В результате операции СР был восстановлен 100% больных Совокупности-1.

Медиана длительности наблюдения в послеоперационном периоде составила 30 (13; 50) месяцев.

До операции все эти больные принимали индивидуально подобранную максимально возможную терапию, направленную на купирование явлений ХСН. Медикаментозная терапия включала различные сочетания препаратов следующих групп:  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты альдостерона.

В послеоперационном периоде все эти больные продолжили приём подобранной до операции терапии с добавлением амиодарона и коррекцией дозы  $\beta$ -адреноблокаторов под контролем ЧСС.

Амиодарон отменён у 100% больных через 3 месяца после операции.

В течение всего периода наблюдения у всех этих больных сохранялся СР.

За время наблюдения у всех без исключения больных наблюдалось обратное развитие клиники ХСН что проявлялось увеличением фракции выброса левого желудочка, увеличением проходимого расстояния во время теста 6-минутной ходьбы, уменьшении уровня NT-proBNP (Таблица 16).

**Таблица 16** – Изменение выраженности хронической сердечной недостаточности

| Характеристика                                  | До операции      | 30 (13; 50)<br>месяцев после<br>операции | p      |
|---|------------------|--|--------|
| Тест 6-минутной ходьбы, м                       | 329 (270; 420)   | 459 (400; 506)                           | <0,001 |
| NT-proBNP, пг/мл                                | 1073 (500; 4395) | 200 (86; 381)                            | <0,001 |
| Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, % | 45 (38; 49)      | 59 (50; 64)                              | <0,001 |

По мере регресса клинической картины ХСН всем больным производилась коррекция назначенной терапии. К 9 месяцу после операции исходный лист назначений был скорректирован таким образом, что каждый из больных получал только  $\beta$ -адреноблокаторы и монокомпонентную антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II). Причиной коррекции листа назначений послужило исчезновение показаний к приёму прочих препаратов.

Таким образом было сделано промежуточное заключение о том, что восстановление и стабилизация СР являются необходимыми условиями регресса ХСН развившейся на фоне существующей у больного ФП.

**Клинический пример 3. Регресс хронической сердечной недостаточности после восстановления синусового ритма в результате торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия.**

Больная Д., 63 года, рост 164 см, вес 96 кг, индекс массы тела 30. Риск тромбоэмболических осложнений CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 3 балла. Госпитализирована в

отделение кардиохирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с жалобами на постоянное ощущение неправильного учащённого сердцебиения, на одышку, возникающую на фоне незначительной для неё ранее физической нагрузки (подъём спокойным шагом на 2-3 лестничных пролёта).

Из анамнеза известно, что больная в течение длительного времени (более 10 лет) отмечала периодическое повышение цифр артериального давления. Максимальное повышение – до 170/90 мм.рт.ст. На фоне подобранной антигипертензивной терапии обычным для себя считает давление 140/90 мм.рт.ст.

В мае 2016 года впервые в жизни возник пароксизм ФП. За медицинской помощью обратилась на следующие сутки после развития пароксизма. С помощью ЭКГ зафиксирована ФП. Восстановление СР произошло без медицинского вмешательства. В течение 2016-2018 годов находилась под наблюдением врача по месту жительства. Регулярно принимала назначенные антиаритмические препараты (амиодарон, соталол, аллапинин) замена которых производилась по мере исчезновения клинического эффекта; препараты, снижающие частоту сердечных сокращений – дигоксин, бета-адреноблокаторы. При этом больная отмечала, что в течение года, предшествующего госпитализации в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, вне пароксизмов ФП частота сердечных сокращений в покое не опускалась ниже 80 уд/мин. В связи с этим лечащий врач постепенно увеличивал дозу бета-адреноблокаторов, менял препараты этой группы – без эффекта. В качестве антикоагулянтной терапии назначался ривароксабан. С весны 2017 года – персистирующая форма ФП. После исчезновения СР начала отмечать прогрессивно ухудшающуюся переносимость физической нагрузки.

На догоспитальном этапе исключена патология щитовидной железы, коронарных артерий, клапанного аппарата сердца.

На фоне регулярно принимаемой терапии: торасемид (20 мг/сут), спиронолактон (75 мг/сут), дигоксин (0,5 мг/сут), бисопролол (7,5 мг/сут), валсартан 80 мг/сут достигнутая ЧСС в покое 84-118/мин, АД – 110/80 – 140/90 мм.рт.ст.

По данным ЭХОКГ конечно-диастолический объём левого желудочка 141 мл, конечно-систолический объём левого желудочка 88 мл, фракция выброса левого

желудочка 38% (по Симпсону), толщина задней стенки левого желудочка в систолу 13 мм, в диастолу 10 мм, объём ЛП 92 мл (индексированный объём ЛП 46 мл/м<sup>2</sup>), переднезадний размер ЛП 46 мм, недостаточность митрального клапана 2 ст., недостаточность трикуспидального клапана 2 ст., систолическое давление в лёгочной артерии 47 мм.рт.ст.

По данным биохимического анализа крови NT-proBNP = 2400 пг/мл.

Тест 6-минутной ходьбы: 311 метров, сатурация до начала теста 98%, сатурация после окончания теста 93%.

В соответствии с принятым в клинике протоколом в марте 2018 года выполнена операция торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП, деструкция связки Маршалла, РУЛП. Операция и ранний послеоперационный период протекали без особенностей. В результате операции восстановлен СР.

Согласно принятой в клинике схеме медикаментозного ведения больных во время операции проводилась коррекция гипокалиемии, осуществлялось насыщение инфузионной формой амиодарона (600 мг, внутривенно, капельно, в течение операции, затем 600 мг, внутривенно, капельно, до окончания первых суток с момента начала операции).

Больная выписана в состоянии СР с рекомендациями о необходимости продолжения приёма амиодарона согласно схеме, рекомендованной производителем: таблетированная форма, 200 мг, 1 раз в день, в течение 5 дней с последующим двухдневным перерывом, длительно. Кроме того, рекомендовано продолжение приёма препаратов, подобранных до операции за исключением дигоксина.

В течение последующих трёх месяцев:

- 1) ФП не рецидивировала
- 2) Постепенно произведена отмена диуретиков
- 3) Уменьшена доза бета-адреноблокаторов до 5 мг бисопролола 1 р/сут
- 4) В связи с ежедневным снижением артериального давления до 90/60-110/70 мм.рт.ст. и беспокоящими на этом фоне головокружениями доза валсартана уменьшена до 40 мг/сут.

Через три месяца после операции произведена отмена антикоагулянтных препаратов и амиодарона.

В дальнейшем больная каждые 6 месяцев проходила трансторакальное ЭХОКГ обследование у одного и того же специалиста.

По данным контрольного ЭХОКГ обследования через 18 месяцев после операции конечно-диастолический объём левого желудочка 130 мл, конечно-систолический объём левого желудочка 62 мл, фракция выброса левого желудочка (Симпсон) 52%, недостаточность МК 1 ст., недостаточность ТК 1 ст., систолическое давление в лёгочной артерии 29 мм.рт.ст. Без изменения остались показатели: толщина задней стенки левого желудочка в систолу 13 мм, в диастолу 10 мм, объём ЛП 92 мл (индексированный объём ЛП 46 мл/кв/м), переднезадний размер ЛП 46 мм.

При выполнении теста 6-минутной ходьбы пройденная дистанция составила 438 метров, сатурация до начала теста 98%, сатурация после окончания теста 97%.

Обследование выполнялось на фоне ежедневно принимаемых препаратов: бисопролол 5 мг/сут, амлодипин 10 мг сут.

Субъективно больная отметила увеличение объёма переносимой без одышки физической нагрузки (поднимается без остановки и одышки на 6 лестничных пролётов), исчезновение отёков нижних конечностей.

В дальнейшем при наблюдении до сентября 2021 года – состояние без динамики, дополнительные препараты не назначались, увеличение дозировки постоянно принимаемых препаратов не производилось. В течение всего периода наблюдения ТЭО не зарегистрированы.

Таким образом, констатирована стабилизация синусового ритма на фоне отмены антиаритмических препаратов, снижение функционального класса хронической сердечной недостаточности.



### 3.5. Тактика хирургического лечения при сочетании типичного ТП и ФП

В соответствии с клиническими рекомендациями всем больным группы сравнения при выявлении у них сочетания типичного (истмус-зависимого) ТП и ФП в первую очередь была выполнена эндокардиальная абляция КТИ.

Из 114 больных основной группы у 47 (41%) было сочетание типичного ТП и ФП (Совокупность-2). Сочетание ТП и ФП было подтверждено инструментальными методами диагностики.

Из них:

1) 15 больных до выполнения торакоскопической антиаритмической операции перенесли эндокардиальную РЧА КТИ (Совокупность-2, тип 1)

2) Для 32 больных первой в жизни антиаритмической операцией стала торакоскопическая эпикардиальная РЧА стенки ЛП. Из них:

а. 13-ти больным одновременно выполнена операция РЧ воздействия на анатомический субстрат типичного ТП (Совокупность-2, тип 2)

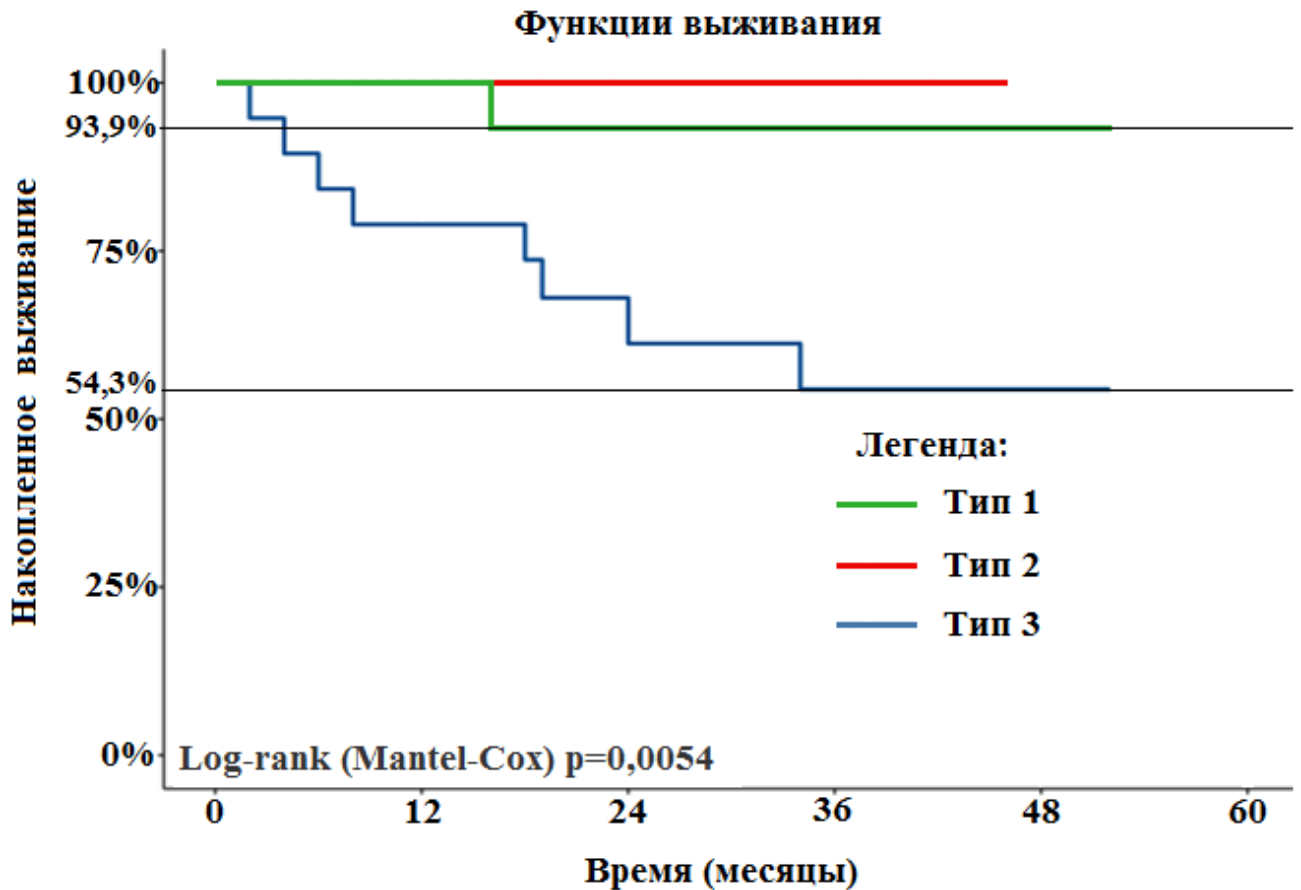
б. 19-ти больным выполнена изолированная торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП (Совокупность-2, тип 3).

В результате в течение всего периода наблюдения от момента окончания операции среди больных, составлявших Совокупность 2, тип 1, рецидив типичного ТП развился у одного пациента.

Среди больных, составлявших Совокупность 2, тип 2 рецидив типичного ТП не произошёл ни у одного пациента. Хирургических осложнений не развилось ни у одного из больных.

Среди пациентов, составлявших Совокупность 2, тип 3 рецидив ТП произошёл у 8 больных.

Прогностический анализ эффективности всех изучаемых тактических приёмов хирургического лечения больных с сочетанием типичного ТП и ФП представлен на рисунке 35.



**Рисунок 35** – Анализ вероятности рецидива типичного трепетания предсердий (Каплан-Майер)

Тип 1 – в первую очередь выполнена эндокардиальная радиочастотная абляция кава–трикуспидального истмуса, затем – операция торакоскопической эпикардиальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия

Тип 2 – первой в жизни антиаритмической операцией стала торакоскопическая эпикардиальная радиочастотная абляция стенки левого предсердия в сочетании с радиочастотным воздействием на анатомический субстрат типичного трепетания предсердий

Тип 3 – выполнена изолированная операция торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия

При расчёте значений «р» использована поправка Bonferroni

Результат попарного сравнения результата различных хирургических технологий, применённых для лечения пациентов с сочетанием типичного трепетания и фибрилляции предсердий приведён в таблице 17.

**Таблица 17** – Парное сравнение результатов применения различных технологий хирургического лечения больных Соккупности-2

| Технология хирургического лечения |              | Test            | v            | SE           | z            | p            |
|-----------------------------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| ТИП 3                             | ТИП 2        | Log-rank        | -3.552       | 1.398        | -2.540       | 0.011        |
| ТИП 3                             | ТИП 1        | Log-rank        | -3.212       | 1.491        | -2.155       | 0.031        |
| <b>ТИП 2</b>                      | <b>ТИП 1</b> | <b>Log-rank</b> | <b>0.464</b> | <b>0.499</b> | <b>0.931</b> | <b>0.352</b> |

Тип 1 – в первую очередь выполнена эндокардиальная радиочастотная абляция кава–трикуспидального истмуса, затем – операция торакоскопической эпикардиальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия

Тип 2 – первой в жизни антиаритмической операцией стала торакоскопическая эпикардиальная радиочастотная абляция стенки левого предсердия в сочетании с радиочастотным воздействием на анатомический субстрат типичного трепетания предсердий

Тип 3 – выполнена изолированная операция торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия

Таким образом, при сравнении результатов лечения больных, отнесённых к Типу-1 и больных, отнесённых к Типу-2, статистически значимые различия отсутствовали.

Было сделано заключение об эффективности и безопасности операции торакоскопической РЧА эпикардиальной клетчатки борозды Ватерстоуна и устья НПВ.

Таким образом при выявлении сочетания типичного ТП и ФП у больных с показаниями к операции торакоскопической эпикардиальной РЧА стенки ЛП:

- 1) Целесообразно первоочередное выполнение эндокардиальной РЧА КТИ
- 2) В случае отказа/невозможности выполнения эндокардиальной РЧА КТИ в первую очередь, целесообразно расширение протокола торакоскопической эпикардиальной РЧА стенки ЛП в пользу эпикардиальной РЧА устья НПВ и клетчатки борозды Ватерстоуна.

**Клинический пример 4. Атипичное трепетание предсердий после**

## **выполненной торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия**

Больной С., 66 лет. Рост 180 см, вес 75 кг, индекс массы тела 23. Риск ТЭО по CHA2DS2-VASc – 4 балла. Госпитализирован в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с жалобами на периодически, до 9 раз в неделю, возникающими эпизодами внезапной общей слабости, потери сознания. Согласно предоставленной медицинской документации у больного длительно персистирующая форма ФП. Дата манифестации ФП неизвестна. По данным трёхсуточного холтеровского мониторирования ЭКГ каждому эпизоду потери сознания соответствует увеличение частоты сердечных сокращений до 160-180/мин. Предпринимались многократные безуспешные попытки восстановления СР с помощью электрической и/или фармакологической кардиоверсии. Гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным ангиографии коронарных артерий и признаки перенесённых ОНМК по данным компьютерной томографии головного мозга отсутствовали. По данным трансторакальной ЭХОКГ объём левого предсердия 79 мл, переднезадний размер левого предсердия 39 мм, конечно-диастолический объём левого желудочка 77 мл, конечно-систолический объём левого желудочка 37 мл, систолическое давление в лёгочной артерии 59 мм.рт.ст. Патология клапанов сердца исключена.

Выполнена торакоскопическая радиочастотная изоляция задней стенки ЛП и устьев ЛВ, РУЛП. В результате операции восстановлен синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 62/мин. Операция прошла без осложнений.

На третьи сутки после операции развилась транзиторная ишемическая атака в бассейн правой средней мозговой артерии с полным регрессом неврологической симптоматики в течение 30 мин после развития. При расспросе больного выяснилось, что он по собственному желанию не принимал назначенные ему антикоагулянтные препараты, о чём никому не сообщал. Выписан из стационара на 10 сутки после операции в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолженного приёма антикоагулянтных препаратов и амиодарона согласно схеме, рекомендованной производителем: таблетированная форма, 200 мг, 1 раз в

день, в течение 5 дней с последующим двухдневным перерывом, длительно.

