

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Таймасова Ирина Азатовна

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАТЕТЕРНОГО И  
ТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ПОДХОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ  
И ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ  
ПРЕДСЕРДИЙ

3.1.15 Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: академик РАН,

профессор А.Ш. Ревшвили

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1 Эпидемиология.....	10
1.2 Определение и классификация .....	12
1.3 Патофизиологические аспекты фибрилляции предсердий.....	13
1.3.1 Триггерная активность, как фактор, инициирующий фибрилляцию предсердий .....	13
1.3.2 Механизмы поддержания фибрилляции предсердий .....	17
1.3.3 Вклад задней стенки левого предсердия в поддержание фибрилляции предсердий .....	21
1.4 Лечение фибрилляции предсердий .....	22
1.4.1 Медикаментозное лечение .....	22
1.4.2 Немедикаментозное лечение фибрилляции предсердий .....	26
1.4.2.1 Торакоскопическое лечение фибрилляции предсердий .....	32
1.4.2.2 Катетерное лечение фибрилляции предсердий .....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	48
2.1 Критерии включения пациентов и дизайн исследования .....	48
2.2 Клиническая характеристика пациентов. ....	52
2.3 Методы исследования.....	56
2.4 Статистическая обработка результатов .....	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	69
3.1 Периоперационные результаты.....	69
3.1.1 Периоперационные результаты катетерного лечения .....	69
<i>Интраоперационные результаты</i> .....	69

<i>Госпитальные результаты</i> .....	76
3.1.2 Периоперационные результаты торакоскопического лечения .....	77
<i>Интраоперационные результаты</i> .....	77
<i>Госпитальные результаты</i> .....	79
3.2 Отдаленные результаты.....	81
3.2.1 Отдаленные результаты катетерной аблации .....	82
3.2.2 Отдаленные результаты торакоскопической аблации .....	86
3.3 Сравнительная оценка эффективности и безопасности катетерной и торакоскопической аблации.....	90
3.4 Предикторы эффективности катетерной и торакоскопической аблации.....	92
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	110
ВЫВОДЫ .....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	116
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ .....	118

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий является наиболее часто встречающейся аритмией в популяции и, в частности, Российской Федерации. Распространенность фибрилляции предсердий среди населения младше 40 лет составляет менее 1%, однако с увеличением возраста растет и распространенность, достигая отметки 17% в возрастной группе старше 75 лет. С учетом тенденции к интенсивному «старению» населения ожидаемая распространенность данной аритмии в ближайшие годы может увеличиться вдвое [178]. Помимо существенного снижения качества жизни на фоне симптомов аритмии, фибрилляция предсердий ассоциирована с повышенным риском ишемического инсульта и развитием сердечной недостаточности на фоне аритмогенной кардиомиопатии. Более того, фибрилляция предсердий развивается на фоне таких состояний, как клапанная патология сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром с синдромом ночного апноэ. Манифестация аритмии у данной категории пациентов усугубляет вышеперечисленные состояния, что также сказывается на качестве жизни, увеличивая риск осложнений.

Важнейшей проблемой для пациентов с фибрилляцией предсердий является повышенный риск развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболических осложнений. Данная аритмия увеличивает риск ишемического инсульта в 5 раз при неклапанной фибрилляции предсердий, а у пациентов с заболеваниями клапанного аппарата сердца сопутствующая фибрилляция предсердий увеличивает риск инсульта в 20 раз [118]. Инсульты, ассоциированные с фибрилляцией предсердий, сопровождаются более грубыми неврологическими нарушениями, высоким процентом инвалидизации и смертности.

Таким образом, фибрилляция предсердий ассоциирована со снижением качества жизни, увеличенным риском ишемического инсульта, трехкратным увеличением риска развития сердечной недостаточности и повышенной смертностью. Лечение фибрилляции предсердий и осложнений, связанных с ней,

как правило, требует длительного времени и многократных госпитализаций, что негативно отражается на системе здравоохранения в виде увеличения нагрузки и затрат.

Терапия фибрилляции предсердий также является одной из наиболее сложных задач современной аритмологии в связи с многообразием патогенетических звеньев. Медикаментозная терапия широко используется с целью контроля частоты сердечных сокращений, однако применение антиаритмических препаратов с целью контроля ритма не обеспечивает высокие результаты в отдаленном периоде. У 50% пациентов антиаритмическая терапия оказывается неэффективной уже после 1 года применения [123]. В связи с этим разработка немедикаментозных методов контроля ритма стала одним из основных направлений развития аритмологии. Разработанная J.Сох в 1987 году операция «Лабиринт» положила начало хирургическому лечению фибрилляции предсердий. В дальнейшем неоднократно модифицированная операция «Лабиринт» стала «золотым стандартом» хирургического лечения фибрилляции предсердий, обеспечивая 95% свободу от аритмии. Однако инвазивность вмешательства оставалась серьезным ограничивающим фактором в применении данного метода у пациентов с «изолированной» фибрилляцией предсердий. Это привело к разработке и совершенствованию новых хирургических подходов к лечению, направленных на минимальную инвазивность. Однако стремление к уменьшению инвазивности оперативного вмешательства, так или иначе, сопряжено со снижением результативности. Так, эпикардальная торакоскопическая абляция обладает высокой эффективностью у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, но результаты у пациентов с персистирующими формами значительно уступают открытому вмешательству.

Применение классической катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с персистирующими формами фибрилляции предсердий ограничено в связи с низкой эффективностью вмешательства. Так, стабильный синусовый ритм после однократной катетерной процедуры у пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий сохраняется лишь у 32-40%

[126]. Однако, в связи с появлением систем нефлюороскопического картирования, обеспечивающих визуализацию анатомии и электрофизиологии миокарда предсердий, разработкой аблационных электродов с расчетом аблационного индекса стало возможным выполнять безопасную и эффективную антральную изоляцию легочных вен, дополнительных линейных воздействий в левом предсердии. Бурное развитие катетерных технологий создает подспорье для разработки новых протоколов интервенционного лечения пациентов с персистирующими формами фибрилляции предсердий.

Несмотря на развитие минимально инвазивных методов хирургического лечения данной аритмии, их применение у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий не обеспечивает высокую отдаленную эффективность. Отбор пациентов и показания к применению определенного хирургического вмешательства до конца не сформулированы. Все это делает проблему лечения фибрилляции предсердий высоко актуальной.

**Цель исследования:** сравнить эффективность и безопасность торакоскопической и катетерной аблации с использованием аблационного индекса у пациентов с персистирующей, длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов торакоскопической и катетерной радиочастотной аблации с использованием аблационного индекса в сопоставимых группах пациентов.

2. Оценить эффективность и безопасность катетерной изоляции задней стенки левого предсердия на основании непрерывного мониторинга температуры в пищеводе.

3. Выявить клинические предикторы эффективности торакоскопической и катетерной аблации на основе многофакторного анализа.

4. Оценить эффективность двухэтапного гибридного лечения фибрилляции предсердий.

## **Материал исследования**

В диссертации проведен анализ результатов катетерного и торакоскопического лечения 78 пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий в 12-месячный срок наблюдения за период с января 2019 по декабрь 2021 года.

## **Методы лечения**

1. Катетерная радиочастотная антральная изоляция легочных вен с выполнением линейных воздействий по крыше и задней стенке левого предсердия с использованием системы навигационного картирования Carto 3 и аблационного электрода с датчиком давления и расчетом аблационного индекса с непрерывным мониторингом температуры в пищеводе.

2. Эпикардальная минимально инвазивная торакоскопическая абляция легочных вен и задней стенки левого предсердия по типу «box lesion» с ампутацией ушка левого предсердия.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Катетерная абляция с использованием аблационного индекса сопоставима по общей эффективности и безопасности с торакоскопической абляцией у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий, однако торакоскопическая абляция обеспечивает большую свободу от фибрилляции предсердий по сравнению с катетерной абляцией.

2. Выполнение катетерной изоляции задней стенки левого предсердия должно сопровождаться контролем температуры в пищеводе из-за высокого риска повреждения стенки пищевода.

3. Выявленные клинические предикторы эффективности катетерной и торакоскопической абляции позволяют определить тактику интервенционного вмешательства.

4. Двухэтапный гибридный метод обеспечивает большую свободу от послеоперационных предсердных тахикардий по сравнению с торакоскопическим методом в отдаленном периоде наблюдения.

### **Научная новизна**

В проведенном диссертационном исследовании впервые в России проведен сравнительный анализ торакоскопической аблации и катетерной аблации с использованием аблационного индекса у сопоставимых групп пациентов без предшествующих вмешательств по поводу фибрилляции предсердий. Сопоставимая с торакоскопической методикой эффективность катетерной аблации на основании аблационного индекса не описана в современных литературных источниках. В выполненном исследовании проведена оценка отдаленной эффективности двух методик в срок 12 месяцев, а также проанализировано количество и тяжесть послеоперационных осложнений.

Большое внимание в проведенной работе было уделено мониторингу температуры в пищеводе во время выполнения катетерных радиочастотных воздействий. Благодаря контролю температуры в пищеводе выявлено, что состоятельность линейных воздействий по задней стенке левого предсердия труднодостижима. Это позволит оптимизировать протокол катетерного вмешательства у данной группы пациентов.

Проанализированные данные аритмологического анамнеза, физикального и инструментального обследования позволили выявить предикторы эффективности торакоскопической и катетерной аблаций, что позволяет определять тактику интервенционного вмешательства. Проведенный сравнительный анализ двухэтапного гибридного лечения предсердных тахикардий и торакоскопического вмешательства выявил значимое преимущество гибридного метода, что позволит определить наиболее эффективный алгоритм оперативного лечения данной группы пациентов.

### **Апробация результатов**

Промежуточные и конечные результаты диссертационного исследования были доложены на XIV Международном Конгрессе «CardioStim» 27-29 февраля 2020 года, на IX Всероссийском Съезде Аритмологов 20-22 мая 2021 года. По теме диссертации было опубликовано 4 статьи в изданиях, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией РФ для публикации материалов диссертационного исследования, 3 тезиса в научных сборниках.

### **Внедрение результатов исследования**

Приведенные в диссертации научные положения применяются в клинической практике отделения электрофизиологических и рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий, отделения кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, а также отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения и кардиохирургического отделения № 40 ГКБ им. С.П. Боткина с 2020 года. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, включены в программу обучения ординаторов по специальности «сердечно-сосудистая хирургия», а также повышения квалификации врачей сердечно-сосудистых хирургов на рабочем месте в ФГБУ «НМИЦ» хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с сентября 2020 г. Диссертация была апробирована 22 июня 2022 года на заседании аттестационной комиссии по сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ.

### **Структура работы**

Диссертация написана на русском языке, изложена на 145 страницах печатного текста. Структуру диссертации составляют введение, 4 главы, заключение, выводы и практические рекомендации, список литературы. Работа содержит 35 рисунков и 14 таблиц. Диссертационное исследование проведено на базе отделения электрофизиологических и рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий (руководитель – д.м.н. Артюхина Е.А.) ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ (директор – академик РАН Ревишвили А.Ш.). В работе принимало участие отделение кардиохирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ (руководитель – д.м.н., профессор Попов В.А.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто регистрируемое нарушение ритма сердца, характеризующееся изменением гемодинамики вследствие предсердно-желудочковой диссинхронии, прогрессирующей дисфункцией желудочков и развитием сердечной недостаточности, а также повышенной смертностью, связанной с тромбоэмболическими осложнениями [13, 81].

Более 43 млн. человек страдают от ФП по всему миру [81, 136]. Так, расчетное число случаев ФП в России составляет около 2,5 млн. (1766,1 на 100 тысяч населения) [5]. В США и странах Европейского Союза данный показатель колеблется на уровне 2,2 млн. и 4,5 млн., соответственно [178]. Наиболее часто данному нарушению ритма подвержены лица пенсионного возраста. Распространенность ФП среди лиц младше 40 лет составляет менее 1%, тогда как в старшей возрастной группе (75 лет и более) данный показатель составляет 10-17% [120, 131, 141]. По данным Фрамингемского исследования, распространенность ФП с поправкой на возраст увеличилась в 4 раза в 1998-2007 гг. (96,2 случая на 1000 населения) по сравнению с периодом 1958-1967 гг. (20,4 случая на 1000 населения). [150]. С учетом существующей тенденции к «старению» населения, прогнозируемое количество больных с ФП к 2050 году в США может вырасти до 12 млн., в Европе - до 18 млн. и, примерно, до 4 млн. в России [21, 141].

Распространенность ФП по гендерному признаку значительно не отличается. Однако заболеваемость ФП среди лиц старше 75 лет все же выше в женской популяции, что может быть связано с более высокой продолжительностью жизни [178].

Появление и развитие современных стратегий лечения существенно не повлияли и на показатели смертности от ФП. В общей популяции уровень смертности в течение 1 года на 23-27% выше у пациентов с ФП, чем у пациентов без данного нарушения ритма сердца [21]. Так, в России количество случаев

смерти пациентов от данной патологии составляет около 25 тыс. в год (1% пациентов с диагностированной ФП), при этом летальность у женщин составляет 1,8%, у мужчин – 2,4% [6].

Основным осложнением и, как следствие, причиной повышенной смертности при ФП являются эмболические события, в частности острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Как известно, ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5 раз, более того, у пациентов с заболеваниями клапанного аппарата сердца и сопутствующей ФП риск инсульта выше в 20 раз. Инсульты, ассоциированные с ФП, сопровождаются более «грубыми» неврологическими нарушениями, высоким процентом инвалидизации и смертности [118]. Так, тридцатидневная летальность при развитии подобных нарушений у больных с ФП, не получавших антикоагулянтную терапию, достигает 24%, что в 2 раза выше, чем у пациентов, перенесших ОНМК, не ассоциированное с ФП [87]. Учитывая тот факт, что у 5% - 35% пациентов аритмия протекает бессимптомно, профилактика эмболических осложнений особенно актуальна [89].

Помимо клинико-эпидемиологической характеристики, для понимания глобальности проблемы, необходима оценка экономического влияния ФП на систему здравоохранения. Ежегодно 10-40% пациентов с ФП госпитализируются в стационары и нуждаются в высокотехнологической медицинской помощи, что увеличивает расходы систем здравоохранения в различных странах [93]. Так, в США прямые затраты на пациентов с ФП составляют от 6 до 20 млрд. долларов ежегодно, в России – около 103 млрд. рублей, и эти цифры продолжают расти [6, 178].

Таким образом, данная аритмия имеет большое социально-экономическое значение вследствие высокой и повсеместной распространенности, значительного уровня заболеваемости, в том числе среди лиц трудоспособного возраста, а также тяжести осложнений, которые могут привести к инвалидизации и смерти. Несмотря на успех применения антикоагулянтной терапии, которая достоверно снижает риск ишемического инсульта, тенденция к постоянному росту

заболеваемости и смертности сохраняется. Более того, актуальность данной проблематики определяется недостаточной эффективностью методов лечения ФП.

## 1.2 Определение и классификация

Фибрилляция предсердий – это нарушение ритма сердца, имеющее характерные признаки на ЭКГ в виде отсутствия во всех отведениях зубца Р, вместо которых регистрируются f-волны различной частоты. В зависимости от желудочкового ответа различают тахиформу (частота желудочковых сокращений (ЧЖС) более 80 уд/мин), брадиформу (ЧЖС менее 60 уд/мин) и нормоформу (ЧЖС от 60 до 80 уд/мин).

Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям выделяют пять типов ФП [13, 81]:

- Впервые диагностированная ФП – впервые задокументированная ФП, независимо от продолжительности аритмии или тяжести связанных с ней симптомов.
- Пароксизмальная ФП - самостоятельно купирующаяся, пароксизмы ФП могут продолжаться до 7 суток.
- Персистирующая ФП - ФП, которая длится более 7 дней, требующая медикаментозную или электрическую кардиоверсию для восстановления синусового ритма.
- Длительно персистирующая ФП - длительный эпизод ФП более 1 года, при условии выбора стратегии контроля ритма.
- Постоянная ФП - форма ФП, когда совместно пациентом (и врачом) принято согласованное решение не осуществлять попытки восстановления синусового ритма.

Помимо длительности аритмологического анамнеза следует учитывать и качество жизни пациента с ФП, так как оно значительно снижено по сравнению с пациентами без ФП. Среди наиболее часто встречающихся симптомов, связанных с аритмией, принято выделять апатию, учащенное сердцебиение, одышку, дискомфорт в области грудной клетки, нарушение сна и психосоциальный стресс

[172]. Для стандартизации текущего состояния пациента, а также оценки проводимого лечения Европейской Ассоциацией Сердечного ритма (EHRA) была разработана шкала оценки тяжести симптомов при ФП [95].

- EHRA I - отсутствие симптомов;
- EHRA II - проявления незначительные, нормальная ежедневная активность не нарушена;
- EHRA III - выраженные симптомы ФП, нормальная ежедневная активность нарушена;
- EHRA IV - инвалидизирующая симптоматика, нормальная ежедневная активность невозможна.

### **1.3 Патофизиологические аспекты фибрилляции предсердий**

Традиционно считается, что в патофизиологии ФП необходимо различать механизмы запуска аритмии и механизмы ее поддержания. Данное разделение важно, так как чаще всего в те или иные механизмы вовлечены различные структуры. Понимание данных механизмов позволяет определять «мишени» для медикаментозного и хирургического лечения.

#### **1.3.1 Триггерная активность, как фактор, инициирующий фибрилляцию предсердий**

Несмотря на наличие различных концепций возникновения ФП, основным электрофизиологическим механизмом запуска аритмии является фокусная или триггерная эктопическая активность. Она может быть причиной одиночных предсердных экстрасистол либо кратковременных предсердных тахикардий, но также может играть роль триггера в измененном и уязвимом миокарде, являющимся субстратом для поддержания аритмии. Более того, стабильная высокочастотная эктопическая активность может стать своеобразным драйвером, поддерживающим нерегулярные сокращения миокарда предсердий, наблюдаемых при ФП [25, 121].

Эктопическая активность из различных отделов предсердий имеет общие молекулярные механизмы. Как правило, данный вид активности обусловлен аномальной работой кальций-регулирующих систем и возникновением

отсроченной постдеполяризации, связанной с входящими токами ионов натрия (рисунок 1.1) [110, 112].

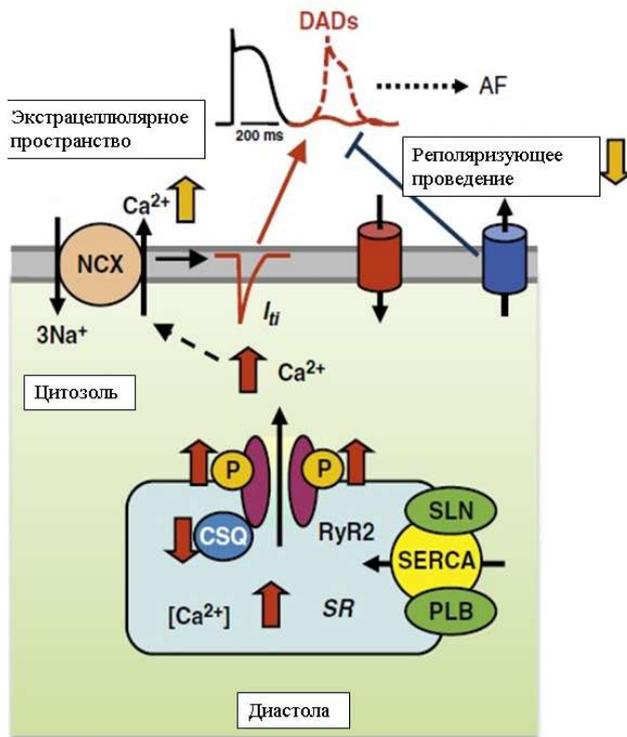


Рисунок 1.1. Молекулярный механизм возникновения отсроченной постдеполяризации. Аномальная работа рианодиновых рецепторов (RyR2) приводят к высвобождению ионов кальция из СПР (SR) в цитозоль. Избыток ионов кальция в цитозоле компенсируется работой  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насоса (NCX). При этом возникает ток ионов натрия в клетку, что приводит к деполяризации мембраны и возникновению отсроченной постдеполяризации (delayed afterdepolarization – DAD), появлению участка эктопической активности, влекущего за собой пароксизм ФП [189].

По данным исследований в 80-90% случаях триггерами ФП являются кардиальные вены, а именно места впадения их в предсердия - муфты.

В 1998 году М. Haissaguerre et al. опубликовали результаты исследования, в котором доказали роль легочных вен (ЛВ) в инициации и поддержании пароксизмов ФП. У 94% пациентов очаги эктопической активности выявлялись в ЛВ [74]. Последующая успешная радиочастотная абляция (РЧА) данных очагов привела к свободе от ФП у 62% пациентов при сроке наблюдения 6 месяцев. Данная работа стала отправной точкой в истории катетерных методов лечения

ФП. В последующем исследователями было уделено пристальное внимание изучению молекулярных и электрофизиологических особенностей ткани ЛВ, а также ее гистологическому строению. Как известно, в местах впадения ЛВ в левое предсердие (ЛП) существуют так называемые мышечные муфты, роль которых заключается в регулировании легочного кровотока в систолу предсердий. Это обусловлено особенностями эмбриогенеза легочных вен. N.A. Blom et al. выявили, что на 45-51 день гестации в сердце эмбриона человека происходит поэтапная миграция клеток проводящей системы сердца от области синусового узла к ЛВ [28]. При электронно-микроскопическом исследовании образцов мышечных муфт ЛВ пациентов с ФП А.Ш. Ревишвили и соавт. отметили наличие кардиомиоцитов, которые условно можно разделить на 2 типа: кардиомиоциты рабочего миокарда предсердного типа и кардиомиоциты предсердного типа, частично похожие на нодалные или переходные кардиомиоциты проводящей системы сердца. Таким образом, особенности эмбриогенеза могут обуславливать свойства автоматизма кардиомиоцитов в муфтах ЛВ. Более того, выявлено, что у больных ФП в мышечных муфтах ЛВ отмечены явления миокардита, фиброза и фибролипоматоза, что приводит к структурной гетерогенности данной области [4]. Эти изменения являются предпосылкой для возникновения механизма повторного входа волны возбуждения, о котором будет изложено ниже.

Помимо особенностей эмбриогенеза и гистологического строения, клетки мышечных муфт имеют также и электрофизиологические особенности. По сравнению с кардиомиоцитами предсердий клетки мышечных муфт ЛВ имеют более низкий порог потенциала действия, низкую скорость достижения максимума фазы 0 потенциала действия, а также более короткую его продолжительность [56]. В работе P.Jais et al. описаны отличия электрических свойств ЛВ у пациентов с ФП по сравнению с группой контроля, которые заключается в более коротком рефрактерном периоде, выраженным декрементным проведением и более частым запуском ФП с экстрастимула в ЛВ [88].

Помимо ЛВ, триггерная активность, инициирующая ФП, может исходить и из других кардиальных вен. W. Lin et al. отмечают, что эктопические фокусы до 20% случаев могут исходить из других отделов предсердий. Согласно этим данным, 37% «внелегочной» активности локализуется в верхней полой вене [106]. В проксимальном отделе верхней полой вены отмечается наличие кардиомиоцитов, связанных с правым предсердием, следовательно, импульсы, исходящие из предсердий, проводятся и в верхнюю полую вену [79, 158, 190]. Согласно данным Y. J. Chen et al. кардиомиоциты проксимального отдела верхней полой вены могут обладать пейсмекерной активностью и иметь гетерогенную структуру, которая способствует появлению эктопической активности [39].

Дополнительным источником эктопической активности может служить коронарный синус. Коронарный синус является достаточно сложной структурой, окруженной косоориентированными мышечными волокнами, соединяющими его с правым предсердием. Более того, вдоль всей длины коронарного синуса могут определяться мышечные соединения и с нижней частью ЛП через жировую прослойку его задней стенки [36]. Волокна кардиомиоцитов, переходящих в коронарный синус, также имеют свойства автоматизма [181]. Многие исследователи подчеркивают значимую роль коронарного синуса в поддержании персистирующей формы ФП. M. Haissaguerre et al. оценили вклад коронарного синуса в возобновлении ФП после изоляции ЛВ. Авторы отметили, что при аблации зоны коронарного синуса со стороны ЛП отмечалась организация электрограмм с коронарного синуса вплоть до прекращения ФП и восстановления синусового ритма. Авторы подчеркивают значимость как эндо-, так и эпикардиальной аблации зон коронарного синуса у пациентов с персистирующими формами ФП [73].

Также стоит отметить аритмогенные свойства вены Маршалла, которая является притоком коронарного синуса, и чаще всего редуцируется в одноименную связку. В 1972 году J. Sherlag et al. описывали электрическую активность вены Маршалла у собак в экспериментальных работах [149].

Нельзя не обозначить роль ушка ЛП в развитии ФП. Оно развивается из клеток ЛП, как и муфты ЛВ, следовательно, ушко вполне может играть роль триггера в патогенезе ФП. J. Sherlag et al. в ходе эксперимента на собаках выяснили, что ушко ЛП являлось источником фокусной высокочастотной эктопии, которая вызывала ФП. При пережатии ушка зажимом ФП купировалась [148]. В исследовании L. Di Biase et al., выполненном на 987 пациентах с различными формами ФП, выявлено, что у 266 больных с рецидивами ФП после изоляции ЛВ источником эктопии являлось ушко ЛП. Подобные результаты лишь подтверждают его роль в патогенезе ФП [51].

Очаги эктопической активности являются основными иницирующими механизмами пароксизмальной формы ФП. С увеличением продолжительности приступов, ФП становится более резистентной к терапии, и длительно персистирующие формы ФП часто переходят в постоянную форму вследствие неудачных попыток восстановления синусового ритма. Следовательно, в поддержании персистирующих форм играют роль несколько иные механизмы, в большей степени циркуляция волн риентри и ремоделирование миокарда предсердий.

### **1.3.2 Механизмы поддержания фибрилляции предсердий**

#### *Механизм повторного входа волны возбуждения*

Риентри – это хорошо известный классический механизм развития аритмии, основанный на циклическом распространении возбуждения. Для реализации данного механизма необходимо, чтобы скорость распространения волны возбуждения была достаточно медленной для возможности «захвата» вышедших из рефрактерного периода тканей. Время проведения по кругу риентри зависит от двух основных факторов: скорость проведения и длина самого круга. Таким образом, если в миокарде предсердий присутствуют участки замедленного проведения, то время проведения удлиняется, и вероятность циркуляции волны риентри увеличивается. Как правило, участки замедленного проведения появляются в структурно измененных зонах миокарда предсердий, чаще всего, в

фиброзных зонах. Помимо структурных изменений на скорость проведения могут повлиять изменения токов ионов натрия, а также дисфункция белков-коннексинов.

Чаще всего ФП сопровождается увеличенными размерами ЛП, что также вносит вклад в стабилизацию аритмогенных механизмов. При увеличении размера увеличивается и длина круга повторного входа волны возбуждения, что также увеличивает время проведения и, более того, предрасполагает к возникновению множественных кругов. На поддержание круга риентри влияет и укорочение рефрактерного периода, возникающее вследствие частого нерегулярного сокращения миокарда предсердий, что вносит еще больший вклад в стабилизацию данного механизма (рисунок 1.2) [63, 80, 121, 169].

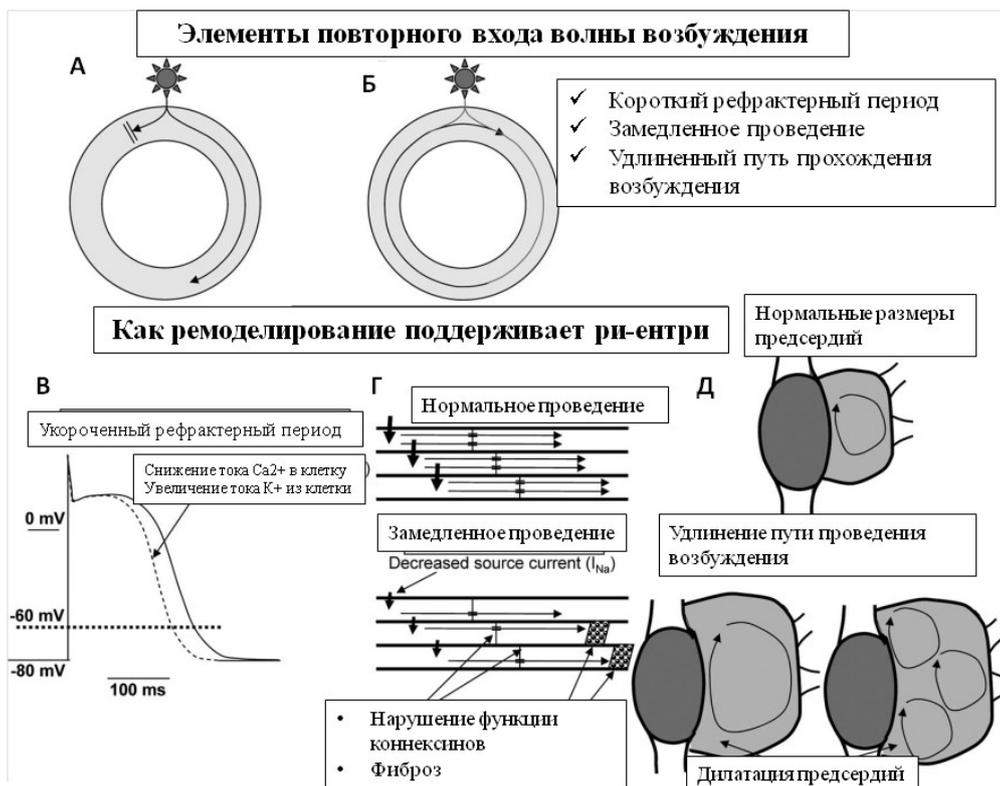


Рисунок 1.2. Механизм повторного входа волны возбуждения – риентри (А, Б). Элементы патогенеза ФП, предрасполагающие к возникновению и поддержанию риентри: укорочение рефрактерного периода (В), замедленное проведение (Г), увеличение размеров левого предсердия (Д) [121].

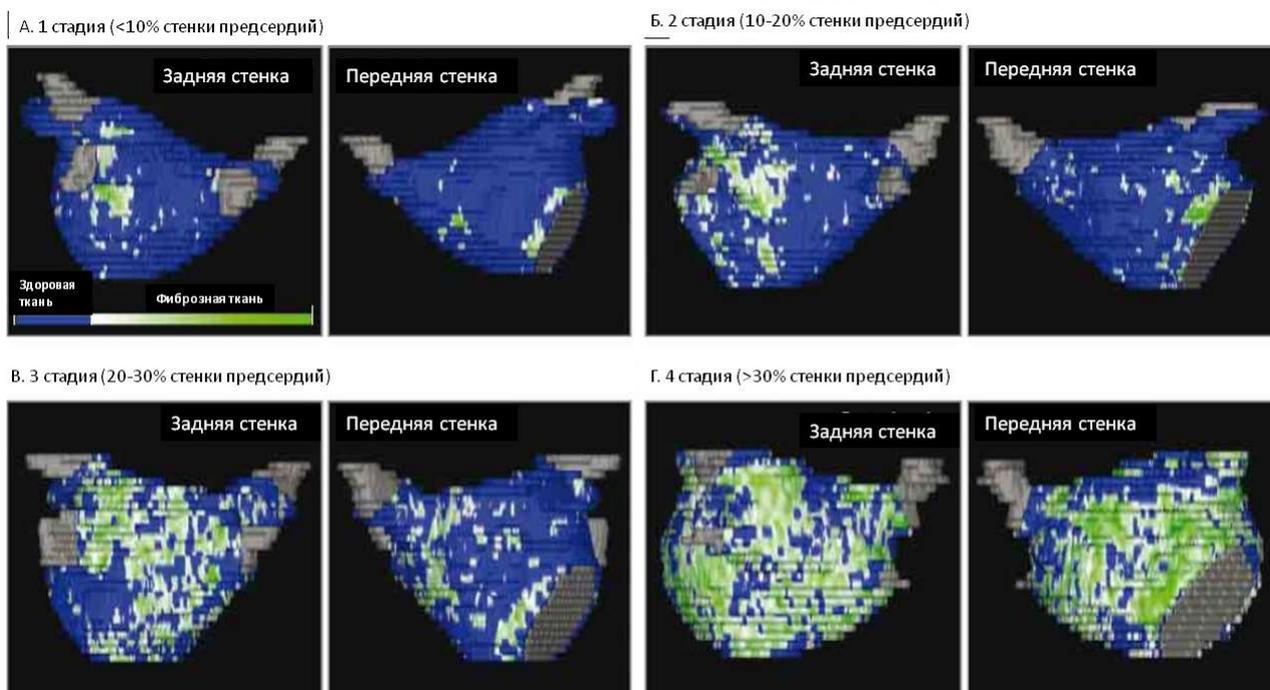
Ранее предполагалось, что риентри может возникать только вокруг какого-либо анатомического препятствия, но в 1977 году М.А. Allesie et al. доказали существование так называемых функциональных риентри без связи с анатомическими структурами. При этом сам цикл неустойчив и может меняться в зависимости от электрофизиологических свойств ткани. Таким образом, можно объяснить наличие коротких циклов (менее 200 мс) при ФП, а также их переменчивость [20].

### Ремоделирование миокарда предсердий

Одним из ключевых звеньев в патогенезе ФП является ремоделирование миокарда предсердий. В подавляющем большинстве случаев ремоделирование является результатом фиброза миокарда ЛП и увеличения его размеров. Фиброз миокарда может быть реактивным, при котором очаги фиброза локализуются в интерстициальном пространстве, и репаративным, когда возникают участки погибших кардиомиоцитов [156]. Как известно, причинами фиброза миокарда предсердий могут быть длительный анамнез артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), которые приводят к перегрузке левых отделов сердца, перерастяжению его камер и, как следствие, нарушению сократительной способности кардиомиоцитов. Сахарный диабет (СД) и ожирение также являются причинами возникновения очагов фиброза и зон гетерогенного миокарда вследствие эндо- и паракринных влияний на активность фибробластов.

Наиболее сложным и многофакторным механизмом фиброза является влияние самой ФП на ремоделирование предсердий. При возникновении ФП активируется экспрессия генов, отвечающая за пролиферацию фибробластов в экстрацеллюлярном матриксе. В работе Ревишвили А.Ш. и соавт. оценивалась гистологическая структура фрагментов ушка ЛП пациентов с различными формами ФП. Выяснилось, что у пациентов всех групп с ФП обнаружены признаки структурного ремоделирования миокарда предсердий: фиброз, липоматоз, изолированный амилоидоз предсердий, гипертрофия кардиомиоцитов с явлениями частичной утраты миофибрилл [15].

Более того, тахикардия, часто сопровождающая ФП, приводит к тому, что в миокарде нарушаются обменные процессы, связанные с ионами кальция, что приводит к нарушению сократительной способности кардиомиоцитов и увеличению размеров ЛП. Т. Kazui et al. в своей экспериментальной работе на свиньях выявили, что пароксизм ФП длительностью 6 недель приводит к увеличению максимального объема ЛП, а также к уменьшению его контрактильной функции [91]. Нельзя не упомянуть участие иммунной системы. Так, в работе Т. Yamashita et al., где авторы проводили оценку фрагментов ушка ЛП пациентов с ФП, взятых во время открытых операций на сердце в сочетании с процедурой «Лабиринт», выявлена зависимость увеличения размеров ЛП со степенью инфильтрации его стенки макрофагами и CD3T-лимфоцитами, что приводит к хроническому воспалению и, в конечном итоге, фиброзу [185]. Гипотеза развития миокардиального фиброза получила развитие в работах N. Marrouche et al., которые стали основополагающими в данной области. По результатам данных исследований было выделено 4 стадии фиброза ЛП: 1 стадия обозначала вовлечение в фибротический процесс менее 10% объема ЛП, 2 стадия – от 10% до 20%, 3 стадия – от 20% до 30%, 4 стадия – более 30 % (рисунок 1.3) [115].



*Рисунок 1.3. Стадии фиброза левого предсердия по Marrouche N.A – 1 стадия, Б – 2 стадия, В – 3 стадия, Г – 4 стадия. Синим цветом обозначены участки здоровых тканей, серым и зеленым – зоны фиброза. Серым обозначены легочные вены и митральный клапан [115].*

### **1.3.3 Вклад задней стенки левого предсердия в поддержание фибрилляции предсердий**

Эмбриогенез задней стенки ЛП во многом схож с эмбриогенезом ЛВ. Приблизительно на 6-8 неделе гестации общая ЛВ, выстланная медиастинальным миокардом, отличным от первичного миокарда, выстилающего системные венозные структуры, раздваивается и внедряется в стенку ЛП [17, 155]. Таким образом, задняя стенка ЛП так же, как и ЛВ, образуется путем слияния двух тканевых структур. Более того, кардиомиоциты задней стенки ЛП имеют особые электрофизиологические свойства. Увеличенная концентрация кальция в саркоплазматическом ретикулуме, низкий порог потенциала действия, укороченное время потенциала действия, более короткий рефрактерный период могут приводить к электрофизиологической гетерогенности и, как следствие, к возникновению и поддержанию аритмии [162]. Направление миокардиальных волокон задней стенки ЛП, особенно в области муфт ЛВ, имеет гетерогенную ориентацию относительно друг друга, что является предпосылкой к изменению скорости проведения, возникновению замедления проведения между эпикардиальными и эндокардиальными слоями. Данные факторы могут приводить к локальному микро-риентри [114]. Помимо структурных и электрофизиологических особенностей, в задней стенке ЛП сосредоточено большое количество нейронов автономной нервной системы сердца в виде ганглионарных сплетений, которые также являются фактором инициации и поддержания ФП [159].

Как было описано выше, при персистенции ФП изменения в структуре миокарда ЛП прогрессируют. На фоне механической перегрузки и локального воспаления кардиомиоциты трансформируются в миофибробласты, которые

накапливают и продуцируют коллаген и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, что усугубляет фиброзирование стенки ЛП. Фиброзная ткань приводит к однонаправленному блоку проведения, что является предпосылкой к возникновению макро-риентри [144]. Согласно данным Cochet H. et al., при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением, очаги фиброза в большей степени локализовались по задней стенке ЛП [40]. Помимо фиброзных изменений, гетерогенность структуры задней стенки ЛП может зависеть от эпикардальных жировых прослоек. Как известно, жировая ткань способна продуцировать провоспалительные цитокины, что усугубляет ремоделирование миокарда. Более того, инфильтрация эпикардального жира в заднюю стенку ЛП может приводить к дезорганизации структур и замедлению проведения. Данный фактор может объяснять прогрессирование ФП у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ) [113].

Таким образом, увеличение частоты и длительности приступов ФП приводит к вовлечению новых патогенетических звеньев, а также к стабилизации и прогрессированию уже имеющихся механизмов, что емко отражено в высказывании «ФП порождает ФП». В совокупности, это приводит к усугублению течения заболевания и прогрессированию ФП.

Разнообразные факторы патогенеза делают ФП необычайно сложной в плане терапевтического подхода и прогнозирования результатов лечения.

#### **1.4 Лечение фибрилляции предсердий**

Наиболее важными направлениями лечения пациентов с ФП являются оценка гемодинамики и степени ее нарушения, наличия факторов, способствующих развитию и поддержанию ФП, оценка риска тромбоэмболических осложнений, а также оценка свойств и частоты ритма. Исходя из такого интегрированного подхода, становится возможным разработать рациональную и структурированную тактику ведения пациентов с ФП.

##### **1.4.1 Медикаментозное лечение**

##### **Антикоагуляция**

Как известно, ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз, но вероятность возникновения данного события зависит также от наличия специфических факторов риска, таких как ХСН, АГ, СД, наличия заболеваний сосудистой системы [133]. Более того, персистирующие формы ФП ассоциированы с большим риском тромбоэмболии по сравнению с пароксизмальной формой [62]. Необходимость применения антикоагулянтов у данной группы пациентов была продемонстрирована в ряде клинических исследований и метаанализов [29, 60, 107, 174]. На основе этих данных были разработаны и внедрены рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Для подбора антикоагулянтной терапии пациентам с ФП необходимо проводить стратификацию рисков развития инсульта, а также геморрагических осложнений на фоне подобранной терапии. Для данных целей в клиническую практику введены шкалы CHADS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED (таблицы 1.1 и 1.2) [108, 132].

*Таблица 1.1. Шкала для расчета показаний к антикоагулянтной терапии CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.*

<b>Фактор риска</b>	<b>Балл</b>
Сердечная недостаточность или систолическая дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака или другие эмболические осложнения	2
Сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, аорты)	1
Возраст старше 75 лет	2
Возраст от 65 до 74 лет	1
Женский пол	1

Таблица 1.2. Шкала оценки риска геморрагических осложнений терапии антикоагулянтами HAS-BLED.

Фактор риска	Балл
Артериальная гипертензия (систолическое АД >160 мм.рт.ст.)	1
Нарушение функции почек (хронический диализ, трансплантация почки, креатинин сыворотки более 200 мкмоль/л)	1
Нарушение функции печени (хронические болезни печени, значительные сдвиги в печеночных пробах (повышение билирубина >2 раз+ повышение АЛТ/АСТ/ЩФ >3 раз)	1
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе (интракраниальное, либо требующее госпитализации, либо со снижением Hb >2г/л, либо требующее гемотрансфузию), анемия или предрасположенность к кровотечениям)	1
Нестабильное МНО (выход за пределы терапевтического интервала более 40% времени)	1
Возраст >65 лет	1
Прием лекарств, усиливающих кровоточивость (дезагреганты, НПВС)	1
Алкоголь (более 8 доз алкоголя в неделю)	1

*АД – артериальное давление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, МНО – международное нормализованное отношение, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.*

В качестве антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП в клиническую практику внедрены антагонисты витамина К, в частности варфарин. Так, терапия антагонистами витамина К (АВК) снижает риск инсульта на 64% и смертность на 26% у пациентов с ФП [78].

Но узкое терапевтическое окно, а также необходимость постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО) являются недостатками применения данной группы препаратов. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) нивелируют недостатки терапии варфарином. Терапия НОАК снижает риск системной тромбоэмболии на 19% и сопоставима по снижению количества ишемического инсульта с терапией АВК [145]. Более того, согласно результатам крупных исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF TIMI 48, стандартные дозы различных НОАК являются более эффективными и безопасными по сравнению с варфарином [37, 53, 128, 146]. Таким образом, если пациенту с ФП необходима антикоагулянтная терапия (CHADsVASc  $\geq 2$  у мужчин,  $\geq 3$  у женщин), то НОАК рекомендованы в качестве первой линии профилактики системной тромбоэмболии.

Для пациентов, имеющих те или иные противопоказания к антикоагулянтной терапии, существуют альтернативные методы профилактики инсультов, такие как имплантация окклюдера в ушко ЛП. Согласно данным исследований PROTECT AF и PREVAIL, имплантация окклюдера WATCHMAN сопоставима по результатам с терапией варфарином в качестве профилактики инсульта [83, 84].

Таким образом, существует множество подходов для профилактики инсульта, необходимо лишь верно оценить риски и подобрать наиболее подходящую терапию для каждого пациента.

### **Антиаритмическая терапия**

Как известно, многообразные проявления симптомов ФП существенно влияют на качество жизни пациента, а также их тяжесть является предиктором серьезных неблагоприятных событий. Таким образом, контроль и уменьшение тяжести данных симптомов является одной из главных целей подбора или коррекции терапии [13, 81]. Для бессимптомных пациентов, так и для тех пациентов, в анамнезе которых были неоднократные безуспешные попытки восстановления и поддержания синусового ритма, как правило, избирают тактику контроля частоты сердечного ритма. Для пациентов с непродолжительным анамнезом ФП, не имеющих другой кардиальной патологии, с нормальными

размерами камер сердца избирают тактику контроля ритма, так как она подразумевает восстановление синусового ритма и его поддержание, следовательно, включает в себя комбинацию лечебных подходов, таких как кардиоверсию, антиаритмическую терапию (ААТ) и антикоагуляцию, терапию по контролю ритма, а также терапию, направленную на коррекцию сопутствующих заболеваний.

Согласно данным крупных рандомизированных исследований, таких как STAF, AFFIRM, RECORDAF-US, CAFÉ-II, выявлено, что тактика контроля ритма может быть рекомендована для улучшения симптомов и качества жизни пациента с ФП по сравнению с тактикой контроля частоты ритма [34, 152, 123, 188, 154]. Помимо медикаментозного лечения в качестве контроля ритма широко используются кардиохирургические подходы, а также различные интервенционные вмешательства, которые наряду с ААТ рекомендованы для поддержания синусового ритма.

#### **1.4.2 Немедикаментозное лечение фибрилляции предсердий**

У пациентов, резистентных к ААТ, используются хирургические и интервенционные подходы с целью восстановления и поддержания синусового ритма. Первые попытки хирургического лечения наджелудочковых тахикардий были предприняты W.C. Sealy et al. в 1980 году [151]. В исследование были включены 44 пациента с различными суправентрикулярными тахикардиями, резистентными к медикаментозной терапии, которым выполнялось разрушение атрио-вентрикулярного (АВ) узла (разрезом, электрокоагуляцией и охлаждением) с последующей имплантацией электрокардиостимулятора (ЭКС). Операции выполнялись на открытом сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК). Задачами данного вмешательства были контроль нормального желудочкового ритма и поддержание адекватных функциональных показателей левого желудочка, но риски интраоперационного повреждения фиброзного каркаса сердца, аорты, а также зависимость от ЭКС ограничивали широкое применение данной методики. В том же году J. Williams и J.L. Cox была проведена экспериментальная работа по разработке хирургического метода

изоляции ЛП и криоаблации коронарного синуса в качестве лечения суправентрикулярных тахикардий [179]. В последующем идею изоляции камер сердца развили G.M. Guiradon et al., разработав методику операции «Коридор» в 1985 году [49]. Суть метода заключалась в изоляции обоих предсердий, сформировав в правом предсердии своеобразный «коридор» для прохождения импульса строго от синусного узла к АВ узлу. Благодаря данной технике сохранялись нормальная последовательность проведения возбуждения и влияние синусного узла на частоту ритма. Однако аритмия продолжала персистировать в изолированных участках предсердий, что не исключало риск тромбоэмболических осложнений. Более того, асинхронное сокращение камер приводило к несогласованной работе клапанного аппарата, что влекло за собой нарушения гемодинамического характера.

В 1987 году J.L. Cox et al. была разработана операции «Лабиринт» [43]. Исходя из того, что ФП возникала и поддерживалась благодаря множественным электрическим циркулирующим кругам возбуждения, сутью операции являлось прерывание данных кругов, а также ограничение субстрата, поддерживающего аритмию [42]. Таким образом, была разработана техника «режь-и-сшивай» («cut and sew»), с помощью которой создавался своеобразный «электрический лабиринт» для проведения возбуждения в предсердиях, что позволяло изолировать участки предсердий и создать условия для последовательной активации каждого участка импульсом из синусного узла. Помимо устранения аритмии, обеспечения нормальной активации камер сердца, одной из задач методики являлась профилактика тромбообразования в предсердиях, что достигалось перевязкой или ампутацией ушек предсердий.

Операция обеспечивала достаточно высокий процент свободы от ФП (более 95%), но наряду с эффективностью, выявлялись осложнения, связанные с процедурой, такие как нарушение хронотропной функции синусного узла, а также снижение сократительной функции предсердий, что негативно влияло на гемодинамику [44]. Это привело к разработке операции «Лабиринт III», которая в

дальнейшем стала основным хирургическим методом лечения ФП (рисунок 1.4) [41].

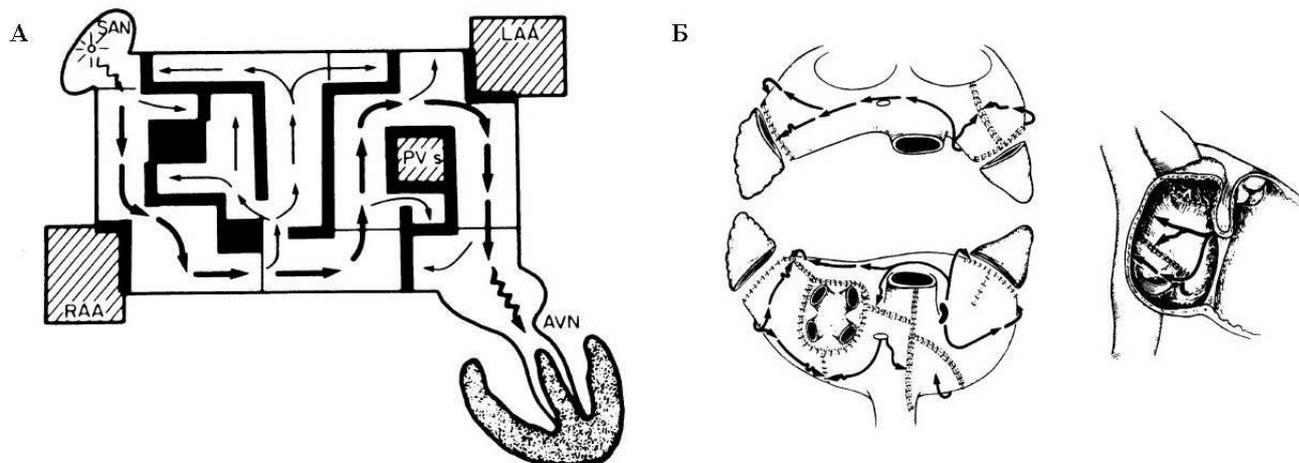


Рисунок 1.4. А: схематичное изображение техники операции «Лабиринт» и последующей активации предсердий. Черными жирными линиями обозначены разрезы, ушки предсердий ампутированы, вокруг легочных вен изображена круговая изоляция. Согласно данной схеме, при правильном выполнении разрезов прерываются основные круги риентри, что делает возможным распространение возбуждения в предсердиях строго от синусового узла к АВ узлу, при этом остальные участки миокарда предсердий (кроме ушек предсердий и ЛВ) возбуждаются благодаря отходящим от основного пути «дорожкам», что обеспечивает правильную внутрисердечную гемодинамику. Б: локализация разрезов при выполнении операции «Лабиринт III». Слева сверху – вид предсердий спереди, слева снизу – вид предсердий сзади, справа – саггитальный разрез правого предсердия на уровне межпредсердной перегородки [44].

Продолжительная свобода от ФП достигалась даже у пациентов с длительно персистирующей формой ФП [12, 48, 139, 161]. Однако сложность хирургической методики, длительное пережатие аорты и ИК, осложнения, ассоциированные с процедурой, ограничивали широкое ее применение среди кардиохирургов. Все вышеперечисленное являлось предпосылкой к разработке модифицированной методики операции, которая позволяла бы сократить время процедуры за счет использования альтернативных источников энергии. Наиболее доступным и

практичным в использовании являлась радиочастотная (РЧ) энергия. Классические разрезы были заменены на линейные воздействия РЧ тока, подаваемого с монополярного электрода. Но недостаточность экспериментальных исследований и отсутствие убедительной доказательной базы приводили к тому, что воздействия, наносимые монополярным электродом, зачастую не являлись трансмуральными, так как эффект от воздействий находился лишь под визуальным контролем оператора [46]. В экспериментальной работе S.P. Thomas et al. авторы описывают результаты РЧ воздействия монополярным электродом на различные участки миокарда предсердий собак. Выявлено, что трансмуральность была достигнута лишь у 3 из 24 животных. Определено, что при толщине стенки предсердия больше 4 мм основная энергия РЧ тока поглощается лишь эпикардом. Использование подобного рода электродов у пациентов с измененной утолщенной стенкой предсердия, более того, с наличием эпикардального жира, неизбежно приводило бы к отсутствию эффекта от вмешательства независимо от длительности воздействия [82, 166]. Более того, подобные вмешательства вследствие использования высоких температур (вплоть до 80 градусов) приводили к повреждению близлежащих органов и тканей, в частности пищевода [67].

В 2002 году S.M. Prasad et al. опубликовали результаты экспериментальной работы, где исследователи использовали энергию РЧ тока, подаваемого биполярным электродом [138]. Воздействия выполнялись в верхней и нижней полых венах, ушке правого предсердия и ЛВ. Средняя температура воздействия составила  $48,4 \pm 6,4$  C<sup>0</sup>, средняя длительность –  $9,3 \pm 4,0$  секунды. Особенностью данного эксперимента являлось то, что при выполнении воздействия происходил анализ импеданса ткани между зажимами биполярного электрода, что графически отражалось на панели генератора РЧ тока. Данное новшество позволяло оценивать достижение трансмуральности в реальном времени. Интраоперационно оценивались сигналы с изолированных областей, а также блок входа и выхода возбуждения. По истечении 30 дней после вмешательства выполнялось гистологическое исследование миокарда в области воздействий. В результате

оказалось, что так называемая «острая» и «хроническая» трансмуральность была достигнута в 100% воздействий у каждого лабораторного животного. Таким образом, воздействия при помощи биполярного электрода позволили быстро и эффективно добиваться трансмуральности.

Основываясь на разработанной методике РЧ воздействий, в 2004 году S.L. Gaynor et al. опубликовали результаты модифицированной операции под названием «Лабиринт IV» с использованием биполярного электрода в качестве источника энергии [64]. Более половины разрезов были заменены на биполярные РЧ воздействия, ампутации подвергалось ушко только ЛП, РЧ воздействия в левом и правом предсердиях выполнялись на параллельном ИК, кардиоплегия требовалась лишь при выполнении разрезов и последующих сочетанных процедур (рисунок 1.5).

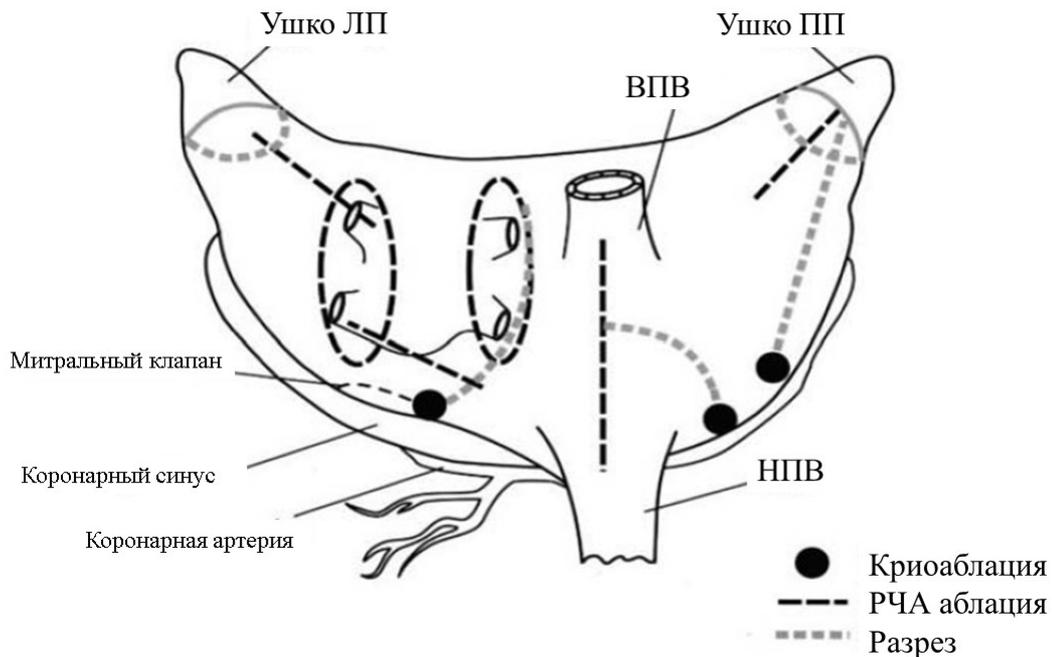


Рисунок 1.5. Схема модифицированной операции «Лабиринт IV» [64].

Вышеперечисленные новшества позволяли существенно снизить длительность процедуры. Средняя длительность составила  $54 \pm 27$  мин, а в сочетании с коррекцией сопутствующей патологии -  $99 \pm 30$  мин, что на треть меньше, чем при выполнении классической операции «Лабиринт III». Авторы подчеркивают, что помимо сокращения длительности процедуры, данная

методика позволяет не только добиться стабильного синусового ритма, но и сохранения сократительной функции левого предсердия, что было подтверждено данными МРТ, выполненной в послеоперационном периоде.

В 2005 году Gaynor S.J. et al. были опубликованы результаты использования 4-х модификаций операции «Лабиринт» у 276 пациентов и их эффективность [65]. Средний срок наблюдения составил  $5,8 \pm 3,6$  лет. Согласно опубликованным данным, свобода от ФП была достигнута в 92,8% случаев, что подтверждает высокую эффективность методики. Модификация «Лабиринт IV» оказалась сопоставима по эффективности с «Лабиринт III».

Несмотря на общую концепцию методики «Лабиринт», при которой считалось более физиологичным не изолировать заднюю стенку ЛП с целью сохранения его функций, были опубликованы многочисленные исследования, где оценивалась эффективность операции «Лабиринт» с использованием так называемых воздействий «box lesion», при которых задняя стенка ЛП оказывалась полностью изолированной. Так, в работе R.K. Voeller et al. 81 пациенту выполнили операцию «Лабиринт IV» с дополнительным линейным РЧ воздействием по крыше и задней стенке ЛП, а 56 пациентам классический вариант операции «Лабиринт IV». Количество пациентов с персистирующей ФП было одинаково в обеих группах (37%). При среднем сроке наблюдения  $11,8 \pm 9,6$  месяцев в группе «box lesion» 96% пациентов сохраняли стабильный синусовый ритм в течение 3-х месяцев, 65% из которых была отменена ААТ, в группе сравнения – лишь 85% сохраняли синусовый ритм, 42% без ААТ. [171]. В исследовании K. Minakata et al. изоляция задней стенки ЛП методом «box lesion» являлась независимым предиктором поддержания синусового ритма в течение 6 месяцев после процедуры [116]. Неэффективная изоляция задней стенки ЛП ассоциировалась с возвратом ФП в исследовании R.J. Damiano et al. [47].

В 2016 году были опубликованы ближайшие и отдаленные результаты модифицированной методики «Лабиринт V», разработанной А.Ш. Ревшвили и соавт. Особенностью методики является выполнение левопредсердного этапа на параллельном ИК, который включает в себя изоляцию ЛВ и задней стенки ЛП

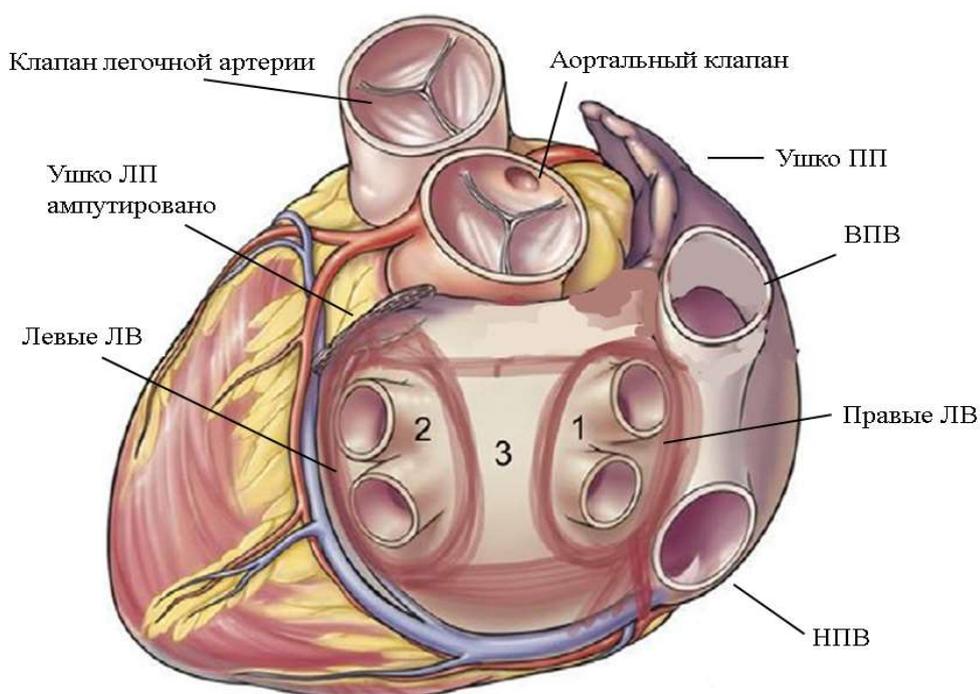
(«box lesion»), линию к митрально-аортальному контакту, фиброзному кольцу аортального клапана, к ушку ЛП с последующим его лигированием и дальнейшим выполнением правопредсердного этапа. При сроке наблюдения 36 месяцев 91% пациентов сохранял стабильный синусовый ритм [3, 10].