На четвёртые сутки после выписки отметил появление учащённого равномерного сердцебиения с частотой сердечных сокращений 120 ударов в минуту. Так как самочувствие не изменилось, за медицинской помощью не обратился. Во время контрольного визита к кардиологу по месту жительства через 37 суток после выписки из стационара записана ЭКГ, на которой зафиксировано истмус-зависимое трепетание предсердий. Госпитализирован. Согласно выписке из стационара после выполненной торакоскопической операции амиодарон не принимал. Синусовый ритм восстановлен с помощью электроимпульсной терапии, однако уже через сутки вновь развилось нарушение ритма сердца, которое больной характеризовал как чередующиеся приступы равномерного учащённого и равномерного замедленного сердцебиения. На фоне приступов равномерного учащённого сердцебиения вновь начал отмечать появление головокружения, выраженной слабости. Госпитализирован в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

После обследования (ЭКГ, ЭХОКГ, холтеровский мониторинг ЭКГ) консультирован аритмологом. Констатировано чередование типичного и атипичного (левопредсердного) трепетания предсердий. Далее, после окончания «слепого» периода, с интервалом в два месяца больному последовательно выполнено два эндокардиальных хирургических вмешательства: РЧА КТИ; РЧА прорывов абляционных линий в области «крыши» и нижней стенки ЛП и прорывов абляционных линий в области правых лёгочных вен. В результате после второй эндокардиальной операции (февраль 2020 года) достигнута стабилизация СР, отсутствие рецидивов ФП и ТП в условиях отсутствия антиаритмических препаратов в течение всего периода дальнейшего наблюдения (контрольная госпитализация в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в июне 2021 года, контрольная госпитализация в стационар по месту жительства в сентябре 2021 года).

**Клинический пример 5. Расширение объёма операции в пользу радиочастотной абляции стенки предсердия в области устья нижней полой вены и абляции клетчатки борозды Ватерстоуна**

Больной К., 62 года, рост 182, вес 84, индекс массы тела 25. Риск ТЭО СНА<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-

VASc 1 балл. Манифестация ФП в 2008 году. Отсутствие синусового ритма в течение 10 лет. Попытки электрической и фармакологической кардиоверсии предпринимались неоднократно, безрезультатно. В течение всех лет, предшествующих госпитализации, регулярно принимал препараты, урежающие частоту сердечных сокращений и антикоагулянтные препараты. В течение 6 месяцев, предшествующих госпитализации, стал отмечать снижение переносимости физической нагрузки, что проявлялось появлением чувства учащённого сердцебиения и появлением одышки на фоне обычной для больного ранее физической нагрузки – подъём на 3 этаж, ходьба быстрым шагом. Кроме того, стал отмечать снижение эффективности антигипертензивных препаратов и препаратов, уменьшающих частоту сердечных сокращений. Обратился к кардиологу, направлен на госпитализацию в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Госпитализирован.

По данным всех предоставленных протоколов холтеровского мониторирования ЭКГ (N=37) у больного – ФП. Исключена патология щитовидной железы, коронарных артерий (гемодинамически незначимые стенозы до 40% в бассейне левой и правой коронарных артерий), патология клапанов сердца. По данным трансторакальной ЭХОКГ объём ЛП 118 мл, переднезадний размер ЛП 44 мм, конечно-диастолический объём левого желудочка 130 мл, конечно-систолический объём левого желудочка 54 мл, фракция выброса левого желудочка (по Симпсону) 58%.

В июне 2018 года выполнена операция торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП, РЧ изоляция устья нижней полой вены, РЧ деструкция ганглионарных сплетений борозды Ватерстоуна. Деструкция связки Маршалла. Резекция ушка левого предсердия.

Протокол операции. На момент начала операции у пациента ритм – ФП. Справа установлено три торакопорта в 3 межреберье по передней подмышечной линии, 4 межреберье по средней подмышечной линии, 5 межреберье по передней подмышечной линии. Кпереди от диафрагмального нерва продольно вскрыт перикард. Фенестрация перикарда кзади от НПВ в косой синус. Фенестрация

перикарда кзади от ВПВ в поперечный. В косой и поперечные синусы заведены проводники. Слева установлено три торакопорта в 4 и 5 межреберьях по средней подмышечной линии и в 3 межреберье по передней подмышечной линии. Кзади от диафрагмального нерва продольно вскрыт перикард. В левую плевральную полость выведены проводники, находившиеся в косом и поперечном синусах перикарда. К проводникам подсоединено РЧА-устройство *Cardioablate Gemini*. Устройством обхвачены левые долевые ЛВ с захватом боковой и задней стенок ЛП. Выполнено 10 аппликаций кривизной зажима-аблятора вверх (после пятой аппликации – снижение времени достижения трансмуральности); 10 аппликаций кривизной зажима-аблятора вниз (после седьмой аппликации – снижение времени достижения трансмуральности). Выполнена деструкция связки Маршалла. Затем начата фрагментация левого предсердия из правой плевральной полости. Электродом обхвачены правые долевые ЛВ с захватом боковой и задней стенок ЛП. Выполнено 10 аппликаций кривизной зажима-аблятора вверх (после шестой аппликации – снижение времени достижения трансмуральности); 10 аппликаций кривизной зажима-аблятора вниз (после четвёртой аппликации – снижение времени достижения трансмуральности). В процессе абляционного воздействия на стенку ЛП со стороны правой плевральной полости произошло восстановление синусового ритма. Через некоторое время развилось трепетание предсердий с частотой сердечных сокращений 120 ударов в минуту. Принято решение о расширении объёма операции. Выполнена РЧ-изоляция устья НПВ с захватом области КТИ. Выполнена РЧ-деструкция ганглионарных сплетений борозды Ватерстоуна. В процессе РЧ воздействия на устье НПВ, после 4 аппликации, произошло восстановление синусового ритма. Ревизия правой плевральной полости на гемостаз и инородные тела. Дренирование правой плевральной полости. Ревизия левой плевральной полости на гемостаз и инородные тела, выполнена РУЛП с помощью сшивающего аппарата. Дренирование левой плевральной полости. По окончании операции – ритм синусовый. Общее время абляции составило 39 минут 15 секунд.

Больной выписан с синусовым ритмом с рекомендацией продолжения приёма

антикоагулянтных препаратов и амиодарона согласно схеме, рекомендованной производителем: таблетированная форма, 200 мг, 1 раз в день, в течение 5 дней с последующим двухдневным перерывом.

Через три месяца после операции амиодарон и антикоагулянтный препарат отменены, назначены бета-адреноблокаторы. В течение «слепого» периода нарушение ритма сердца не рецидивировало. Дальнейшее контрольное наблюдение за больным включало самодиагностику и холтеровское мониторирование ЭКГ один раз в 6-8 месяцев.

В течение 48 месяцев после операции симптомы нарушения ритма сердца, а также признаки какого-либо вида наджелудочковых нарушений ритма сердца в протоколах инструментального обследования – отсутствовали. Констатировано достижение стойкого антиаритмического эффекта.

### **3.6. Антикоагулянтная терапия после эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия**

Было проведено исследование для определения тактики антикоагулянтной терапии больным, перенёвшим торакоскопическую эпикардальную РЧА стенки ЛП в сочетании с РУЛП.

Протокол антикоагулянтной терапии не противоречащий современным рекомендательным документам строго соблюдался от момента выполнения операции до окончания «слепого» периода.

После окончания «слепого» периода антикоагулянтные препараты были отменены всем больным основной группы.

Разработанная в исследовании стратегия антикоагулянтной терапии заключалась в:

- 1) Отмене антикоагулянтной терапии перед операцией в сроки, рекомендованные производителем каждого конкретного антикоагулянтного препарата;



- 2) Выполнении торакоскопической эпикардальной РЧА стенки ЛП проводилось без антикоагулянтной терапии;
- 3) Возврату к антикоагулянтной терапии в течение первых 6 часов после операции;
- 4) Регулярному приёму антикоагулянтных препаратов в течение первых 90 дней после операции;
- 5) Отмене антикоагулянтной терапии после окончания «слепого» периода.

Назначенную антикоагулянтную терапию в строгом соответствии с принятым в клинике протоколом вплоть до окончания «слепого» периода принимало 103 больных (90%).

Одиннадцать больных (10%) по различным немедицинским причинам прекратили приём антикоагулянтных препаратов в раннем послеоперационном периоде. У четырёх из них развились ОНМК (Log-Rank (Mantel-Cox)  $p < 0,001$ ):

- \* транзиторная ишемическая атака (1 больной) – вторые сутки после операции;
- \* ишемический инсульт на вторые (2 больных) и двадцатые (1 больной) сутки после операции.

Общим для всех больных с развившимся в «слепом» периоде ОНМК было:

- 1) Ни у одного из этих больных до операции ТЭО не было;
- 2) Всем больным была выполнена операция торакоскопическая РЧ фрагментация ЛП и РУЛП (подгруппа II-A);
- 3) Развитие ОНМК произошло в течение «слепого» периода через 1–2 дня после прекращения приёма антикоагулянтных препаратов;
- 4) Развитие ОНМК произошло на фоне синусового ритма.

После развившегося ТЭО все больные вновь начали приём антикоагулянтных препаратов. Согласно принятой в клинике стратегии медикаментозного сопровождения всем больным основной группы антикоагулянтные препараты были отменены после окончания «слепого» периода. В течение всего периода наблюдения после окончания «слепого» ТЭО не развились ни у одного больного. Больным группы сравнения антикоагулянтная терапия начата через 6-12 часов после операции. В течение «слепого» периода от назначенной антикоагулянтной терапии по различным немедицинским причинам отказались 26 больных (7%).

Развития клинически значимых ТЭО в течение «слепого» периода не произошло ни у одного больного группы сравнения.

После окончания «слепого» периода всем больным группы сравнения рекомендовано продолжение антикоагулянтной терапии. Однако, вопреки предписанию врачей, к моменту контрольного обследования 147 (40%) больных группы сравнения отказались от приёма антикоагулянтной терапии. Из них у 8 больных (5%) на фоне рецидива ФП развилось ОНМК. Двое из них погибли. Среди больных группы сравнения соблюдавших предписание врачей об антикоагулянтной терапии ТЭО зафиксированы не были.

Таким образом, после отмены антикоагулянтной терапии ТЭО статистически значимо чаще развивались среди больных группы сравнения ( $p=0,01$ ).

Методом логистической регрессии изучена значимость различных факторов риска развития ТЭО в послеоперационном периоде. В статистическую модель включены такие факторы риска как вид выполненной операции, приверженность рекомендациям по приёму антикоагулянтных препаратов, риск ТЭО рассчитанный по  $CHA_2DS_2-VASc$ , ритм сердца в послеоперационном периоде.

Оказалось, что при прогнозировании риска развития ТЭО в послеоперационном периоде наибольшую статистическую значимость у больных основной группы имеет прекращение приёма антикоагулянтных препаратов в течение «слепого» периода. У больных группы сравнения – отмена антикоагулянтных препаратов после окончания «слепого» периода (Таблица 18, Таблица 19). Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что выполненная торакоскопическая эпикардальная абляция стенки левого предсердия в сочетании с РУЛП позволяет безопасно отменить антикоагулянтные препараты после окончания «слепого» периода. Однако, в течение «слепого» периода необходим непрерывный приём антикоагулянтов во избежание тромботической эмболии источником которой может оказаться эндокардиальная поверхность в областях, соответствующих нанесённому эпикардально РЧ воздействию.

**Таблица 18** – Результат логистического регрессионного анализа: значимость предикторов развития тромбоэмболических осложнений в «слепом» периоде после операции

| <b>Хакраактеристика</b>   | <b>ОШ</b> | <b>95% ДИ ОШ</b> |        | <b>р</b> |
|---|-----------|------------------|--------|----------|
| Выполнена торакоскопическая эпикардальная радиочастотная абляция стенки левого предсердия | 5,162     | 1,923            | 14,055 | 0,007    |
| Выполнена криобаллонная абляция УЛВ   | 0,871     | 0,712            | 1,236  | 0,9      |
| Приверженность к приёму антикоагулянтных препаратов (больные группы II)                   | 12,529    | 6,342            | 37,051 | 0,001    |
| Приверженность к приёму антикоагулянтных препаратов (больные группы I)                    | 1,005     | 0,793            | 1,028  | 0,7      |
| Нарушение ритма сердца в послеоперационном периоде  | 0,811     | 0,768            | 1,074  | 0,05     |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc  | 0,772     | 0,571            | 1,038  | 0,14     |

**Таблица 19** – Результат логистического регрессионного анализа: значимость предикторов развития тромбоэмболических осложнений в отдалённом послеоперационном периоде

| <b>Хакраактеристика</b>   | <b>ОШ</b> | <b>95% ДИ ОШ</b> |        | <b>р</b> |
|---|-----------|------------------|--------|----------|
| Выполнена торакоскопическая эпикардальная радиочастотная абляция стенки левого предсердия | 0,153     | 0,092            | 0,451  | 0,001    |
| Выполнена криобаллонная абляция УЛВ   | 9,025     | 3,281            | 12,218 | 0,001    |
| Приверженность к приёму антикоагулянтных препаратов (больные группы II)                   | 0,284     | 0,113            | 1,163  | 0,24     |
| Приверженность к приёму антикоагулянтных препаратов (больные группы I)                    | 27,025    | 19,114           | 48,101 | 0,001    |
| Ритм сердца в послеоперационном периоде   | 0,802     | 0,652            | 1,251  | 0,3      |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc  | 0,782     | 0,273            | 1,116  | 0,1      |

## Глава 4. Обсуждение

### 4.1. Обоснованность применения торакоскопических технологий

Сегодня известно, что в лечении больных с ФП использование любых катетерных эндокардиальных технологий не приводит к достижению свободы от ФП превышающей 70% в течение одного года после операции и этими методами невозможно добиться снижения частоты возникновения ТЭО [76, 156, 211, 225, 253, 267, 273, 301, 306, 309, 395, 425, 431, 433].

Ограничениями катетерных эндокардиальных технологий являются оператор-зависимость, эксперт-зависимость, а также технические особенности выполнения, из-за которых труднодостижимо формирование непрерывной и гомогенной абляционной линии [110, 127, 162, 328, 356, 418, 419].

С развитием катетерных технологий появилась операция криобаллонной абляции устьев лёгочных вен, которая в наименьшей степени зависит от оператора. Эту операцию сегодня принято считать «однократной», так как максимальная эффективность достигается уже после первой процедуры [67, 110, 127, 162, 356, 419].

Очевидные преимущества криобаллонной абляции это меньшая общая длительность операции, меньшая степень оператор-зависимости [110, 193, 259, 266, 340].

Общепринятое мнение, основанное на результатах исследований, сравнивающих эффективность криобаллонной абляции и РЧА, гласит, что криобаллонная абляция как минимум не хуже и некоторыми учёными рекомендуется в качестве метода выбора первой линии катетерного лечения больных с ФП [110, 193, 259, 266, 340].

Таким образом, именно криобаллонная абляция устьев лёгочных вен сегодня претендует на роль «золотого» стандарта катетерных технологий в лечении больных, единственный драйвер ФП у которых расположен в устьях лёгочных вен.

В проведённой работе именно операция криобаллонной абляции УЛВ (Группа I, N=369, 100%), была взята в качестве группы сравнения.

Оказалось, что:

- 1) В течение «слепого» периода подтверждённые инструментально пароксизмы ФП развились у 89 больных (24%).
- 2) В отдалённом послеоперационном периоде (медиана длительности наблюдения 36 (12; 57) месяцев) рецидив ФП произошёл у 86 (23%) человек.

Из них:

- a. возврат к исходной форме ФП – у 50 больных (58%);
- b. прогрессирование формы ФП – 36 больных (42%).

С целью сравнительного изучения результатов применения торакоскопических технологий (основная группа) и криобаллонной абляции УЛВ (группа сравнения) в первую очередь с помощью нейросетевого анализа (многослойный перцептрон) были выделены основные предикторы рецидива ФП в послеоперационном периоде. Ими оказались: объём левого предсердия, фракция выброса левого желудочка, длительность анамнеза фибрилляции предсердий и возраст больного. Эти предикторы хорошо изучены и являются общепризнанными.

Далее, с помощью унивариантного анализа и полиномиальной логистической регрессии изучено влияние этих предикторов на рецидив ФП после криобаллонной абляции. Взаимосвязи обнаружено не было. Это означало, что установление показаний к выполнению операции было правильным и соответствовало современным рекомендациям.

Показаниями для применения торакоскопических технологий в лечении больных, включённых в исследование (Группа II, N=114, 100%), были такие морфофункциональные характеристики сердца и клинический статус пациентов, которые согласно современным рекомендациям являлись противопоказанием к применению эндокардиальных технологий именно из-за высокого риска безуспешности купирования ФП, восстановления и длительного сохранения синусового ритма.

Несмотря на то, что больные основной группы были тяжелее по таким факторам

риска как объём ЛП, передне-задний размер ЛП, фракция выброса левого желудочка, общий анамнез фибрилляции предсердий, рецидивов ФП за всё время наблюдения среди них оказалось статистически значимо меньше чем среди больных группы сравнения ( $p < 0,0001$ ).

С целью сравнительного изучения результатов применения криобаллонной абляции УЛВ и торакоскопических технологий у больных, однородных по выявленным предикторам была выполнена псевдорандомизация (калипер =  $0,01 * \sigma$ ; совпадения – 1:1). В результате отобрано 73 больных из группы I и 73 больных из группы II. Достигнута однородность групп больных по анализируемым общепринятым предикторам исхода эндокардиальной операции (объём ЛП, фракция выброса левого желудочка, возраст больного, общий анамнез фибрилляции предсердий).

Результатом изучения частоты рецидива фибрилляции предсердий в отдалённом послеоперационном периоде стало очевидное превосходство торакоскопических технологий (один больной с рецидивом) над криобаллонной абляцией устьев лёгочных вен (двадцать один больной с рецидивом) ( $p < 0,0001$ ) при медиане длительности наблюдения 33 (12; 57) месяцев.

#### **4.2. Обоснованность применения разработанной технологии формирования абляционных линий**

Сегодня очевидно, что на относительную радикальность в вопросе длительного сохранения СР после купирования ФП могут претендовать только хирургические технологии. При этом наиболее радикальной из всех существующих остаётся самая агрессивная операция – лабиринт [133, 165, 399].

Операция лабиринт стала первой патофизиологически обоснованной операцией, поскольку в отличие от операций предшественниц она направлена не на изоляцию левого предсердия от проводящей системы сердца, как например операция

«коридор» [278], а на разрушение возвратных волн – macro re-entry [380, 413].

В классическом виде операция лабиринт и две её авторские модификации, лабиринт II и лабиринт III, заключаются в последовательном разрезании и сшивании стенки правого и левого предсердия [414]. Таким образом, производится механическое разрушение путей возвратных волн и механическая изоляция путей проведения патологических импульсов от устьев и коллекторов лёгочных вен в сторону «тела» левого предсердия с сохранением путей проведения в направлении предсердий и атриовентрикулярного узла для электрического импульса, зарождающегося в синусовом узле [380, 413]. Летальность при этой операции не достигает 1,5%, 10-ти летняя свобода от фибрилляции предсердий превышает 90%, исчезает фибрилляторная активность предсердий, тромбоэмболические осложнения в отдалённом послеоперационном периоде на фоне отмены антикоагулянтных препаратов фиксируются менее чем у 1% больных [400].

Воспроизводимость технологии операции лабиринт, а также схожесть и характер получаемых результатов явились основой её статуса как «золотого» стандарта [85, 163, 239].