Таким образом, модифицирование оперативного лечения ФП привело к разработке и внедрению техники РЧ изоляции ЛВ и задней стенки ЛП, как неотъемлемой части хирургического вмешательства у пациентов с ФП.

#### **1.4.2.1 Торакоскопическое лечение фибрилляции предсердий**

Несмотря на высокую эффективность открытых хирургических методик, необходимость в ИК и кардиоплегии являлось ограничивающими факторами в применении данной техники у пациентов с «изолированными» формами ФП. Основываясь на проводимых исследованиях по использованию биполярного зажима для подачи РЧ энергии с целью выполнения трансмуральных линейных повреждений в предсердиях, в 2005 году группой исследователей во главе с R.K. Wolf была представлена техника минимально инвазивной видео-ассистированной билатеральной эпикардальной изоляции ЛВ и ампутации ушка ЛП [184]. Методика заключалась в выполнении эпикардальной антральной изоляции правых и левых ЛВ и последующей ампутации ушка ЛП на работающем сердце через торакоскопические доступы. По данной методике было прооперировано 27 пациентов, 18 из которых имели пароксизмальную форму ФП. Средняя длительность процедуры составила  $178,4 \pm 55,9$  мин. Средний срок наблюдения составил  $173,6 \pm 88,2$  дня. Серьезных ранних и отдаленных неблагоприятных событий зарегистрировано не было. При данном сроке наблюдения свобода от ФП была обеспечена в 91,3% случаев, свобода от ААТ – 65,2% случаев. Данное исследование имеет ряд особенностей: более половины пациентов имели пароксизмальную форму ФП, а также срок наблюдения был недостаточно продолжительный для оценки отдаленных результатов исследования. Тем не менее, данная методика была признана перспективной, что привело к появлению многочисленных исследований, целью которых была оценка эффективности и безопасности процедуры [8, 16, 97, 140, 157, 163]. Помимо изоляции ЛВ многими

исследователями также подчеркивалась значимость изоляции задней стенки ЛП, особенно при его дилатации, которая часто наблюдается у пациентов с персистирующими формами ФП [45, 68, 160, 180]. Разработка метода изоляции задней стенки «box lesion» при выполнении операции «Лабиринт» повлияла на модифицирование торакоскопической методики, что привело к развитию расширенных техник минимально инвазивной торакоскопической аблации, а именно внедрения в нее методики «box lesion», эффективность которой была оценена в ряде исследований (рисунок 1.6).



*Рисунок 1.6. Техника торакоскопической аблации по типу «box lesion». 1- антральная изоляция правых легочных вен, 2- антральная изоляция левых легочных вен, 3- изоляция задней стенки левого предсердия. Ушко левого предсердия ампутировано. ВПВ – верхняя полая вена, ЛВ – легочные вены, ЛП – левое предсердие, НПВ – нижняя полая вена, ПП – правое предсердие [157].*

В работе А. Klváček et al. эффективность торакоскопической аблации с использованием данной техники составила 81% у пациентов с пароксизмальной формой ФП, 67% - с персистирующей формой, но всего лишь 50% - с длительно персистирующей формой ФП при 12-месячном наблюдении. У данных пациентов синусовый ритм сохранялся без использования ААТ [96]. J.R. Doty et al.

представили результаты миниторакотомной эпикардиальной аблации по методу «box lesion» у 32 пациентов с ФП. В течение 12 месяцев после операции свобода от ФП была обеспечена 90% пациентов с пароксизмальной формой, 67% - с персистирующими формами ФП [52]. Результаты 6-месячного наблюдения за пациентами после торакоскопической аблации ФП представлены в работе Ch. van Laar et al. 31 пациент был прооперирован торакоскопически с использованием техники «box lesion» с дальнейшей ампутацией ушка ЛП. Несмотря на непродолжительный период наблюдения, у 100% пациентов с персистирующей ФП сохранялся синусовый ритм, а в группе пациентов с длительно персистирующей ФП – у 73% [168].

Для профилактики перимитральных трепетаний предсердий (ТП) J.R. Edgerton et al. в 2009 году была предложена разработанная ими методика эпикардиальной аблации, впоследствии названная "Dallas Lesion Set» [54]. Техника операции включала в себя эпикардиальную антральную изоляцию ЛВ, линейную аблацию между верхними ЛВ, а также линию от крыши ЛП к левому фиброзному треугольнику сердца. При 6-месячном наблюдении 86,7% пациентам с пароксизмальной формой была обеспечена свобода от аритмии, 56% - с персистирующей формой и только 50% - с длительно персистирующей формой ФП. Более того, возникали риски прерывания пучка Бахмана, что впоследствии могло приводить к нарушению внутри- и межпредсердной проводимости, а также нарушению сократительной функции ЛП. [55]. Также были разработаны техники торакоскопической аблации в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений и связки Маршалла.

По мере накопления клинического опыта оценка результатов торакоскопической методики публиковалась в ряде систематических исследований и метаанализов [99, 101]. Согласно представленным данным, результаты процедуры оказывались весьма разнородными. Эффективность данной методики у пациентов с персистирующей формой колебалась от 68% до 80%, а с длительно персистирующей – от 25% до 72% при 12-месячном сроке наблюдения.

В 2019 году Ch. van Laar et al. был опубликован систематический анализ результатов торакоскопической аблации у 475 пациентов, выполненной в трех центрах. У 36% пациентов была диагностирована персистирующая форма, у 12,4% - длительно персистирующая ФП. При среднем сроке наблюдения  $20 \pm 9$  месяцев свобода от предсердных тахикардий при использовании ААТ была обеспечена 72,7% с пароксизмальной формой ФП, 68,9% - с персистирующей формой, 54,2% - с длительно персистирующей формой ФП. Среди пациентов с персистирующей формой ФП, не использующих ААТ, синусовый ритм сохранялся лишь у 61,2%, а с длительно персистирующей ФП – у 48,5%. Процент серьезных неблагоприятных событий в течение 30 дней после процедуры составил 4,8%, смертность- 1,7% [103].

Безопасность процедуры торакоскопической аблации была оценена в исследовании L.M. Vos et al. [173]. В период с 2007 по 2016 год по торакоскопической технике было прооперировано 558 пациентов, 57,4% из которых имели персистирующие формы ФП. В качестве первичной конечной точки взято общее количество осложнений в течение 30 дней после процедуры. В качестве вторичной конечной точки принято количество интра-, послеоперационных больших и малых осложнений. Первичная конечная точка была достигнута в 17,9% случаев. Интраоперационные осложнения, такие как кровотечение, требующее конверсии, составили 2,3%. Большие послеоперационные осложнения, такие как тампонада сердца, пневмоторакс, ОНМК, имплантация ЭКС, наблюдались в 3,2% случаев, малые – в 8,1%. Все осложнения являлись курабельными. Смертность за время наблюдения составила 0,2%. Авторы не выявили достоверной связи осложнений с формой ФП, ИМТ или наличием предшествующих катетерных аблаций в анамнезе. Благодаря большой выборке пациентов, а также длительному периоду наблюдения, авторы сделали вывод, что торакоскопическая аблация ФП является безопасным методом лечения, который может быть рекомендован, как альтернатива катетерному лечению.

Помимо свободы от ФП, важным показателем эффективности является также свобода от иных предсердных аритмий. Как любое кардиохирургическое вмешательство, торакоскопическая абляция может стать предпосылкой к возникновению инцизионных тахикардий. Наиболее часто к возникновению атипичных ТП приводит несостоятельность линий «box», а именно линия по крыше ЛП [2, 31, 70, 90, 124]. Так как классическая техника торакоскопической абляции не предполагает наличие линий к митральному клапану, то возникает вероятность возникновения перимитральных ТП. Более того, многими авторами описано возникновение истмус-зависимого ТП в послеоперационном периоде вследствие невозможности выполнения линии в каватрикуспидальном перешейке [27, 70, 109]. Возникновение подобных аритмий в послеоперационном периоде требуют обязательного интервенционного вмешательства.

В качестве причин возникновения инцизионных тахикардий могут выступать тактические и технические особенности, такие как недостаточное количество РЧ-аппликаций или неравномерное распределение энергии в используемых зажимах. Трансмуральность во время торакоскопической абляции может не достигаться из-за избыточной массы тела пациентов, так как существует вероятность поглощения значительной части энергии РЧ воздействия эпикардальной жировой тканью, что может приводить к несостоятельности линий воздействия.

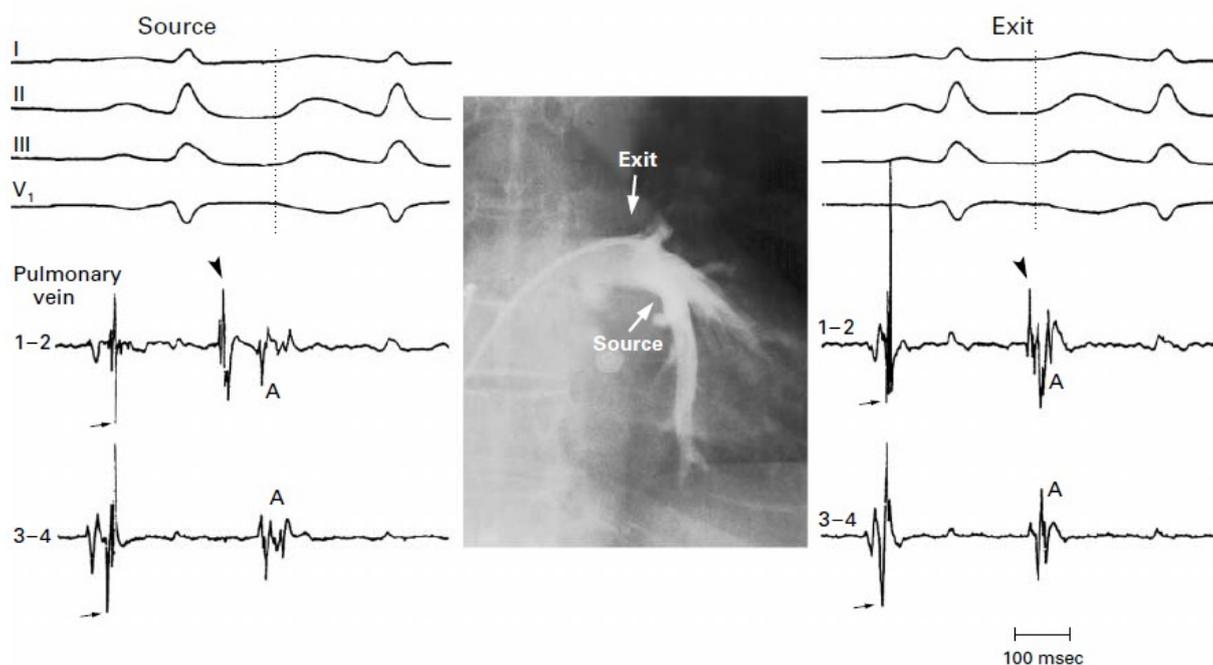
Таким образом, несмотря на низкие показатели интра- и послеоперационных осложнений, смертности и достаточно высокую эффективность торакоскопической методики у пациентов с пароксизмальной формой ФП (свобода от ФП может достигать 90-95%), у пациентов с персистирующими формами ФП эффективность методики оказалась ниже (52-72%). Более того, необходимо учитывать фактор развития послеоперационных предсердных тахикардий, что требует более тщательного отбора пациентов на торакоскопическое лечение.

#### **1.4.2.2 Катетерное лечение фибрилляции предсердий**

Первая успешная катетерная абляция наджелудочковой тахикардии была выполнена Н. Weber et al. в 1983 году [177]. Авторы описали электрофизиологическую диагностику и успешную РЧА у 22-летнего пациента с ортодромной реципрокной тахикардии, рефрактерной к медикаментозной терапии. Данные аритмии ранее подвергались лишь открытому хирургическому вмешательству. В последующем был опубликован ряд работ, описывающих техники успешных абляций дополнительных предсердно-желудочковых соединений (ДПЖС) различных локализаций [59, 117, 176]. Так в 1992 году Н. Calkins et al. были опубликованы результаты РЧА ДПЖС у 250 пациентов, средний срок наблюдения за которыми составлял  $10 \pm 4$  месяца. Авторы заявили, что РЧА наджелудочковых тахикардий является безопасным и эффективным методом лечения.

Эра катетерного лечения ФП началась в 1998 году с работы М. Haissaguerre et al. [74]. Исследователи ставили перед собой задачи оценить локализацию, характер и связь эктопических предсердных импульсов с инициацией пароксизма ФП. Для этого выполнялось электрофизиологическое исследование с картированием предсердий у 45 пациентов с пароксизмальной ФП. Электроды устанавливались в правое предсердие и коронарный синус. Если на электрограммах с электродов в правом предсердии не регистрировалась активность, опережающая эктопическую р-волну более чем на 10 секунд, источник эктопии расценивался как левопредсердный, с последующим выполнением транссептального доступа и картированием устьев ЛВ.

При позиционировании электрода в ЛВ авторами было выявлено, что на электрограммах с легочных муфт на синусовом ритме после предсердного спайка регистрировался высокоамплитудный узкий спайк, опережавший предсердный при эктопическом сокращении. При перепозиционировании электрода проксимальней (ближе к ЛП) высокоамплитудный спайк практически сливался с предсердным, что говорит о его венозном происхождении (рисунок 1.7).



*Рисунок 1.7. Слева: регистрация спайка А (предсердный) и высокоамплитудного легочного, указанного стрелкой, во время синусового ритма и эктопического комплекса в проекции муфты легочной вены. Посередине: селективная рентгенограмма расположения картирующего электрода по отношению к левой верхней легочной вене. Справа: регистрация спайка А (предсердный) и высокоамплитудного легочного, указанного стрелкой, во время синусового ритма и эктопического комплекса проксимальней муфты легочной вены. I, II, III, VI-отведения ЭКГ, 1-2, 3-4 биполярная запись с дистального и проксимального полюсов картирующего электрода, соответственно [74].*

При выявлении подобных спайков авторами производились попытки индукции ФП при помощи стимуляции зоны регистрации спайковой активности. При удачной попытке индукции производилась РЧА данных зон. Согласно результатам, всего было зарегистрировано 69 эктопических фокусов, 65 из которых локализовались в легочных венах (41 пациент). При стимуляции 45 из них индуцировался пароксизм ФП, после чего выполнялась серия РЧ воздействий. При сроке наблюдения  $8 \pm 6$  месяцев у 35 пациентов сохранялся стабильный синусовый ритм, остальным пациентам требовались повторные катетерные вмешательства.

Несмотря на небольшой срок наблюдения, данное исследование стало основополагающим в катетерном лечении ФП. Благодаря доказательству связи пароксизмов ФП с эктопической активностью из ЛВ, изоляция устьев ЛВ стала основным направлением в технике катетерной аблации ФП.

В последующем эффективность изоляции ЛВ подтверждалась использованием циркулярных диагностических электродов, позиционированных в устья ЛВ. Данные электроды могли регистрировать остаточные потенциалы, при стимуляции которых могло отмечаться проведение на предсердие, что требовало дополнительных РЧ воздействий (pace-and-ablate approach). Благодаря циркулярной форме диагностического катетера обеспечивалась возможность оценки блока входа и выхода возбуждения по всему периметру устья [57, 66]. По мере развития технологий в аритмологию были внедрены системы электроанатомического картирования, которые позволяли в реальном времени оценить анатомию ЛП, а также распределение амплитуд сигналов, что позволяло оценить эффективность аблации интраоперационно и уменьшить время флюороскопии.

Активное развитие катетерной аблации привело к появлению многочисленных рандомизированных исследований, сравнивающих ее эффективность с эффективностью медикаментозной терапии. Метаанализ 4-х проспективных рандомизированных исследований выявил, что свобода от ФП была обеспечена у 76% пациентов после катетерной изоляции ЛВ против 19% пациентов в группе ААТ [122]. Было выявлено, что удержание синусового ритма в 3,7 раз более вероятно после катетерной аблации ФП, чем на фоне ААТ. Наиболее крупное рандомизированное исследование для оценки эффективности двух стратегий лечения SABANA Trial стартовало в 2018 году [126]. Так, 2200 пациентов были рандомизированы в 2 группы: катетерная изоляция ЛВ и группа ААТ. В 2020 году были опубликованы первые результаты, согласно которым катетерная аблация ассоциирована с меньшим возвратом ФП. В течение 12 месяцев лишь у 12,6% пациентов после катетерной аблации зарегистрирован возврат ФП, тогда как в группе ААТ возврат ФП составил 27,5% [135].

Оценка и сравнение эффективности катетерной аблации с ААТ проводилась также у пациентов с персистирующими формами ФП. В проспективном рандомизированном исследовании ТТОР-АФ выявлено, что синусовый ритм сохранялся значимо больше в группе катетерной изоляции ЛВ, чем в группе ААТ при 6-месячном сроке наблюдения (56% против 26%) [85]. Согласно данным опубликованного метаанализа, сравнивающего результаты катетерной аблации с медикаментозной терапией у пациентов с персистирующей ФП, свобода от ФП была обеспечена большему количеству пациентов в группе катетерной аблации. Помимо этого, в данной группе количество кардиоверсий и госпитализаций по поводу ФП также было значимо ниже. У пациентов с ФП и ХСН фракция выброса значимо увеличилась после катетерной аблации по сравнению с группой на ААТ. Таким образом, катетерное лечение является более эффективной стратегией лечения и у пациентов с персистирующей формой ФП по сравнению с ААТ [38].

Как и любое другое вмешательство, катетерная аблация сопряжена с риском серьезных неблагоприятных событий. Согласно данным международного регистра, включающего 162 центра, смертность от осложнений, связанных с катетерной аблацией составила 0,1%. 25% смертей произошло вследствие развития тампонады сердца, 16% - развития ОНМК, 16% - образования предсердно-пищеводной фистулы, 6% - развития пневмонии [33]. Таким образом, частота неблагоприятных событий составляет от 1 до 5%: тампонада сердца - 0.5-2%, ОНМК-0.3-1%, смертность- 0.1% [72].

Если изоляция ЛВ является эффективной стратегией у пациентов с пароксизмальной формой ФП, то у пациентов с персистирующими формами данная методика не является высокоэффективной в долгосрочной перспективе. Процент свободы от ФП составляет 22-40% после однократной катетерной изоляции легочных вен [61, 127, 167].

Поиск оптимальной техники катетерной аблации для пациентов с персистирующими формами является темой многочисленных клинических исследований [94]. Так как в патогенезе персистирующих форм ФП ведущую роль играют ремоделирование миокарда предсердий и механизм множественных

волн риентри, то многими исследователями оценивались альтернативные техники катетерной аблации. В литературе представлены работы по мультиэлектродному basket-картированию с целью поиска роторов – участков, поддерживающих ФП – и их последующей аблацией, исследования по картированию фракционированных электрограмм (CFAE-картирование), картированию зон фиброза и его гомогенизация, аблации высокой мощности и короткого действия (high-power and short-duration ablation), пульсовой аблации (pulsed field ablation), но данные разработки до сих пор нуждаются в более глубоком анализе эффективности у пациентов с персистирующими формами ФП, а CFAE-картирование так и не вошло в широкую клиническую практику из-за неудовлетворительных результатов [1, 24, 31, 58, 98, 142, 153].

Наиболее широкий интерес вызывает стратегия дополнительных линий аблации в сочетании с изоляцией ЛВ. В опубликованном систематическом анализе исследований, посвященных различным методикам катетерной аблации персистирующих форм ФП, указано, что эффективность катетерной изоляции ЛВ в сочетании с линией по крыше ЛП и линии в митральном истмусе при двухгодичном наблюдении составляла от 42 до 55% без ААТ и 88% на фоне ААТ. Изоляция ЛВ в данной группе пациентов обеспечила свободу от ФП лишь 22% пациентов без ААТ и 54% на фоне ААТ [30]. Однако в 2015 году были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования STAR-AF II, в которое было включено 589 пациентов с персистирующей формой ФП [170]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы с соотношением 1:4:4: группа изоляции ЛВ, группа изоляции ЛВ в сочетании с CFAE-аблацией, группа изоляции ЛВ в сочетании с линейной аблацией ЛП. Первичной конечной точкой являлась свобода от ФП после одной процедуры катетерной аблации с или без ААТ. При сроке наблюдения 18 месяцев первичная конечная точка в 1 группе была достигнута у 59% пациентов, во 2 группе – у 49%, в 3 – у 46%, но разница показателей не была статистически значимой. Таким образом, в данном исследовании было показано, что дополнительные РЧ воздействия в ЛП не

улучшают показатели эффективности по сравнению с изоляцией ЛВ, но в исследовании не изучалась методика изоляции задней стенки ЛП.

Согласно результатам метаанализов нескольких рандомизированных исследований, дополнительная изоляция задней стенки ЛП имеет преимущество по сравнению с изоляцией ЛВ у пациентов с персистирующими формами ФП [166]. Однако результаты отдельных исследований, включающих рандомизированные, разнородны. Так, в многоцентровом исследовании С. Varbhaiya et al. сравнивались 2 подхода: антральная изоляция ЛВ и изоляция ЛВ в сочетании с изоляцией задней стенки ЛП у пациентов с непароксизмальными формами ФП [23]. В результате, дополнительная изоляция задней стенки ЛП привела к более длительной свободе от ФП. В сроке наблюдения 36 месяцев в 1 группе возврат персистирующей ФП был диагностирован у 29% против 14% во 2 группе. Ссылаясь на результаты исследования STAR-AF II, авторы подчеркивают, что данные их исследования напротив выявили значимые преимущества тактики изоляции задней стенки у пациентов с персистирующими ФП. Тем не менее, в исследовании Tamborero D. et al. свобода от ФП после антральной изоляции ЛВ и изоляции задней стенки ЛП составила 62%, а после антральной изоляции ЛВ 60%. Различия не оказались статистически значимы (log-rank  $p=0,943$ ). Таким образом, изоляция задней стенки не улучшила результаты катетерного лечения [165].

Одним из основных факторов, ограничивающих выполнение воздействий по задней стенке является коллатеральное повреждение смежных органов, а именно стенки пищевода. Помимо риска повреждения стенки пищевода с развитием предсердно-пищеводной фистулы, повышение температуры в пищеводе приводит к ограничению времени РЧ-аппликации и, как следствие, несостоятельности линии и образованию прорывов возбуждения. Снижение мощности РЧ воздействия может приводить к коллатеральному тепловому повреждению и также уменьшает эффективность РЧ-аппликации. Так, согласно результатам метаанализов, интраоперационно изоляция задней стенки ЛП достигается лишь в 78% случаев (95% ДИ 59,4-94,4%). При повторных

катетерных процедурах реконнекция в области линейных воздействий отмечается в 63,1% (95% ДИ 42,5-82,4%) [166].

Разнородные результаты изоляции задней стенки ЛП могут быть связаны с отсутствием стандартизированного протокола изоляции, разного количества и характера линейных воздействий, используемого операторами, отсутствием трансмуральности, что приводит к возникновению острых и отсроченных зон прорыва возбуждения, а также разнородностью сравниваемых групп пациентов [92, 105]. В совокупности вышеперечисленные факторы приводят к прорывам возбуждения в области линейных воздействий и рецидиву ФП.

Таким образом, катетерная абляция персистирующих форм ФП не может ограничиваться лишь остиальной изоляцией ЛВ из-за низких показателей эффективности у данной группы пациентов. Основываясь на эмбриогенезе, электрофизиологических и анатомических особенностях задней стенки ЛП, патогенезе персистирующих форм ФП, результатах открытых и минимально инвазивных хирургических методик, с целью увеличения эффективности катетерной абляции изоляцию ЛВ необходимо сочетать с изоляцией задней стенки ЛП. Но для полной изоляции необходимо добиваться трансмуральности и непрерывности воздействий, что не удается достичь использованием стандартных техник катетерной абляции.

#### *Катетерная абляция с использованием абляционного индекса*

Одним из главных критериев эффективности изоляции задней стенки ЛП является двунаправленный блок проведения, который достигается у лимитированного количества пациентов вследствие отсутствия трансмуральности и возникновения прорывов возбуждения (gap) из-за достаточно большого расстояния между точками РЧ воздействий, даже несмотря на использование абляционных электродов с датчиком давления (ДД) на ткань (contact force), что привело к разработке технологии, позволяющей косвенно судить о трансмуральности воздействий – РЧА ЛП с использованием показателя абляционного индекса (АИ) (Ablation Index). Для расчета АИ разработана

формула, которая включает показатели мощности, времени РЧ воздействия, стабильности и силы давления на миокард (рисунок 1.8).

$$AblationIndex = \left( K * \int_0^t CF^a(\tau) P^b(\tau) d\tau \right)^c$$

*Рисунок 1.8. Формула расчета абляционного индекса, в которую включены сила давления (CF), мощность воздействия (P), длительность воздействия (t), стабильность электрода [13].*

Для отслеживания эффективности РЧ воздействия на основании АИ в реальном времени, данный показатель интегрирован в модуль VisiTag системы нефлюороскопического электроанатомического картирования CARTO 3. Более того, система непрерывно отслеживает расстояние между двумя точками РЧ воздействия, и при увеличении этого расстояния более 6 мм между центрами точек система сигнализирует о неэффективном воздействии. Таким образом, показатель АИ нивелирует недостатки прежних техник катетерной аблации. В доклинических исследованиях, основываясь на АИ возможно было с высокой точностью определить диаметр и глубину РЧ воздействия [7, 22]. Клинические исследования также показали многообещающие результаты. Так, в исследовании OPTIMUM, при сравнении «острого» прорыва возбуждения в ЛВ после аблации с использованием ДД и АИ, оказалось, что при использовании АИ наблюдается меньший процент реконнекции, чем при использовании только ДД (4,2% против 10,2%) [104]. Согласно данным метаанализа, катетерная аблация ЛВ с использованием АИ обеспечивают свободу от ФП большему количеству пациентов по сравнению с аблацией на основании ДД. Более того, «острая» реконнекция ЛВ была значимо меньше в группе АИ, как и время флюороскопии и продолжительность самой аблации. Показатели серьезных неблагоприятных событий в обеих группах значимо не отличаются [137]. В метаанализе Gupta D. et al. сравнивались 12-месячные результаты катетерной аблации с АИ и других видов интервенционных вмешательств у пациентов с ФП: криоаблацией с

использованием баллонов двух поколений, РЧА под флюороскопическим контролем и РЧА с использованием электрода с ДД. Согласно выводу, сделанному авторами, РЧА с использованием АИ обеспечивает наиболее высокие результаты и обладает преимуществом перед вышеперечисленными вариантами катетерного лечения [69].

Так как РЧА с АИ доказала свою эффективность по сравнению с другими методиками, то появился ряд исследований, посвященный использованию АИ при РЧА персистирующих форм ФП и возможностью улучшения показателей РЧА у данной категории пациентов. В исследовании J. Pedersen et al. пациентам с персистирующей ФП была выполнена изоляция легочных вен с использованием АИ. При сроке наблюдения 12 месяцев 70% пациентов сохраняло стабильный синусовый ритм [129].

В исследовании PRAISE 40 пациентам с персистирующей ФП выполнена РЧА с использованием АИ. Через 12 месяцев пациентам было выполнено повторное интервенционное вмешательство с целью оценки зон прорыва возбуждения. Лишь у 22% пациентов (8) отмечалась поздняя реконнекция, которая была успешно устранена повторной РЧА [86].

В связи с совершенствованием систем нефлюороскопического картирования появилась возможность стандартизации протокола катетерной РЧА у пациентов с ФП. В 2017 году Haddad E. et al. опубликовали работу, посвященную разработке подобного стандартизированного протокола РЧА [71]. Авторами были проанализированы результаты антральной изоляции ЛВ с использованием электрода с датчиком давления ThermoCool SmartTouch (Biosense Webster, USA) и расчетом показателя АИ. Оказалось, что зоны реконнекции были связаны с отсутствием трансмуральности воздействий и большим расстоянием между соседними точками аблации. Основываясь на анализе ROC-кривой, выявлено, что реконнекция меньше всего наблюдалась при расстоянии между точками аблации менее 6 мм. Таким образом, авторами был разработан протокол, который впоследствии был назван CLOSE-протоколом, согласно которому РЧ воздействия

должны быть выполнены до достижения АИ и с расстоянием между точками абляции не более 6 мм (рисунок 1.9).

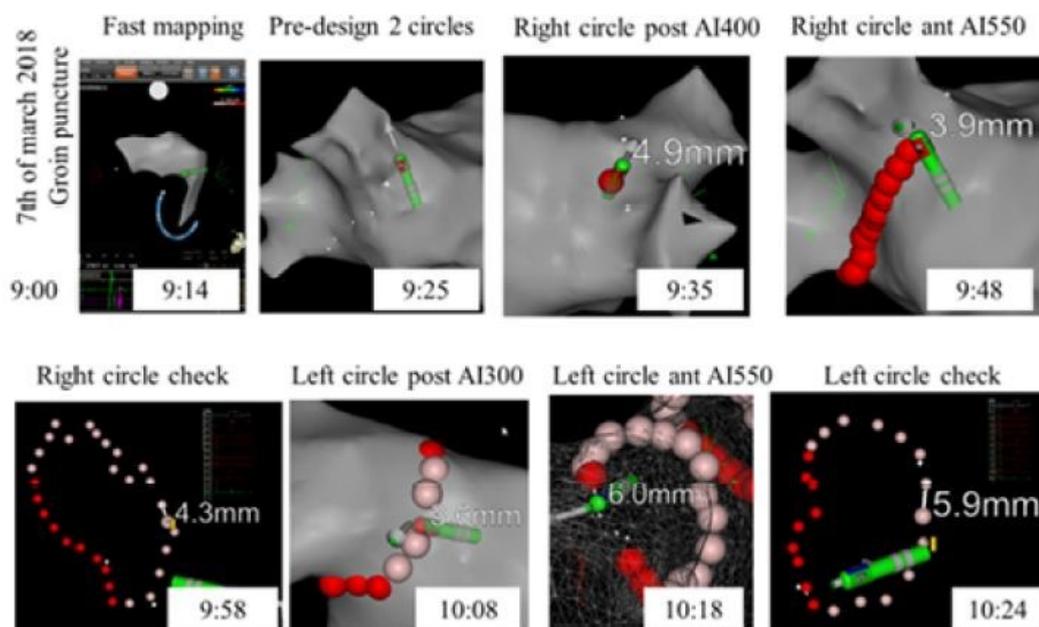


Рисунок 1.9. Этапы выполнения антральной изоляции правых и левых легочных вен согласно критериям CLOSE-протокола: разметка линии абляции, выполнение РЧА «точка-за-точкой» с расстоянием между точками не более 6 мм [111].

Данное исследование позволило стандартизировать выполнение изоляции ЛВ. В 2018 году Philips T. et al. сравнили результаты РЧА в группе пациентов, которым выполнялась антральная изоляция ЛВ по CLOSE-протоколу, с группой пациентов со стандартным выполнением антральной изоляции ЛВ [130]. Эффективность РЧА по CLOSE-протоколу оказалась выше стандартной РЧА, обеспечив свободу от аритмий 94% пациентов против 80% в группе стандартной РЧА ( $p < 0,05$ ) при 12-месячном сроке наблюдения. Более того, CLOSE-протокол обеспечивал меньшую длительность процедуры и высокую безопасность.

Оценка эффективности выполнения линейных абляций в ЛП с использованием критериев CLOSE-протокол отражена в исследовании ALINE [183]. В исследование был включен 41 пациент с персистирующей формой ФП, которым помимо антральной изоляции ЛВ выполнялись линии по крыше ЛП и в митральном истмусе согласно критериям CLOSE-протокола. После выполнения

ЭКВ оценивался двунаправленный блок проведения, который был достигнут у 93% пациентов через крышу ЛП и лишь у 23% пациентов через митральный истмус. Авторы заключают, что CLOSE-протокол применим при выполнении линий по крыше ЛП, но при выполнении линии в митральном истмусе могут понадобиться дополнительные эпикардальные воздействия.

Таким образом, разработанная техника РЧ изоляции ЛВ с использованием АИ и критериев CLOSE-протокола улучшает показатели катетерного вмешательства благодаря достижению трансмуральности воздействий и уменьшения процента реконнекции.

Несмотря на разработку и модифицирование методик минимально инвазивного и интервенционного лечения ФП, оптимальная тактика хирургического лечения пациентов с персистирующими формами, резистентными к ААТ, остается предметом многочисленных дискуссий. Эффективность торакоскопической методики несколько выше по сравнению с классическими методиками катетерной абляции, но не является достаточной, чтобы данная техника являлась методом выбора хирургического лечения данной группы пациентов. Разработанная же методика РЧА с использованием CLOSE-протокола демонстрирует многообещающие результаты, однако количество исследований, посвященных катетерной изоляции задней стенки ЛП у пациентов с персистирующей формой ФП с использованием АИ, ограничено. Более того, имеющиеся исследования ограничены количеством пациентов, различной длительностью аритмологического анамнеза и разнородностью сопутствующей патологии.

Тщательный анализ эффективности и безопасности и сравнение результатов двух минимально инвазивных методик позволит приблизиться к выбору оптимальной тактики лечения пациентов с персистирующими формами ФП.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1 Критерии включения пациентов и дизайн исследования

За период с 2019 по 2021 год в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ в исследование было включено 78 пациентов.

Исследование является проспективным, нерандомизированным. Пациенты были включены согласно критериям включения и невключения.

#### Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет;
2. Непароксизмальная форма ФП (длительность более 7 суток);
3. Симптомное проявление ФП (EHRA score > 2);
4. Фракция выброса левого желудочка >40%;
5. Отсутствие противопоказаний к хирургическому лечению ФП;
6. Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии невключения:

1. Врожденные либо приобретенные пороки сердца;
2. Противопоказания к приему антикоагулянтной терапии;
3. Тромбоз ушка левого предсердия, несмотря на подобранную антикоагулянтную терапию;
4. Цереброваскулярные события, произошедшие менее чем за 6 месяцев до включения в исследование;
5. Предшествующие операции на открытом сердце, в том числе по поводу ФП;
6. Предшествующие катетерные вмешательства по поводу ФП;
7. Ишемическая болезнь сердца в анамнезе;
8. Импантированные устройства для лечения брадиаритмий;
9. Хронические заболевания в стадии обострения;
10. Активная фаза инфекционного процесса.

#### Критерии исключения:

1. Смерть пациента от причин, не связанных с вмешательством;
2. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

#### Дизайн исследования

1. Отбор пациентов согласно критериям включения и невключения.  
Окончательное включение пациентов в группы выполнялось после подписания информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании.
2. Проведение всем пациентам комплекса лабораторно-инструментальных обследований на этапе предоперационной подготовки:
  - 12-канальная электрокардиография (ЭКГ)
  - суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
  - коронароангиография
  - мультиспиральная компьютерную томографию (МСКТ) левого предсердия (ЛП) и легочных вен (ЛВ) трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ)
  - чреспищеводная ЭХО-КГ (ЧП ЭХО-КГ).
3. Выполнение оперативного вмешательства:
  - 3.1 Группе КА выполнялась антральная изоляция ЛВ, линия по крыше ЛП (от правой верхней до левой верхней ЛВ) и линия по задней стенке ЛП (от правой нижней до левой нижней ЛВ) под контролем температуры в пищеводе в условиях рентген-операционной.
  - 3.2 Группе ТА выполнялось воздействие по типу “box lesion” (линии по крыше и задней стенке ЛП) и ампутация ушка ЛП на работающем сердце в условиях кардиохирургической операционной.
4. Оценка эффективности воздействия интраоперационно, в раннем послеоперационном периоде.
5. Оценка интра- и послеоперационных осложнений.
6. Оценка и сравнение результатов на 3-й, 6-й, 12-й месяцы после процедур.

7. Выполнение катетерного вмешательства вторым этапом при регистрации послеоперационной предсердной тахикардии длительностью более 30 секунд (рисунок 2.1).

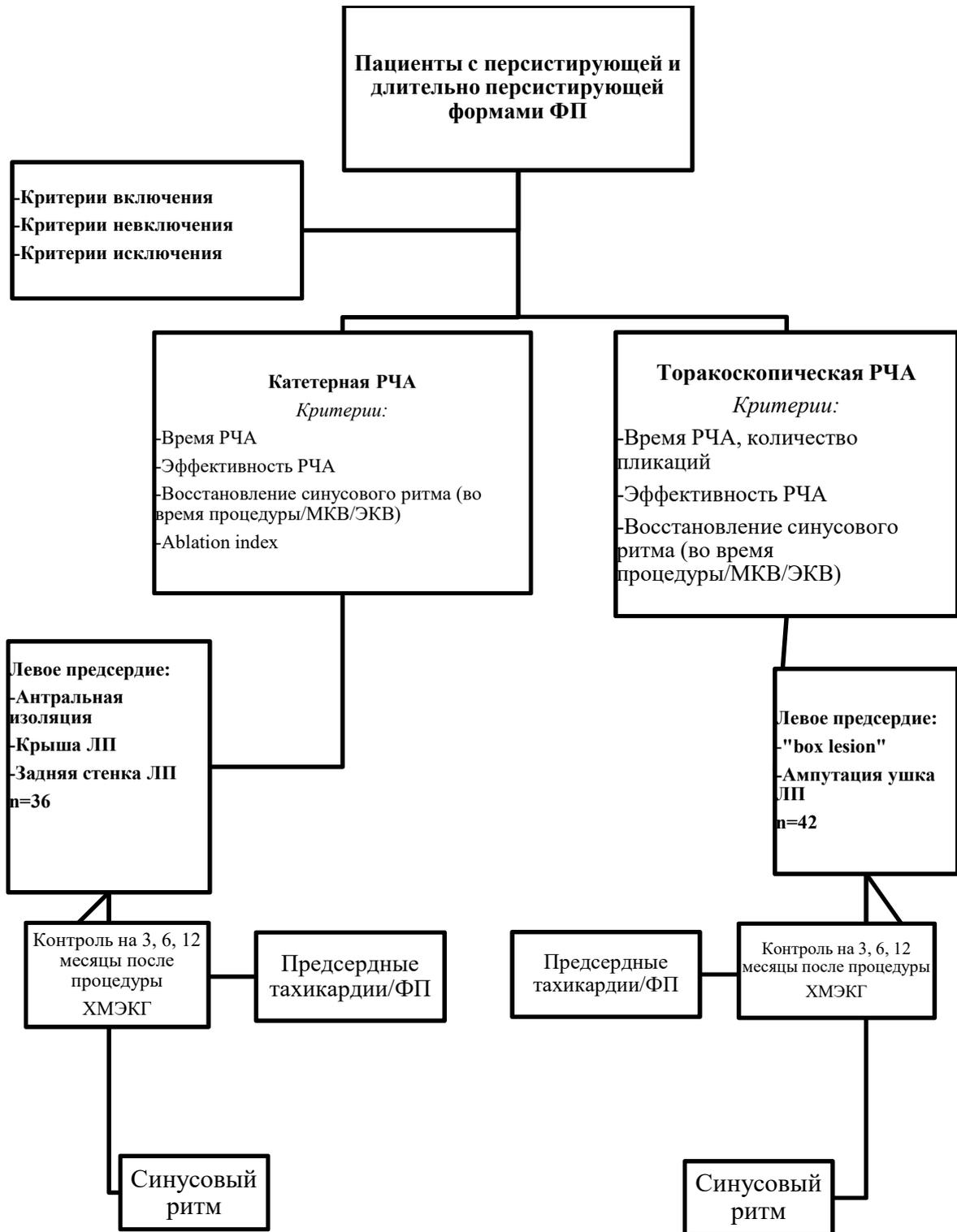


Рисунок 2.1. Дизайн диссертационного исследования.

#### Первичная конечная точка:

Первичной конечной точкой исследования является общая эффективность вмешательства, а именно свобода от послеоперационных предсердных аритмий после однократной РЧА (катетерная и торакоскопическая). Свобода от послеоперационной предсердной тахикардии расценивалась, как свобода от ФП, ТП и предсердной эктопической тахикардии длительностью более 30 секунд, зарегистрированной на ХМЭКГ, в период от 3 до 12 месяцев после вмешательства.

При выполнении повторной катетерной аблации по причине возникновения послеоперационной предсердной тахикардии также оценивалась ее эффективность.

#### Вторичная конечная точка:

Вторичной конечной точкой является безопасность вмешательства, свобода от осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Осложнение расценивается, как последствие вмешательства, требующее выполнения дополнительных незапланированных манипуляций, увеличивающее длительность госпитализации на 48 часов и более.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ.

Интраоперационные результаты оценивались на основании восстановления синусового ритма во время или после выполнения всех этапов оперативного вмешательства. Госпитальные результаты оценивались путем мониторинга сердечного ритма прикроватными мониторами, 12-канальной ЭКГ, а также ХМЭКГ в течение послеоперационного периода до момента выписки пациента. Отдаленные результаты оценивались во время визитов либо, при невозможности очного визита, дистанционного опроса на 3-й, 6-й и 12-й месяцы после вмешательства, либо при возникновении послеоперационной предсердной аритмии.

## 2.2 Клиническая характеристика пациентов.

Включенные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от методики хирургического вмешательства: группа катетерной аблации (КА) – пациенты, которым выполнялась катетерная РЧА с использованием АИ (n=36), группа торакоскопической аблации (ТА) – пациенты, которым выполнялась торакоскопическая аблация ЛП с ампутацией ушка ЛП (n=42). Средний возраст пациентов в группе КА составил  $55,8 \pm 13,02$  лет, в группе ТА –  $57,36 \pm 7,64$  лет. Распределение по полу носило неравномерный характер: в исследование были включены в большинстве мужчины 70,5% (n=55). Средний ИМТ в группе КА составил  $30,36 \pm 4,44$  кг/м<sup>2</sup>, в группе ТА –  $29,9 \pm 3,27$  кг/м<sup>2</sup>. При анализе данных достоверных различий среди пациентов 1 и 2 групп по возрасту и ИМТ не выявлено (p=0,477).

Доля пациентов с персистирующей формой ФП в группе КА составила 44,4% (n=16), с длительно персистирующей формой ФП – 55,6% (n=20). В группе ТА доля пациентов с персистирующей формой ФП составила 38% (n=16), с длительно персистирующей – 62% (n=26). Исходя из опроса пациентов, средняя длительность аритмологического анамнеза у пациентов с персистирующей формой ФП в группе КА составила  $7,1 \pm 2,4$  месяца, в группе КА –  $7,1 \pm 3,1$  месяц. Анамнез пациентов с длительно персистирующей формой ФП в группе КА составил  $19,75 \pm 4,09$  месяц, в группе ТА –  $22,9 \pm 6,4$  месяцев. Длительность аритмологического анамнеза несколько выше в группе ТА, однако, достоверных различий по длительности анамнеза в обеих группах не выявлено (таблица 2.1).

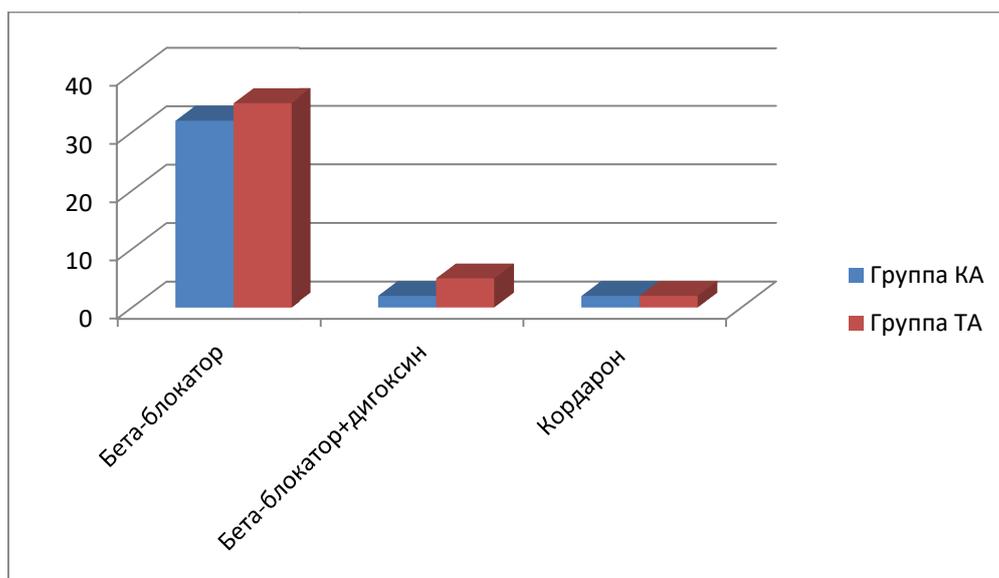
*Таблица 2.1. Демографическая характеристика пациентов в группе КА и группе ТА. Данные представлены в виде  $m \pm sd$ .*

Показатель	Группа КА	Группа ТА	p
Количество, n	36	42	
Возраст, лет	$55,8 \pm 13,02$	$57,36 \pm 7,64$	0,63
Пол, мужской, % (n)	61 (22)	80,9 (34)	0,12

Показатель	Группа КА	Группа ТА	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,36±4,44	29,9±3,27	0,47
Персистирующая форма ФП, %	44,4	38	0,2
Длительность анамнеза, месяцев	7,1±2,4	7,1±3,1	0,24
Длительно персистирующая форма ФП, %	55,6	62	0,22
Длительность анамнеза, месяцев	19,75±4,09	22,9±6,4	0,101

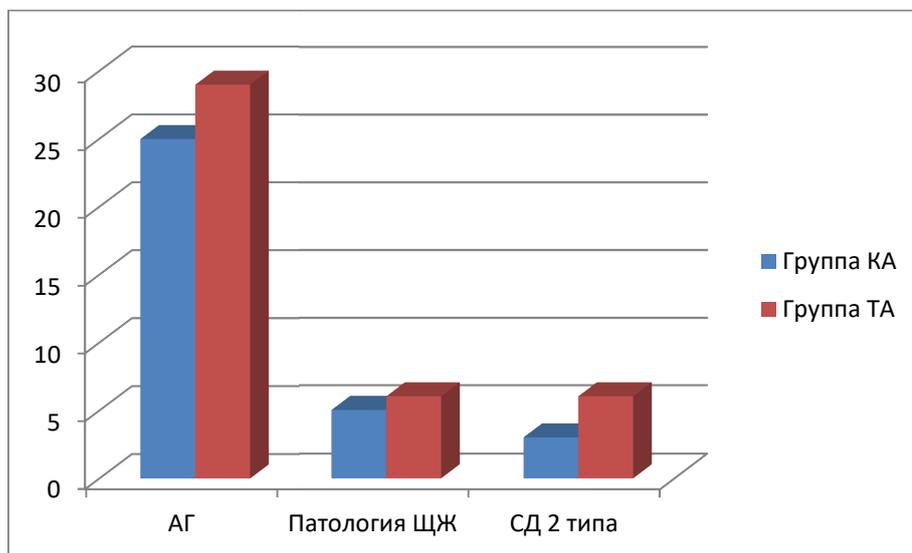
*ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрилляция предсердий, КА – катетерная абляция, ТА – торакоскопическая абляция*

Все пациенты, включенные в исследование, имели тахисистолический вариант аритмии, проявления ФП были симптомными (функциональный класс EHRA>2). Все пациенты до операции получали ААТ с целью контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). Так, монотерапия бета-блокаторами (метопролол, бисопролол) с целью контроля частоты сердечного ритма применялись у 88,8% (n=32) пациентов в группе КА и у 83,3% (n=35) пациентов в группе ТА. Комбинация бета-блокаторов и дигоксина использовалась у 5,5% (n=2) пациентов в группе КА, у 11,9% (n=5) пациентов в группе ТА. Кордарон был назначен у 5,5% (n=2) пациентов в группе КА, у 4,7% (n=2) в группе ТА (рисунок 2.2). У всех пациентов в 100% случаев отмечалась рефрактерность к препаратам для контроля частоты сердечного ритма (целевые значения ЧСС не были достигнуты).



*Рисунок 2.2. Структура антиаритмической терапии*

Среди сопутствующей патологии в группе КА пациентов у 69,4% (n=25) пациентов имелась АГ, у 13,8% (n=5) пациентов в анамнезе наблюдалась патология щитовидной железы, у 8,3% (n=3) пациентов диагностирован СД 2 типа. В группе ТА АГ была диагностирована у 69,04% (n=29) пациентов, СД 2 типа - у 14,2% (n=6), патология щитовидной железы – у 14,2% (n=6) пациентов (рисунок 2.3).



*Рисунок 2.3. Структура сопутствующей патологии. АГ – артериальная гипертензия, ЩЖ – щитовидная железа, СД – сахарный диабет*

Наиболее важными показателями при планировании оперативного лечения являются объемные показатели ЛП. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ЛП с контрастированием общий средний линейный передне-задний размер ЛП в группе КА составил  $54,68 \pm 7,34$  мм, а в группе ТА –  $53,02 \pm 8,98$  мм. Различия показателей между группами статистически не значимы ( $p=0,38$ ). Средний объем ЛП по данным МСКТ в группе КА составил  $162,8 \pm 38,9$  мл, в группе ТА –  $170,6 \pm 39,8$  мл. В группе ТА средний объем ЛП несколько выше, однако различия показателей между группами статистически не значимы ( $p=0,09$ ).

Наиболее точную характеристику объемных показателей ЛП отражает такой показатель, как индекс объема ЛП. Согласно литературным данным, индекс объема ЛП в норме не должен превышать  $35 \text{ мл/м}^2$  [72]. В группе КА средний индекс объема ЛП составил  $71,7 \pm 20,6 \text{ мл/м}^2$ , а в группе ТА –  $75,9 \pm 17,8 \text{ мл/м}^2$  ( $p=0,11$ ). Исходя из анализа данных, в обеих группах средний индекс объема ЛП увеличен.

Для клинической оценки степени дисфункции левого желудочка (ЛЖ) необходим анализ данных о насосной и сократительной функциях ЛЖ, снижение которых также может повлиять на результаты хирургического лечения. Средняя фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) в группе КА составила  $61,14 \pm 7,17\%$ , в группе ТА –  $60,64 \pm 6,65\%$ . Средний конечно-диастолический объем (КДО) в группе КА составил  $129,0 \pm 20,1$  мл, в группе ТА –  $131,5 \pm 23,6$  мл, средний конечно-систолический объем (КСО) в группе КА составил  $69 \pm 29,9$  мл, в группе ТА –  $68,1 \pm 17,05$  мл. Средние показатели конечно-диастолического размера (КДР) в 1-й и 2-й группах составили  $50,9 \pm 4,39$  мм и  $52,6 \pm 7,17$  мм, соответственно. Средний конечно-систолический размер (КСР) в 1-й и 2-й группах составил  $32,92 \pm 4,71$  мм и  $34,83 \pm 6,44$  мм, соответственно. Различия данных показателей между группами статистически не значимы (таблица 2.2).

*Таблица 2.2. Клиническая характеристика пациентов. Данные представлены в виде  $m \pm sd$ .*

Показатель	Группа КА	Группа ТА	p
Передне-задний размер	53,02±8,98	54,68±7,34	0,38
Объем ЛП, мл	162,8±38,9	170,6±39,8	0,09
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	71,7±20,6	75,9±17,8	0,11
ФВ ЛЖ, %	61,14±7,17	60,64±6,65	0,74
КДО, мл	129,0±20,1	131,5±23,6	0,61
КСО, мл	54,8±10,7	56,21±12,2	0,59
КДР, мм	50,9±4,39	52,6±7,17	0,47
КСР, мм	32,92±4,71	34,83±6,44	0,33

*ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер.*

### **2.3 Методы исследования**

Перед вмешательством пациентам выполнялись клиничко-инструментальные и лабораторные методы исследования, включающие 12-канальную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, коронароангиографию, МСКТ ЛП и ЛВ. Для исключения сопутствующей кардиальной патологии всем пациентам выполнялась трансторакальная ЭХО-КГ. Всем пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) для исключения эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. Для исключения наличия тромбов в ушке ЛП в течение 24 часов перед вмешательством пациентам выполнялась чреспищеводная ЭХО-КГ.

#### **Электрокардиография (ЭКГ)**

Электрокардиографическое исследование выполнялось стандартным путем с использованием 12-ти отведений. Для регистрации ЭКГ использовался 12-канальный электрокардиограф Shiller CARDIOVIT MS-2007 (Shiller, Швейцария). Скорость записи составляла 25 и 50 мм/с. Регистрация ЭКГ выполнялась на дооперационном этапе, а также в послеоперационном периоде и в отдаленном периоде наблюдения.

#### **Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ)**

ХМ ЭКГ проводилось с использованием аппарата Astrocard (Astrocard Holtersystem, АО Медитек, Россия). Расшифровка ХМЭКГ осуществлялась программным пакетом «Астрокард» (Astrocard Holtersystem, АО Медитек, Россия). Анализ записи заключался в оценке сердечного ритма, его вариабельности (минимальная, средняя и максимальная ЧСС), наличие бради- и тахиаритмий (ФП, ТП, предсердная эктопическая тахикардия).

#### **Трансторакальная эхокардиография (ТТ ЭХО-КГ)**

ТТ ЭХО-КГ выполнялась с использованием аппарата Vivid 7 (General Electric, США) и секторального датчика 3,5 мГц. Оценка систолической функции левого желудочка (ЛЖ) заключалась в измерении КСР и КДР, а так же ФВ ЛЖ по Тейхольцу в М-режиме в парастернальной позиции по длинной оси. КСО, КДО, ФВ ЛЖ по Симпсону, а также объем, площадь и линейные размеры ЛП измерялись в четырехкамерной проекции с верхушечной позиции.

#### **Чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭХО-КГ)**

ЧП ЭХО-КГ проводилась всем пациентам не позднее 24 часов до вмешательства. Исследование выполнялось на аппаратом комплексе Phillips iE33 (Phillips, Великобритания) с использованием эндоскопического ультразвукового датчика X7-2t под местной анестезией. Во время исследования оценивалось правое и левое предсердия, ушко ЛП, форма, наличие/отсутствие тромбов в ушке ЛП.

#### **Мультиспиральная компьютерная томография левого предсердия и легочных вен (МСКТ ЛП и ЛВ) с контрастированием**

МСКТ ЛП и ЛВ проводилась с использованием томографа Philips Brilliance 64 и Philips Ingenuity 64 (Phillips, Великобритания). В качестве контрастного вещества использовался неионный контрастный препарат «Омнипак 350».

#### **Техническое оснащение, используемое для катетерной аблации**

- Генератор РЧ энергии SmartAblate, Biosense Webster, США.
- Насос для орошения электрода SmartAblate Pump, Biosense Webster, США.

- Система нефлюороскопического электроанатомического картирования Carto 3, version 6, Biosense Webster, США.
- Модуль VISITAG SURPOINT (Ablation Index/АИ). АИ представляет собой единый интегральный параметр, учитывающий значения мощности, времени и силы контакта с миокардом. Данный параметр интегрирован с модулем автоматической маркировки аблационных точек VISITAG системы навигационного картирования Carto 3, Biosense Webster, США.
- Орошаемый аблационный катетер Thermocool SmartTouch, Biosense Webster, США. Катетер оснащен стержнем с высоким крутящим моментом размером 7,5 F, оснащенным комплектом электродов с 3,5 мм дистальным концом размером 8 F. Также катетер оснащен термодатчиком температуры, встроенным в 3,5-мм концевой электрод, и имеет 3 вида кривизны: D, F и J. Все электроды могут быть использованы для регистрации электрических потенциалов и стимуляции. Для выполнения РЧА катетер используется совместно с РЧ-генератором и пассивным электродом-накладкой (индифферентным электродом). За счет прецизионной пружины на кончике катетера, возможна реализация силоизмерительной технологии, которая обеспечивает измерение контактного усилия между концом катетера и стенкой сердца в режиме реального времени.
- Циркулярный многополюсный диагностический катетер Lasso 2515 Nav, Biosense Webster, США. Lasso 2515 Nav – 20-полюсный диагностический катетер со стержнем размером 8 F. Катетер имеет 2 вида кривизны и диапазон диаметра от 15 до 25 мм. На кривизне катетера расположено 10 пар платиновых электродов размером 1мм с межэлектродным расстоянием 2-8-2 мм.
- Система температурного мониторинга для обеспечения безопасности при чрескожных вмешательствах «АСТРОКАРД® - ЭЗОСЕЙФЕТИ», Медитек, Россия. Система температурного мониторинга представляет собой устройство, обеспечивающее регистрацию, отображение и контроль температуры в пищеводе.
- Нефлюороскопический комплекс для проведения внутрисердечных электрофизиологических исследований сердца Астрокард® - КардиоЭфи II.

- Ангиографический комплекс Allura Centron (Phillips, Нидерланды) для проведения диагностических и инвазивных исследований сердечно-сосудистой системы.

**Техническое оснащение, используемое для торакоскопической абляции**

- Генератор биполярной РЧ энергии «AtriCure Ablation and Sensig Unit (ASU 2 -115)», AtriCure Inc, США (рисунок 2.4а).

- Зажим для биполярной РЧА Atricure Synergy Ablation Clamp, AtriCure Inc США (рисунок 3в). Технические характеристики: частота электрического тока –  $460.8 \text{ kHz} \pm 5\%$ -Quasi-sinusoidal, максимальная мощность электрического тока –  $25.8 \text{ W}$ , максимальное сопротивление электрического тока –  $114 \Omega$ , максимальное напряжение электрического тока –  $57 \text{ Vrms}$  (рисунок 2.4 в).

- Электрод AtriCure Coolrail linear pen, AtriCure Inc, США (рисунок 2.4б).

- Электрод AtriCure Isolator Transpolar pen, AtriCure Inc, США.

Технические характеристики электродов: частота электрического тока –  $460.8 \text{ kHz} \pm 5\%$ -Quasi-sinusoidal, максимальная мощность электрического тока –  $20 \text{ W}$ , максимальное сопротивление электрического тока – от  $31$  до  $300 \Omega$ , максимальное напряжение электрического тока –  $77.5 \text{ Vrms}$ .

- Эндоскопический сшивающий аппарат EndoGia, Autosuture, Великобритания.



*Рисунок 2.4. Техническое оснащение для выполнения торакоскопической абляции. А: Генератор биполярной радиочастотной (РЧ) энергии «AtriCure Ablation and Sensig Unit». Б: Зажим для биполярной радиочастотной абляции Atricure Synergy Ablation Clamp. В: Электрод AtriCure Coolrail linear pen.*

### **Техника катетерной абляции фибрилляции предсердий**

#### Особенности антикоагулянтной терапии

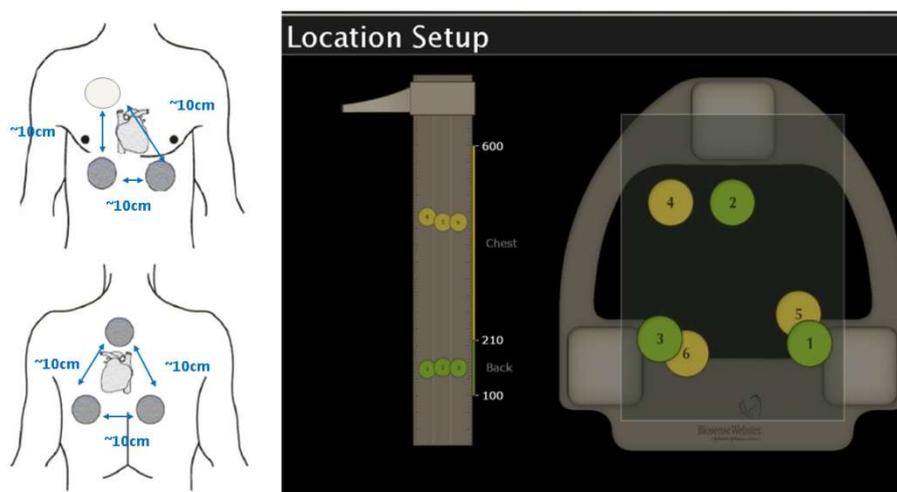
В день операции НОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) отменялись, возобновление терапии осуществлялось на следующие сутки после оперативного вмешательства.