Однако широкого внедрения в практику операции лабиринт не происходит, так как гипотетическая польза от восстановления и длительного сохранения синусового риска существенно меньше риска и характера типичных её осложнений [26, 71, 76].

Внедрение в практику хирургии на «открытом» сердце устройств для радиочастотной и криобаллонной абляции стенки предсердий упростило выполнение операции лабиринт. Выполненная с помощью комбинации этих устройств операция лабиринт III получила название «лабиринт IV» [210]. Однако, сравнительный анализ операций лабиринт III и лабиринт IV в вопросе отдалённой свободы от ФП на фоне отказа от антиаритмической терапии оказывается не в пользу последней о чём пишут J.M.Stulak [381], T.Weimar [400] и другие исследователи.

Сегодня принято считать, что причиной лучших результатов операции лабиринт III является формирование гомогенного рубца стенки предсердий в результате

механического нарушения целостности их стенки – разрез с последующим сшиванием [400]. Результатом же РЧ воздействия на предсердия становится формирование абляционных линий с сохранением непрерывности их стенки. При этом общепринятым критерием качества сформированных на стенке предсердий линейных радиочастотных повреждений признаётся «трансмуральность» – физический параметр, основанный на изменении сопротивления тканей импульсу в области воздействия за счёт проникновения РЧ энергии через все слои стенки предсердия. В тоже время уже доказано, что достигнутую трансмуральность нельзя считать критерием качества сформированной абляционной линии, так как в её границах могут оставаться жизнеспособные клетки. Таким образом, достижение трансмуральности не всегда является гарантией формирования гомогенного рубца [137, 152, 251, 272].

Оказалось, что кроме меньшей свободы от ФП результат отказа от острого воздействия на стенку предсердий чреват развитием атипичного (инцизионного) трепетания предсердий, которое необходимо рассматривать как осложнение. Это чётко доказано в работах S.C.Lall [401], Xian-zhang Zhan [149], O.M.Wazni [108].

Именно поэтому в выполненном исследовании была разработана технология формирования абляционной линии для создания гомогенного рубца.

Для этого проведено гистологическое исследование абляционных линий, сформированных с применением трёх различных технологий. Исследовано 450 гистологических срезов. Оказалось, что жизнеспособные клетки стенки предсердия полностью отсутствовали только в тех гистологических микропрепаратах, которые были получены из абляционных линий, сформированных с применением критерия «стойкое снижение времени достижения трансмуральности». На основании этого было сделано заключение о том, что индикатором полноценности формируемой абляционной линии при РЧ воздействии на стенку левого предсердия следует признать критерий «стойкое снижение времени достижения трансмуральности». При ориентире на этот критерий удалось сформировать абляционные линии с полным отсутствием жизнеспособных клеток миокарда.

Таким образом, была продемонстрирована нецелесообразность использования в



качестве критериев качества абляционной линии показатели «достигнутая в результате однократного воздействия трансмуральность» и «количество воздействий, нанесённых для формирования абляционной линии». Было доказано, что в качестве приоритетного необходимо использовать критерий «снижение времени достижения трансмуральности». Именно этот критерий является залогом интраоперационного подтверждения полноценности сформированной абляционной линии, то есть такой, на месте которой образуется гомогенный рубец.

Подтверждением обоснованности применения разработанной технологии формирования абляционных линий при операциях РЧА воздействия на стенку предсердий является клинический результат выполнения операций торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки предсердий: после окончания слепого периода общая свобода от всех форм ФП среди пациентов основной группы – 92%, свобода от возврата к исходной форме ФП – 96,5% при медиане длительности наблюдения 36 (12; 57) месяцев, что вполне сопоставимо с результатами «золотого» стандарта – операции лабиринт.

#### **4.3. Обоснованность выполнения торакоскопической радиочастотной операции в объёме фрагментация левого предсердия**

Сегодня доказано, что не менее чем у 96% больных источником ФП являются те анатомические области левого предсердия, которые контактируют с перикардом. Это устья лёгочных вен, задняя, нижняя и верхняя стенки левого предсердия [95, 96, 235, 315, 326]. Другими словами – триггеры ФП расположены в «экстракардиальной» части ЛП. Именно на этих знаниях основана технология операции box lesion [135, 363], заключающейся в изоляции устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия. Согласно данным James Cox именно схема изоляции левого предсердия «box lesion» является основной частью операции лабиринт [379].

Это утверждение подтверждено результатами клинического применения операции «box lesion» [135, 363]. Так, согласно данным L.Sternik [135], результатом выполнения box lesion во время операций на открытом сердце является свобода от ФП = 91% в течение двух лет наблюдения.

Именно операция «box lesion» стала основой для развития минимально-инвазивных торакоскопических технологий [95, 194, 195, 365 439].

При этом базовыми хирургическими технологиями выполнения торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки ЛП являются операции, разработанные R.K.Wolf и соавт. и J.R.Doty и соавт.

Randall K. Wolf и соавт. в 2005 году был опубликован первый опыт видеоассистированной торакоскопической эпикардальной радиочастотной изоляции устьев лёгочных вен на работающем сердце (без искусственного кровообращения) у больных с ФП. Сегодня эта операция носит имя создателя и в англоязычной литературе называется «Wolf Mini Maze Procedure» [443]. Для выполнения операции использовалось биполярное РЧА-устройство, с помощью которого создавались трансмуральные линейные поражения вокруг коллекторов лёгочных вен. Кроме того, операция была дополнена отсечением ушка левого предсердия. Авторы продемонстрировали отдалённые результаты сопоставимые с операцией лабиринт III – свобода от рецидива ФП 91.3% в течение всего периода наблюдения после окончания 3 месячного «слепого» периода [443].

В 2012 году была опубликована технология выполнения торакоскопической радиочастотной изоляции единого блока, включающего заднюю стенку левого предсердия и устьев лёгочных вен с применением биполярного зажима-аблятора получившая название GALAXY. В процессе операции GALAXY выполнялась РУЛП [192]. С точки зрения технологии выполнения операция GALAXY имеет неоспоримые преимущества перед операцией Wolf Mini Maze, так как она менее травматична и для формирования схемы box lesion применяется исключительно биполярный зажим-аблятор. Однако, согласно данным авторов технологии свобода от рецидива ФП регистрируется только у 63% пациентов с исходно непароксизмальной ФП в течение 24 месяцев наблюдения [192]. Не исключено, что

причинами сравнительно низкой эффективности операции GALAXY являются:

- 1) Бранши зажима-аблятора, используемого для выполнения операции GALAXY искривлены. В полости перикарда они позиционируются кривизной по направлению к позвоночнику. При этом после зажатия стенки предсердия между абляционной линией и предсердно-желудочковой бороздой остаётся большой объём ткани левого предсердия.
- 2) Так как зажим-аблятор позиционируется исключительно кривизной бранш по направлению к позвоночнику, то результатом радиочастотного воздействия становится формирование непрерывной абляционной линии, отграничивающей заднюю стенку левого предсердия и устья лёгочных вен от всего остального сердца. При этом не происходит взаимного пересечения абляционных линий на стенке предсердия.
- 3) В процессе операции формируется шесть абляционных линий, каждая из которых является результатом одной аппликации зажима-аблятора.

При этом сегодня признано доказанным, что чем больший объём стенки ЛП окажется ограждён изолирующими линиями от всего остального сердца, тем эффективнее будет операция [260, 295].

Доказано также, что эффективность операций, направленных на купирование ФП зависит не только от изоляции или разрушения триггеров, но и от пересечения путей распространения re-entry [353, 373].

В выполненном исследовании была применена модификация операции GALAXY – торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия, которая выполнялась всем больным основной группы, подгруппы А (N=94). Для исправления недостатков операции GALAXY в процессе выполнения торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия зажим-аблятор позиционировался как кривизной, направленной на позвоночник, так и кривизной, направленной от него. Все торакоскопические операции больным основной группы были выполнены с применением разработанного критерия формирования гомогенного рубца – «стойкое снижение времени достижения трансмуральности».

Клиническим подтверждением эффективности разработанной операции торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия является полученный результат:

- 1) Среди всех прооперированных больных основной группы отсроченное восстановление синусового ритма потребовалось только тем больным, кому был выполнен аналог операции GALAXY – торакоскопическая радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия (подгруппа II-Б) ( $p < 0,001$ );
- 2) В течение «слепого» периода единичные пароксизмы ФП развивались чаще у больных, кому была выполнена торакоскопическая радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия (подгруппа II-Б) ( $p = 0,04$ );
- 3) В отдалённом послеоперационном периоде возврат исходной формы ФП у больных основной группы произошёл только у пациентов, которым была выполнена торакоскопическая радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия (подгруппа II-Б) ( $p < 0,001$ );
- 4) При анализе факторов риска рецидива любой формы ФП в отдалённом послеоперационном периоде единственным статистически значимым предиктором оказался «выполнение торакоскопической радиочастотной изоляции устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия» (ОШ: 6,776; 95%ДИ: 1,833-25,052;  $p = 0,004$ ).

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что при выборе между схемой операции торакоскопической радиочастотной изоляции устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия и схемой операции торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия признать «оптимальной» целесообразно «фрагментацию» в сочетании с использованием разработанного критерия интраоперационного определения полноценности сформированной абляционной линии.

#### **4.4. Обоснованность выработанной стратегии хирургического лечения больных с сочетанием типичного трепетания и непароксизмальной формы фибрилляции предсердий**

Согласно современным представлениям предпочтительной стратегией лечения больных с сочетанием ФП и типичного ТП, является катетерная абляция с первоочередной, либо одновременной агрессией в отношении каватрикуспидального истмуса [70, 74, 76, 122, 171].

Причина такой рекомендации – знание о том, что ТП может явиться триггером ФП. Кроме того, если ТП развивается в послеоперационном периоде, оно может стать причиной прорыва абляционной линии и спровоцировать рецидив ФП [164, 171, 342, 390, 437, 438].

Так, A.Natale и соавт. [346] в результате проспективного рандомизированного сравнения антиаритмической терапии в сочетании с радиочастотной абляцией в качестве способа первоочередного воздействия у пациентов с трепетанием предсердий доказали, что РЧА КТИ необходимо выбирать в качестве стратегии первой линии. В качестве одной из основных причин такого заключения авторы показали меньшую частоту ФП и меньшую потребность в повторной госпитализации при последующем наблюдении.

O.Wazni и соавт. [352] доказали, что у пациентов с сочетанием ТП и ФП абляция КТИ приводила к уменьшению ранних постабляционных рецидивов обеих аритмий.

В выполненном исследовании было изучено течение послеоперационного периода у больных с сочетанием типичного ТП и ФП перенёсших торакоскопическую РЧ изоляцию устьев лёгочных вен и задней стенки левого предсердия. Оказалось, что, если этим больным была выполнена только торакоскопическая операция направленная купирование ФП и длительное сохранение синусового ритма, то количество рецидивов ТП в послеоперационном периоде было статистически значимо больше ( $p=0,005$ ).

Кроме того, полученные данные позволяют сделать заключение о целесообразности торакоскопического РЧА воздействия на анатомический субстрат типичного ТП больным с сочетанием типичного ТП и ФП. Такое заключение сделано на основании следующих данных:

- 1) количество рецидивов среди больных Типа 1 и Типа 2 не отличалось ( $p=0,4$ ),
- 2) отсутствовали хирургические осложнения, ассоциированные с торакоскопическим РЧА воздействием на анатомический субстрат типичного ТП.

Таким образом, общепринятую тактику эндокардиального лечения больных с сочетанием типичного ТП и ФП [26, 74, 76], целесообразно распространить на пациентов, которым показано выполнение торакоскопической операции, направленной на купирование ФП и длительное сохранение синусового ритма, а именно:

- 1) При выявлении у больного до операции сочетания типичного ТП и ФП целесообразно первым этапом выполнить эндокардиальную абляцию каватрикуспидального истмуса.
- 2) Больным с диагностированным сочетанием типичного ТП и ФП, кому было отказано в эндокардиальном вмешательстве, целесообразно расширение объема операции торакоскопической эпикардиальной РЧА стенки левого предсердия в пользу торакоскопического радиочастотного воздействия на устье НПВ и на эпикардиальную клетчатку борозды Ватерстоуна (анатомический субстрат типичного ТП).
- 3) При развитии типичного ТП в процессе торакоскопической эпикардиальной РЧА стенки ЛП целесообразно расширение объема операции в пользу торакоскопического радиочастотного воздействия на устье НПВ и на эпикардиальную клетчатку борозды Ватерстоуна (анатомический субстрат типичного ТП).

#### **4.5. Стратегия антикоагулянтной терапии после операции торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия в сочетании с резекцией ушка левого предсердия**

Общепризнанным анатомическим субстратом тромбоэмболических осложнений у больных с ФП является УЛП [76, 101, 211, 445]. Именно поэтому признаётся, что резекция ушка левого предсердия должна являться эффективной мерой профилактики ТЭО [270].

В проведённом исследовании было установлено, что, несмотря на выполненную резекцию ушка левого предсердия, у 4 (3,5%) больных основной группы в течение «слепого» периода развилось ОНМК. Анализ течения заболевания каждого из этих четырёх больных позволил выявить следующие закономерности:

- 1) всем этим четверым больным была выполнена операция эпикардального радиочастотного воздействия на левое предсердие;
- 2) все эти четверо больных прекратили приём антикоагулянтных препаратов в раннем послеоперационном периоде (до 30 сут);
- 3) тромбоэмболические осложнения у всех этих четырёх больных произошло на фоне сохраняющегося СР.

При этом у больных основной группы, соблюдавших выработанную стратегию антикоагулянтной терапии в течение всего периода наблюдения, отсутствовали тромбоэмболические осложнения.

Среди больных группы сравнения, прекративших приём антикоагулянтной терапии после окончания «слепого» периода (N=247) тромбоэмболические осложнения развились у 8 человек (3%). Таким образом, после окончания «слепого» периоде на фоне отмены антикоагулянтной терапии тромбоэмболические осложнения статистически значимо чаще развивались у больных группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Тот факт, что в течение «слепого» периода у больных основной группы развились тромбоэмболические осложнения может быть объяснён тем, что зона

радиочастотного абляционного поражения по своей сути является зоной некроза эндокарда предсердия. При этом повреждённый эндокард функционально становится тромботической площадкой. Это было продемонстрировано в работах V.Kasirajan и соавт., T.Deneke и соавт., K.Tanno и соавт. и др. Так как длительность формирования рубца и восстановления эндокарда в зоне сформированного некроза составляет 60—90 сут. («слепой» период) [218, 232, 247, 248, 249, 250, 251, 377, 422], то отказ от приёма антикоагулянтных препаратов в этот период опасен развитием тромбоэмболических осложнений. Именно поэтому тромбоэмболические осложнения не развивались у больных основной группы после окончания «слепого» периода, несмотря на полную отмену антикоагулянтных препаратов. В то же время сама по себе резекция ушка левого предсердия является эффективной мерой профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, так как устраняется основной источник тромбообразования. Это подтверждается развитием тромбоэмболических осложнений у больных группы сравнения, которым не выполнялась резекция ушка левого предсердия, но они по различным причинам прекратили приём антикоагулянтных препаратов после окончания «слепого» периода.

Выработанная стратегия антикоагулянтной терапии полностью согласуются результатами тех исследований, в которых изучалось влияние резекции ушка левого предсердия на риск тромбоэмболических событий у больных с ФП и имевших показания к кардиохирургической операции (Elio Martín Gutiérrez и соавт. [130], Yoonjin Kang и соавт. [287], J.R.Edgerton [198], Shadi Yaghi с соавт. [288], W.Dudley Johnson [406] и других [13, 291, 293, 294, 406]).

Таким образом, резекцию ушка левого предсердия следует однозначно считать необходимой, патогенетически обоснованной технологией профилактики тромбоэмболических событий у больных ФП.



## Выводы

- 1) Эффективность операции радиочастотной фрагментации левого предсердия зависит от качества формируемых абляционных линий. Качество линий определяется прежде всего достижением полного отсутствия жизнеспособных клеток в зоне абляционного воздействия и формирующимся в результате такого воздействия гомогенным рубцом. Для формирования гомогенного рубца следует пользоваться разработанной технологией радиочастотного абляционного воздействия на предсердия.
- 2) Операция торакоскопической радиочастотной абляции стенки левого предсердия, выполненная по протоколу «фрагментации» вместо протокола «изоляции», позволяет без увеличения количества специфических осложнений добиться стабилизации синусового ритма в отдалённом послеоперационном периоде у всех больных вне зависимости от степени тяжести фибрилляции предсердий ( $p < 0,001$ ).
- 3) Больным с фибрилляцией предсердий через три месяца после резекции ушка левого предсердия, выполненной в рамках операции торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия возможна отмена антикоагулянтной терапии, что не приводит к увеличению риска тромбэмболических осложнений ( $p < 0,001$ ).
- 4) Выполнение торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия больным с сочетанием фибрилляции предсердий и прогрессирующей хронической сердечной недостаточности позволяет стабилизировать синусовый ритм и добиться регресса клиники сердечной недостаточности до I степени по NYHA в течение одного года после операции у 100% больных.
- 5) Торакоскопическую радиочастотную фрагментацию левого предсердия необходимо дополнять абляционным воздействием на устье нижней полой вены и эпикардальную клетчатку борозды Ватерстоуна тем больным с сочетанием непароксизмальной фибрилляции и типичного трепетания предсердий, кому

первым этапом не была выполнена эндокардиальная абляция кава-трикуспидального истмуса. При таком подходе к лечению частота рецидивов трепетания предсердий минимальна, а результат торакоскопической операции сопоставим с общепринятой тактикой первоочередной эндокардиальной абляции кава-трикуспидального истмуса ( $p=0,352$ ).

б) После операции торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия больным с сохраняющейся фибрилляцией предсердий целесообразно восстанавливать синусовый ритм с помощью электрической кардиоверсии тотчас после окончания «слепого» периода, так как процесс формирования гомогенного рубца стенки предсердия продолжается до 3 месяцев.

7) Для достижения длительной свободы от фибрилляции предсердий и снижения риска развития её типичных осложнений оптимальной технологией является торакоскопическая радиочастотная фрагментация левого предсердия в сочетании с резекцией ушка левого предсердия, выполненная с применением разработанной технологии радиочастотного абляционного воздействия на предсердия для формирования гомогенного рубца.