#### Анестезиологическое пособие

С целью премедикации использовалось внутривенное введение церукала в дозировке 10 мг, дексаметазона в дозировке 4 мг. Вводный наркоз осуществлялся внутривенным введением пропофола в дозе 1,5-2,5 мг/кг. Далее производилась установка ларингеальной маски и вентиляция легких с помощью наркозно-дыхательного аппарата Dreger Primus в режиме вентиляции SIMV. Анестезия поддерживалась внутривенной инфузией пропофола 4-12 мг/кг/ч, внутривенным введением фентанила 0,005% в дозировке 1,0 мл на каждые 20 кг массы тела в час.

### Техника операции

Перед началом процедуры к пациенту подключалась система нефлюороскопического электроанатомического картирования CARTO 3 (Biosense Webster, USA). Под операционным столом располагался магнит системы, на спину и на грудную клетку располагались по 3 магнитных патча на расстоянии 10 см друг от друга в проекции магнита (Рисунок 2.5).



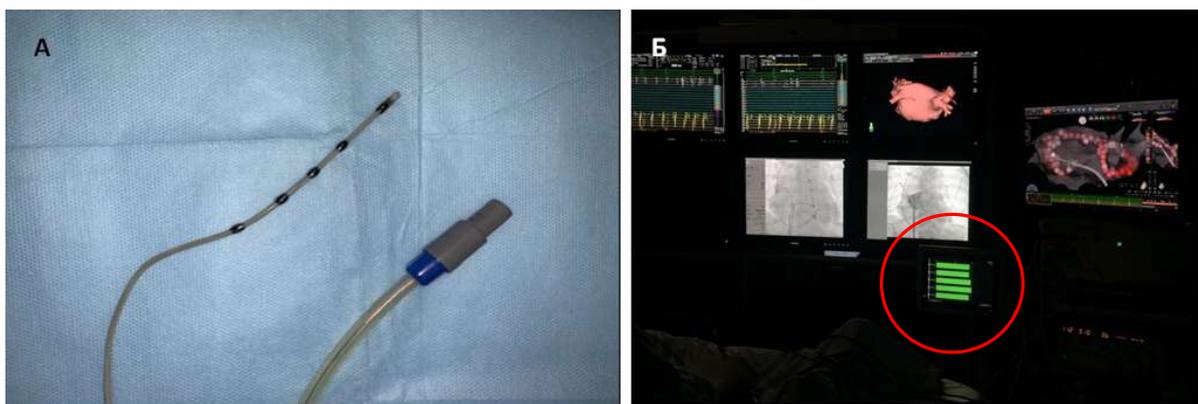
*Рисунок 2.5. Расположение магнитных патчей на грудной клетке и спине относительно друг друга с последующим отображением их в системе Carto 3: зеленым промаркированы патчи на спине, желтым – на грудной клетке.*

Через интродьюсер 7 Fr доступом через левую подключичную вену 10-полюсный диагностический электрод позиционировался в коронарный синус. Далее катетеризировалась левая бедренная вена, через которую в полость правого желудочка устанавливался 4-полюсный диагностический электрод для временной кардиостимуляции в случае брадикардии.

В правую бедренную вену устанавливалась доставочная система (FastCath, SJM) размером 8,5 Fr, после чего производилась трассептальная пункция иглой Brockenbrough под рентгенологическим контролем. После выполнения доступа в ЛП вводился гепарин из расчета 100 Ед/кг с последующей оценкой активированного времени свертывания (АВС) и поддержания данного показателя в пределах 250-350 сек. Далее производилось контрастирование ЛП.

После транссептальной пункции и контрастирования в полость ЛП позиционировались многополюсный диагностический электрод (Lasso, Biosense Webster, США) и холодной абляционный электрод с датчиком давления (Thermocool SmartTouch, Biosense Webster, США). Далее выполнялась калибровка электродов по дыханию, по давлению на ткань, после чего выполнялась анатомическая реконструкция ЛП с построением биполярной вольтажной карты на ритме ФП. Референсные значения для биполярной вольтажной были заданы в пределах 0.1 и 0.3 мВ. Были заданы следующие параметры фильтров для аннотации точек вольтажной карты: стабильность позиции до 4 мм, плотность 1 мм, набор точек при давлении на ткань пределах от 10 до 50 г, при наборе точек многополюсными электродами активировался фильтр контакта с тканью (tissue proximity indication – TPI).

Непосредственно перед катетерной аблацией в пищевод вводился и позиционировался температурный пищеводный катетер с 5 температурными каналами под рентгенологическим контролем вдоль всего контура ЛП. Далее выполнялось подключение температурного пищеводного катетера к блоку регистрации температуры. После включения на дисплее отображалась текущая температура на каждом канале катетера и гистограммы температуры, после чего проводилась калибровка каналов. Система считалась готовой к работе, если после калибровки на всех каналах отображалась температура 37,3 С. Система в автоматическом режиме отображала изменение температуры по каждому независимому температурному каналу в диапазоне температур от +30 до +50 °С при калибровке относительно температуры +37,4 °С с шагом отображения температуры 0,1 °С и абсолютной погрешностью не более 0,3 °С (рисунок 2.6 а, б).

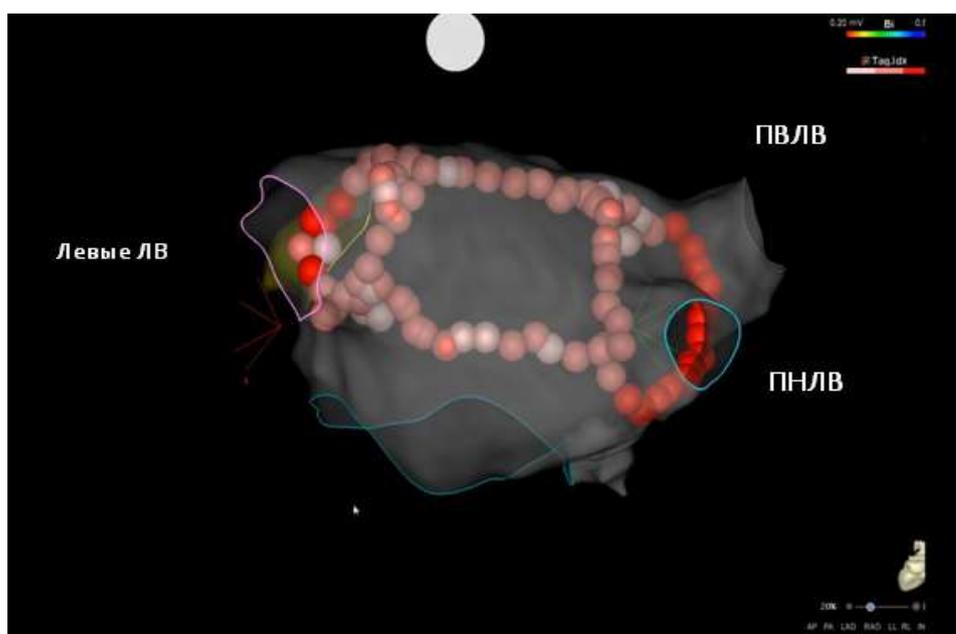


*Рисунок 2.6. А: кончик температурного пищевого катетера с 5 электродами и разъем для подключения к блоку регистрации температуры. Б: расположение блока управления и визуализации температуры в операционной.*

Концепция нанесения РЧ аппликаций базировалась на критериях CLOSE-протокола: воздействия выполнялись одним оператором с использованием электрода с датчиком давления до достижения показателей АИ, дистанция между 2 точками аблации не превышала 6 мм. РЧ воздействия выполнялись по принципу «точка-за-точкой» до достижения показателей АИ: по передней стенке 460, по задней стенке 380. Как только АИ достигал данных значений, РЧ аппликация прекращалась, и аблационный электрод позиционировался последовательно на следующую точку. После верификации достаточной стабильности, давления на ткань и расстояния между РЧ воздействиями менее 6 мм, выполнялась следующая РЧ аппликация. Точки РЧ воздействий отображались на карте автоматически благодаря модулю VISITAG (Biosense Webster) при условии стабильности аблационного электрода в пределах 3 мм в течение 8 секунд и давления на ткань не менее 4 g в течение 30% всей длительности РЧ аппликации. Задавались следующие параметры РЧ воздействий: максимальная температура 44 С, максимальная мощность 32 Вт, скорость орошения во время аблации 17-30 мл/мин.

Первым этапом выполнялась последовательная антральная изоляция правых и левых ЛВ. После выполнения антральной изоляции выполнялась линия по крыше ЛП от правой верхней ЛВ к левой верхней ЛВ, затем линия по задней стенке ЛП от правой нижней ЛВ к левой нижней ЛВ под контролем температуры

на каналах температурного пищеводного катетера (рисунок 2.7). При росте температуры на канале выше 39,5°C воздействие в данной зоне прекращалось. Если рост температуры выше 39,5°C не регистрировался при достижении показателя АИ 380, точка РЧ воздействия считалась выполненной. Последующая РЧ аппликация выполнялась после нормализации температуры на канале температурного пищеводного катетера.



*Рисунок 2.7: анатомическая реконструкция левого предсердия в системе навигационного картирования Carto 3, задняя прямая проекция. Точками отмечены радиочастотные (РЧ) аппликации: красным – РЧ аппликации с достижением показателя АИ 460, бледно-розовым – РЧ аппликации с достижением показателя АИ 360. Выполнены антральная изоляция правых и левых легочных вен, линия по крыше левого предсердия, линия по задней стенке левого предсердия. ЛВ – легочные вены, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена.*

После завершения РЧ воздействий выполнялось повторное построение биполярной вольтажной карты с оценкой зон прорыва возбуждения и выполнения в данных зонах дополнительных точечных РЧ аппликаций. Зона с отсутствием электрической активности либо с минимальной амплитудой вольтажа ( $\leq 0,05$  мВ), не отличимой от шумовых наводок, расценивалась, как зона изоляции. После

электрической кардиоверсии (ЭКВ) на синусовом ритме выполнялась проверка блока входа и выхода возбуждения в изолированных венах и задней стенке ЛП.

### **Техника торакоскопической аблации фибрилляции предсердий**

#### Особенности антикоагулянтной терапии

Пациент переводился с пероральных антикоагулянтов на подкожное введение гепарина 2500 Ед 4р/сутки за 5-7 дней до вмешательства.

#### Анестезиологическое пособие

Анестезиологическое пособие проводилось по протоколу, используемому в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского. Премедикация заключалась во введении 0,02 мг/кг атропина внутримышечно за 30 мин до операции. Вводный наркоз осуществлялся инфузией пропофола в дозе 2 мг/кг (1 мг/кг при возрасте старше 60 лет), внутривенным введением фентанила в дозе 4 мкг/кг. В качестве миорелаксанта использовался рокуроний 1,2 мг/кг. По истечении 1-3 минут после введения миорелаксанта выполнялась интубация трахеи двухпросветной интубационной трубкой для отдельной вентиляции легких наркозно-дыхательным аппаратом DATEX-OHMEDA Avance s/5 в режиме PCV. В качестве ингаляционного анестетика использовался севоран. Внутривенная анестезия проводилась введением фентанила 100 мкг каждые 30 мин, миорелаксация проводилась введением рокурония 10 мг каждые 20 мин.

#### Техника операции

Торакоскопическая аблация проводилась в условиях кардиохирургической операционной. Перед вмешательством с целью электрофизиологической поддержки, а также для профилактики брадисистолии выполнялось позиционирование многополюсного электрода в коронарный синус.

Техника операции заключалась в выполнении воздействий по типу «box lesion», которые включают в себя антральную изоляцию правых и левых ЛВ, линию по крыше ЛП – верхнюю линию «Вох», линию по задней стенке ЛП – нижнюю линию «Вох». Процедура завершалась ампутацией ушка ЛП.

Процедура торакоскопической аблации выполнялась с использованием билатерального доступа в 3, 4 и 5 межреберьях по передней и средней

подмышечным линиям. После установки торакоскопических портов справа выполнялась перикардиотомия выше диафрагмального нерва. Далее выделялись косой и поперечный синусы перикарда. За ЛВ заводился проводник, по которому проводилась бранша биполярного электрода (Synergy Ablation Clamp, AtriCure). Далее выполнялась серия РЧ аппликаций (до 28,5 Вт) до регистрации снижения проводимости ткани, отображаемой на панели системы AtriCure в реальном времени, после чего выполнялись воздействия по крыше и задней стенке ЛВ при помощи линейного аппликатора (CoolRail Linear Pen, AtriCure) (до 20 Вт). Аналогичным способом выполнялся доступ к левым ЛВ путем пересечения перикарда ниже диафрагмального нерва. Далее вокруг левых ЛВ выполнялась серия РЧ-воздействий до снижения проводимости ткани, а так же завершались верхняя и нижняя линии «Вох». Финальным этапом выполнялась ампутация ушка ЛП эндоскопическим сшивающим аппаратом EndoGia (рисунок 2.8).

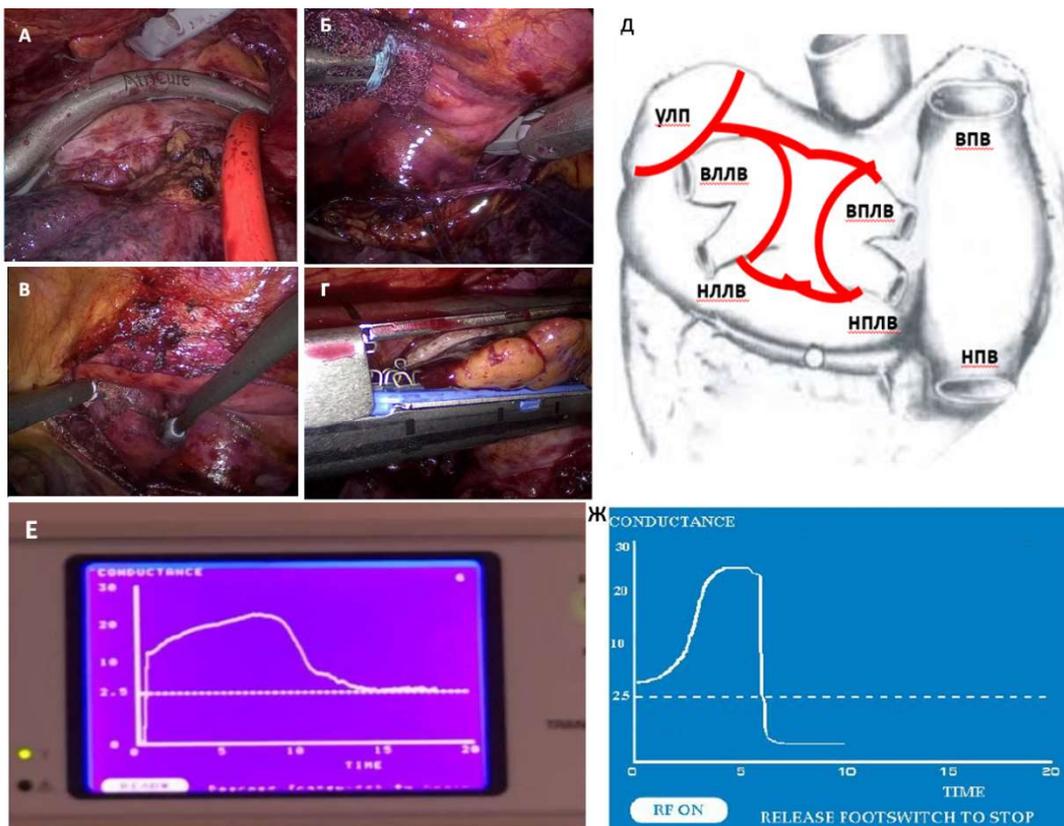


Рисунок 2.8. А: выполнение эпикардальной абляции левых легочных вен. Б: Выполнение верхней линии «box». В: выполнение нижней линии «box». Г: ампутация ушка левого предсердия с помощью эндостеплера. Д: схематичное

*изображение операции. Д: схематичное изображение операции. Е: графическое изображение падения импеданса ткани во время абляции. Ж: схематическое изображение снижения проводимости ткани. УЛП – ушко левого предсердия, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена, ВПВ – верхняя полая вена, НПВ – нижняя полая вена.*

Далее проводился электрофизиологический этап операции. Производилось считывание и оценка сигналов с зон изоляции с помощью электрода Transpolar Pen (AtriCure). После ЭКВ на синусовом ритме выполнялась проверка блока входа и выхода возбуждения в изолированных венах и задней стенке ЛП: электрод Transpolar Pen (AtriCure) позиционировался в зоны изоляции, после чего проводилась стимуляция с силой тока 15 мА и частотой стимуляции с 300 мс до 200 мс с последующей оценкой наличия проведения стимула на ЛП на мониторе ЭКГ и блока системы AtriCure. При отсутствии проведения стимула на ЛП блок выхода считался верифицированным. При стимуляции с электрода в коронарном синусе производилось считывание сигналов с зон изоляции. При отсутствии активности в зонах изоляции блок входа считался верифицированным.

#### **2.4 Статистическая обработка результатов**

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программ SPSS Statistica 17, STATISTICA 10.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин ( $m$ ) и стандартных отклонений ( $sd$ ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1$ - $Q3$ ).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Критерий Манна–Уитни использовался для сравнения количественных данных с распределением, отличным от нормального. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона либо точного критерия Фишера.

Оценка функции «выживаемости» пациентов проводилась по методу Каплана-Майера. Сравнительный анализ кривых «выживаемости» выполнялся с помощью Log-Rank Test, Gehan's Wilcoxon Test, Cox's F-Test.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении качественных показателей использовались показатели отношения шансов (ОШ/OR) и относительного риска (ОР/RR). С целью проецирования полученных значений ОШ и ОР на генеральную совокупность рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Влияние количественных показателей оценивалось с помощью многофакторной регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся ROC-анализ с построением ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 Периоперационные результаты

Периоперационными результатами считались интраоперационные результаты, а также результаты в раннем послеоперационном периоде. Анализ интраоперационных результатов проводился на основании оценки влияния определенного этапа операции на восстановление синусового ритма, эффективности ЭКВ и наличия изоляции ЛВ и задней стенки ЛП после выполнения воздействий. Верификация полноценности воздействия в группе катетерной аблации выполнялась путем оценки биполярной вольтажной карты, построенной после РЧА, и проверки блока входа и выхода на синусовом ритме в обеих группах. Эффективность интраоперационных результатов выражалась в процентах восстановления синусового ритма.

Ранним послеоперационным периодом считался период с момента окончания оперативного вмешательства до момента выписи пациента из стационара. В течение данного госпитального периода оценивались характер ритма, количество и тяжесть ранних послеоперационных осложнений.

#### 3.1.1 Периоперационные результаты катетерного лечения

##### Интраоперационные результаты

РЧА ЛВ и задней стенки ЛП в полном объеме была выполнена 35 пациентам.

Перед выполнением РЧА всем пациентам выполнена анатомическая реконструкция ЛП с построением биполярной вольтажной карты на ритме ФП многополюсными электродами Lasso либо Pentaray (Biosense Webster, США) с количеством аннотированных точек не менее 1000. Референсные значения вольтажа были заданы в пределах 0,1-0,3 мВ. Далее пациентам выполнены антральная изоляция ЛВ, линия по крыше ЛП и по задней стенке ЛП по методике последовательной непрерывной РЧА «точка-за-точкой» с максимальным расстоянием между точками аблации 6мм, до достижения заданных параметров АИ (460 по передней стенке, 380 – по задней).

При выполнении линейных воздействий по крыше и задней стенке ЛП стоит учитывать вероятность повреждения стенки пищевода. По данным многочисленных исследований единственным предиктором повреждения пищевода является длительные РЧ аппликации на фоне критического повышения температуры (выше 39,5 С°) [50, 119]. Иные методы контроля безопасности РЧ воздействий по задней стенке ЛП не являются прогностическими. В данном исследовании на тактику выполнения РЧ аппликаций также строго влияли показатели температуры на каналах температурного пищеводного катетера, позиционированного в пищеводе в проекции ЛП. Так, при выполнении антральной изоляции правых и левых ЛВ повышения температуры на датчиках отмечено не было.

При выполнении линии по задней стенке ЛП повышение температуры на канале температурного катетера (минимум в 1 точке, максимум в 3 точках абляции ближе к левым ЛВ) отмечалось у 62,8 % (n=22) пациентов, что потребовало прекращение РЧА в данных точках (рисунок 3.1). У 31,4% (n=11) пациентов повышение температуры в пищеводе отмечалось в 3 и более точках при выполнении линии по задней стенке ЛП.

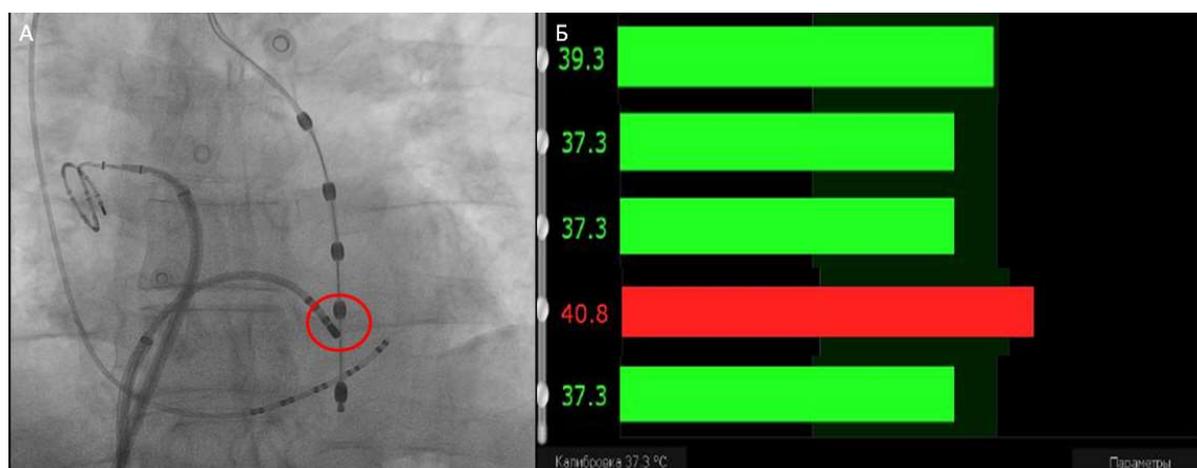


Рисунок 3.1. А: рентгенография сердца в прямой проекции и положения электродов во время радиочастотной абляции. Визуализируется температурный катетер в пищеводе по всей длине левого предсердия. Красным кругом обозначена проекция кончика абляционного электрода относительно канала температурного катетера № 4. При воздействии по задней стенке левого

предсердия зафиксировано повышение температуры на 4 канале температурного катетера (Б).

Остальные точки РЧ воздействий по задней стенке ЛП выполнены без повышения температуры в пищеводе. В 5,7% (n=2) случаев при выполнении линий по крыше и задней стенки ЛП повышения температуры в пищеводе зафиксировано не было (таблица 3.1).

*Таблица 3.1. Зоны повышения температуры в пищеводе при выполнении линейных радиочастотных воздействий*

Локализация	Повышение температуры на каналах пищеводного температурного катетера (критический уровень 39,5 С°)	Повышение температуры не зарегистрировано
Крыша ЛП	0	100% (35)
Задняя стенка: 1-3 точки	62,8 % (22)	5,7% (2)
Более 3 точек	31,4% (11)	
Легочные вены	0	100% (35)

*ЛП – левое предсердие.*

После завершения РЧА всем пациентам выполнялось повторное построение биполярной вольтажной карты для оценки полноценности РЧ воздействий. Полная антральная изоляция ЛВ после первой серии РЧ воздействий была достигнута у 88,5% (n=31) пациентов. Прорыв возбуждения наблюдался у 11,4% (n=4) пациентов в области левых ЛВ (зона Ridge). В зонах прорыва возбуждения выполнялась точечная доизоляция ЛВ с последующей оценкой вольтажа. Таким образом, в конечном итоге полная изоляция ЛВ была достигнута в 100% случаев (рисунок 3.2Б).

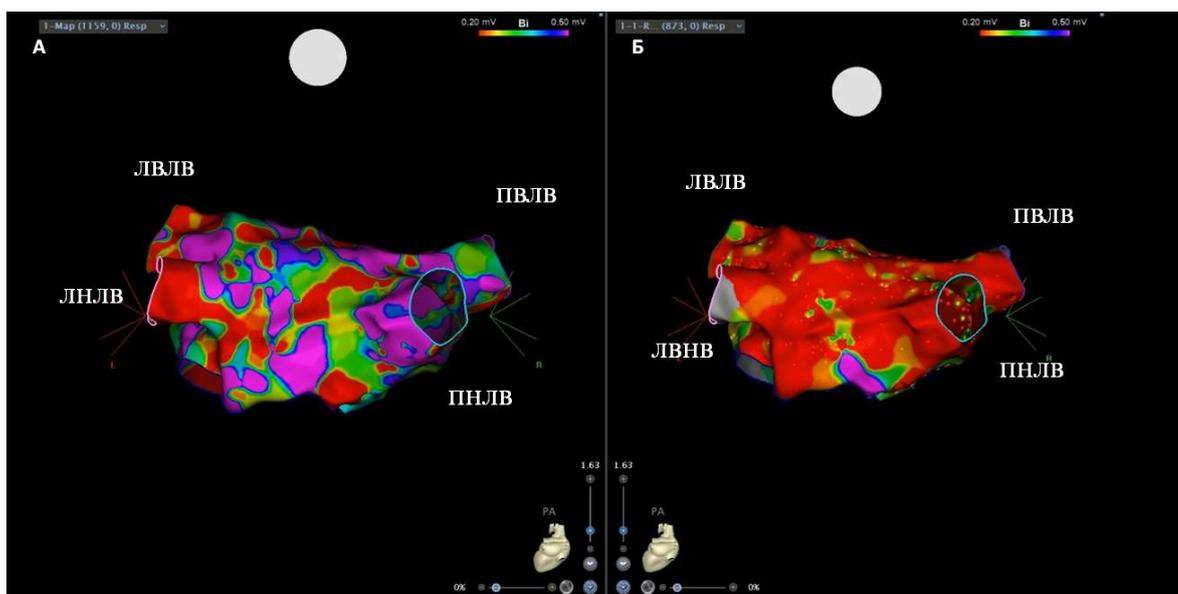


Рисунок 3.2. Биполярная вольтажная карта ЛП, 0,1-0,3 мВ, задняя прямая проекция. Ярро-розовым цветом отражены зоны высокоамплитудной активности, красным цветом зоны отсутствия электрической активности. А: до РЧА задняя стенка ЛП и ЛВ не изолированы. Б: после РЧА задняя стенка ЛП и ЛВ изолированы. ЛП - левое предсердие, ЛВ - легочные вены, РЧА - радиочастотная абляция, ЛВЛВ - левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ - левая нижняя легочная вена, ПВЛВ - правая верхняя легочная вена, ПНЛВ - правая нижняя легочная вена.

У пациентов, которым выполнялись линии по задней стенке ЛП без реакции пищевода и с реакцией в 1-3 точках, интраоперационно отмечалась изоляция задней стенки ЛП. Таким образом, в 68,5% (n=24) случаев интраоперационно отмечалась изоляция задней стенки ЛП и ЛВ (рисунок 3.3Б). У 31,4% (n=11) пациентов с реакцией пищевода в 3 точках и более отмечалась полная изоляция ЛВ без изоляции задней стенки (рисунок 3.3).

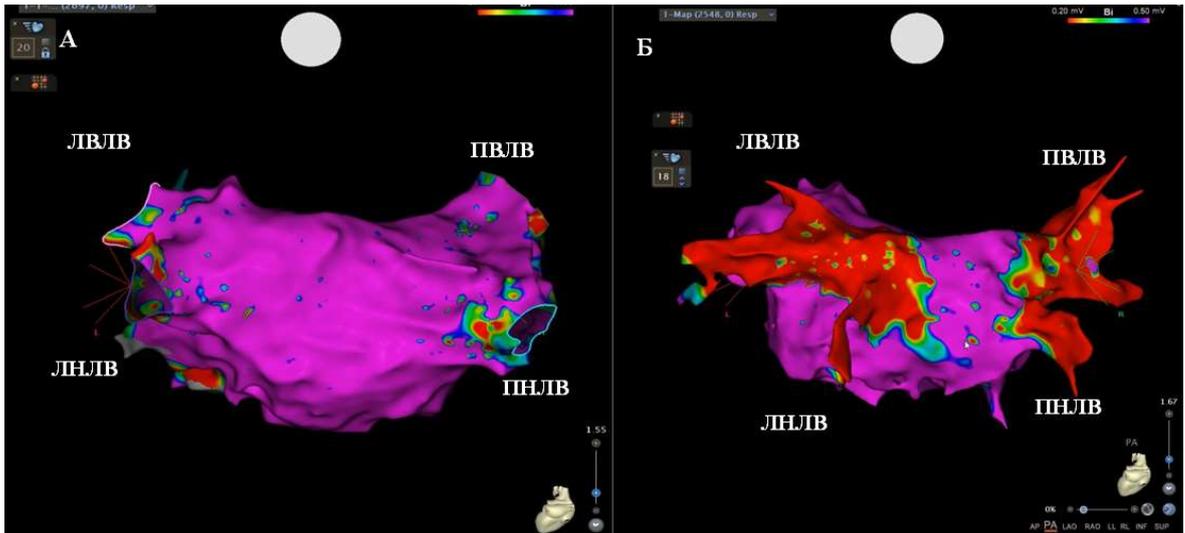
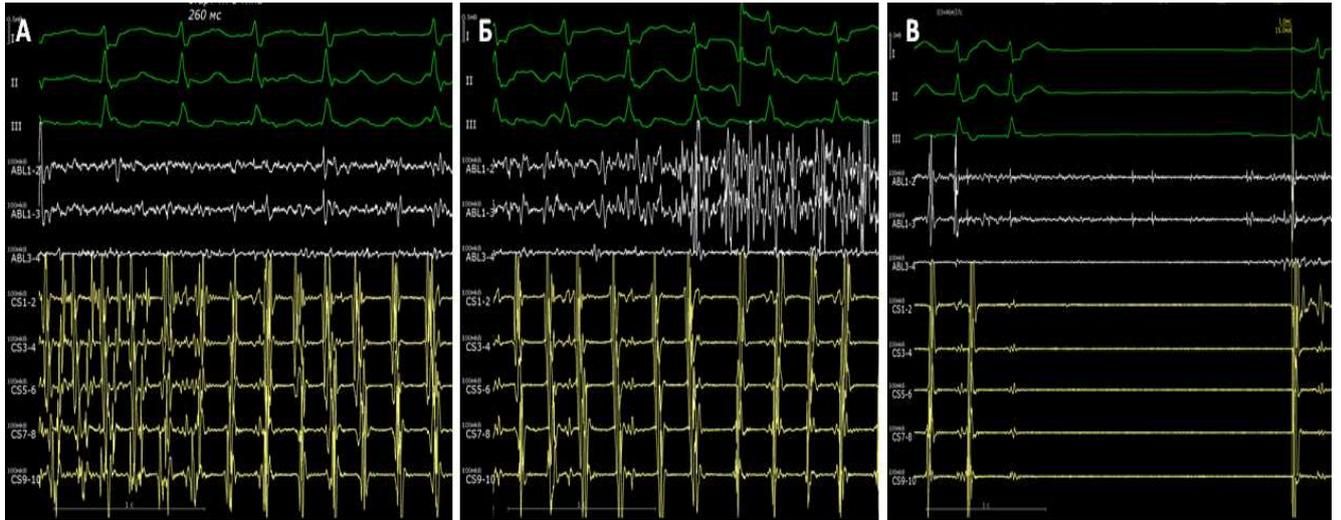


Рисунок 3.3. Биполярная вольтажная карта ЛП, 0,1-0,3 мВ, задняя прямая проекция. Ярко-розовым цветом отражены зоны высокоамплитудной активности, красным цветом зоны отсутствия электрической активности. А: до РЧА задняя стенка ЛП и ЛВ не изолированы. Б: после РЧА ЛВ изолированы, задняя стенка ЛП не изолирована. ЛП - левое предсердие, ЛВ – легочные вены, РЧА – радиочастотная абляция, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена.

Восстановление ритма интраоперационно наблюдалось у 2,8% (n=1) пациентов. При выполнении антральной изоляции правых ЛВ в нижнем сегменте наблюдался переход ФП в ТП 1 типа с длительностью цикла 260 мс через кратковременный эпизод атипичного ТП с перегородочным фронтом активации. Восстановление синусового ритма произошло при выполнении линейного воздействия в кавотрикуспидальном истмусе (рисунок 3.4).



*Рисунок 3.4. Запись электрограмм с абляционного электрода (ABL 1-4), электрода в коронарном синусе (CS 1-10), запись стандартных отведений ЭКГ (I-III). А) переход ФП в атипичное ТП. Б) переход атипичного ТП в типичное ТП с ДЦ 260 мс. В) восстановление синусового ритма во время абляции в КТИ. ТП – трепетание предсердий, КТИ – кавотрикусидаальный истмус, ФП – фибрилляция предсердий, ЭКГ – электрокардиограмма.*

Остальным пациентам выполнялась ЭКВ. В 88,5% (n=31) случаев восстановление ритма достигалось ЭКВ максимальной мощностью 200 Дж. У 8,5% (3) пациентов многократная ЭКВ была неэффективна. Данным пациентам дана рекомендация о приеме ритмурежающей ААТ.

После восстановления синусового ритма проводилась проверка блока входа и выхода возбуждения в изолированных ЛВ. При верификации изоляции задней стенки по данным биполярного вольтажного картирования проводилась проверка блока входа и выхода также и в задней стенке ЛП. Блок входа и выхода в изолированных венах был верифицирован в 91,5% (n=32) случаев. Блок входа и выхода в задней стенке был верифицирован у всех пациентов с изолированной задней стенкой ЛП по данным вольтажного картирования (68,5% (n=24)).

Средняя длительность катетерного лечения составила  $203,8 \pm 61,3$  мин, время флюороскопии  $37,2 \pm 8,5$  мин, средняя длительность РЧА  $32,1 \pm 8,6$  мин (таблица 3.2).

#### Интраоперационные осложнения

Интраоперационные осложнения наблюдались в 2,7% (n=1) случаев. Причиной осложнения являлась перфорация стенки ЛП с развитием тампонады сердца, разрешившейся после пункции и дренирования перикарда. Пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для дальнейшей стабилизации гемодинамики и непрерывного мониторинга жизненно важных показателей.

Таблица 3.2. Интраоперационные результаты катетерной аблации

Показатели	Результат (n=35)
Антральная изоляция ЛВ+изоляция задней стенки, % (n)	68,5 % (24)
Антральная изоляция ЛВ без изоляции задней стенки, % (n)	31,4% (11)
Восстановление ритма во время РЧ воздействий, % (n)	2,8% (1)
ЭКВ, % (n)	97,2% (34)
Эффективна	88,5% (31)
Неэффективна	8,5% (3)
Дополнительные вмешательства	
Типичное ТП, % (n)	2,8% (1)
Показатель АВС, сек	260±9,3
Время операции, мин	203,8±61,3
Время флюороскопии, мин	37,2±8,5
Длительность РЧА, мин	32,1±8,6
Интраоперационные осложнения	
Гемоперикард, % (n)	2,7% (1)
Летальность, % (n)	0

*АВС – активированное время свертывания, РЧА – радиочастотная аблация, ТП – трепетание предсердий, ЭКВ – электрическая кардиоверсия.*

Таким образом, интраоперационная эффективность катетерной аблации с использованием показателя АИ составила 91,4%, а интраоперационные осложнения наблюдались в 2,5% случаев.

#### Госпитальные результаты

После пробуждения проводилась экстубация и перевод пациента в профильное отделение для дальнейшего наблюдения. Антикоагулянтная терапия возобновлялась на следующие сутки после операции. С целью профилактики возникновения предсердных тахикардий проводилась антиаритмическая терапия внутривенной инфузией амиодарона 600 мг с дальнейшим переходом на таблетированную форму амиодарона по «насыщающей» схеме 10 г в месяц. Согласно протоколу, принятому в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, гастропротективная терапия назначалась в 1-е сутки после оперативного вмешательства. В качестве гастропротектора назначался курсовой прием ингибитора протонной помпы (омепразол, пантопразол) в дозировке 20 мг однократно ежедневно в течение 2 недель.

В послеоперационном периоде срыв ритма в ФП наблюдался у 2,8% (n=1) пациентов. Таким образом, на момент выписки у 11,5% (n=4) пациентов сохранялся ритм ФП. Пациентам были даны рекомендации о приеме антиаритмической и антикоагулянтной терапии, продолжении курсового приема гастропротекторов. При появлении жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) пациентам была рекомендована консультация гастроэнтеролога и выполнение эзофагогастродуоденоскопии по показаниям для исключения эрозивно-язвенных поражений пищевода. В госпитальном периоде жалоб и осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта выявлено не было. Средняя длительность госпитального периода составила  $2,8 \pm 1,1$  дня.

#### Госпитальные осложнения

Пациент с развившимся интраоперационным осложнением был переведен в ОРИТ и интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения. Выполнялась коррекция кислотно-щелочного состояния, водно-электролитного баланса,

коррекция показателей гемодинамики с дальнейшим переводом в профильное отделение. Госпитальные результаты представлены в таблице 3.4.

*Таблица 3.4. Госпитальные результаты катетерной аблации*

Показатель	Результат (n=35)
Синусовый ритм на момент выписки, % (n)	88,5% (31)
Срыв ритма в ФП, % (n)	2,8% (1)
Аритмия на момент выписки, % (n)	11,5% (4)
Длительность госпитального периода, дни	2,8±1,1
Госпитальные осложнения	
Эрозия, язва пищевода, предсердно-пищеводная фистула, % (n)	0
Летальность, % (n)	0

Таким образом, показатель эффективности оперативного вмешательства на момент выписки составил 88,5%. Осложнения наблюдались в 2,7% случаев.

### **3.1.2 Периоперационные результаты торакоскопического лечения**

#### Интраоперационные результаты

Торакоскопическая изоляция ЛВ и задней стенки ЛП с ампутацией ушка ЛП в полном объеме выполнена 40 пациентам.

Регистрация динамики снижения проводимости ткани проводилась на всех этапах операции. Суммарное количество РЧ воздействий при выполнении изоляции правых и левых ЛВ у всех пациентов составило по 10 аппликаций. Количество РЧ воздействий по задней стенке ЛП зависело от степени снижения проводимости ткани. Все воздействия были выполнены до достижения трансмуральности. Завершающим этапом операции являлась ампутация ушка ЛП, которая была выполнена всем пациентам.

Во время выполнения этапов оперативного вмешательства восстановления синусового ритма наблюдалось у 2,5% (n=1) пациентов на этапе ампутации ушка ЛП. ЭКВ выполнялась в 97,5% (39) случаев. У 97,5% (n=39) пациентов ритм восстановлен ЭКВ максимальной мощностью 200 Дж.

После выполнения эффективной ЭКВ проводилась проверка блока входа и выхода возбуждения в изолированных ЛВ и задней стенки ЛП. Блок входа и выхода в изолированных зонах был верифицирован у 100% пациентов (рисунок 3.5).

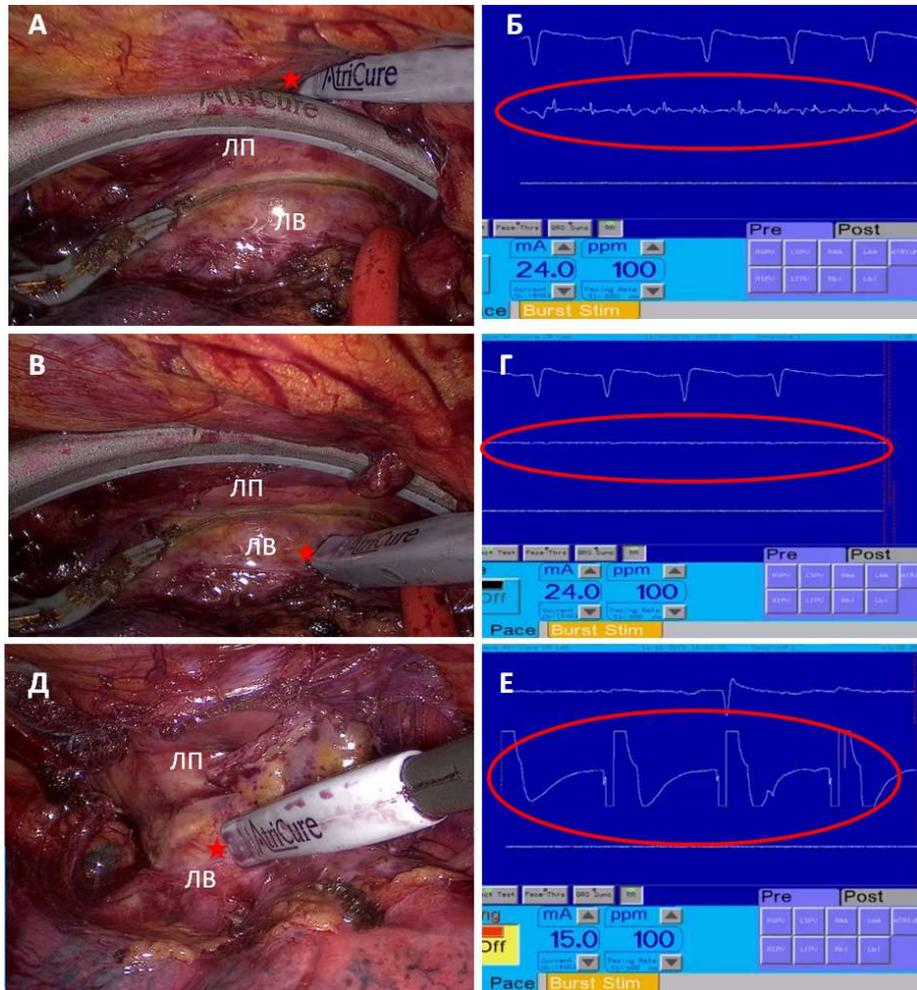


Рисунок 3.5. А) регистрация сигналов с левого предсердия: ритм фибрилляции предсердий (Б). В) регистрация сигналов с зоны изолированных легочных вен: изолиния - блок входа (Г). Д) стимуляция зоны изолированных легочных вен после ЭКВ: блок выхода (Е). Звездочкой обозначены зоны регистрации активности. ЭКВ – электрическая кардиоверсия.

Средняя длительность оперативного вмешательства составила  $268,69 \pm 80,02$  мин.

#### Интраоперационные осложнения

Интраоперационные осложнения наблюдались в 4,7% (n=2) случаев. Причинами осложнений являлись повреждение крыши ЛП в процессе выделения

поперечного синуса перикарда в одном случае, повреждение задней стенки ЛП при попытке выделения левых ЛВ во втором случае. В обоих случаях выполнялась конверсия в операцию «Лабиринт». Данные пациенты были исключены из анализа эффективности методики. Интраоперационные данные отражены в таблице 3.5.

*Таблица 3.5. Интраоперационные результаты торакоскопической абляции*

Показатели	Результат (n=40)
Изоляция легочных вен, % (n)	100 %(40)
Изоляция задней стенки, % (n)	100 % (40)
Восстановление ритма во время РЧ воздействий, % (n)	2,5%(1)
ЭКВ, % (n)	97,5% (39)
Время операции, мин	268,69±80,02
<b>Интраоперационные осложнения</b>	
Перфорация стенки ЛП, % (n)	4,7% (2)
Летальность, % (n)	0

*ЛП – левое предсердие, ЭКВ – электрическая кардиоверсия.*

Таким образом, интраоперационная эффективность торакоскопического лечения составила 100%, а интраоперационные осложнения наблюдались в 4,7% случаев.

#### Госпитальные результаты

После оперативного вмешательства пациент переводился в ОРИТ для дальнейшего мониторинга. В условиях ОРИТ выполнялись антибактериальная терапия, коррекция водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния, мониторинг и поддержание стабильной гемодинамики. С целью антикоагулянтной терапии выполнялись подкожные инъекции фраксипарина в терапевтической дозировке 5700 МЕ (0,6 мл) под контролем АВС. Также проводилась ААТ с целью профилактики возникновения предсердных тахикардий. В качестве антиаритмического препарата использовался раствор амиодарона в дозировке 600 мг внутривенно 2 раза в сутки.

При стабильных показателях гемодинамики и газообмена пациент экстубировался с последующим переводом в отделение кардиохирургии для дальнейшего наблюдения и мониторинга жизненно важных показателей. Средняя длительность пребывания в ОРИИТ составила  $2,03 \pm 0,47$  дней.

В условиях кардиохирургического отделения продолжалась антибактериальная, гастропротективная терапия, проводилась коррекция электролитного и кислотно-щелочного баланса. В 1-е сутки после перевода из ОРИИТ в качестве антикоагулянтной терапии использовался варфарин на фоне внутривенного введения гепарина в дозировке 2500 Ед 4 раза в сутки под контролем МНО. При достижении целевых значений МНО (2-3) введение гепарина прекращалось. В качестве антиаритмической терапии применялся амиодарон в таблетированной форме по «насыщающей» схеме: 10 г в месяц. При неэффективности оперативного лечения и при возникновении предсердной тахикардии назначалось инфузионное введение амиодарона с последующим переходом на пероральный прием препарата.

Электрод в коронарном синусе удалялся при отсутствии эпизодов значимой брадикардии (менее 40 уд/мин), подтвержденных на ХМ ЭКГ, на 2-3 сутки после оперативного вмешательства.

За первую неделю наблюдения в стационаре нарушения ритма наблюдались в 15% (n=6) случаев. Ритм ФП наблюдался у 10% (n=4) пациентов, у 2,5% (n=1) ФП была зафиксирована однократно, пароксизм был купирован внутривенной инфузией амиодарона. Пароксизмы атипичного левопредсердного ТП были зарегистрированы у 5% (n=2) пациентов. В одном случае пароксизм ТП был купирован внутривенной инфузией амиодарона, в другом для восстановления синусового ритма выполнялась ЭКВ разрядом 200 Дж. На момент выписки из стационара ритм ФП сохранялся у 7,5% (n=3) пациентов. Пациентам были даны рекомендации о приеме антиаритмической и антикоагулянтной терапии. Средняя длительность госпитального периода составила  $6,00 \pm 3,28$  дней.

#### Госпитальные осложнения

В раннем послеоперационном периоде хирургических и иных осложнений (геморрагические, инфекционные, нехирургические осложнения) зафиксировано не было.

Госпитальные результаты представлены в таблице 3.6.

*Таблица 3.6. Госпитальные результаты торакоскопической аблации*

Показатель	Результат (n=40)
Синусовый ритм на момент выписки, % (n)	92,5% (37)
Срыв ритма в ФП, %(n)	2,8% (1)
ТП, %(n)	5% (2)
ФП на момент выписки, % (n)	7,5% (3)
Длительность госпитального периода, дни	6,00±3,28
Госпитальные осложнения	
Летальность, % (n)	0

Таким образом, на момент выписки стабильный синусовый ритм сохранялся у 92,5% пациентов. Осложнения наблюдались в 4,7% случаев.

### **3.2 Отдаленные результаты**

При анализе отдаленных результатов оценивались первичная и вторичная конечные точки. Первичной конечной точкой исследования является эффективность вмешательства, а именно свобода от предсердных аритмий после однократной процедуры РЧА. Данные об эффективности вмешательства представлялись в виде процентов и абсолютных чисел. Для анализа эффективности использовалась оценка «выживаемости» по Каплану-Майеру. Данный метод позволяет наглядно продемонстрировать результаты вмешательства в виде кривых свободы от предсердных тахикардий. Для оценки различий кривых выполнялся ряд тестирований кривых с целью определения преимущества одного метода над другим, а именно Log-Rank Test, Gehan's Wilcoxon Test, Cox's F-Test. Вторичной конечной точкой является безопасность вмешательства, свобода от осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Анализ отдаленных результатов проводился на 3, 6 и 12 месяцы после вмешательства. Свобода от предсердной тахикардии расценивалась, как свобода от ФП, ТП и предсердной эктопической тахикардии длительностью более 30 секунд, зарегистрированной на ХМЭКГ, в период от 3 до 12 месяцев после вмешательства. Первые 3 месяца наблюдения определялись как «слепой» период наблюдения. При возникновении симптомных предсердных тахикардий рассматривался вопрос о выполнении повторной процедуры катетерной аблации независимо от срока наблюдения с оценкой ее эффективности.

### 3.2.1 Отдаленные результаты катетерной аблации

#### Первичная конечная точка

При сроке наблюдения 12 месяцев в группе КА первичная конечная точка была достигнута в 57,14% (n=20) случаев (рисунок 3.6). Послеоперационные предсердные тахикардии были зарегистрированы в 42,8% (n=15) случаев: рецидив ФП зарегистрирован в 40% (n=14) случаев, атипичное левопредсердное ТП – в 2,8% (n=1) случаев.

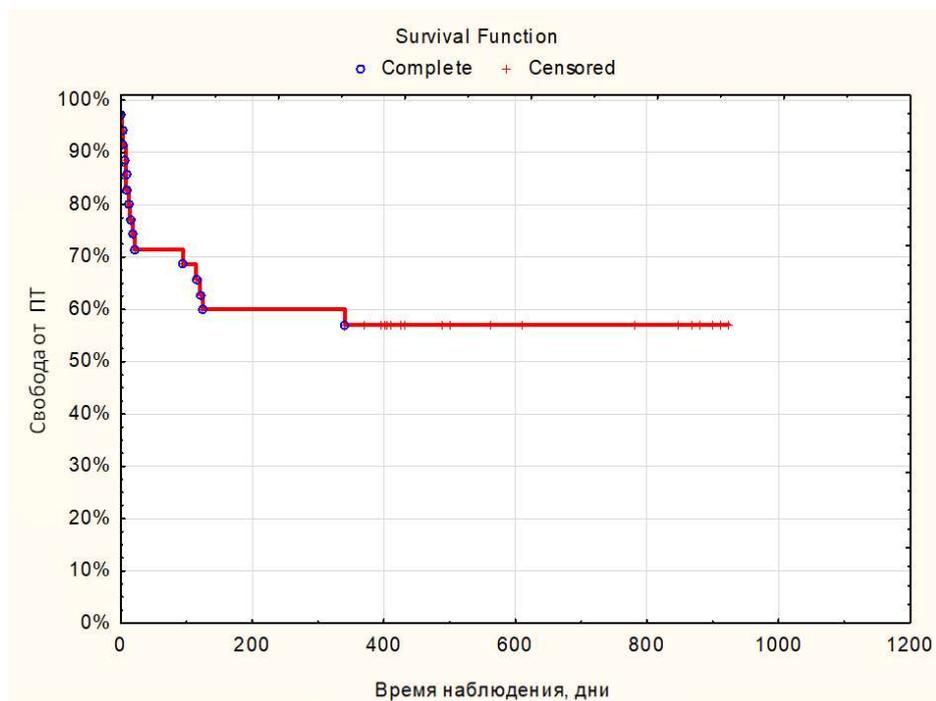


Рисунок 3.6. Кривая Каплана-Майера, демонстрирующая свободу от предсердных тахикардий после катетерной аблации в сроке наблюдения 12 месяцев. АТ – предсердные тахикардии.

При анализе клинических характеристик пациентов со стабильным синусовым ритмом и с предсердными тахикардиями в группе КА выявлены статистически значимые различия в объеме ЛП ( $p < 0,01$ ), индексе ЛП ( $p = 0,009$ ) (таблица 3.7).

*Таблица 3.7. Сравнительная характеристика пациентов в группе катетерной аблации. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (Q 25%-75%).*

Показатель	Синусовый ритм	П/о предсердные тахикардии	p
Количество, n	20	15	
Возраст, лет	50 (38-64)	64 (54-68)	0,06
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30(27-34)	30 (29-33)	0,53
Объем ЛП, мл	127(81-163)	177(171-195)	<b>&lt;0,01</b>
Индекс ЛП, мл/м <sup>2</sup>	60(45-70)	81(75-91)	<b>0,009</b>
ФВ ЛЖ, %	63(59-66)	59(58-63)	0,18
КДО, мл	120(100-144)	136(120-141)	0,72
КСО, мл	52(48-58)	52(48-63)	0,82
КДР, мм	50(45-54)	52(47-54)	0,78
КСР, мм	31(30-36)	33(30-35)	0,35

*ИМТ – индекс массы тела, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер.*

На рисунке 3.7 графически представлено распределение показателей объема ЛП в зависимости от наличия или отсутствия послеоперационных предсердных тахикардий.

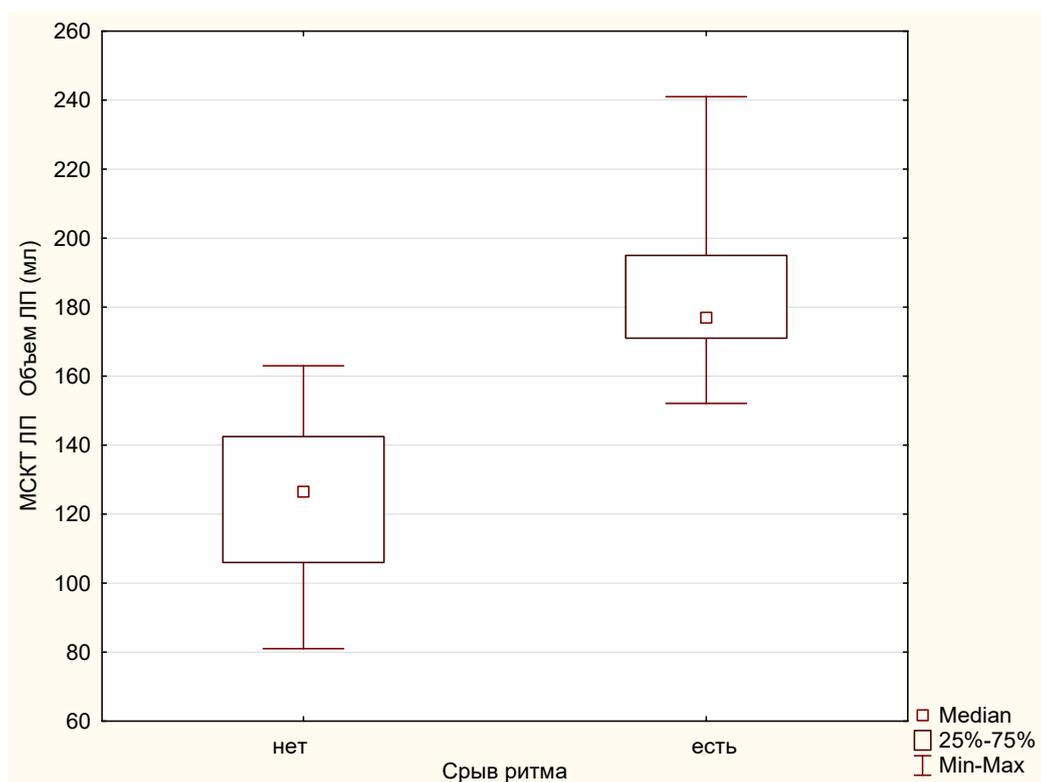


Рисунок 3.7. Box plot распределения показателей объема левого предсердия (ЛП) в группе катетерной аблации по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

### **Эффективность и безопасность катетерных линейных воздействий в левом предсердии**

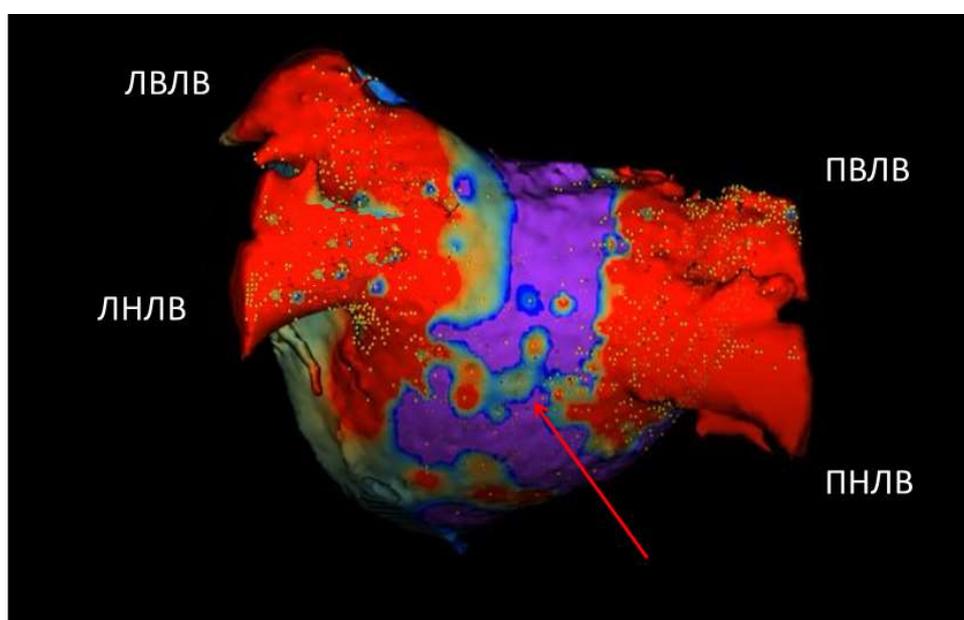
Согласно представленным выше данным полная изоляция ЛВ и задней стенки ЛП была достигнута у 68,6% (n=24) пациентов. У 31,4% (n=11) вследствие прекращения воздействий из-за выраженной реакции пищевода состоятельности линейных воздействий достичь не удалось. Эти данные позволили оценить вклад катетерной изоляции задней стенки ЛП на сохранение стабильного синусового ритма.

Согласно полученным данным, различия в результатах вмешательства не являлись статистически значимыми ( $\chi^2 = 0,78$ ,  $p = 0,376$ ). Более того, выявлено, что интраоперационная изоляция задней стенки ЛП не является предиктором эффективности катетерного вмешательства (ОШ 0,56 (95% ДИ 0,13-2,48)). Другими словами, наличие полноценно выполненных линий не повышало эффективность операции.

### Эффективность повторной катетерной абляции

Повторная катетерная абляция выполнена 5,7% (n=2) пациентам. В 2,8% (1) случаев выполнялась катетерная РЧА вследствие возникновения левопредердного ТП. Восстановление ритма произошло при выполнении РЧ воздействий в области прорыва возбуждения в правых ЛВ. В 2,8% (n=1) случаев выполнялась катетерная РЧА ФП. В сроке наблюдения 12 месяцев пациенты сохраняют стабильный синусовый ритм.

При оценке состоятельности линейных воздействий во время повторной катетерной абляции выявлена реконнекция верхней, нижней линий (рисунок 3.8).



*Рисунок 3.8. Вольтажная карта левого предсердия (0,2-0,5 мВ), задняя прямая проекция. Стрелкой обозначена зона прорыва возбуждения в проекции линейного воздействия. Задняя стенка не изолирована, легочные вены изолированы.*

Таким образом, состоятельность линейных воздействий по задней стенке ЛПП в большинстве случаев труднодостижима из-за прилежащего к задней стенке ЛПП пищевода. При повышении температуры в пищеводе РЧ аппликация прекращается, не достигая референсных значений. Такого количества РЧ энергии недостаточно для трансмуральности воздействия, что приводит к реконнекции линий и отсутствию изоляции задней стенки ЛПП в отдаленном периоде.

### Вторичная конечная точка

В отдаленном послеоперационном периоде хирургических осложнений выявлено не было. Жалоб и осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта зарегистрировано не было.