## Практические рекомендации

- 1) Формирование гомогенного рубца в результате радиочастотного воздействия при создании абляционной линии на стенке предсердия достижимо путём повторения РЧ воздействия без смещения и без разжата бранш биполярного зажима–аблятора такое количество раз, которое необходимо для развития эффекта стойкого снижения времени достижения трансмуральности. «Стойким» необходимо считать снижение времени достижения трансмуральности на 15–20%, повторяющееся не менее трёх раз подряд, относительно времени достижения трансмуральности в результате первого радиочастотного воздействия в серии.
- 2) Для снижения риска тромбоэмболических осложнений и отказа от антикоагулянтных препаратов через 90 дней после операции у больных с фибрилляцией предсердий необходимо при выполнении торакоскопической эпикардальной радиочастотной абляции стенки левого предсердия рутинно выполнять резекцию ушка левого предсердия.
- 3) У больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне непароксизмальной фибрилляцией предсердий, методом выбора необходимо считать операцию торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия. Это позволяет стабилизировать синусовый ритм и добиться снижения функционального класса сердечной недостаточности.
- 4) При определении стратегии хирургического лечения больных с сочетанием типичного трепетания и фибрилляции предсердий необходимо первоочередное выполнение эндокардиальной абляции кава-трикуспидального истмуса, а вторым этапом – выполнение торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия. При первоочередном выполнении торакоскопической операции необходимо дополнять протокол радиочастотной фрагментации левого предсердия эпикардальным радиочастотным воздействием на стенку правого предсердия близ устья нижней полой вены и на эпикардальную клетчатку борозды Ватерстоуна.

5) Если больному с фибрилляцией предсердий не удаётся восстановить синусовый ритм в течение первых 3 суток после операции торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия, то необходимо назначение антиаритмических препаратов III класса по классификации Vaughan Williams на три месяца («слепой» период). Электрическую кардиоверсию необходимо предпринять через три месяца после операции – после окончания «слепого» периода.

**Список сокращений**

- АВ** – атриовентрикулярный
- АД** – артериальное давление
- ВПВ** – верхняя полая вена
- КТИ** – кава-трикуспидальный истмус
- ЛВ** – лёгочные вены
- ЛП** – левое предсердие
- НПВ** – нижняя полая вена
- ОНМК** – острое нарушение мозгового кровообращения
- РУЛП** – резекция ушка левого предсердия
- РЧ** – радиочастотный
- РЧА** – радиочастотная абляция
- РЧА-устройство** – радиочастотное абляционное устройство
- РЧ генератор** – генератор радиочастотной энергии Cardioblate 68000 surgical ablation system generator (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN USA)
- СР** – синусовый ритм
- СССУ** – синдром слабости синусового узла
- ТП** – трепетание предсердий
- ТЭО** – тромбоэмболические осложнения
- УЛВ** – устья лёгочных вен
- УЛП** – ушко левого предсердия
- ФГБУ ФНКЦ ФМБА России** – Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России
- ФП** – фибрилляция предсердий
- ХСН** – хроническая сердечная недостаточность
- ЧСС** – частота сердечных сокращений
- ЭКГ** – электрокардиография

**ЭКС** – электрокардиостимулятор

**ЭХОКГ** – эхокардиография

**Cardioblade Gemini** – биполярное орошаемое устройство для торакоскопической радиочастотной абляции предсердий Cardioblade Gemini-s (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN USA)

**psm** – псевдорандомизация

## Список таблиц

|  |     |
|--|-----|
| <b>Таблица 1</b> – Клинико-демографическая характеристика больных (N=483, 100%)  | 61  |
| <b>Таблица 2</b> – Клинико-демографическая характеристика больных I и II групп.....  | 67  |
| <b>Таблица 3</b> – Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных основной группы (Группа II: N=114; 100%).....  | 69  |
| <b>Таблица 4</b> – Сравнительная характеристика больных с непароксизмальной формой фибрилляции предсердий.....   | 70  |
| <b>Таблица 5</b> – Характеристика больных основной группы с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.....   | 71  |
| <b>Таблица 6</b> – Клинико-демографическая характеристика больных с сочетанием ХСН и непароксизмальной фибрилляции предсердий (N=16, 100%).....  | 76  |
| <b>Таблица 7</b> – Характеристика больных с сочетанием ХСН и непароксизмальной фибрилляции предсердий (Подгруппа II-A, Совокупность-1, N=16, 100%).....  | 77  |
| <b>Таблица 8</b> – Сравнительная характеристика больных, объединённых в Совокупность-2 (N=47; 100%).....   | 78  |
| <b>Таблица 9</b> – Сравнительная характеристика хирургических вмешательств, выполненных больным основной группы (N=114; 100%).....   | 108 |
| <b>Таблица 10</b> – Парное сравнение результатов различных технологий хирургического лечения больных с пароксизмальной и непароксизмальной формами фибрилляции предсердий. Отдалённый послеоперационный период.. | 120 |
| <b>Таблица 11</b> – Унивариантный анализ изолированного влияния каждого отдельного предиктора на рецидив ФП у больных группы сравнения.....  | 128 |
| <b>Таблица 12</b> – Логистический регрессионный анализ влияния совокупности предикторов на рецидив ФП у больных группы сравнения (-2Log-правдоподобие=386,4).....  | 128 |
| <b>Таблица 13</b> – Унивариантный анализ изолированного влияния отдельных предикторов на рецидив ФП у больных основной группы.....   | 128 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Таблица 14</b> – Логистический регрессионный анализ влияния совокупности предикторов на рецидив ФП у больных основной группы (-2Log-правдоподобие=358,7) .....               | 129 |
| <b>Таблица 15</b> – Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных групп I и II после псевдорандомизации (psm).....   | 130 |
| <b>Таблица 16</b> – Изменение выраженности хронической сердечной недостаточности  | 133 |
| <b>Таблица 17</b> – Парное сравнение результатов применения различных технологий хирургического лечения больных Совокупности-2 .....  | 139 |
| <b>Таблица 18</b> – Результат логистического регрессионного анализа: значимость предикторов развития тромбоэмболических осложнений в «слепом» периоде после операции .....      | 147 |
| <b>Таблица 19</b> – Результат логистического регрессионного анализа: значимость предикторов развития тромбоэмболических осложнений в отдалённом послеоперационном периоде ..... | 147 |



## Список иллюстраций

|   |    |
|---|----|
| <b>Рисунок 1</b> – Блок-схема деления больных на группы, подгруппы и категории....  | 66 |
| <b>Рисунок 2</b> – Факторы риска раннего рецидива фибрилляции предсердий .....  | 68 |
| <b>Рисунок 3</b> – Формирование абляционных линий на макропрепарате ушка левого предсердия.....   | 73 |
| <b>Рисунок 4</b> – Расположение больного на операционном столе: укладка рук относительно тела .....   | 80 |
| <b>Рисунок 5</b> – Места расположения торакопортов для доступа в правую плевральную полость.....  | 81 |
| <b>Рисунок 6</b> – Правосторонняя перикардотомия .....  | 82 |
| <b>Рисунок 7</b> – Проводники радиочастотного зажима-аблятора, установленные в поперечный и в косой синусы перикарда через фенестрации дубликатуры перикарда позади полых вен. .... | 83 |
| <b>Рисунок 8</b> – Расположение торакопортов для доступа в левую плевральную полость.....   | 84 |
| <b>Рисунок 9</b> – Левосторонняя перикардотомия.....  | 84 |
| <b>Рисунок 10</b> – Захват связки Маршалла браншами диссектора Medtronic LigaSure™.   | 85 |
| <b>Рисунок 11</b> – Развитие эффекта снижения времени достижения трансмуральности в процессе радиочастотной абляции стенки левого предсердия.....                                   | 86 |
| <b>Рисунок 12</b> – Схема нанесения абляционных линий.....  | 87 |
| <b>Рисунок 13</b> – Этапы и результат резекции ушка левого предсердия.....  | 90 |
| <b>Рисунок 14</b> – Конец зажима-аблятора, установленный в трубчатый проводник..  | 91 |
| <b>Рисунок 15</b> – Захват браншами абляционного устройства стенки правого предсердия и эпикардальной клетчатки борозды Ватерстоуна .....   | 92 |
| <b>Рисунок 16</b> – Устье нижней полой веной пережато браншами зажима-аблятора.....   | 93 |
| <b>Рисунок 17</b> - Экспозиция структур поперечного синуса помощью жгута (интраоперационные фотографии. Вид со стороны левой плевральной полости).....                              | 95 |

- Рисунок 18** – Экспозиция структур поперечного синуса помощью жгута (интраоперационные фотографии. Вид со стороны правой плевральной полости) .. 96
- Рисунок 19** – Технология №1. Гистологическое исследование абляционных линий. Неполюценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x100 ..... 102
- Рисунок 20** – Технология №2. Гистологическое исследование абляционных линий. Неполюценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x100 ..... 103
- Рисунок 21** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x100 ..... 104
- Рисунок 22** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x600 ..... 104
- Рисунок 23** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x900 ..... 105
- Рисунок 24** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x900 ..... 105
- Рисунок 25** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x1200 ..... 106
- Рисунок 26** – Технология №3. Гистологическое исследование абляционных линий. Полноценная абляционная линия. Микрофото. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x1200 ..... 106
- Рисунок 27** - Единичные пароксизмы фибрилляции предсердий в течение "слепого" периода (N=483, 100%) ..... 113
- Рисунок 28** – Анализ вероятности развития единичных пароксизмов ФП в течение «слепого» периода (Каплан-Майер)..... 114

- Рисунок 29** – Анализ вероятности рецидива ФП в отдалённом послеоперационном периоде (медиана наблюдения 36 (12; 57) месяцев) в зависимости от вида выполненного хирургического вмешательства (Каплан-Майер)..... 117
- Рисунок 30** - Рецидив исходной формы/прогрессирование фибрилляции предсердий в отдалённом послеоперационном периоде (N=483, 100%) ..... 119
- Рисунок 31** – Анализ вероятности рецидива ФП в отдалённом послеоперационном периоде (медиана наблюдения 36 (12; 57) месяцев) в зависимости от типа выполненного хирургического вмешательства (Каплан-Майер).... 121
- Рисунок 32** – Результат нейросетевого анализа: важность предикторов рецидива ФП у больных группы сравнения ..... 126
- Рисунок 33** – ROC-анализ чувствительности и специфичности построенной модели прогноза операции у больных группы сравнения. Площадь под каждой из кривых = 0,837 ..... 127
- Рисунок 34** – Анализ вероятности рецидива ФП в отдалённом послеоперационном периоде у больных групп I-psm и II-psm (Каплан-Майер) ..... 131
- Рисунок 35** – Анализ вероятности рецидива типичного трепетания предсердий (Каплан-Майер) ..... 138

## Список литературы

1. Антюх, К. Ю. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек / К. Ю. Антюх, Н. П. Митьковская // Инновации в медицине и фармации – 2020 : материалы дистанционной научно–практической конференции студентов и молодых ученых / под. ред. С. П. Рубникова, В. Я. Хрыщановича. – Минск : БГМУ, 2020. – С. 20–24.
2. Блащенко, Е. Ю. Проаритмогенные эффекты антиаритмических препаратов при профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий / Е. Ю. Блащенко, Е. А. Ханина. – Текст : электронный // Образование, здравоохранение, культура, демография: социальные проблемы современного общества. Сб. научных трудов по материалам Международной научно–практической конференции. – Москва : Профессиональная наука, 2017. – С. 65–72. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29975494&pf=1> (дата обращения: 19.06.2021).
3. Бокерия, Л. А. Современная стратегия фармакологического лечения фибрилляции предсердий / Л. А. Бокерия, А. Г. Филатов, Э. Г. Тарашвили // Анналы аритмологии. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 5–13.
4. Бокерия, О. Л. Внезапная сердечная смерть и пороки митрального и аортального клапанов / О. Л. Бокерия, Т. С. Базарсадаева // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10, № 3. – С. 162–170.
5. Бубнова, М. Г. Фибрилляция предсердий: связь с физической активностью и эффекты кардиореабилитации / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 804–814.
6. Бунин, Ю. А. Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: практические аспекты и дискуссионные вопросы рациональной фармакотерапии / Ю. А. Бунин, С. В. Миклишанская // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 856–862.
7. Ватутин, Н. Т. Уровень альдостерона крови у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк, И. Н. Кравченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 40–44.

8. Вишневский, А. А. Устранение мерцательной аритмии методом электрической дефибрилляции предсердий / А. А. Вишневский, В. М. Цукерман, С. И. Смеловский // Клиническая медицина. – 1959. – Т. 37, № 8. – С. 26–29.
9. Влияние хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 138–144.
10. Диагностика фибрилляции предсердий у пациента с первичным гиперальдостеронизмом после перенесенного ишемического инсульта / М. А. Батурова, М. В. Берман, А. А. Савельев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2015. – № 82. – С. 32–37.
11. Доцицин, В. Л. Лечение фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста / В. Л. Доцицин, Ф. М. Хасановна // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 12. – С. 47–54.
12. Дружилов, М. А. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 7. – С. 178–184.
13. Есаян, А. М. Антикоагулянтная терапия у пациента с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий / А. М. Есаян // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 4(103). – С. 243–252.
14. Жигалкович, А. С. Хирургическая изоляция ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий: анализ проблемы / А. С. Жигалкович // Анналы аритмологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 76–83.
15. Значение вегетативной нервной системы в патогенезе фибрилляции предсердий / Е. П. Попова, О. Т. Богова, С. Н. Пузин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 7. – С. 187–193.
16. Золотовская, И. А. Дисфункция эндотелия и протромботическая активность эндокарда при впервые диагностированной фибрилляции предсердий / И. А. Золотовская, И. Л. Давыдкин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 2(74). –

С. 29–35.

17. Зотова, И. В. Патогенез тромбоза левого предсердия при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы / И. В. Зотова // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 3. – Р. 98–106.

18. Зотова, И. В. Подходы к назначению антикоагулянтов при выполнении кардиоверсии пациентам с фибрилляцией предсердий / И. В. Зотова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 4. – С. 126–136.

19. Зыков, М. В. Патогенетические и клинические аспекты фибрилляции предсердий при инфаркте миокарда / М. В. Зыков, О. Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 134–140.

20. Изучение гемодинамики легочных вен и левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий методом 4D Flow. Результаты пилотного исследования / Е. Ю. Глазкова, В. Н. Макаренко, С. А. Александрова [и др.] // Креативная кардиология. Creative Cardiology. – 2018. – № 12(2). – С. 130–145.

21. Канорский, С. Г. Пациент–ориентированное лечение фибрилляции предсердий от рекомендаций к практике / С. Г. Канорский, Л. В. Полищук // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 8, № 28. – С. 47–56.

22. Канорский, С. Г. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий / С. Г. Канорский, Ю. С. Коваленко // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7(147). – С. 171–177.

23. Кардиоверсия при фибрилляции / трепетании предсердий : учебно–методическое пособие / С. М. Хохлунов, Д. В. Дупляков, И. Г. Труханова, [и др.]. – Самара : Научно-технический центр, 2017. – 20 с.

24. Киякбаев, Г. К. Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: нерешенные проблемы (Часть II) / Г. К. Киякбаев, Э. Р. Мавлявиева, В. С. Моисеев // Клиническая Фармакология и Терапия. – 2006. – Т. 15, № 5. – С. 62–66.

25. Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3 томах. Том 3. Клиническая кардиология / ред. Е. З. Голухова, Л. А. Бокерия. – Москва : Национальный научно–практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.

Н. Бакулева, 2011. – 598 с.

26. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий / Российское кардиологическое общество, Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_FP\\_TP.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf) (дата обращения: 10.05.2021). – Текст : электронный.

27. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность / Российское кардиологическое общество, Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, Общество специалистов по сердечной недостаточности ; Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf) (дата обращения: 10.05.2021). – Текст : электронный.

28. Колбин, А. С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) / А. С. Колбин, А. А. Мосикян, Б. А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018. – № 92. – С. 42–48.

29. Коновалова, О. В. Артериальная гипертензия, как фактор развития и прогрессирования неклапанной фибрилляции предсердий / О. В. Коновалова // Modern Science. – 2020. – № 9-2. – С. 202–205.

30. Лекции по кардиологии. В 3 томах. Том 1 / ред. Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова. – Москва : Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, 2001. – 246 с.

31. Леушина, Е. А. Фармакотерапия фибрилляции предсердий в амбулаторно-поликлинической практике / Е. А. Леушина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S6. – С. 38–38.

32. Лукьянова, И. Ю. Медикаментозная кардиоверсия пропafenоном у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе / И. Ю. Лукьянова, А. В. Кузнецов, Ю. В. Соколов // Скорая медицинская помощь. –

2017. – Т. 18, № 2. – С. 31–36.

33. Лукьянова, И. Ю. Медикаментозная кардиоверсия у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе / И. Ю. Лукьянова, А. В. Кузнецов, В. М. Комарницкий // *Consilium Medicum*. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 38–41.

34. Мелехов, А. В. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения / А. В. Мелехов // *Терапия*. – 2017. – № 2(12). – С. 20–27.

35. Миллер, О. Н. Фибрилляция предсердий. Тактика ведения пациентов на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах / О. Н. Миллер, Ф. И. Беялов // *Российский кардиологический журнал*. – 2009. – № 4. – С. 94–111.

36. Модифицируемые факторы риска, ассоциированные с фибрилляцией предсердий / Ж. Ш. Тлегенова, Б. К. Жолдин, Г. З. Кудайбердиева [и др.] // *Модифицируемые факторы риска, ассоциированные с фибрилляцией предсердий*. – 2019. – Т. 5S, № 59. – С. 37–49.

37. Новый способ окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий с целью профилактики тромбоэмболических осложнений во время коронарного шунтирования / Ю. Ю. Вечерский, Ю. И. Богданов, Р. Е. Баталов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25, № 8. – С. 18–23.

38. Оценка влияния хронической бронхообструкции и фибрилляции предсердий на структурно-функциональные параметры сердца у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью / А. И. Чесникова, Т. А. Дзюрич, В. А. Сафроненко [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 60–67.

39. Оценка диагностических критериев сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких / Т. А. Дзюрич, А. И. Чесникова, В. П. Терентьев [и др.] // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59, № 10S. – С. 4–12.

40. Оценка частоты возникновения фибрилляции предсердий у больных с пороками митрального клапана и атриомегалией / А. В. Богачев-Прокофьев, А. В. Сапегин, А. Н. Пивкин [и др.] // *Анналы аритмологии*. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 73–



80.