Таким образом, общий процент осложнений катетерной аблации составил 2,7% случаев.

### 3.2.2 Отдаленные результаты торакоскопической аблации

#### Первичная конечная точка

При сроке наблюдения 12 месяцев в группе ТА первичная конечная точка была достигнута в 60% (n=24) случаев (рисунок 3.9). Предсердные тахикардии были зарегистрированы в 40% (n=16) случаев: рецидив ФП зарегистрирован в 20% (n=8) случаев, атипичное левопредсердное ТП – в 12,5% (n=5), типичное ТП – в 7,5% (n=3).

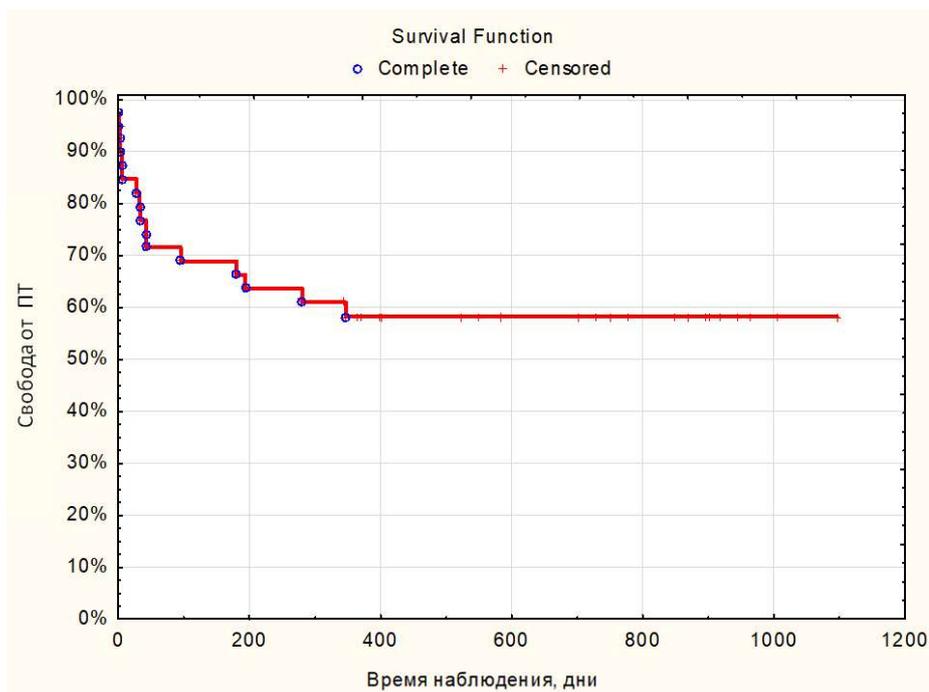


Рисунок 3.9 Кривая Каплана-Майера, демонстрирующая свободу от предсердных тахикардий после торакоскопической аблации в сроке наблюдения 12 месяцев. ПТ – предсердные тахикардии.

При анализе клинических характеристик пациентов со стабильным синусовым ритмом и с послеоперационными предсердными тахикардиями в

группе ТА выявлены статистически значимые различия в объеме ЛП ( $p=0,023$ ), индексе ЛП ( $p=0,036$ ) (таблица 3.8).

*Таблица 3.8. Сравнительная характеристика пациентов в группе торакоскопической аблации. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (Q 25%-75%).*

Показатель	Синусовый ритм	П/о предсердные тахикардии	p
Количество, n	24	16	
Возраст, лет	54(50-63)	58 (51-64)	0,67
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29(28-32)	31,2 (29-32)	0,18
Объем ЛП, мл	157(135,5-179,4)	195(179,5-221)	<b>0,033</b>
Индекс ЛП, мл/м <sup>2</sup>	71,1(65-80)	89,7 (78,4-99,3)	<b>0,036</b>
ФВ ЛЖ, %	59(55-66)	61,5(59-64)	0,63
КДО, мл	133,4(115-151)	131(116-139)	0,49
КСО, мл	54,2(48-65)	51(48-59,5)	0,48
КДР, мм	56,7(51-59)	53,5(50-56)	0,16
КСР, мм	36,1 (32-42)	34(31-38)	0,17

*ИМТ – индекс массы тела, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер.*

На рисунке 3.10 продемонстрировано распределение объема ЛП в зависимости от наличия или отсутствия предсердной тахикардии в группе ТА.

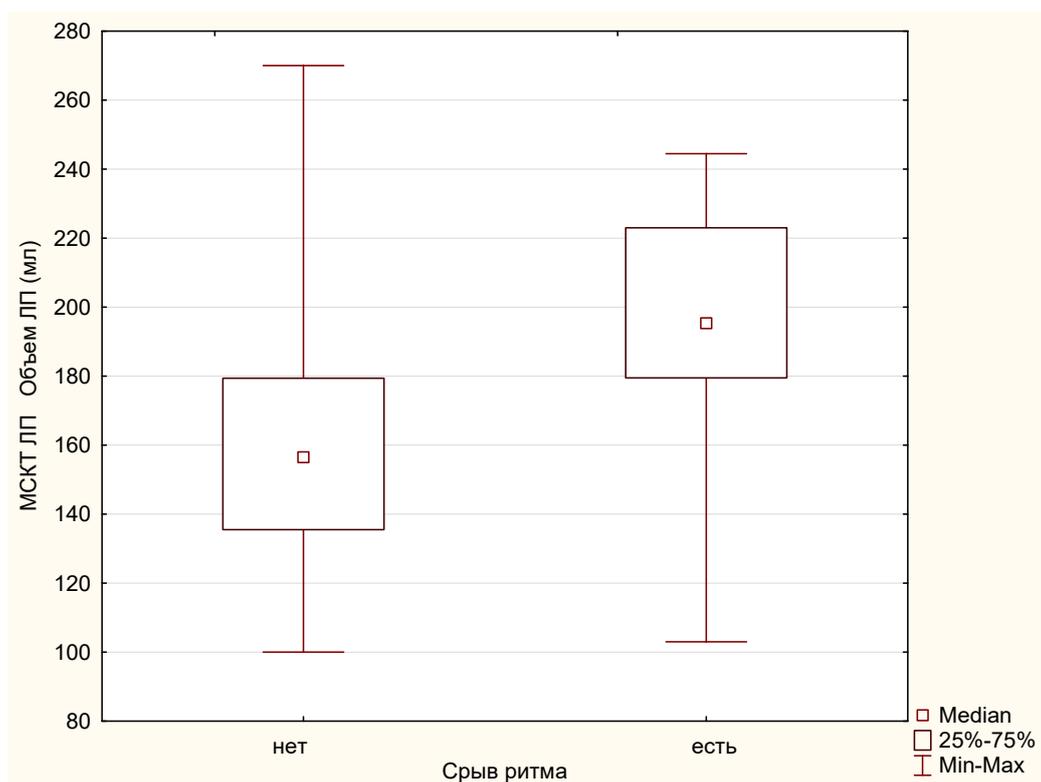


Рисунок 3.10. Box plot распределения показателей объема левого предсердия (ЛП) в группе торакоскопической абляции по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

### Эффективность катетерной абляции после торакоскопического лечения

В связи с развитием симптомных послеоперационных предсердных тахикардий после ТА в послеоперационном периоде 30% (n=12) пациентам выполнен второй этап лечения – катетерная абляция предсердной тахикардии в среднем на  $4,3 \pm 1,9$  месяц после торакоскопического лечения (таблица 3.9). Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов от 2020 года выполнение торакоскопической абляции с последующим выполнением катетерной абляции, как сразу, так и в течение 6 месяцев после торакоскопической является гибридным методом лечения аритмии [81]. Таким образом, у 30% (n=12) пациентов был применен двухэтапный гибридный подход, который был выполнен в течение 6 месяцев после ТА.

Таблица 3.9. Типы послеоперационных предсердных тахикардий, с целью лечения которых выполнялось гибридное вмешательство

Тип п/о предсердной тахикардии	Процентное соотношение (n=12)
ФП	46,1% (n=5)
Атипичное ТП	33,3% (n=4)
Типичное ТП	25%( n=3)

*ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий*

При 12-месячном сроке наблюдения свобода от послеоперационных предсердных тахикардий была обеспечена 91,6% (n=11) пациентов. При сравнении эффективности гибридного и торакоскопического подходов выявлено, что первичная конечная точка достигается в большем проценте случаев при выполнении гибридного подхода (F-test:  $p=0,038$ ).

При сравнительном анализе кривых Каплана-Майера, демонстрирующих свободу от послеоперационных предсердных тахикардий в группах торакоскопического и гибридного лечения выявлено, что гибридный метод статистически значимо обеспечивает большую свободу от всех аритмий по сравнению с торакоскопическим лечением: Log-Rank Test:  $p=0,023$ , Cox's F-Test:  $p=0,005$  (рисунок 3.11).

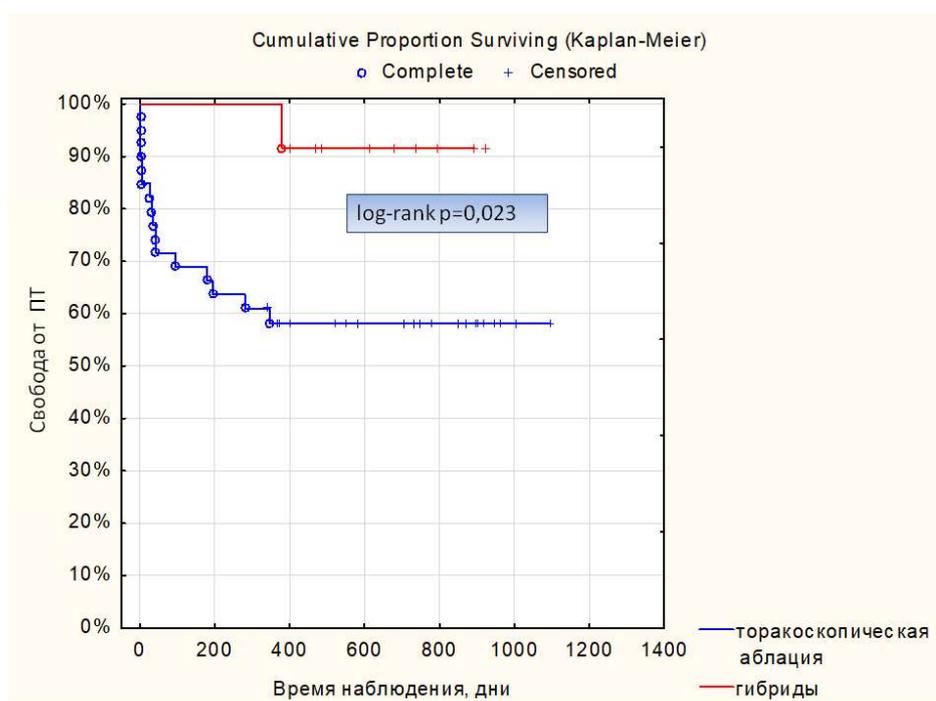


Рисунок 3.11. Кривая Каплана-Майера, демонстрирующая свободу от предсердных тахикардий в группе гибридного и торакоскопического лечения. ПТ – предсердные тахикардии.

### Вторичная конечная точка

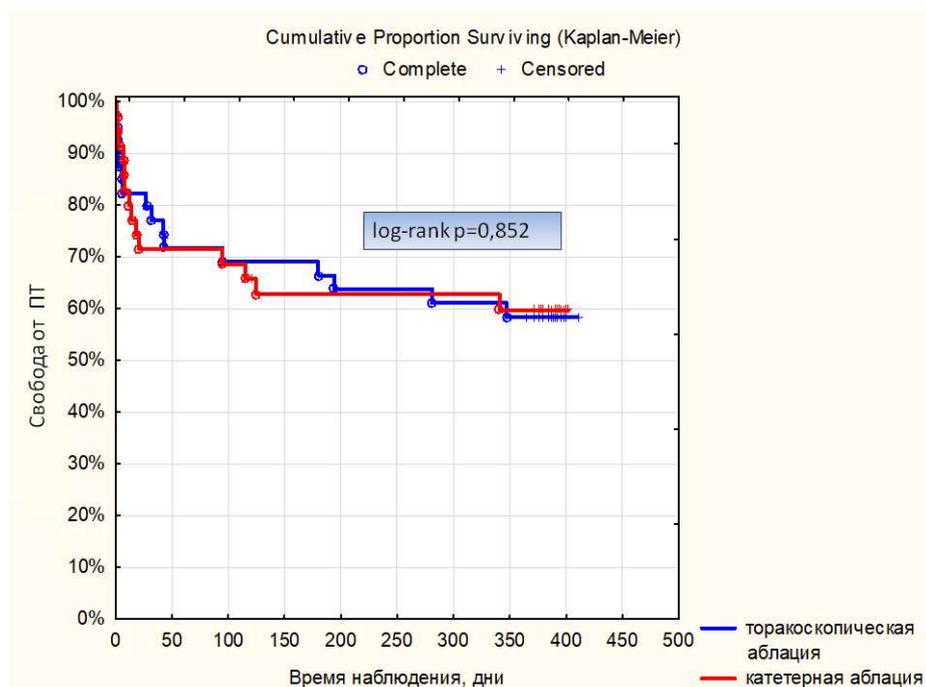
В отдаленном послеоперационном периоде хирургических осложнений выявлено не было. Таким образом, общий процент осложнений торакоскопической абляции составил 4,7% случаев.

## 3.3 Сравнительная оценка эффективности и безопасности катетерной и торакоскопической абляции

### Первичная конечная точка

Эффективность КА по истечении 12 месяцев после вмешательства составила 57,14%, а эффективность ТА – 60%. При сравнительной оценке результатов статистически значимого преимущества торакоскопической абляции выявлено не было ( $\chi^2=2,665$ ,  $p=0,263$ ).

С целью сравнения результатов в каждый момент времени наблюдения выполнен сравнительный анализ кривых Каплана-Майера, демонстрирующих свободу от послеоперационных предсердных тахикардий в течение 12 месяцев наблюдения в обеих группах (рисунок 3.12).



*Рисунок 3.12. Кривые Каплана-Майера, демонстрирующие свободу от послеоперационных предсердных тахикардий после катетерной аблации (красная линия), торакоскопической аблации (синяя линия). ПТ – предсердные тахикардии.*

Для сравнения двух кривых использовался ряд тестов, по результатам которых статистически значимых различий между кривыми не обнаружено (Log-Rank  $p=0,852$ , Gehan's Wilcoxon  $p=0,872$ , Cox's F  $p=0,383$ ).

Таким образом, методика КА с использованием показателя АИ сопоставим по общей эффективности с ТА.

При оценке структуры послеоперационных предсердных тахикардий выявлено, что в группе КА в подавляющем большинстве случаев зарегистрирован рецидив ФП (40% ( $n=14$ )), тогда как в группе ТА рецидив ФП зафиксирован лишь в 20% ( $n=8$ ) случаев. Атипичное ТП развилось у 2,8% ( $n=1$ ) пациентов в группе КА, а в группе ТА у 12,5% ( $n=5$ ) пациентов. Типичное ТП было зафиксировано только в группе ТА в 7,5% ( $n=3$ ) случаев (таблица 3.10).

*Таблица 3.10. Структура послеоперационных предсердных тахикардий в группах.*

Тип п/о предсердной тахикардии	Катетерная аблация ( $n=35$ )	Торакоскопическая аблация ( $n=40$ )
Предсердные тахикардии, n	15	16
ФП, % (n)	40% (14)	20 % (8)
Атипичное ТП, % (n)	2,8% (1)	12,5% (5)
Типичное ТП, % (n)	0	7,5% (3)

*ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий*

При сравнении отдаленных результатов по данным визитов, выявлены статистически значимые различия между группами. Так, рецидив ФП регистрировался значимо чаще в группе КА на 6 месяц наблюдения ( $p=0,04$ ). Определяется статистически значимая тенденция рецидива ФП в группе КА через 6-12 месяцев после вмешательства по сравнению с ТА (рисунок 3.13).

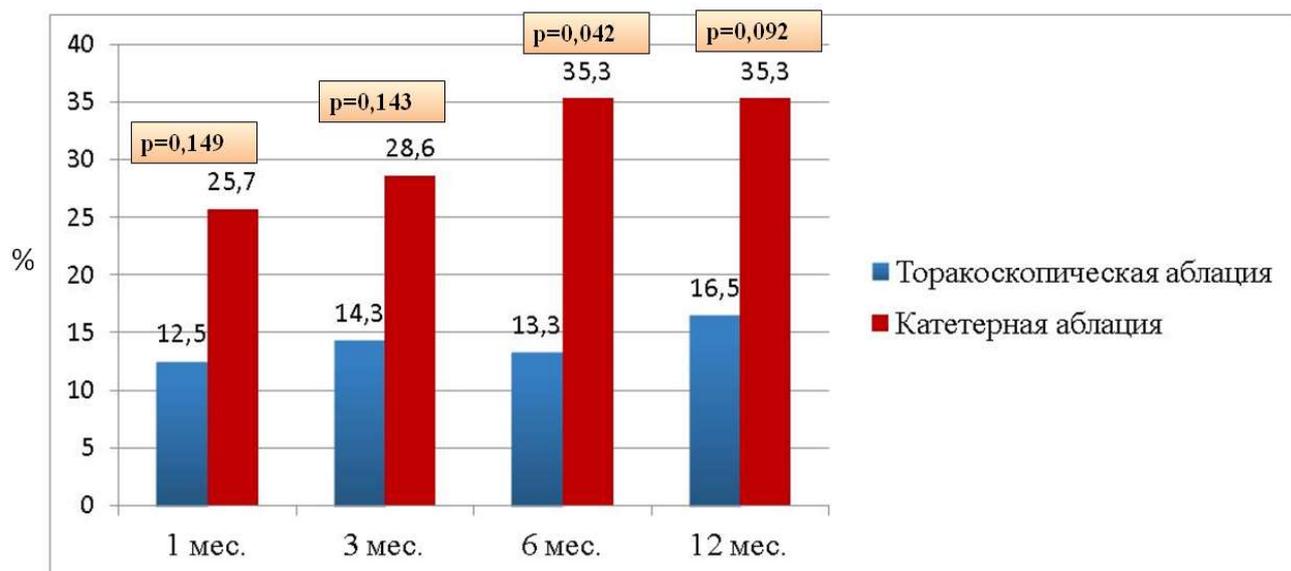


Рисунок 3.13. Гистограмма динамики рецидива ФП в группах катетерной и торакоскопической абляций на 1, 3, 6 и 12 месяцы наблюдения.

Свобода от ФП после торакоскопического лечения составляет 80%. Таким образом, торакоскопическое лечение обеспечивает большую свободу от ФП по сравнению с катетерным вмешательством.

#### **Вторичная конечная точка**

Безопасность вмешательства являлась вторичной конечной точкой исследования. Так, в группе КА вторичная конечная точка была достигнута в 97,3% случаев, общий процент осложнений составил 2,7%, а в группе ТА вторичной конечной точки удалось достигнуть 95,3% пациентов, осложнения были зафиксированы в 4,7% случаев. Используя точный критерий Фишера, выявлено, что данные различия не являются статистически значимыми (одностороннее  $p=0,55$ , двухстороннее  $p=1,00$ ).

Таким образом, катетерная и торакоскопическая абляции сопоставимы по безопасности.

### **3.4 Предикторы эффективности катетерной и торакоскопической абляции**

При оценке категориальных параметров выявлено, что наибольшим влиянием на исходы вмешательств обладала форма ФП. Так, при сравнении результатов у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей

формами ФП, у пациентов с длительно персистирующей ФП значимо чаще наблюдался срыв ритма в послеоперационном периоде ( $\chi^2=4,916$ ,  $p=0,027$ ). Вероятность срыва ритма значимо выше у пациентов с длительно персистирующей формой ФП (ОШ 5,96 (95% ДИ 1,26-8,10)). Среди остальных категориальных параметров значимых предикторов выявлено не было.

Для анализа количественных параметров применялся многофакторный анализ: регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса (таблица 3.11). В качестве потенциальных предикторов оценивались следующие количественные показатели: ИМТ, ФВ ЛЖ, КДО, КСО, объем ЛП, индекс ЛП.

Таблица 3.11. Результаты многофакторного регрессионного анализа.

	t- критерий	Вальд - тест	p	ОР	ОР 95% нижняя граница	ОР 95% верхняя граница
Объем ЛП (мл)	2,653	7,042	<b>0,007</b>	1,02	1,005	1,036
КДО (мл)	-1,833	3,360	<b>0,060</b>	0,98	0,962	1,001
КСО (мл)	-0,607	0,368	0,543	0,99	0,992	1,004
ФВ ЛЖ (%)	-0,118	0,013	0,905	0,996	0,944	1,051
Индекс ЛП (мл/м <sup>2</sup> )	1,847	3,357	<b>0,057</b>	1,017	0,989	1,002
ИМТ (кг/ м <sup>2</sup> )	1,28	1,64	0,20	1,029	0,984	1,076

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ИМТ – индекс массы тела, ОР – относительный риск.

Как видно из таблицы 3.11, объем ЛП является статистически значимым фактором риска срыва ритма в послеоперационном периоде ( $p=0,007$ , ОР 1,02 (95% ДИ 1,005-1,036)). Помимо влияния объема ЛП, прослеживается тенденция влияния КДО ( $p=0,06$ ), индекса ЛП ( $p=0,057$ ) на исход процедуры. Вероятно, при

большем сроке наблюдения влияние данных показателей оказалось бы статистически значимым.

Таким образом, ведущий количественный параметр, на который необходимо ориентироваться при прогнозировании результатов вмешательства, является объем ЛП. Примененный ROC-анализ позволил определить так называемую точку «cut-off», демонстрирующую оптимальное разделяющее значение объема ЛП, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Точкой «cut-off» является значение 170 мл (рисунок 3.14).

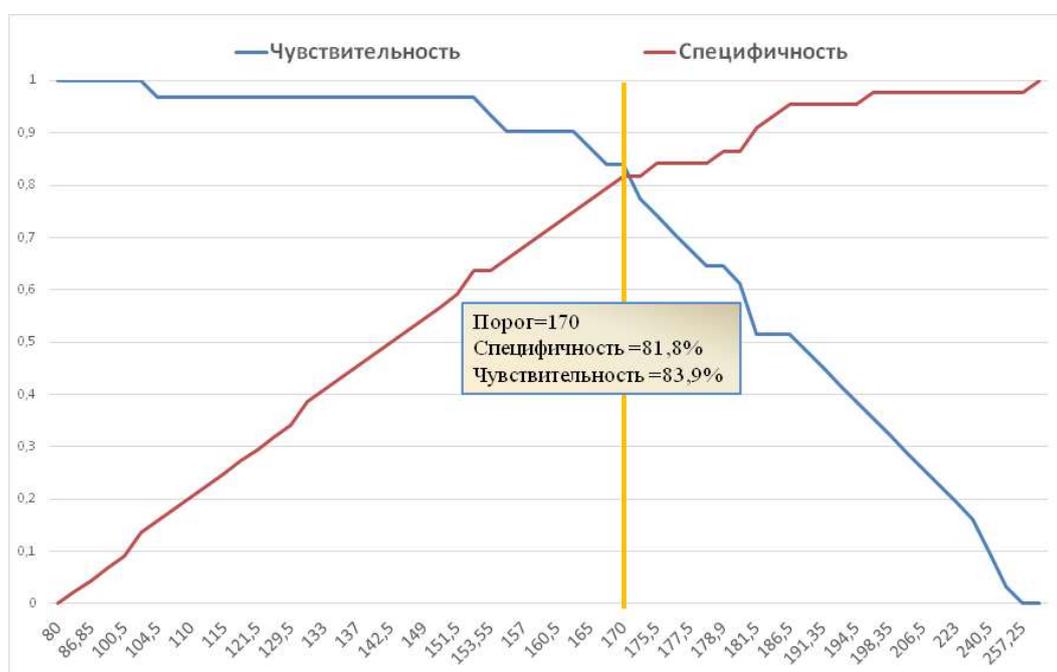


Рисунок 3.14. Графическое изображение оптимальной чувствительности и специфичности для точки «cut-off».

Чувствительность прогнозирования составила 83,87%, специфичность - 81,82% (таблица 3.12). При объеме ЛП более 170 мл срыва ритма возрастает в 4,61 раз (ОР (RR)= 4,61 95% ДИ (2,42 - 8,8)).

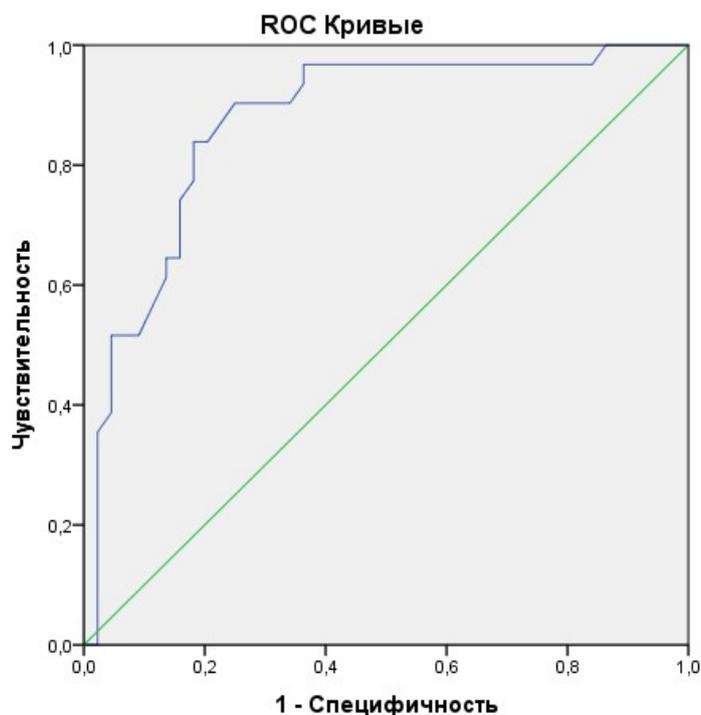
Таблица 3.12. Результаты ROC-анализа.

Показатель	% (95% ДИ)
Чувствительность	<b>83,87%</b> (95% ДИ 67,37 - 92,91)
Специфичность	<b>81,82%</b> (95% ДИ 68,04 - 90,49)
Точность	82,67% (95% ДИ 71,42 - 90,10)

Показатель	% (95% ДИ)
<b>ОР</b>	<b>4,61 (95% ДИ 2,42 - 8,8)</b>

*ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск.*

Для оценки объективности данной прогностической модели выполнено построение ROC-кривой (рисунок 3.15).



*Рисунок 3.15. ROC-кривая (синим цветом), демонстрирующая чувствительность и специфичность прогнозирования результата на основании объема левого предсердия.*

Площадь под кривой (area under curve AUC) равна 0,872 ( $p < 0,05$ , 95% ДИ 0,78-0,95), что говорит о том, что качество прогнозирования результатов статистически значимо.

Резюмируя все вышесказанное, предикторами неэффективности вмешательств являются длительно персистирующая форма ФП и объем ЛП. Если объем ЛП превышает 170 мл, риск срыва ритма возрастает в 4,61 раз. Полученные данные позволяют проводить более строгий отбор пациентов на хирургическое лечение ФП, а также прогнозировать эффективность той или иной методики лечения.

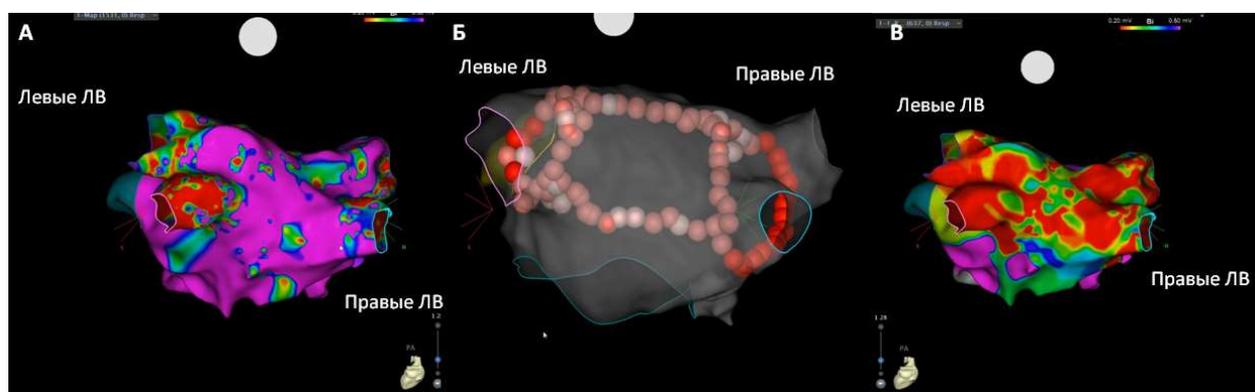
## **Клинический случай катетерной радиочастотной аблации на основании аблационного индекса у пациента персистирующей формой фибрилляции предсердий**

Пациент Ш., 52 лет, поступил в отделение сложных нарушений ритма сердца НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с жалобами на частое неритмичное сердцебиение, на фоне которого пациент ощущал слабость, снижение толерантности к физической нагрузке. Анамнез персистирующей формы ФП 9 месяцев. Несмотря на подбор ритмурежающей терапии, средняя суточная ЧЖС сохранялась в пределах 110-120 уд/мин. Пациент госпитализирован в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, была выбрана тактика катетерного лечения аритмии.

В качестве предоперационной подготовки пациенту выполнен комплекс инструментальных обследований. По данным коронароангиографии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено. По данным ТТ ЭХО-КГ передне-задний ЛП составил 50 мм, ФВ ЛЖ по Симпсону - 55%, КДО ЛЖ – 132 мл, КСО ЛЖ – 60 мл, митральная и трикуспидальная регургитации 1,5 степени. По данным МСКТ с контрастированием ЛП и легочных вен (ЛВ) объем ушка ЛП составил 14 см<sup>3</sup> (мл), объем ЛП с учетом ушка и устьев ЛВ - 160 см<sup>3</sup> (мл), индекс ЛП – 70,2 мл/м<sup>2</sup>. Тромбоз ушка ЛП был исключен при выполнении ЧП ЭХО-КГ.