41. Перспективы применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов в профилактике фибрилляции предсердий (обзор литературы и собственные данные) / Н. Т. Ватугин, А. Н. Шевелёк, Г. Г. Тарадин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 4(48). – С. 260–268.
42. Подзолков, В. И. Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: вчера, сегодня, завтра / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 81–87.
43. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Т. П. Гизатулина, Л. У. Мартьянова, А. В. Павлов [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 47–53.
44. Предикторы негерметичной перевязки (изоляции) ушка левого предсердия при коронарном шунтировании на работающем сердце по данным интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии / С. Т. Энгиноев, Д. Р. Стомпель, О. В. Калмыкова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2021. – № 1. – С. 32–41.
45. Предикторы развития фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования / А. Ш. Ревшвили, В. А. Попов, А. Н. Коростелёв [и др.] // Вестник аритмологии. – 2018. – № 94. – С. 11–16.
46. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, Р. Г. Гатаулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 109–114.
47. Слесарева, Т. А. Фибрилляция предсердий и структурно-функциональные изменения щитовидной железы / Т. А. Слесарева, А. С. Никитина // Молодежь, наука, медицина : сб. статей I межвузовской науч.-практич. конф. по результатам научно–исследовательской работы, выполненной в рамках практической подготовки ординаторов / отв. ред. И. Э. Есауленко. – Москва : Перо, 2018. – С. 166–168.
48. Современные подходы лечения фибрилляции предсердий (литературный обзор) / Г. М. Карабаева, Д. К. Насырбекова, Г. О. Мунарбаева [и др.] //

- Современные медицинские исследования. XXIX Международная научная медицинская конференция : сб. статей конф. – Кемерово : Плутон, 2019. – С. 11–14.
49. Соловьев, О. В. Клинические состояния, ассоциированные с фибрилляцией предсердий, не связанной с клапанной патологией сердца / О. В. Соловьев, И. Ю. Лукьянова // *Juvenis scientia*. – 2019. – № 7. – С. 8–13.
50. Сравнение электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий в рандомизированном исследовании / В. В. Влодзяновский, Н. Ю. Миронов, С. Ф. Соколов [и др.] // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2019. – № S1. – С. 228–229.
51. Сыров, А. В. Медикаментозная кардиоверсия пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста на догоспитальном этапе / А. В. Сыров, Н. В. Стуров // *Клиническая геронтология*. – 2018. – Т. 24, № 5-6. – С. 46–55.
52. Татарский, Б. А. Новые фармакологические стратегии лечения фибрилляции предсердий: акцент на предсердную селективность (часть I) / Б. А. Татарский // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. – 2012. – Т. 11, № 3(65). – С. 175–182.
53. Татарский, Б. А. Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии / Б. А. Татарский // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 82–89.
54. Телегина, А. А. Современный взгляд на возникновение и рецидивирование фибрилляции предсердий / А. А. Телегина // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. – 2019. – № 5. – С. 193–198.
55. Фагимович, Р. Р. Особенности тиреоидного профиля у больных с фибрилляцией предсердий / Р. Р. Фагимович, Б. А. Мухамеджановна // *Вестник Пензенского государственного университета*. – 2017. – № 1(17). – С. 22–30.
56. Фатенков, В. Н. Внутренние болезни. В 4 частях. Часть 2. Заболевания сердечно-сосудистой системы / В. Н. Фатенков ; М-во образования Рос. Федерации. М-во здравоохранения Рос. Федерации. Самар. гос. мед. ун-т. – Москва, 2002. – 542

с.

57. Фатулаев, З. Ф. Особенности хирургической анатомии и аритмогенных зон левого предсердия / З. Ф. Фатулаев // *Анналы аритмологии*. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 239–246.
58. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия при гипотиреоидной патологии / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, В. Д. Казанцева [и др.] // *Уральский Медицинский Журнал*. – 2019. – № 2 (170). – С. 9–13.
59. Фибрилляция предсердий: выбор способа фармакологической кардиоверсии / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, В. Г. Киктев [и др.] // *Кардиология*. – 2005. – Т. 45, № 2. – С. 71–80.
60. Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии / О. В. Сапельников, А. А. Куликов, Д. И. Черкашин [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 118–125. (7) ДУ
61. Черкасова, С. А. Фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и синдром обструктивного апноэ сна: механизмы взаимовлияния / С. А. Черкасова, Ю. Г. Шварц // *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. – 2016. – № 4(11). – С. 38–43.
62. Шкодкин, И. В. Поражение сердца и внутренних органов при алкогольной интоксикации. причины летальных исходов / И. В. Шкодкин, С. И. Ягашкина // *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 534–544.
63. Электролитный дисбаланс и аритмии сердца при хронической болезни почек / И. Т. Муркамилов, И. С. Сабиров, В. В. Фомин [и др.] // *The Scientific Heritage*. – 2021. – № 60-2(60). – С. 55–70.
64. Энгиноев, С. Т. Результаты хирургических вмешательств на ушке левого предсердия / С. Т. Энгиноев, И. И. Чернов, Д. Г. Тарасов // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2020. – Т. 13, № 6. – С. 539–542.
65. Эффективность немедикаментозного лечения при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий / К. С. Трушева, А. А. Токтарбаева, М. К. Байболова [и др.] // *Наука о жизни и здоровье*. – 2017. – № 1. – С. 6–13.

66. Яцкевич, Е. С. Влияние альдостерона и его антагонистов на ремоделирование миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е. С. Яцкевич, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4(40). – С. 5–8.
67. 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 / H. Calkins, K. H. Kuck, R. Cappato [et al.] // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 171-257.
68. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society / C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Dec. 2, vol. 64(21). – P. e1–e76.
69. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129–2200.
70. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 22, № 7. – P. 7–86.
71. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / H. Calkins, G. Hindricks, R. Cappato [et al.] // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. e275–e444.
72. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation / J. G. Andrade, A. Verma, L. B. Mitchell [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 34, № 11. – P. 1371–1392.
73. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure / S. M. Hollenberg,

- L. Warner Stevenson, T. Ahmad [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74, № 15. – P. 1966–2011.
74. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 2. – P. e125–e151.
75. 2019 Chinese Society of Cardiology (CSC) expert consensus statement on left atrial appendage closure in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation / Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology // *Zhonghua Xin Xue, Guan Bing Za Zhi*. – 2019. – Vol. 47, № 12. – P. 937–955.
76. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 373–498.
77. 2020 Guidelines for Management of Atrial Fibrillation. ESC Clinical Practice Guidelines. – URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management> (date accessed: 10.10.2020). – Text : electronic.
78. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure / M. A. Mamas, J. C. Caldwell, S. Chacko [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. – Vol. 11, № 7. – P. 676–683.
79. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate / K. Nademanee, J. McKenzie, E. Kosar [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, № 11. – P. 2044–2053.
80. A novel temperature-controlled radiofrequency catheter ablation system used to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation / Kautzner Josef, Albenque Jean-Paul, Natale Andrea [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 352–363.

81. A Randomized Trial of Circumferential Pulmonary Vein Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation / Pappone Carlo, Augello Giuseppe, Sala Simone [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48, № 11. – P. 2340–2347.
82. A Reproducible Protocol to Assess Arrhythmia Vulnerability in silico: Pacing at the End of the Effective Refractory Period / L. Azzolin, S. Schuler, O. Dössel [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 12. – 656411. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33868025/> (date accessed: 27.06.2021).
83. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) / S. M. Narayan, T. Baykaner, P. Clopton [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, № 17. – P. 1761–1768.
84. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation / C. Gianni, S. Mohanty, L. Di Biase [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13, № 4. – P. 830–835.
85. Ad, N. Surgical ablation for atrial fibrillation: what should be accepted as the gold standard? / N. Ad // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021. – Vol. 60, № 6. – P. 1351–1352.
86. “AF HeartTeam” Guided Indication for Stand-alone Thoracoscopic Left Atrial Ablation and Left Atrial Appendage Closure / S. P. Salzberg, W.-J. van Boven, C. Wyss [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2019. – Vol. 11, № 5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533819/> (date accessed: 25.05.2021).
87. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation / R. K. Pathak, M. E. Middeldorp, D. H. Lau [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 21. – P. 2222–2231.
88. Aldaas, O. M. Atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction / O. M. Aldaas, C. L. Malladi, J. C. Hsu // *Current Opinion in Cardiology*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 260–270.
89. Aldosterone promotes atrial fibrillation / J.-C. Reil, M. Hohl, S. Selejan [et al.] //

European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33, № 16. – P. 2098–2108.

90. Allesie, M. A. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle / M. A. Allesie, F. I. Bonke, F. J. Schopman // *Circulation Research*. – 1977. – Vol. 41, № 1. – P. 9–18.

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

92. Altered left atrial 4D flow characteristics in patients with paroxysmal atrial fibrillation in the absence of apparent remodeling / A. Demirkiran, R. P. Amier, M. B. M. Hofman [et al.]. – Text : electronic // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – 5965. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7966746/> (date accessed: 27.06.2021).

93. An off-pump biatrial mini-maze procedure for treatment of long-standing persistent atrial fibrillation / T. Yan, S. J. Zhu, M. Zhu [et al.]. – Text : electronic // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, supplement\_1. – URL: <https://www.sciencegate.app/app/document/download/10.1093/eurheartj/ehab724.0540> (date accessed: 27.06.2021).

94. Anatomical correlation between left atrium pulmonary vein ablation targets of atrial fibrillation and adjacent bronchi and pulmonary arteries by MSCT / Y.-J. Wang, H. Sun, X.-F. Fan [et al.]. – Text : electronic // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – 84. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7877049/> (date accessed: 27.06.2021).

95. Anatomical Distribution of Ectopy-Triggering Plexuses in Patients With Atrial Fibrillation / M.-Y. Kim, B. C. Sandler, M. B. Sikkil [et al.]. – Text : electronic // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 13, № 9. – e008715. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718187/> (date accessed: 27.06.2021).

96. Anatomical targets and expected outcomes of catheter-based ablation of atrial fibrillation in 2020 / G. La Rosa, J. G. Quintanilla, R. Salgado [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 44, № 2. – P. 341–359.

97. Angiotensin II and angiotensin 1–7: which is their role in atrial fibrillation? / A.

Mascolo, K. Urbanek, A. De Angelis [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. 367–380.

98. Animal studies of epicardial atrial ablation: Proceedings of the 2009 Dallas Symposium: State of the Art of Atrial Fibrillation Ablation / R. B. Schuessler, A. M. Lee, S. J. Melby [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2009. – Vol. 6, № 12, supplement. – P. S41–S45.

99. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial / P. Kirchhof, L. Eckardt, P. Loh [et al.] // *The Lancet*. – 2002. – Vol. 360, № 9342. – P. 1275–1279.

100. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation / Y. Wan, C. Heneghan, R. Perera [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 84–91.

101. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report / G. Y. H. Lip, A. Banerjee, G. Boriani [et al.] // *CHEST*. – 2018. – Vol. 154, № 5. – P. 1121–1201.

102. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. V. McMurray [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365, № 11. – P. 981–992.

103. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation / A. Verma, C. Jiang, T. R. Betts [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, № 19. – P. 1812–1822.

104. Approaching a Paradigm Shift: Endoscopic Ablation of Lone Atrial Fibrillation on the Beating Heart / T. Weimar, M. Vosseler, M. Czesla [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. 94, № 6. – P. 1886–1892.

105. Association between P-selectin levels and left atrial blood stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation / W. E. Wysokinski, K. P. Cohoon, R. M. Melduni [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2018. – Vol. 172. – P. 4–8.

106. Association of Atrial Fibrillation Episode Duration With Arrhythmia Recurrence Following Ablation: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial / J. G. Andrade, M. W. Deyell, A. Verma [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – Vol. 3, № 7. – P. e208748–e208748.



107. Atienza, F. Reentry and atrial fibrillation / F. Atienza, J. Jalife // *Heart Rhythm*. – 2007. – Vol. 4, № 3, supplement. – P. S13–S16.
108. Atrial Arrhythmias After Surgical Maze / O. M. Wazni, W. Saliba, T. Fahmy [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48, № 7. – P. 1405–1409.
109. Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation / Y. N. V. Reddy, M. Obokata, F. H. Verbrugge [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 9. – P. 1051–1064.
110. Atrial fibrillation ablation using cryoballoon technology: Recent advances and practical techniques / S. Chen, B. Schmidt, S. Bordignon [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 29, № 6. – P. 932–943.
111. Atrial Fibrillation and Heart Failure – Cause or Effect? / S. Prabhu, A. Voskoboinik, D. M. Kaye [et al.] // *Heart, Lung and Circulation*. – 2017. – Vol. 26, № 9. – P. 967–974.
112. Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations? / E. Hatzinikolaou-Kotsakou, Z. Kartasis, D. Tziakas [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2003. – Vol. 16, № 3. – P. 155–161.
113. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis / P. Santangeli, L. Di Biase, R. Bai [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9, № 11. – P. 1761–1768.
114. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle / Y. M. Cha, M. M. Redfield, W. K. Shen [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 23. – P. 2839–2843.
115. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation / M. Wijffels, C. J. Kirchhof, R. Dorland [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, № 7. – P. 1954–1968.
116. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction / S. P. Lam Carolyn, Rienstra Michiel, Tay Wan Ting [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 92–98.
117. Atrial fibrillation in patients with heart failure / B. J. Hynes, J. C. Luck, D. L. Wolbrette [et al.] // *Current Opinion in Cardiology*. – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 32–38.
118. Atrial Fibrillation Pathophysiology / Iwasaki Yu-ki, Nishida Kunihiro, Kato

Takeshi [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 20. – P. 2264–2274.

119. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J. A. Sherer, D. Ko [et al.] // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120, № 9. – P. 1501–1517.

120. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps / A. Xintarakou, S. Tzeis, S. Psarras [et al.] // *Europace*. – 2020. – Vol. 22, № 3. – P. 342–351.

121. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation (Review) / C. Y. Li, J. R. Zhang, W. N. Hu [et al.]. – Text : electronic // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 47, № 3. – 9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448312/> (date accessed: 27.06.2021).

122. Atrial flutter and atrial fibrillation ablation – sequential or combined? A cost-benefit and risk analysis of primary prevention pulmonary vein ablation / L. J. Gula, A. C. Skanes, G. J. Klein [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. 1441–1448.

123. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation / D. R. Van Wagoner, A. L. Pond, M. Lamorgese [et al.] // *Circulation Research*. – 1999. – Vol. 85, № 5. – P. 428–436.

124. Autonomic Alterations After Pulmonary Vein Isolation in the CIRCA-DOSE (Cryoballoon vs Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation) Study / L. Y. W. Tang, N. M. Hawkins, K. Ho [et al.]. – Text : electronic // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – e018610. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8174287/> (date accessed: 27.06.2021).

125. Badimon, L. Hypercoagulability and atrial fibrillation: a two-way road? / L. Badimon, J. Cubedo // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 51–52.

126. Balakhovskii, I. S. Several modes of excitation movement in ideal excitable tissue / I. S. Balakhovskii // *Biofizika*. – 1965. – Vol. 10, № 6. – P. 1068–1075.

127. Balloon-Based Ablation Technologies / R. Bhardwaj, P. Neuzil, V. Y. Reddy [et al.] // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 175–185.

128. Barbarossa, A. Silent Atrial Fibrillation: A Critical Review / A. Barbarossa, F. Guerra, A. Capucci. – Text : electronic // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2014. – Vol. 7,

- № 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956292/> (date accessed: 17.05.2021).
129. Beal, J. M. Resection of the auricular appendages / J. M. Beal, W. P. Longmire, W. H. Leake // *Annals of Surgery*. – 1950. – Vol. 132, № 3. – P. 517–530.
130. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients / E. Martín Gutiérrez, M. Castaño, J. Gualis [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 57, № 2. – P. 252–262.
131. Bipolar Radiofrequency Ablation on Explanted Human Hearts: How to Ensure Transmural Lesions / A. J. Khiabani, R. M. MacGregor, J. L. Manghelli [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 110, № 6. – P. 1933–1939.
132. Blackshear, J. L. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation / J. L. Blackshear, J. A. Odell // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1996. – Vol. 61, № 2. – P. 755–759.
133. Bockeria, L. A. Treatment of atrial fibrillation. Part I. Long way to the gold standart / L. A. Bockeria, L. D. Shengelia // *Annaly aritmologii*. – 2014. – Vol. 11, № 2. – P. 64–76.
134. Bonhorst, D. Thromboembolic events in patients with atrial fibrillation under anticoagulation / D. Bonhorst // *Revista Portuguesa De Cardiologia*. – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 125–127.
135. Box lesion in the open left atrium for surgical ablation of atrial fibrillation / L. Sternik, A. Kogan, D. Luria [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 147, № 3. – P. 956–959.
136. Boyle, P. M. Fibrosis, atrial fibrillation and stroke: clinical updates and emerging mechanistic models / P. M. Boyle, J. C. del Álamo, N. Akoum // *Heart*. – 2021. – Vol. 107, № 2. – P. 99–105.
137. Bugge, E. Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an in vivo experimental model / E. Bugge, I. A. Nicholson, S. P. Thomas // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 28, № 1. – P. 76–80.
138. Burkman, G. Rhythm Control of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / G. Burkman, G. V. Naccarelli. – Text: electronic // *Current*

Cardiology Reports. – 2020. – Vol. 22, № 9. – 83. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647927/> (date accessed: 27.06.2021).

139. Burstein, B. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation / B. Burstein, S. Nattel // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 51, № 8. – P. 802–809.

140. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives / L. Rottner, B. Bellmann, T. Lin [et al.] // Cardiology and Therapy. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 45–58.

141. Catheter Ablation of Left Atrial Ganglionated Plexi for Atrial Fibrillation / E. Pokushalov, A. Turov, P. Shugayev [et al.] // Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. – 2008. – Vol. 16, № 3. – P. 194–201.

142. Catheter ablation vs. thoracoscopic surgical ablation in long-standing persistent atrial fibrillation: CASA-AF randomized controlled trial / S. Haldar, H. R. Khan, V. Boyalla [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, № 47. – P. 4471–4480.

143. Catheter Technique for Closed-Chest Ablation of the Atrioventricular Conduction System / J. J. Gallagher, R. H. Svenson, J. H. Kasell [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1982. – Vol. 306, № 4. – P. 194–200.

144. Catheter-Induced Ablation of the Atrioventricular Junction to Control Refractory Supraventricular Arrhythmias / M. M. Scheinman, F. Morady, D. S. Hess [et al.] // JAMA. – 1982. – Vol. 248, № 7. – P. 851–855.

145. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study / S. Ernst, F. Ouyang, F. Löber [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 42, № 7. – P. 1271–1282.

146. Cause of Very Late Recurrence of Atrial Fibrillation or Flutter After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation / Y. Sotomi, K. Inoue, N. Ito [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 111, № 4. – P. 552–556.

147. Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression / Heijman Jordi, Voigt Niels, Nattel Stanley [et al.] // Circulation Research. – 2014. – Vol. 114, № 9. – P. 1483–1499.

148. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action

- potential and ionic current properties / J. R. Ehrlich, T.-J. Cha, L. Zhang [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2003. – Vol. 551, Pt 3. – P. 801–813.
149. Characteristics, Mechanism and Long-Term Ablation Outcome of Atrial Tachycardias After Mitral Valvular Surgery and Concomitant Cox-MAZE IV Procedure / X. Zhan, F. Liu, H. Guo [et al.] // *International Heart Journal*. – 2019. – Vol. 60, № 1. – P. 71–77.
150. Chatterjee, N. A. Systemic Embolic Events (SEE) in Atrial Fibrillation: SEEing Embolic Risk More Clearly / N. A. Chatterjee, S. A. Lubitz // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132, № 9. – P. 787–789.
151. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium / R. B. Schuessler, T. M. Grayson, B. I. Bromberg [et al.] // *Circulation Research*. – 1992. – Vol. 71, № 5. – P. 1254–1267.
152. Chronic performance of a novel radiofrequency ablation device on the beating heart: Limitations of conduction delay to assess transmuralty / A. M. Lee, A. Aziz, K. L. Clark [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2012. – Vol. 144, № 4. – P. 859–865.
153. Clamping versus nonclamping thoracoscopic box ablation in long-standing persistent atrial fibrillation / N. Harlaar, N. J. Verberkmoes, P. H. van der Voort [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2020. – Vol. 160, № 2. – P. 399–405.
154. Clinical Benefit of Ablating Localized Sources for Human Atrial Fibrillation: The Indiana University FIRM Registry / J. M. Miller, V. Kalra, M. K. Das [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69, № 10. – P. 1247–1256.
155. Clinical outcome of pulmonary vein isolation alone ablation strategy using VISITAG SURPOINT in nonparoxysmal atrial fibrillation / J. Yamaguchi, Y. Takahashi, T. Yamamoto [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 31, № 10. – P. 2592–2599.
156. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review / H. Deng, Y. Bai, A. Shantsila [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2017. – Vol. 106, № 10. – P. 813–823.

157. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation / M. Madhavan, J. Graff-Radford, J. P. Piccini [et al.] // *Nature Reviews. Cardiology*. – 2018. – Vol. 15, № 12. – P. 744–756.
158. Combined sino-atrial node atrioventricular node isolation: a surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation / G. M. Guiraudon, C. S. Campbell, D. L. Jones [et al.] // *Circulation*. – 1985. – Vol. 72, № 3. – P. 111–220.
159. Comorbidities against Quality Control of VKA Therapy in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A French National Cross-Sectional Study / A. Rouaud, O. Hanon, A.-S. Boureau [et al.]. – Text : electronic // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – e0119043. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4366229/> (date accessed: 27.06.2021).
160. Comorbidity and intervention in octogenarians with severe symptomatic aortic stenosis / M. Martínez-Sellés, P. Díez-Villanueva, D. Sánchez-Sendin [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 189. – P. 61–66.
161. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation / R. Ionescu-Ittu, M. Abrahamowicz, C. A. Jackevicius [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 172, № 13. – P. 997–1004.
162. Comparative efficacy and safety of catheter ablation interventions for atrial fibrillation: comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials / X. Zhou, J. Dai, X. Xu [et al.] // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 62, № 1. – P. 199–211.
163. Comparison of CryoMaze With Cut-and-Sew Maze Concomitant With Mitral Valve Surgery: A Randomized Noninferiority Trial / J. Han, H. Wang, Z. Wang [et al.] // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2021. – Vol. 33, № 3. – P. 680–688.
164. Comparison of in-hospital outcomes of patients undergoing catheter ablation for typical versus atypical atrial flutter / B. Ebner, J. Grant, L. Vincent [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2021. – URL: <https://doi.org/10.1007/s10840-021-00982-4> (date accessed: 27.06.2021).
165. Comparison of the stand-alone Cox-Maze IV procedure to the concomitant Cox-Maze IV and mitral valve procedure for atrial fibrillation / C. P. Lawrance, M. C. Henn,

- J. R. Miller [et al.] // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 55–61.
166. Complex fractionated atrial electrograms at anatomic sites of ganglionated plexi in atrial fibrillation / D. Katritsis, E. Giazitzoglou, D. Sougiannis [et al.] // *Europace*. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 308–315.
167. Complications of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Incidence and Predictors / D. D. Spragg, D. Dalal, A. Cheema [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 627–631.
168. Concomitant surgical closure of left atrial appendage: A systematic review and meta-analysis / M. Ando, M. Funamoto, D. E. Cameron [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 156, № 3. – P. 1071.e2–1080.e2.
169. Contemporary Procedural Complications, Hospitalizations, and Emergency Visits After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation / J. V. Freeman, G. H. Tabada, K. Reynolds [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 121, № 5. – P. 602–608.
170. Corradi, D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective / D. Corradi // *Cardiovascular Pathology*. – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 71–84.
171. Cosío, F. G. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review / F. G. Cosío // *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 55–62.
172. Coumel, P. Autonomic Influences in Atrial Tachyarrhythmias / P. Coumel // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 1996. – Vol. 7, № 10. – P. 999–1007.
173. Coumel, P. Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation / P. Coumel // *Clinical Cardiology*. – 1990. – Vol. 13, № 3. – P. 209–212.
174. Coumel, P. Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Disorder of Autonomic Tone? / P. Coumel // *European Heart Journal*. – 1994. – Vol. 15, suppl. A. – P. 9–16.
175. Cox, J. L. The Minimally Invasive Maze-III Procedure / J. L. Cox // *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 79–92.
176. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for persistent atrial fibrillation: Results from the multicenter STOP Persistent AF trial / W. W. Su, V. Y. Reddy, K. Bhasin [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 1841–1847.
177. Current practice and future prospects in left atrial appendage occlusion / B.

- Narasimhan, S. K. Aedma, K. Bhatia [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 44, № 7. – P. 1236–1252.
178. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, № 12. – P. 1139–1151.
179. Dan, G.-A. Non-traditional antiarrhythmic drugs as upstream and downstream dam for atrial fibrillation burden / G.-A. Dan. – Text : electronic // *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. – 2020. – Vol. 29. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7452524/> (date accessed: 22.05.2021).
180. D-dimer as a marker of hypercoagulation in patients with atrial fibrillation / S. A. Shidlovskaya, M. Yu. Gilyarov, A. A. Bogdanova [et al.]. – Text : electronic // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 222. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/334658641> (date accessed: 22.05.2021).
181. De Vecchis, R. Upstream Therapy for Atrial Fibrillation Prevention: The Role of Sacubitril/Valsartan / R. De Vecchis, A. Paccone, M. Di Maio // *Cardiology Research*. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 213–218.
182. Development and Validation of the Modified Charlson Comorbidity Index in Incident Peritoneal Dialysis Patients: A National Population-Based Approach / H. Cho, M.-H. Kim, H. J. Kim [et al.] // *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 94–102.
183. Development of the cardiac conduction system : Novartis Foundation symposium / eds. D. Chadwick, J. Goode ; Novartis Foundation. – Chichester, UK ; Hoboken, NJ : J. Wiley, 2003. – 289 p.
184. Device Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion Is Related to Patient and Procedural Characteristics but Not to Duration of Postimplantation Dual Antiplatelet Therapy / R. Pracon, S. Bangalore, Z. Dzielinska [et al.]. – Text : electronic // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2018. – Vol. 11, № 3. – e005997. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463510/> (date accessed: 22.05.2021).
185. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A



systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet / M. Lempereur, A. Aminian, X. Freixa [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2017. – Vol. 90, № 5. – P. E111–E121.

186. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation / Fauchier Laurent, Cinaud Alexandre, Brigadeau François [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, № 14. – P. 1528–1536.

187. Differences in endothelial dysfunction induced by paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Insights from restoration of sinus rhythm by catheter ablation / K. Okawa, T. Miyoshi, S. Tsukuda [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 244. – P. 180–185.

188. Documento di consenso ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH: Chiusura percutanea dell'auricola sinistra in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare: indicazioni, selezione del paziente, competenze e organizzazione e formazione degli operatori / Gavino Casu, Michele Massimo Gulizia, Giulio Molon [et al.] // *Giornale Italiano di Cardiologia*. – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 594–613.

189. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience / E. Bertaglia, C. Tondo, A. De Simone [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. 181–187.

190. Does Left Atrial Appendage Amputation During Routine Cardiac Surgery Reduce Future Atrial Fibrillation and Stroke? / H. Domínguez, C. V. Madsen, O. N. H. Westh [et al.] // *Current Cardiology Reports*. – 2018. – Vol. 20, № 10. – P. 99.

191. Dominant Frequency Increase Rate Predicts Transition from Paroxysmal to Long-Term Persistent Atrial Fibrillation / R. P. Martins, K. Kaur, E. Hwang [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 14. – P. 1472–1482.

192. Doty, J. R. Surgical Treatment of Isolated (Lone) Atrial Fibrillation with Gemini-S Ablation and Left Atrial Appendage Excision (GALAXY Procedure) / J. R. Doty, S. E. Clayson // *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 33–38.

193. Durability of cryoballoon left atrial appendage isolation: Acute and invasive

remapping electrophysiological findings / S. Bordignon, S. Chen, L. Perrotta [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 42, № 6. – P. 646–654.

194. Durability of posterior wall isolation after catheter ablation among patients with recurrent atrial fibrillation : Focus Issue: Sudden Death / T. M. Markman, M. C. Hyman, R. Kumareswaran [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17, № 10. – P. 1740–1744.

195. Early recurrence of atrial tachyarrhythmia during the 90-day blanking period after cryoballoon ablation in patients with atrial fibrillation: The characteristics and predictive value of early recurrence on long-term outcomes / J. Liu, H. Yang, Y. Liu [et al.] // *Journal of Electrocardiology*. – 2020. – Vol. 58. – P. 46–50.

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

197. Early-onset atrial fibrillation patients show reduced left ventricular ejection fraction and increased atrial fibrosis / L. Andreasen, L. Bertelsen, J. Ghose [et al.] – Text : electronic // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – 10039. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308347/> (date accessed: 27.06.2021).

198. Edgerton, J. R. Current State of Surgical Left Atrial Appendage Exclusion / J. R. Edgerton // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 109–115.

199. Edgerton, J. R. Total Thorascopic Ablation of Atrial Fibrillation Using the Dallas Lesion Set, Partial Autonomic Denervation, and Left Atrial Appendectomy / J. R. Edgerton // *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 224–242.

200. Effect of Atrial Fibrillation Ablation on Gastric Motility / D. Lakkireddy, Y. M. Reddy, D. Atkins [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 531–536.

201. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial / D. L. Packer, D. B. Mark, R. A. Robb [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321, № 13. – P. 1261–1274.

202. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in

- Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial / C. Blomström-Lundqvist, S. Gizurarson, J. Schwieler [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321, № 11. – P. 1059–1068.
203. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial / D. B. Mark, K. J. Anstrom, S. Sheng [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321, № 13. – P. 1275–1285.
204. Effect of Catheter Ablation With Vein of Marshall Ethanol Infusion vs Catheter Ablation Alone on Persistent Atrial Fibrillation: The VENUS Randomized Clinical Trial / M. Valderrábano, L. E. Peterson, V. Swarup [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 16. – P. 1620–1628.
205. Effectiveness and safety of single transseptal ablation for atrial fibrillation in real-world practice / Y. J. Park, H. T. Yu, T.-H. Kim [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2021. – Vol. 44, № 4. – P. 547–554.
206. Effects of different ablation strategies on long-term left atrial function in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a single-blind randomized controlled trial / L. You, L. Yao, B. Zhou [et al.]. – Text : electronic // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – 7695. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118449/> (date accessed: 27.06.2021).
207. Efficacy and safety of catheter ablation combined with left atrial appendage occlusion for nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / Y. Jiang, F. Li, D. Li [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 43, № 1. – P. 123–132.
208. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial : Focus Issue: Atrial Fibrillation / L. V. Boersma, H. Ince, S. Kische [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14, № 9. – P. 1302–1308.
209. Efficacy and Safety of SATAKE HotBalloon® Catheter for Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation – A Post-Marketing Surveillance Study / Y. Yoshida, T. Yamane, S. Nakahara [et al.]. – Text : electronic // *Circulation Journal*. – 2021. – Vol. 85, № 8. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/351036381> (date accessed: 27.06.2021).

210. Efficacy of the stand-alone Cox-Maze IV procedure in patients with longstanding persistent atrial fibrillation / M. M. O. McGilvray, N. H. Bakir, M. O. Kelly [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 32, № 10. – P. 2884–2894.
211. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J. M. Kalman, L. Aguinaga [et al.] // *Heart rhythm*. – 2017. – Vol. 14(1). – P. e3–e40.
212. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation / M. Hocini, S. Y. Ho, T. Kawara [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 20. – P. 2442–2448.
213. Electrical Isolation of the Marshall Bundle by Radiofrequency Catheter Ablation / Kashimura Shin, Fujisawa Taishi, Nakajima Kazuaki [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 6, № 13. – P. 1647–1657.
214. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation / M. A. Allesie, N. M. S. de Groot, R. P. M. Houben [et al.] // *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2010. – Vol. 3, № 6. – P. 606–615.
215. Electrophysiological characteristics of the Marshall bundle in humans / S. Han, B. Joung, M. Scanavacca [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7, № 6. – P. 786–793.
216. Embryonic Conduction Tissue: a spatial correlation with adult arrhythmogenic areas / M. R. M. Jongbloed, M. J. Schalijs, R. E. Poelmann [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2004. – Vol. 15, № 3. – P. 349–355.
217. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device / J. Melo, P. Adragão, J. Neves [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2000. – Vol. 18, № 2. – P. 182–186.
218. Endocardial tears and rupture tracts of left ventricular ruptures during acute myocardial infarction: An autopsy study of 50 out-of-hospital sudden death cases / A. Takada, K. Saito, T. Murai [et al.] // *Pathology - Research and Practice*. – 2006. – Vol. 202, № 12. – P. 857–862.
219. Endothelial function in patients with atrial fibrillation / A. A. Khan, G. N. Thomas, G. Y. H. Lip [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2020. – Vol. 52, № 1-2. – P. 1–11.

220. Energy Sources for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation / R. M. MacGregor, S. J. Melby, R. B. Schuessler [et al.] // *Innovations*. – 2019. – Vol. 14, № 6. – P. 503–508.
221. Epicardial Connections Involving Pulmonary Veins: The Prevalence, Predictors, and Implications for Ablation Outcome / Barrio-Lopez Maria Teresa, Sanchez-Quintana Damian, Garcia-Martinez Joaquin [et al.]. – Text : electronic // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – e007544. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940223/> (date accessed: 27.06.2021).
222. Epicardial left atrial appendage closure—comparison of surgical techniques in an ex vivo model / N. Mirow, S. Vogt, M. Iqbal [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Thoracic Disease*. – 2017. – Vol. 9, № 3. – URL: <https://jtd.amegroups.com/article/view/12480> (date accessed: 14.06.2021).
223. Epicardial macroreentrant atrial tachycardia involving a large left atrial roof diverticulum: insights using high-resolution coherent mapping / S. Maeda, M. Kawabata, Y. Tsuda [et al.] // *European Heart Journal: Case Reports*. – 2020. – Vol. 4, № 5. – P. 1–2.
224. Eplerenone Reduces Atrial Fibrillation Burden Without Preventing Atrial Electrical Remodeling / Y. Takemoto, R. J. Ramirez, K. Kaur [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 23. – P. 2893–2905.
225. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? / N. Dagues, T.-F. Chao, G. Fenelon [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20, № 9. – P. 1399–1421.
226. Everett, T. H. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation / T. H. Everett, J. E. Olgin // *Heart Rhythm*. – 2007. – Vol. 4, № 3, suppl. – P. S24–S27.
227. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism / P. Milliez, X. Girerd, P.-F. Plouin [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45, № 8. – P. 1243–1248.
228. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients

- with atrial fibrillation / A. Perez-Lugones, J. T. McMahon, N. B. Ratliff [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2003. – Vol. 14, № 8. – P. 803–809.
229. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation / M. Allesie, W. J. E. P. Lammers, F. I. M. Bonke [et al.] // *Cardiac electrophysiology and arrhythmias* / D. P. Zipes, J. Jalife, G. K. Moe. – Orlando : Grune & Stratton, 1985. – P. 265–275.
230. Eysenck, W. Rhythm Control in Heart Failure Patients with Atrial Fibrillation / W. Eysenck, M. Saba // *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 161–166.
231. Feasibility of Left Atrial Appendage Occlusion in Left Atrial Appendage Thrombus / S. P. Sharma, J. Cheng, M. K. Turagam [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 414–424.
232. Fishbein, M. C. The Histopathologic Evolution of Myocardial Infarction / M. C. Fishbein, D. Maclean, P. R. Maroko // *Chest*. – 1978. – Vol. 73, № 6. – P. 843–849.
233. Focal Impulse and Rotor Modulation Ablation vs. Pulmonary Vein isolation for the treatment of paroxysmal Atrial Fibrillation: results from the FIRMAP AF study / R. R. Tilz, C. Lenz, P. Sommer [et al.] // *Europace*. – 2020. – Vol. 23, № 5. – P. 722–730.
234. Focal impulse and rotor modulation: Acute procedural observations and extended clinical follow-up / J. S. Steinberg, Y. Shah, A. Bhatt [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 192–197.
235. Focal source and trigger mapping in atrial fibrillation: Randomized controlled trial evaluating a novel adjunctive ablation strategy / V. S. Chauhan, A. Verma, S. Nayyar [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17, № 5, part A. – P. 683–691.
236. Furniss, S. S. Safe sedation in modern cardiological practice / S. S. Furniss, J. R. Sneyd // *Heart*. – 2015. – Vol. 101, № 19. – P. 1526–1530.
237. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation / E. Pokushalov, A. Romanov, S. Artyomenko [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 342–346.
238. Gaponov, A. Morphometrical observation on the left atrium in human adults / A. Gaponov, M. Noskova, A. Iakimov // *Kazan medical journal*. – 2021. – Vol. 102. – P.

678–686.

239. García-Villarreal, O. A. The Cox-Maze Procedure: Rules Not To Be Broken / O. A. García-Villarreal. – Text : electronic // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2021. – Vol. 112, № 6. – 2109. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662310/> (date accessed: 27.06.2021).
240. Garg, J. Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation / J. Garg, R. Gopinathannair, D. Lakkireddy // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, № 16. – P. 1680–1681.
241. Hart, R. G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 146, № 12. – P. 857–867.
242. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury / M. A. Carlisle, M. Fudim, A. D. DeVore [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 447–456.
243. Heijman, J. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future / J. Heijman, S. H. Hohnloser, A. J. Camm // *Europace*. – 2021. – Vol. 23, supplement\_2. – P. ii14–ii22.
244. Hellerstein, H. K. Amputation of the canine atrial appendages / H. K. Hellerstein, E. Sinaiko, M. Dolgin. – Text : electronic // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 1947. – Vol. 66, № 2. – 337. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18921751/> (date accessed: 27.06.2021).
245. High Prevalence of Occult Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Atrial Fibrillation and Dyspnea / Y. N.V. Reddy, M. Obokata, B. J. Gersh [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 5. – P. 534–535.
246. Histological assessment of transmural ablation after repeated radiofrequency ablation of the left atrial wall / S. Wakasa, S. Kubota, Y. Shingu [et al.] // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 62, № 7. – P. 428–433.
247. Histological findings induced by different energy sources in experimental atrial ablation in sheep / H. Aupperle, N. Doll, T. Walther [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 4, № 5. – P. 450–455.
248. Histopathologic Characterization of Chronic Radiofrequency Ablation Lesions for

- Pulmonary Vein Isolation / Kowalski Marcin, M. Grimes Margaret, J. Perez Francisco [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59, № 10. – P. 930–938.
249. Histopathological evaluation of left atrial appendage thrombogenesis removed during surgery for atrial fibrillation / T. Saito, K. Tamura, D. Uchida [et al.] // *American Heart Journal*. – 2007. – Vol. 153, № 4. – P. 704–711.
250. Histopathology of canine hearts subjected to catheter ablation using radiofrequency energy / K. Tanno, Y. Kobayashi, K. Kurano [et al.] // *Japanese Circulation Journal*. – 1994. – Vol. 58, № 2. – P. 123–135.
251. Histopathology of intraoperatively induced linear radiofrequency ablation lesions in patients with chronic atrial fibrillation / T. Deneke, K. Khargi, K.-M. Müller [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26, № 17. – P. 1797–1803.
252. Hong, K. L. Catheter ablation for the management of atrial fibrillation: current technical perspectives / K. L. Hong, J. Borges, B. Glover. – Text : electronic // *Open Heart*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – e001207. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393656/> (date accessed: 27.06.2021).
253. Hot Balloon Versus Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation / K. Nagashima, Y. Okumura, I. Watanabe [et al.]. – Text : electronic // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 11, № 5. – e005861. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/324782152> date accessed: 27.06.2021)
254. Hwang, J. A review of magnetic actuation systems and magnetically actuated guidewire- and catheter-based microrobots for vascular interventions / J. Hwang, J. Kim, H. Choi // *Intelligent Service Robotics*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 1–14.
255. Hyperaldosteronism induces left atrial systolic and diastolic dysfunction / J.-C. Reil, M. Tauchnitz, Q. Tian [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2016. – Vol. 311, № 4. – P. H1014–H1023.
256. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation / H. M. H. Spronk, A. M. De Jong, S. Verheule [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 38–50.
257. Impact of atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced, mid-range or



- preserved ejection fraction / M. K. Son, J. J. Park, N.-K. Lim [et al.] // *Heart*. – 2020. – Vol. 106, № 15. – P. 1160–1168.
258. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation / R. K. Pathak, A. Elliott, M. E. Middeldorp [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 66, № 9. – P. 985–996.
259. Impact of Cryoballoon Freeze Duration on Long-Term Durability of Pulmonary Vein Isolation / Chen Shaojie, Schmidt Boris, Bordignon Stefano [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 5, № 5. – P. 551–559.
260. Impact of left atrial box surface ratio on the recurrence after ablation for persistent atrial fibrillation / F. Keçe, A. J. Scholte, M. Riva [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 42, № 2. – P. 208–215.
261. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure / W. G. Stevenson, L. W. Stevenson, H. R. Middlekauff [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1996. – Vol. 28, № 6. – P. 1458–1463.
262. In Humans, Chronic Atrial Fibrillation Decreases the Transient Outward Current and Ultrarapid Component of the Delayed Rectifier Current Differentially on Each Atria and Increases the Slow Component of the Delayed Rectifier Current in Both / R. Caballero, M. G. de la Fuente, R. Gómez [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 21. – P. 2346–2354.
263. Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion / Alkhouli Mohamad, Busu Tatiana, Shah Kuldeep [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 4, № 12. – P. 1629–1637.
264. Incidence and risk factors for very late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation / Y. Sotomi, K. Inoue, N. Ito [et al.] // *Europace*. – 2013. – Vol. 15, № 11. – P. 1581–1586.
265. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014 / G. Steinbeck, M. F. Sinner, M. Lutz [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 45. – P. 4020–4029.

266. Individualized cryoballoon energy pulmonary vein isolation guided by real-time pulmonary vein recordings, the randomized ICE-T trial / K. R. J. Chun, M. Stich, A. Fürnkranz [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 495–500.
267. Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry / S. A. Trines, G. Stabile, E. Arbelo [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 42, № 10. – P. 1365–1373.
268. Initial independent outcomes from focal impulse and rotor modulation ablation for atrial fibrillation: multicenter FIRM registry / J. M. Miller, R. C. Kowal, V. Swarup [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2014. – Vol. 25, № 9. – P. 921–929.
269. Innovations and paradigm shifts in atrial fibrillation ablation / B. A. Mulder, J. G. L. M. Luermans, G. Hindricks [et al.] // *Europace*. – 2021. – Vol. 23, supplement\_2. – P. ii23–ii27.
270. Inoue, T. Left atrial appendage resection can be performed minimally invasively with good clinical and echocardiographic outcomes without any severe risk / T. Inoue, Y. Suematsu // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2018. – Vol. 54, № 1. – P. 78–83.
271. Interventional and surgical occlusion of the left atrial appendage / E. Caliskan, J. L. Cox, D. R. Holmes [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, № 12. – P. 727–743.
272. Irrigated bipolar radiofrequency ablation with transmural feedback for the surgical Cox-Maze procedure / C. Hamner, A. Lutterman, D. Potter [et al.] // *The heart surgery forum*. – 2003. – Vol. 6. – C. 418–23.
273. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis / A. Sepehri Shamloo, N. Dagues, B. Dinov [et al.] // *IJC Heart & Vasculature*. – 2019. – Vol. 22. – P. 132–138.
274. Jalife, J. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation / J. Jalife, O. Berenfeld, M. Mansour // *Cardiovascular Research*. – 2002. – Vol. 54, № 2. – P. 204–216.
275. JCS/JHRS 2019 guideline on non-pharmacotherapy of cardiac arrhythmias / A.

- Nogami, T. Kurita, H. Abe [et al.] // *Journal Arrhythm.* – 2021. – Vol. 37, № 4. – P. 709–870.
276. Kabra, R. Catheter ablation targeting complex fractionated atrial electrograms for the control of atrial fibrillation / R. Kabra, J. P. Singh // *Current Opinion in Cardiology.* – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 49–54.
277. Khan, A. A. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications / A. A. Khan, G. Y. H. Lip // *Cardiovascular Research.* – 2019. – Vol. 115, № 1. – P. 31–45.
278. Knaut, M. Geschichte der Rhythmuschirurgie mit Fokus auf die chirurgischen Ablationsverfahren zur Behandlung des Vorhofflimmerns / M. Knaut // *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie.* – 2007. – Vol. 18, № 2. – P. 54–61.
279. Krummen, D. E. The role of rotors in atrial fibrillation / D. E. Krummen, V. Swarup, S. M. Narayan // *Journal of Thoracic Disease.* – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 142–151.
280. Ladejobi, A. Redefining the electroanatomy of the cardiac conduction system / A. Ladejobi, S. J. Asirvatham // *Heart Rhythm.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 131–132.
281. Latchamsetty, R. Complex fractionated atrial electrograms: a worthwhile target for ablation of atrial fibrillation? / R. Latchamsetty, F. Morady // *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology.* – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 117–118.
282. Late results after stand-alone surgical ablation for atrial fibrillation / R. M. MacGregor, N. H. Bakir, H. Pedomallu [et al.]. – Text : electronic // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2021. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522321006681> (date accessed: 26.06.2021).
283. Lee, G. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art / G. Lee, P. Sanders, J. M. Kalman // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 380, № 9852. – P. 1509–1519.
284. Left Atrial 4D Blood Flow Dynamics and Hemostasis following Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation / M. Cibis, T. L. Lindahl, T. Ebbers [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in Physiology.* – 2017. – Vol. 8. – 1052. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311980/> (date accessed: 26.06.2021).

285. Left Atrial Ablation at the Anatomic Areas of Ganglionated Plexi for Paroxysmal Atrial Fibrillation / E. Pokushalov, A. Romanov, S. Artyomenko [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2010. – Vol. 33, № 10. – P. 1231–1238.
286. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient–Level Meta–Analysis / D. R. Jr. Holmes, S. K. Doshi, S. Kar [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65, № 24. – P. 2614–2623.
287. Left atrial appendage elimination techniques: stapled excision versus internal suture obliteration / Y. Kang, H. Y. Hwang, S. Joo [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 6252–6260.
288. Left Atrial Appendage Function and Stroke Risk / S. Yaghi, C. Song, W. A. Gray [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, № 12. – P. 3554–3559.
289. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial / L. Di Biase, J. D. Burkhardt, P. Mohanty [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68, № 18. – P. 1929–1940.
290. Left Atrial Appendage Ligation and Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: The LAALA-AF Registry / D. Lakkireddy, A. Sridhar Mahankali, A. Kanmanthareddy [et al.] // *JACC. Clinical electrophysiology*. – 2015. – Vol. 1, № 3. – P. 153–160.
291. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke / R. P. Whitlock, E. P. Belley-Cote, D. Paparella [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 22. – P. 2081–2091.
292. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): A randomized clinical trial of left atrial appendage occlusion during routine coronary artery bypass graft surgery for long-term stroke prevention / E. Crystal, A. Lamy, S. J. Connolly [et al.] // *American Heart Journal*. – 2003. – Vol. 145, № 1. – P. 174–178.
293. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): Results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke / J. S. Healey, E. Crystal, A. Lamy [et al.] // *American Heart Journal*. – 2005. – Vol. 150, № 2. – P. 288–293.

294. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II) / R. P. Whitlock, J. Vincent, M. H. Blackall [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 29, № 11. – P. 1443–1447.
295. Left atrial effective conducting size predicts atrial fibrillation vulnerability in persistent but not paroxysmal atrial fibrillation / S. E. Williams, L. O’Neill, C. H. Roney [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 30, № 9. – P. 1416–1427.
296. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias / J. Mark Williams, R. M. Ungerleider, G. K. Lofland [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1980. – Vol. 80, № 3. – P. 373–380.
297. Left mitral isthmus ablation associated with PV Isolation: long-term results of a prospective randomized study / G. Fassini, S. Riva, R. Chiodelli [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2005. – Vol. 16, № 11. – P. 1150–1156.
298. Limited ability to activate protein C confers left atrial endocardium a thrombogenic phenotype: a role in cardioembolic stroke? / J. Cerveró, R. Montes, F. España [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, № 9. – P. 2622–2624.
299. Lindsay, B. D. Obliteration of the left atrial appendage: A concept worth testing / B. D. Lindsay. – Text : electronic // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1996. – Vol. 61, № 2. – P. 515. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8572757/> (date accessed: 26.06.2021).
300. Linear left atrial lesions in minimally invasive surgical ablation of persistent atrial fibrillation: techniques for assessing conduction block across surgical lesions: proceedings of the 2009 Dallas Symposium: state of the Art of Atrial Fibrillation Ablation / D. Lockwood, H. Nakagawa, M. D. Peyton [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2009. – Vol. 6, № 12, supplement. – P. S50–S63.
301. Long-term clinical outcome of patients who failed catheter ablation of atrial fibrillation / N. Bottoni, E. Bertaglia, P. Donateo [et al.] // *Europace*. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 403–408.
302. Long-term clinical outcomes of focal impulse and rotor modulation for treatment of atrial fibrillation: A multicenter experience / E. Buch, M. Share, R. Tung [et al.] //

Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 636–641.

303. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY) / R. K. Pathak, M. E. Middeldorp, M. Meredith [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 65, № 20. – P. 2159–2169.

304. Long-term follow-up of pure linear ablation for persistent atrial fibrillation without circumferential pulmonary vein isolation / L. Wu, Y. Yao, L. Zheng [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 471–476.

305. Long-term outcome after totally thoracoscopic ablation for atrial fibrillation / L. M. Vos, M. Bentala, G. S. C. Geuzebroek [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 40–45.

306. Long-Term Outcomes After Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon: Final Results From STOP AF Post-Approval Study / B. P. Knight, P. G. Novak, R. Sangrigoli [et al.] // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 306–314.

307. Long-term outcomes after low power, slower movement versus high power, faster movement irrigated-tip catheter ablation for atrial fibrillation / T. J. Bunch, H. T. May, T. L. Bair [et al.] // Heart Rhythm. – 2020. – Vol. 17, № 2. – P. 184–189.

308. Long-term Outcomes of Stand-Alone Maze IV for Persistent or Long-standing Persistent Atrial Fibrillation / E. Lapenna, M. De Bonis, I. Giambuzzi [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2020. – Vol. 109, № 1. – P. 124–131.

309. Long-term progression from paroxysmal to permanent atrial fibrillation following transcatheter ablation in a large single-center experience / M. Scaglione, C. Gallo, A. Battaglia [et al.] // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11, № 5. – P. 777–782.

310. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect / A. Wokhlu, K. H. Monahan, D. O. Hodge [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, № 21. – P. 2308–2316.

311. Long-term results of the maze procedure with GP ablation for permanent atrial fibrillation / K. Yamanaka, T. Nishina, A. Iwakura [et al.] // General Thoracic and

Cardiovascular Surgery. – 2021. – Vol. 69, № 2. – P. 230–237.

312. Lüscher, T. F. Atrial fibrillation beyond the arrhythmia: hypercoagulability, adipose tissue, and fibrotic remodelling / T. F. Lüscher // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 1–3.

313. Madden, J. L. Resection of the left auricular appendix: A Prophylaxis for Recurrent Arterial Emboli / J. L. Madden // *Journal of the American Medical Association*. – 1949. – Vol. 140, № 9. – P. 769–772.

314. Major complications of cryoballoon catheter ablation for atrial fibrillation and their management / T. Bhat, H. Baydoun, D. Asti [et al.] // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2014. – Vol. 12, № 9. – P. 1111–1118.

315. Marshall bundle elimination, Pulmonary vein isolation, and Line completion for ANatomical ablation of persistent atrial fibrillation (Marshall-PLAN): Prospective, single-center study / N. Derval, J. Duchateau, A. Denis [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 529–537.

316. Mathew, P. Embryology, Heart / P. Mathew, B. Bordoni. – Text : electronic // *StatPearls*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537313/> (date accessed: 09.05.2021).

317. Mechanisms of atrial fibrillation in aged rats with heart failure with preserved ejection fraction / T. R. R. Mesquita, R. Zhang, G. de Couto [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17, № 6. – P. 1025–1033.

318. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation / D. H. Lau, S. Nattel, J. M. Kalman [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 6. – P. 583–596.

319. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance / S. Ernst, M. Schlüter, F. Ouyang [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 20. – P. 2085–2092.

320. Moe, G. K. A computer model of atrial fibrillation / G. K. Moe, W. C. Rheinboldt, J. A. Abildskov // *American Heart Journal*. – 1964. – Vol. 67, № 2. – P. 200–220.

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

1. – P. 59–70.

322. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers / A. Capucci, M. Santini, L. Padeletti [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 46, № 10. – P. 1913–1920.

323. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: Systematic review and network meta-analysis / J. F. Inácio, S. da Rosa Mdos, J. Shah [et al.] // *Resuscitation*. – 2016. – Vol. 100. – P. 66–75.

324. Nattel, S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications / S. Nattel, B. Burstein, D. Dobrev // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 62–73.

325. Nattel, S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on / S. Nattel // *Nature*. – 2002. – Vol. 415, № 6868. – P. 219–226.

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

327. One-stop strategy for treatment of atrial fibrillation: feasibility and safety of combining catheter ablation and left atrial appendage closure in a single procedure / M. Chen, Z.-Q. Wang, Q.-S. Wang [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2020. – Vol. 133, № 12. – P. 1422–1428.

328. Operator learning curve and clinical outcomes of zero fluoroscopy catheter ablation of atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, and ventricular arrhythmias / A. Kochar, T. Ahmed, E. Donnellan [et al.] // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 61, № 1. – P. 165–170.

329. Optimized upstream therapy for managing patients with postinfarction cardiosclerosis associated with hyperuricemia / S. Lypovetska, O. Prokopovich, M. Shved [et al.]. – Text : electronic // *Health Problems of Civilization*. – 2017. – Vol. 11, № 2. – URL: <http://agro.icm.edu.pl/agro/element/bwmeta1.element.agro-b26dca0e-6eb2-48de-a4df-7443989935b6> (date accessed: 19.06.2021).



330. Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review / C. Toale, G. J. Fitzmaurice, D. Eaton [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 655–662.
331. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update / P. Korantzopoulos, K. Letsas, N. Fragakis [et al.] // *Free Radical Research*. – 2018. – Vol. 52, № 11–12. – P. 1199–1209.
332. Paroxysmal atrial fibrillation: changes in factor VIII and von Willebrand factor impose early hypercoagulability / M. N. Negreva, K. Prodanova, K. Vitlianova [et al.] // *Archives of Medical Sciences. Atherosclerotic Diseases*. – 2020. – Vol. 5. – P. e140–e147.
333. Patel, B. M. Aldosterone and angiotensin: Role in diabetes and cardiovascular diseases / B. M. Patel, A. A. Mehta // *European Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 697, № 1. – P. 1–12.
334. Patent US 5,306,234 Method for closing an atrial appendage : appl. No. 35,418, 23 mar. 1993 : data of patent 26 apr. 1994 / W. D. Johnson. – Bul. 7 p. – URL: <https://patents.google.com/patent/US5306234/en> (date accessed: 24.05.2021). – Text : electronic.
335. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure / F. Hohendanner, F. R. Heinzel, F. Blaschke [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 27–36.
336. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal / U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2011. – Vol. 91, № 1. – P. 265–325.
337. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial / D. R. Holmes, V. Y. Reddy, Z. G. Turi [et al.] // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 374, № 9689. – P. 534–542.
338. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients With Atrial Fibrillation / V. Y. Reddy, S. K. Doshi, H. Sievert [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 6. – P. 720–729.
339. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive

strategies / W. R. Berger, E. R. Meulendijks, J. Limpens [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 278. – P. 137–143.

340. Practical Techniques in Cryoballoon Ablation: How to Isolate Inferior Pulmonary Veins / S. Chen, B. Schmidt, S. Bordignon [et al.] // *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 11–17.

341. Predictive Value of Age-Adjusted Charlson Co-Morbidity Index for 1-, 3-, and 5-Year Mortality in Patients Requiring Transcatheter Mitral Valve Repair / M. Saji, M. R. Katz, G. Ailawadi [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 120, № 2. – P. 309–314.

342. Predictors and Incidence of Atrial Flutter After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation / E. Gucuk Ipek, J. Marine, E. Yang [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 124, № 11. – P. 1690–1696.

343. Predictors of Cardioembolic Stroke in Japanese Patients with Atrial Fibrillation in the Fushimi AF Registry / K. Yasuda, S. Fukuda, M. Nakamura [et al.] // *Cerebrovascular Diseases Extra*. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 50–59.

344. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis / C. B. de Vos, R. Pisters, R. Nieuwlaat [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 8. – P. 725–731.

345. Progression of atrial remodeling in patients with high-burden atrial fibrillation: Implications for early ablative intervention / T. E. Walters, A. Nisbet, G. M. Morris [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 331–339.

346. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter / A. Natale, K. H. Newby, E. Pisanó [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35, № 7. – P. 1898–1904.

347. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial / D. R. Jr. Holmes, S. Kar, M. J. Price [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 1–12.

348. Pruitt, J. C. Minimally invasive surgical ablation of atrial fibrillation: The

- thoracoscopic box lesion approach / J. C. Pruitt, R. R. Lazzara, G. Ebra // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 83–87.
349. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach / J. R. Edgerton, W. T. Brinkman, T. Weaver [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2010. – Vol. 140, № 4. – P. 823–828.
350. Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation / H. Oral, B. P. Knight, H. Tada [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 9. – P. 1077–1081.
351. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation / E. Arbelo (Chair), S. Aktaa, A. Bollmann [et al.] // *Europace*. – 2021. – Vol. 23, № 4. – P. 494–495.
352. Randomized study comparing combined pulmonary vein–left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein–left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation / O. Wazni, N. F. Marrouche, D. O. Martin [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, № 20. – P. 2479–2483.
353. Reconceptualising Atrial Fibrillation Using Renewal Theory: A Novel Approach to the Assessment of Atrial Fibrillation Dynamics / J. X. Quah, D. Dharmapalani, A. Lahiri [et al.] // *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 77–84.
354. Reiffel, J. A. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology / J. A. Reiffel // *The American Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 127, № 4. – P. e15–16.
355. Renal Sympathetic Denervation as Upstream Therapy During Atrial Fibrillation Ablation: Pilot HFIB Studies and Meta-Analysis / M. K. Turagam, W. Whang, M. A. Miller [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 109–123.
356. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? / R. Providencia, P. Defaye, P. D. Lambiase [et al.] // *Europace*. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 48–57.
357. Rhythm Control Versus Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Get With The Guidelines–Heart

- Failure / J. P. Kelly, A. D. DeVore, J. Wu [et al.]. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8, № 24. – e011560. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818219/> (date accessed: 27.06.2021).
358. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort / D. Kim, P.-S. Yang, H. T. Yu [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, № 28. – P. 2313–2323.
359. Risk of Mortality Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation / E. P. Cheng, C. F. Liu, I. Yeo [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74, № 18. – P. 2254–2264.
360. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365, № 10. – P. 883–891.
361. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation / R. Cappato, M. D. Ezekowitz, A. L. Klein [et al.] // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, № 47. – P. 3346–3355.
362. Roney, C. H. Challenges Associated with Interpreting Mechanisms of AF / C. H. Roney, A. L. Wit, N. S. Peters // Arrhythmia & Electrophysiology Review. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 273–284.
363. Saad, E. B. Complete Isolation of the Left Atrial Posterior Wall (Box Lesion) to Treat Longstanding Persistent Atrial Fibrillation / E. B. Saad, C. Slater. – Text : electronic // Journal of Atrial Fibrillation. – 2014. – Vol. 7, № 4. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5135208/> (date accessed: 23.05.2021).
364. Safety and long-term efficacy of thoracoscopic Epicardial ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a retrospective study / J. Johnkoski, B. Miles, A. Sudbury [et al.]. – Text : electronic // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 188. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31694695/> (date accessed: 23.05.2021).
365. Safety and outcome of very high-power short-duration ablation using 70 W for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation / M. Kottmaier, M. Popa, F. Bourier [et al.] // Europace. – 2020. – Vol. 22, № 3. – P. 388–393.
366. Samuel, M. Long-term outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation: It's a

- matter of time / M. Samuel, A. AlTurki, V. Essebag // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 31, № 5. – P. 1048–1050.
367. Sanders, P. Upstream Targets to Treat Atrial Fibrillation / P. Sanders, A. D. Elliott, D. Linz // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 23. – P. 2906–2908.
368. Savelieva, I. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment / I. Savelieva, A. John Camm // *Europace*. – 2003. – Vol. 5, suppl. 1. – P. S5–S19.
369. Scridon, A. Antiarrhythmic Properties of Non-Antiarrhythmic Drugs in Atrial Fibrillation: Upstream Therapy / A. Scridon, A. Martínez-Rubio. – Text : electronic // *Antiarrhythmic Drugs : Current Cardiovascular Therapy* / eds. A. Martínez-Rubio, J. Tamargo, G. Dan. – Cham : Springer International Publishing, 2020. – P. 307–377. – URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-34893-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-34893-9_7) (date accessed: 22.05.2021).
370. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation / E. Pokushalov, A. Romanov, P. Shugayev [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2009. – Vol. 6, № 9. – P. 1257–1264.
371. Sirak, J. H. Interim Results of the 5-Box Thoracoscopic Maze Procedure / J. H. Sirak, D. Schwartzman // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. 94, № 6. – P. 1880–1884.
372. Sirak, J. The Five-Box Thoracoscopic Maze Procedure / J. Sirak, D. Jones, D. Schwartzman // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 986–989.
373. Size matters in atrial fibrillation: the underestimated importance of reduction of contiguous electrical mass underlying the effectiveness of catheter ablation / A. Hartley, J. Shalhoub, F. S. Ng [et al.] // *Europace*. – 2021. – Vol. 23, № 11. – P. 1698–1707.
374. Sohns, C. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis / C. Sohns, N. F. Marrouche // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 10. – P. 1123–1131.
375. Spach, M. S. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits / M. S. Spach, M. E. Josephson // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 1994. – Vol. 5, № 2. – P. 182–209.
376. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the

- pulmonary veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D. C. Shah [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 339, № 10. – P. 659–666.
377. Stehbens, W. E. The Histopathology of Endocardial Sclerosis / W. E. Stehbens, B. Delahunt, J. M. Zuccollo // *Cardiovascular Pathology*. – 2000. – Vol. 9, № 3. – P. 161–173.
378. Strategies to Improve the Efficacy of Epicardial Linear Ablation on the Beating Heart / Y. Watanabe, M. R. Schill, T. Kazui [et al.] // *Innovations*. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 414–419.
379. Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation / M. Haïssaguerre, L. Gencel, B. Fischer [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 1994. – Vol. 5, № 12. – P. 1045–1052.
380. Successful Surgical Treatment of Atrial Fibrillation: Review and Clinical Update / J. L. Cox, J. P. Boineau, R. B. Schuessler [et al.] // *JAMA*. – 1991. – Vol. 266, № 14. – P. 1976–1980.
381. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: Are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? / J. M. Stulak, R. M. Suri, H. M. Burkhart [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 147, № 5. – P. 1478–1487.
382. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study / E. S. Katz, T. Tsiamtsiouris, R. M. Applebaum [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 36, № 2. – P. 468–471.
383. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis / V. Atti, M. Anantha-Narayanan, M. K. Turagam [et al.] // *World Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 10, № 11. – P. 242–249.
384. Surgical stapling / R. F. Mallina, T. R. Miller, P. Cooper [et al.] // *Scientific American*. – 1962. – Vol. 207. – P. 48–56.
385. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the “corridor” operation / J. J. Defauw, G. M. Guiraudon, N. M. van Hemel [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1992. – Vol. 53, № 4. – P. 564–570.
386. Sustained vortex-like waves in normal isolated ventricular muscle / J. M.

Davidenko, P. F. Kent, D. R. Chialvo [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1990. – Vol. 87, № 22. – P. 8785–8789.

387. Symptom management strategies: Rhythm vs rate control in patients with atrial fibrillation in the Balkan region: Data from the BALKAN-AF survey / M. Koziel, M. Mihajlovic, M. Nedeljkovic [et al.]. – Text : electronic // *International Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 75, № 6. – e14080. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14080> (date accessed: 11.01.2022).

388. Tan, A. Y. Atrial Fibrillation and Atrial Fibrosis / A. Y. Tan, P. Zimetbaum // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 625–629.

389. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus / P. Jaïs, M. Hocini, L.-F. Hsu [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 19. – P. 2996–3002.

390. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study / M. Hocini, P. Jaïs, P. Sanders [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 24. – P. 3688–3696.

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

392. Temporal trends in safety and complication rates of catheter ablation for atrial fibrillation / R. G. Muthalaly, R. M. John, B. Schaeffer [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 29, № 6. – P. 854–860.

393. Ten year experience with the concomitant Maze IV procedure for atrial fibrillation / J. François, I. Claus, K. Cathenis [et al.] // *Acta Chirurgica Belgica*. – 2021. – Feb. 25. – P. 1–8.

394. Terminologia anatomica: international anatomical terminology. Terminologia anatomica / Federative international programme on anatomical terminologies ed. – 2nd ed. – Stuttgart : Thieme, 2011. – 292 p.

395. The APPLE Score – A Novel Score for the Prediction of Rhythm Outcomes after Repeat Catheter Ablation of Atrial Fibrillation / J. Kornej, G. Hindricks, A. Arya [et al.]. – Text : electronic // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – e0169933. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28085921/> (date accessed: 27.06.2021).

396. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation / J. A. Cabrera, S. Y. Ho, V. Climent [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 356–362.
397. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies / D.-S. Liu, J. Chen, W.-M. Jian [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology : JGC*. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 298–306.
398. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin / P. Coumel, P. Attuel, J. Lavallée [et al.] // *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*. – 1978. – Vol. 71, № 6. – P. 645–656.
399. The Cox-maze IV procedure in its second decade: still the gold standard? / C. Ruaengsri, M. R. Schill, A. J. Khiabani [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2018. – Vol. 53, suppl\_1. – P. i19–i25.
400. The Cox-Maze Procedure for Lone Atrial Fibrillation: A Single-Center Experience Over 2 Decades / T. Weimar, S. Schena, M. S. Bailey [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 8–14.
401. The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: A propensity analysis / S. C. Lall, S. J. Melby, R. K. Voeller [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 133, № 2. – P. 389–396.
402. The Efficacy of Pad Placement for Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation/Flutter: A Systematic Review / S. Kirkland, I. Stiell, T. AlShawabkeh [et al.] // *Academic Emergency Medicine*. – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 717–726.
403. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification / G. J. Wynn, D. M. Todd, M. Webber [et al.] // *Europace*. – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 965–972.
404. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group / P. E. Carson, G. R. Johnson, W. B. Dunkman [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87, № 6, suppl. – P. VI102–VI110.
405. The Left Atrial Appendage Revised / P. R. B. Evora, A. C. Menardi, A. C. Celotto [et al.] // *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 32. – P. 517–522.



406. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications / W. D. Johnson, A. K. Ganjoo, C. D. Stone [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2000. – Vol. 17, № 6. – P. 718–722.
407. The ligament of Marshall and arrhythmias: A review / B. He, X. Wang, F. Zhao [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 44, № 5. – P. 792–799.
408. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias / D. T. Kim, A. C. Lai, C. Hwang [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 1324–1327.
409. The long-term outcomes and durability of the Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation / A. J. Khiabani, R. M. MacGregor, N. H. Bakir [et al.]. – Text : electronic // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2020. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522320310655> (date accessed: 26.06.2021).
410. The Pickering Lecture British Hypertension Society, 10th September 2002: Interactions of angiotensin II with NAD(P)H oxidase, oxidant stress and cardiovascular disease / D. G. Harrison, Hua Cai, U. Landmesser [et al.] // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 51–61.
411. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study / T. V. Glotzer, E. G. Daoud, D. G. Wyse [et al.] // *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2009. – Vol. 2, № 5. – P. 474–480.
412. The Role of Ganglionated Plexi in Apnea-Related Atrial Fibrillation / M. Ghias, B. J. Scherlag, Z. Lu [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, № 22. – P. 2075–2083.
413. The surgical treatment of atrial fibrillation / J. L. Cox, R. B. Schuessler, H. J. D'Agostino [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1991. – Vol. 101, № 4. – P. 569–583.
414. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure / J. L. Cox, R. B. Schuessler, H. J. D'Agostino [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1991. – Vol. 101, № 4. – P. 569–583.

415. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis / Z. Zhang, X. Zhang, P. Korantzopoulos [et al.]. – Text : electronic // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – 96. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381265/> (date accessed: 27.06.2021).
416. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation / J. L. Blackshear, W. D. Johnson, J. A. Odell [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42, № 7. – P. 1249–1252.
417. Thoracoscopic Radiofrequency Pulmonary Vein Isolation and Atrial Appendage Occlusion / J. Puskas, E. Lin, D. Bailey [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 83, № 5. – P. 1870–1872.
418. Tomaiko, E. Comparing radiofrequency and cryoballoon technology for the ablation of atrial fibrillation / E. Tomaiko, W. W. Su // *Current Opinion in Cardiology*. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 1–5.
419. Tomaiko, E. Radiofrequency versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation: an argument for a ‘cryo-first’ approach / E. Tomaiko, A. Tseng, W. W. Su // *Current Opinion in Cardiology*. – 2020. – Vol. 35, № 1. – P. 13–19.
420. Totally Endoscopic Ablation of Lone Atrial Fibrillation: Initial Clinical Experience / J. C. Pruitt, R. R. Lazzara, G. H. Dworkin [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 81, № 4. – P. 1325–1331.
421. Totally thoracoscopic ablation for atrial fibrillation: a systematic safety analysis / L. M. Vos, D. Kotecha, G. S. C. Geuzebroek [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20, № 11. – P. 1790–1797.
422. Transesophageal Echocardiographic Evaluation for Mural Thrombus Following Radiofrequency Catheter Ablation of Accessory Pathways / V. D. Goli, R. Prasad, K. Hamilton [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 1991. – Vol. 14, № 11. – P. 1992–1997.
423. Transthoracic Cardioversion of Atrial Fibrillation: Comparison of Rectilinear Biphasic Versus Damped Sine Wave Monophasic Shocks / S. Mittal, S. Ayati, K. M. Stein [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 11. – P. 1282–1287.
424. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM

- (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial / S. M. Narayan, D. E. Krummen, K. Shivkumar [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, № 7. – P. 628–636.
425. Treatment of Recurrent Nonparoxysmal Atrial Fibrillation Using Focal Impulse and Rotor Mapping (FIRM)-Guided Rotor Ablation: Early Recurrence and Long-Term Outcomes / S. G. Spitzer, L. Károlyi, C. Rämmler [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 31–38.
426. Upper limb arterial embolism: our treatment experience in 1147 patients / M. V. Melnikov, A. V. Sotnikov, V. M. Melnikov [et al.] // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. – 2017. – Vol. 10, № 6. – P. 39.
427. Upstream therapeutic strategies of valsartan and fluvastatin on hypertensive patients with non-permanent atrial fibrillation / Z. Zhao, X. Niu, Z. Dong [et al.]. – Text : electronic // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2018. – Vol. 36, № 6. – e12478. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390409/> (date accessed: 27.06.2021).
428. Usefulness of the Charlson Co-Morbidity Index to Predict Outcomes in Patients >60 Years Old With Aortic Stenosis During 18 Years of Follow-Up / L. Kearney, M. Ord, B. Buxton [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 110, № 5. – P. 695–701.
429. Van Laar, C. The totally thoracoscopic maze procedure for the treatment of atrial fibrillation / C. van Laar, J. Kelder, B. P. van Putte // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 102–111.
430. Vaquero, M. Cardiac fibrillation: From ion channels to rotors in the human heart / M. Vaquero, D. Calvo, J. Jalife // *Heart Rhythm*. – 2008. – Vol. 5, № 6. – P. 872–879.
431. Very long-term clinical outcomes after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: A large single-center experience / T. Kawaji, S. Shizuta, T. Morimoto [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 249. – P. 204–213.
432. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation / J. S. Steinberg, R. Palekar, T. Sichrovsky [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11, № 5. – P. 771–776.
433. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are

- results maintained after 10 years of follow up? / F. Gaita, M. Scaglione, A. Battaglia [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 443–450.
434. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation / R. K. Wolf, E. W. Schneeberger, R. Osterday [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2005. – Vol. 130, № 3. – P. 797–802.
435. Virchow, R. *Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medizin* / R. Virchow. – Meidinger in Frankfurt a. M., 1856. – 1024 p.
436. Waks, J. W. Mechanisms of Atrial Fibrillation – Reentry, Rotors and Reality / J. W. Waks, M. E. Josephson // *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 90–100.
437. Waldo, A. L. Inter-Relationships of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter / A. L. Waldo, G. K. Feld // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51, № 8. – P. 779–786.
438. Waldo, A. L. Mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation: distinct entities or two sides of a coin? / A. L. Waldo // *Cardiovascular Research*. – 2002. – Vol. 54, № 2. – P. 217–229.
439. Whayne, T. F. Clinical Use of Digitalis: A State of the Art Review / T. F. Whayne // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2018. – Vol. 18, № 6. – P. 427–440.
440. Wilber, D. J. Linear ablation for atrial fibrillation: have we come full circle? / D. J. Wilber // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42, № 7. – P. 1283–1285.
441. Winfree, A. T. Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist's approach to the theory of excitable media / A. T. Winfree // *Chaos (Woodbury, N.Y.)*. – 1991. – Vol. 1, № 3. – P. 303–334.
442. Winfree, A. T. Vortex action potentials in normal ventricular muscle / A. T. Winfree // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1990. – Vol. 591. – P. 190–207.
443. Wolf, R. K. Minimally invasive surgery for atrial fibrillation-Wolf Mini Maze procedure / R. K. Wolf, S. Burgess // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2014. – Vol.

3, № 1. – P. 122–123.

444. Yilmaz, A. Completely thoracoscopic bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation / A. Yilmaz, B. P. V. Putte, W. J. V. Boven // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 136, № 2. – P. 521–522.

445. Ziff, O. J. Individualized approaches to thromboprophylaxis in atrial fibrillation / O. J. Ziff, A. J. Camm // *American Heart Journal*. – 2016. – Vol. 173. – P. 143–158.

446. Zolotovskaya, I. A. Endothelial dysfunction a significant marker of adverse clinical outcome in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke / I. A. Zolotovskaya, I. L. Davydkin // *Terapevticheskii arkhiv*. – 2019. – Vol. 91, № 1. – P. 53–59.