Интервенционное вмешательство было выполнено в условиях рентген-операционной. Интраоперационно регистрировался ритм ФП. На ритме ФП было выполнено вольтажное высокоплотное картирование ЛП с использованием многополюстного диагностического электрода Lasso (Biosense Webster). Референсные значения для биполярной вольтажной были заданы в пределах 0.1 и 0.3 мВ. Аннотация точки производилась при стабильности позиции электрода до 4 мм, плотности 1 мм, давлении на ткань пределах от 10 до 50 г, а также индикации фильтра контакта с тканью. При заданных параметрах количество аннотированных точек амплитудной карты составило 897. Далее пациенту была выполнена антральная изоляция ЛВ с дальнейшим выполнением линейных

воздействий по крыше и задней стенке ЛП под контролем температуры в пищеводе согласно протоколу исследования. Воздействия выполнялись с использованием электрода с датчиком давления до достижения показателей АИ (по передней стенке 460, по задней стенке 380). Задавались следующие параметры РЧ воздействий: максимальная температура 44 С, максимальная мощность 32 Вт, скорость орошения во время аблации 17-30 мл/мин. При выполнении линий по задней стенке ЛП повышения температуры на каналах пищеводного температурного катетера не отмечалось. После РЧА выполнено повторное вольтажное картирование, по данным которого интраоперационно отмечалась изоляция ЛВ и задней стенки ЛП (рисунок 3.16).



*Рисунок 3.16. А) вольтажная карта ЛП (0,1-0,3 мВ) до РЧА, задняя прямая проекция. Б) анатомическая реконструкция ЛП с абляционными точками в проекции ЛВ, крыши и задней стенки ЛП. В) Г: вольтажная карта ЛП (0,1-0,3 мВ) после РЧА, задняя прямая проекция, отмечается изоляция ЛВ и задней стенки ЛП. ЛВ – легочные вены, ЛП – левое предсердие, РЧА – радиочастотная аблация.*

Синусовый ритм восстановлен ЭКВ 200 Дж, после чего выполнялась верификация блока входа и выхода возбуждения из ЛВ и задней стенки ЛП. Длительность РЧА составила 39 мин, длительность операции - 151 мин.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 3 сутки с рекомендациями о приеме антиаритмической и антикоагулянтной терапии. В срок наблюдения 13 месяцев у пациента сохраняется стабильный синусовый ритм.

**Клинический случай эпикардальной торакоскопической аблации с  
ампутацией ушка левого предсердия у пациента с длительно  
персистирующей формой фибрилляции предсердий**

Пациент Н., 55 лет, поступил в отделение кардиохирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого с жалобами на частое неритмичное сердцебиение, на фоне которого пациент ощущал повышенную утомляемость, одышку, головокружение. Анамнез длительно персистирующей формы ФП составил 15 месяцев. Пациент госпитализирован в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого, была выбрана тактика торакоскопического лечения аритмии.

В качестве предоперационной подготовки пациенту выполнен комплекс инструментальных обследований. По данным коронароангиографии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено. По данным ТТ ЭХО-КГ передне-задний ЛП составил 53 мм, ФВ ЛЖ по Симпсону - 54%, КДО ЛЖ – 145 мл, КСО ЛЖ – 69 мл, митральная и трикуспидальная регургитации 1,5-2 степени. По данным МСКТ с контрастированием ЛП и легочных вен (ЛВ) объем ушка ЛП составил 14 см<sup>3</sup> (мл), объем ЛП с учетом ушка и устьев ЛВ – 152,2 см<sup>3</sup> (мл), индекс ЛП – 65,3 мл/м<sup>2</sup>. Тромбоз ушка ЛП был исключен при выполнении ЧП ЭХО-КГ.

С целью профилактики брадикардии в интра- и послеоперационном периоде, а также для электрофизиологической оценки этапов оперативного вмешательства в коронарный синус позиционирован диагностический электрод. Далее после установки торакоскопических портов справа выделены правые ЛВ, после чего выполнено 10 пликаций зажимом для биполярной РЧА с последующим формированием верхней и нижней линий «box». После выполнения доступа слева выделены левые ЛВ с последующим выполнением РЧА левых ЛВ и завершением верхней и нижней линий «box» (рисунок 3.17).

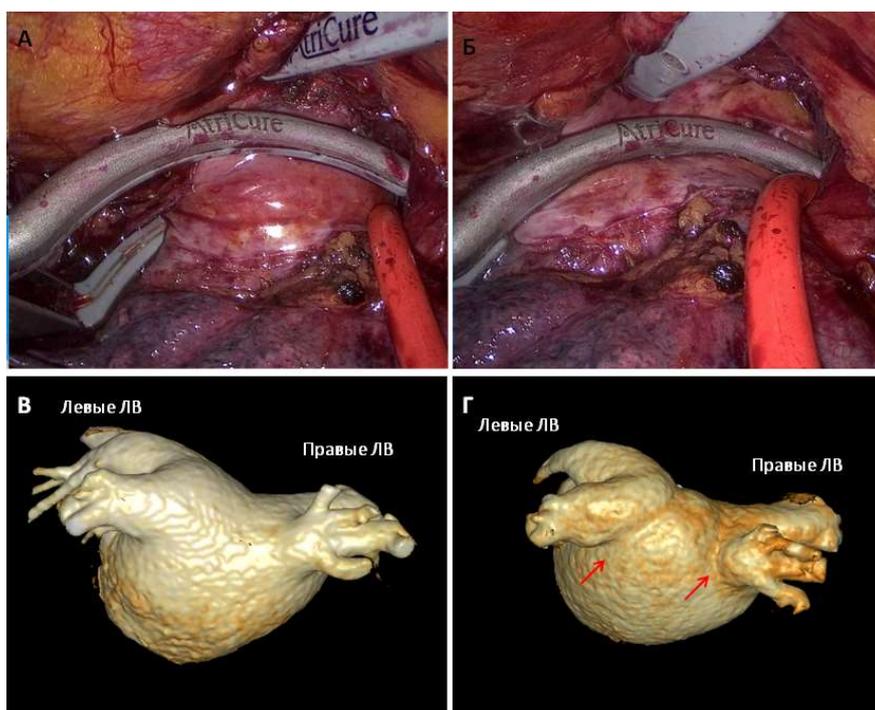
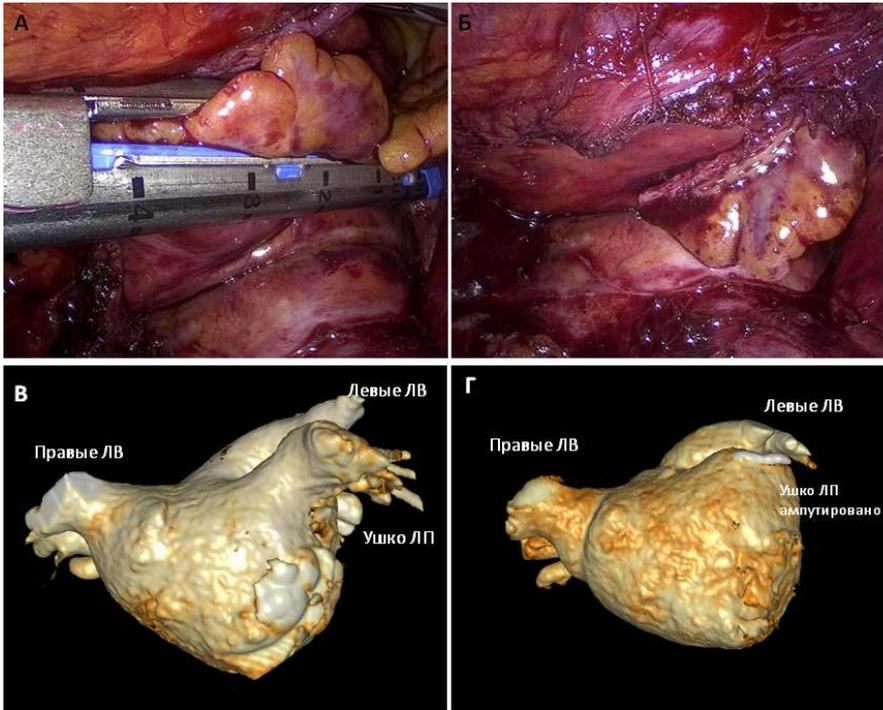


Рисунок 3.17. Позicionирование зажимов для биполярной РЧА вокруг ЛВ (А, Б). 3-D реконструкция ЛП и ЛВ, задняя прямая проекция. В) до ТА, Г) после ТА, красными стрелками обозначены линии РЧА. ТА – торакоскопическая абляция, ЛВ – легочные вены, РЧА – радиочастотная абляция.

После выполнения ЭКВ выполнялся электрофизиологический этап, заключающийся в стимуляции с электрода в коронарном синусе и оценке блока входа возбуждения в изолированных зонах с дальнейшей стимуляцией из зон изоляции и оценкой блока выхода возбуждения. Завершающим этапом являлась ампутация ушка ЛП (рисунок 3.18).



*Рисунок 3.18. Этапы ампутации ушка ЛП (А, Б). 3-D реконструкция ЛП и ЛВ, передняя прямая проекция. В) до ТА. Г: после ТА, ушко ЛП ампутировано. ЛП – левое предсердие, ЛВ – легочные вены, ТА – торакоскопическая абляция, РЧА – радиочастотная абляция.*

Длительность операции составила 195 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 7 сутки с рекомендациями о приеме антиаритмической и антикоагулянтной терапии. В срок наблюдения 15 месяцев у пациента сохраняется стабильный синусовый ритм.

Таким образом, представленные клинические случаи успешных катетерного и торакоскопического лечения пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП согласно протоколам нашего исследования демонстрируют эффективность и безопасность данных методик.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на прогресс в области интервенционных технологий, выбор оптимальной тактики лечения пациентов с непароксизмальными формами ФП до сих пор является одной из актуальнейших задач в медицинском сообществе. Как известно, катетерная изоляция устьев ЛВ обеспечивает высокий процент свободы от ФП у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Однако в случае с персистирующими формами ФП патогенез аритмии усложняется вследствие ремоделирования и изменения электрофизиологических свойств миокарда из-за дилатации ЛП и фиброза, что требует неоднократных катетерных вмешательств. При неэффективности катетерной аблации выполняется минимально инвазивная торакоскопическая методика лечения ФП, так как данный подход предполагает изоляцию задней стенки ЛП, как зоны, в которой могут располагаться триггеры ФП и субстрат, поддерживающий ФП [13, 81]. Данная методика получила широкую известность благодаря первым работам, посвященным анализу ее эффективности, в которых были продемонстрированы многообещающие результаты [100, 184].

С развитием катетерных технологий публиковались работы по сравнительному анализу двух минимально инвазивных методик оперативного лечения ФП. Одним из первых исследований, посвященных сравнению результатов торакоскопической и катетерной аблаций ФП, является исследование FAST [35]. С 2007 по 2010 год в исследование было включено 124 пациента, которые были рандомизированы в группы катетерной и торакоскопической аблации. Свобода от аритмий в группе торакоскопической аблации оказалась значимо выше по сравнению с катетерной (65,6% против 36,5%, соответственно,  $p=0,002$ ). Однако уровень серьезных неблагоприятных событий был выше в группе торакоскопической аблации (34% против 16%). Тем не менее, у данного исследования выявлен ряд ограничений. Неэффективные катетерные вмешательства в анамнезе были у большинства пациентов, включенных в исследование. Более того, 67% пациентов имело пароксизмальную форму ФП. Также ограничениями данного исследования стали разное количество и

локализация выполняемых линейных воздействий и отсутствие единого протокола проверки блока входа и выхода возбуждения.

В рандомизированном исследовании E. Pokushalov et al. было включено 64 пациента с различными формами ФП после неэффективной катетерной аблации [134]. В результате, торакоскопическая аблация обеспечила больший процент свободы от ФП по сравнению с катетерной аблацией (81% против 47%,  $p=0.004$ ).

В исследовании A. Adiyaman et al. представлены результаты торакоскопической и катетерной аблации у пациентов с преимущественно пароксизмальной формой ФП (74%) [18]. Катетерная аблация оказалась эффективнее торакоскопической и обеспечила свободу от ФП 56% пациентов против 29% пациентов в группе торакоскопической аблации ( $p=0,059$ ).

Более глубокий анализ сравнительных характеристик двух методик проводился в ряде систематических и метаанализов. Согласно метаанализу W.R. Berger et al., торакоскопическая методика ассоциирована с более высокими показателями свободы от ФП у пациентов с персистирующей формой ФП (69% против 51% в группе катетерного лечения), но риски процедуры также значимо выше [26]. Схожие результаты отражены в систематическом анализе S. Yi et al. [187]. У пациентов с пароксизмальной формой ФП торакоскопическая аблация обладает схожей эффективностью с катетерной аблацией, однако в группе пациентов с персистирующей ФП ассоциирована с большим процентом свободы от ФП, но и с большим количеством неблагоприятных событий.

Согласно данным метаанализа R. Wang et al., катетерная аблация обеспечивает меньшую эффективность, но большую безопасность по сравнению с торакоскопической аблацией [175]. Авторы рекомендуют катетерную аблацию, как первую линию лечения пациентов, рефрактерных к ААТ.

Несмотря на схожие результаты метаанализов, они также имеют ряд ограничений. Отмечалась разнородность в предоставлении данных об анамнезе пациентов, что исключает возможность оценки потенциальных предикторов эффективности или неэффективности вмешательств, гетерогенность в дизайнах анализируемых исследований, разнородность форм ФП у пациентов, включенных

в исследование, клинических характеристик, протоколов выполнения самих процедур, а также разнородная трактовка в ожидаемых результатах исследований.

В 2020 году опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования CASA-AF, в котором вышеперечисленные ограничения были нивелированы [77]. В исследование были включены 120 первичных пациентов с длительно персистирующей формой ФП, рандомизированные в группы торакоскопической и катетерной аблации. Особенности данного исследования являлись строгие критерии включения, единые протоколы как торакоскопической, так и катетерной аблации, включающие обязательную изоляцию задней стенки ЛП, последующая имплантация петлевого регистратора для регистрации предсердных тахикардий в течение 12-месячного периода наблюдения. Однако катетерная аблация выполнялась без показателя АИ и контроля температуры в пищеводе по сравнению с проведенным нами исследованием. Первичной конечной точкой являлась свобода от предсердных тахикардий без ААТ в течение 12 месяцев после процедуры. Вторичными конечными точками являлись безопасность процедур, снижение бремени ФП >75%, улучшение качества жизни и экономическая эффективность. По результатам исследования свобода от ФП без ААТ была обеспечена 28% в группе катетерной аблации, 26% в группе торакоскопической аблации ( $p=0,83$ ). Значимые неблагоприятные события были зарегистрированы у 15% пациентов после торакоскопической аблации против 10% после катетерной аблации в течение 30 дней, и у 40% после торакоскопической против 15% после катетерной аблации в течение 12 месяцев после вмешательства ( $p=0,003$ ). Снижение бремени ФП в группе катетерной аблации зарегистрировано у 77% пациентов против 66% в другой группе, а также качество жизни было значимо улучшено у пациентов в группе катетерной аблации (согласно баллам EHRA и AFEQT) по сравнению с пациентами после торакоскопической аблации. Более того, согласно проанализированным данным о затратах того или иного метода, оказалось, что катетерная аблация является экономически более выгодной.

Авторы делают вывод, что катетерная абляция ассоциирована с улучшением симптомов ФП, качества жизни и экономической эффективностью.

Для достижения объективных результатов в проведенное диссертационное исследование включались только пациенты без предшествующих катетерных вмешательств с непароксизмальными формами ФП, без сопутствующей кардиальной патологии. Благодаря строгим критериям включения и невключения сравниваемые группы являются сопоставимыми. Всем пациентам вмешательства выполнялись по единому строгому протоколу, что также способствует более объективному анализу результатов. Одной из особенностей данного исследования является то, что катетерная абляция выполнялась с использованием показателя АИ. Это первое исследование, сравнивающее катетерную антральную изоляцию ЛВ и задней стенки ЛП с использованием АИ с торакоскопической абляцией у пациентов с непароксизмальными формами ФП.

Таким образом, настоящее исследование обладает целым рядом преимуществ по сравнению с вышеизложенными работами, что позволяет объективно оценить результаты катетерной и торакоскопической абляции. Отдаленная эффективность катетерной абляции с использованием АИ в настоящем исследовании оказалась несколько выше по сравнению с данными литературных источников и составила 57,14% при 12-месячном сроке наблюдения. Эффективность торакоскопической абляции составила 60%, что не противоречит данным мировой литературы. Стоит отметить, что длительность аритмиологического анамнеза и объем ЛП были несколько выше в группе торакоскопической абляции по сравнению с группой катетерной абляции, однако, различия не являлись статистически значимыми. В настоящем исследовании при сравнении полученных результатов отдаленной эффективности выявлено, что катетерная абляция ФП с использованием показателя АИ сопоставима с торакоскопической абляцией по общей эффективности (Log-Rank  $p=0,85278$ , Gehan's Wilcoxon  $p=0,87219$ , Cox's  $p=0,38311$ ) и безопасности ( $p=0,55$ ). Однако в группе катетерной абляции достоверно чаще возникают рецидивы ФП ( $p=0,04$ ), тогда как в группе торакоскопической абляции рецидив ФП наблюдался лишь в

20% случаев. Таким образом, торакоскопическая абляция обеспечивает большую свободу от ФП по сравнению с катетерной абляцией.

### Эффективность двухэтапного гибридного метода лечения фибрилляции предсердий

Несмотря на сопоставимые результаты катетерной абляции с использованием CLOSE-протокола с АИ и торакоскопической абляции, свобода от аритмий не обеспечивается у большого процента пациентов с персистирующими формами ФП. Более того, в группе торакоскопической абляции в 20% случаев были зарегистрированы различные виды ТП, что говорит о том, что эпикардальные воздействия в некоторых случаях не обладают достаточным трансмуральным эффектом. Вследствие этого возникают зоны прорыва возбуждения, которые могут быть выявлены и изолированы эндокардиально, то есть возникает предпосылка к применению так называемого гибридного подхода к лечению ФП [9, 11, 14, 81]. Так, в исследовании M. Al-Jazairi et al. 50 пациентам с различными формами ФП выполнена торакоскопическая абляция с последующей катетерной абляцией в рамках одного оперативного вмешательства. Согласно результатам, у 86% пациентов отмечалась свобода от аритмии без применения ААТ в сроке наблюдения 12 месяцев [10]. Оценка качества жизни после гибридного вмешательства проводилась в исследовании P. Osmanchik et al. [125]. После выполнения гибридного вмешательства 75 пациентам с персистирующими формами ФП у 69,3% пациентов сохранялся стабильный синусовый ритм, у 21,3% пациентов наблюдались пароксизмы ФП, у 9,3% пациентов наблюдался срыв ритма в ФП в срок наблюдения 12 месяцев. Оценка качества жизни проводилась с использованием опросников AFEQT и EQ-5D. Согласно результатам, статистически значимое улучшение качества жизни пациентов наблюдалась в группах со стабильным синусовым ритмом ( $p < 0.001$ ) и с пароксизмами ФП ( $p = 0,02$ ). Сравнительная оценка одномоментного гибридного подхода и торакоскопической абляции продемонстрирована в исследовании M. La Meir et al. [102]. При 12-месячном сроке наблюдения у пациентов с длительно

персистирующей формой ФП эффективность гибридного вмешательства составила 81,8% против 44,4% в группе торакоскопической абляции ( $p=0,001$ ). У пациентов с персистирующей формой ФП эффективность гибридного подхода составила 100%.

Актуальным вопросом гибридного лечения ФП является этапность выполнения катетерного вмешательства. Сравнительный анализ одномоментного и этапного гибридного лечения продемонстрирован в работе T. Richardson et al. [143]. Согласно результатам, этапный подход по сравнению с одномоментным в большей степени позволяет оценить прорывы возбуждения из-за отсутствия отека после торакоскопического этапа, однако в конечном итоге это не повлияло на свободу от аритмии в отдаленном периоде наблюдения.

В нашем исследовании применение двухэтапного подхода при лечении послеоперационных предсердных тахикардий после торакоскопического лечения ФП обеспечило 91,6% пациентам свободу от аритмий при 12-месячном сроке наблюдения. Нами был использован этапный гибридный подход, который, по нашему мнению, обеспечивает большую результативность.

#### Роль контроля температуры в просвете пищевода

Предсердно-пищеводная фистула является жизнеугрожающим осложнением катетерной изоляции ЛВ. Несмотря на то, что данное осложнение возникает в 0,02%-0,11% случаев, развитие альтерации стенок пищевода в первую неделю после катетерного лечения встречается в 2%-30% случаев [186]. В некоторых исследованиях проанализированы травмы пищевода, развившиеся после РЧА ЛВ с мощностью менее 25 Вт, но без использования температурного катетера. Так, в исследовании P. Halbfass et al. травмы пищевода развились в 13% случаев, 8% из которых – язвы пищевода, что является предиктором развития предсердно-пищеводной фистулы [75]. Контроль температуры в пищеводе позволяет определить критический уровень температуры, при котором необходимо корректировать тактику выполнения РЧА. В исследовании L. Di Biase et al. доложено о развитии травм пищевода в 26% случаев после выполнения РЧА ЛВ с мощностью 35 Вт и критическим уровнем температуры 39 °C [50]. P.

Muller et al. сообщили о диагностировании травм пищевода у 30% пациентов после РЧА ЛВ с мощностью менее 25 Вт и критическим уровнем температуры 39,5 °С [119]. P. Halbfass et al. выявили, что единственным фактором риска, ассоциированным с травмой стенки пищевода или развитием эрозий и язв, является повышение температуры в пищеводе [76].

M. Wolf et al. опубликовали данные исследования, в которое было включено 185 пациентов, которым выполнялась антральная изоляция ЛВ согласно CLOSE-протоколу с контролем температуры в пищеводе с помощью пищеводного температурного датчика [182]. При повышении температуры интраоперационно выше 41°С, пациентам выполнялась эзофагоскопия в первые 7 суток после вмешательства для оценки слизистой стенки пищевода. По результатам, у 1,2% (1) пациента выявлено эритематозное повреждение слизистой стенки пищевода. У остальных пациентов повреждения стенки пищевода выявлено не было. Авторы связывают низкий процент осложнений с критериями CLOSE-протокола. Во-первых, РЧА выполнялась с использованием абляционного электрода SmartTouch (Biosense Webster) и навигационной системы Carto 3, что обеспечивало контроль стабильности электрода и минимизирование количества эффективных аппликаций, выполненных за одну антральную изоляцию. Во-вторых, АИ обеспечивал более короткое время воздействий. В-третьих, относительно высокая мощность (35 Вт) обеспечивала более быстрый набор АИ. Меньшая мощность, по мнению авторов, приводила к конвекционному нагреву и коллатеральному повреждению. Отсутствие контроля давления на ткань может приводить к чрезмерному смещению задней стенки ЛП к пищеводу. Данное обстоятельство нивелируется датчиком давления на кончике абляционного электрода.

В настоящем исследовании нами были использованы критерии CLOSE-протокола для уменьшения риска повреждения пищевода. Более того, проводился непрерывный контроль температуры в просвете пищевода благодаря температурному пищеводному датчику. Критическим уровнем температуры считалась температура 39,5°С. В литературе описаны результаты изменения температуры в пищеводе при выполнении антральной изоляции ЛВ, однако

результаты выполнения РЧА по задней стенке ЛП весьма ограничены. Таким образом, одним из преимуществ настоящего исследования является оценка воспроизводимости, эффективности и безопасности линейных катетерных воздействий по задней стенке ЛП с использованием АИ и оценкой степени нагрева стенки пищевода во время РЧА. Согласно результатам исследования, в подавляющем большинстве случаев трансмуральность и непрерывность линейных воздействий по задней стенке труднодостижима вследствие нагревания стенки пищевода и опасности осложнений, что приводит к прорыву возбуждения по задней стенке ЛП. Выполнение изоляции задней стенки ЛП во время катетерного вмешательства не является целесообразным. В связи с вероятностью повреждения задней стенки ЛП при выполнении как антральной изоляции ЛВ, так и линейных РЧ воздействий по задней стенке ЛП, обеспечение контроля температуры в пищеводе должно быть неотъемлемой частью процедуры катетерной РЧА независимо от объема оперативного вмешательства.

#### Предикторы эффективности интервенционного лечения

Помимо известных предикторов эффективности, таких как длительность аритмии, форма ФП, объемные показатели ЛП и ЛЖ, в настоящем исследовании продемонстрировано применение показателя объема ЛП, как объективной прогностической модели эффективности вмешательства. Таким образом, эффективность операции снижается в 4,61 раз при увеличении объема ЛП выше 170 мл. Благодаря полученным результатам становится возможным более четко сформировать критерии отбора пациентов на оперативное вмешательство, что безусловно увеличит эффективность хирургического лечения ФП.

Таким образом, полученные результаты позволяют более детально проводить отбор пациентов на оперативное лечение ФП, а также формулировать показания для того или иного оперативного вмешательства. Данные настоящего исследования позволяют прогнозировать эффективность вмешательств у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП.

Дальнейшие исследования в этом направлении являются актуальной задачей в области сердечно-сосудистой хирургии и аритмологии, так как именно

выбор алгоритма хирургического лечения ФП, вовлекающего специалистов разных областей медицины, определяет эффективность и безопасность выбранной методики у каждого конкретного пациента. Комплексный, персонифицированный, мультидисциплинарный подход является ключом к улучшению клинических результатов лечения пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как известно, наиболее распространенной аритмией среди населения является ФП, и выбор оптимальной тактики лечения данной аритмии по сей день является предметом многочисленных исследований. В связи с важнейшей проблемой немедикаментозного лечения ФП разработка наиболее эффективного и безопасного метода хирургического лечения непароксизмальных форм ФП является актуальной задачей современного аритмологического сообщества. Помимо достижения максимальной эффективности, совершенствование современных хирургических технологий и методик стремится к минимальной инвазивности. Однако, результаты использования данных методик достаточно разнородны. Несмотря на то, что катетерная абляция имеет IA класс показаний при ФП, рефрактерной к ААТ, ее эффективность у пациентов с персистирующими формами ФП значительно ниже, чем у пациентов с пароксизмальной формой [81]. Таким образом, разработка, а также сравнение эффективности и безопасности минимально инвазивных методов немедикаментозного лечения персистирующих форм ФП приблизит медицинское сообщество к решению данной задачи.

В данном диссертационном исследовании проведен анализ двух минимально инвазивных хирургических технологий: торакоскопической и катетерной методов лечения ФП. В исследование было включено 78 пациентов без предшествующих вмешательств по поводу аритмии. В группу катетерной абляции было включено 36 пациентов, которым выполнялась катетерная антральная изоляция ЛВ и линейные воздействия по крыше и задней стенке ЛП с целью ее изоляции. В группу торкоскопической абляции было включено 42 пациента, которым выполнялась эпикардальная антральная изоляция ЛВ и задней стенки ЛП с последующей ампутацией ушка ЛП. Особенностью данного исследования является то, что катетерная абляция выполнялась с использованием абляционного индекса. Это первое диссертационное исследование, сравнивающее катетерную абляцию на основании абляционного индекса с торакоскопической абляцией. Благодаря использованию новой технологии абляционного индекса в проведенном исследовании результаты катетерной абляции у пациентов с

непароксизмальными формами ФП превзошли результаты классических методик катетерной аблации, описанных в литературе. Более того, выполнение катетерных РЧ воздействий на основании аблационного индекса оказалось сопоставимо с эпикардальной торакоскопической аблацией по отдаленной общей эффективности и безопасности. Тем не менее, в ходе данного диссертационного исследования выявлено, что торакоскопическая аблация обеспечивает больший процент свободы от ФП по сравнению с катетерной аблацией. В половине случаев послеоперационных предсердных тахикардий после торакоскопической аблации отмечались различные формы ТП, которые успешно были купированы выполненной вторым этапом катетерной аблацией. Проанализированные результаты подобного двухэтапного гибридного лечения демонстрируют статистически значимое преимущество данной методики над торакоскопической аблацией.

Помимо роли аблационного индекса в ходе диссертационного исследования проведена оценка эффективности выполнения линейных воздействий с целью изоляции задней стенки ЛП. Достоверно подтверждено, что в большинстве случаев катетерная изоляция задней стенки ЛП труднодостижима вследствие высокого риска повреждения стенки пищевода. Также выявлено, что интраоперационная изоляция задней стенки ЛП не является предиктором эффективности катетерного вмешательства. Таким образом, выполнение линейных катетерных воздействий по задней стенке ЛП без контроля температуры в пищеводе нецелесообразно. Основываясь на полученных данных, использование температурного пищеводного катетера для непрерывного мониторинга температуры в пищеводе будет рекомендовано при выполнении линейных воздействий по крыше либо задней стенке ЛП для снижения риска осложнений со стороны пищевода.

При помощи объективных методов статистического анализа антропометрических показателей, данных аритмологического анамнеза и инструментальных методов обследования выявлены клинические предикторы эффективности оперативного лечения при 12-месячном сроке наблюдения.

Выявлены и подтверждены известные предикторы эффективности, отрицательно сказывающиеся на отдаленной эффективности оперативного вмешательства, такие как длительно персистирующая форма ФП, длительность аритмологического анамнеза, объем ЛП, индекс ЛП. Также выявлен предиктор эффективности, связанный с показателями сократительной способности миокарда ЛЖ (КДО). Более того, выявлено оптимальное разделяющее значение объема ЛП, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска срыва ритма, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Полученные данные позволят усовершенствовать отбор и подготовку пациентов на оперативное вмешательство.

Несмотря на убедительные результаты данного диссертационного исследования, необходимо дальнейшее изучение проблемы немедикаментозного лечения непароксизмальных форм ФП. Вероятно, совершенствование торакоскопической методики, оценка использования биатриальной торакоскопической аблации, а также модификация доступов и инструментов приведут к улучшению эффективности и безопасности вмешательства. Многообещающим является гибридный подход, включающий в себя преимущества эпикардиальной торакоскопической аблации и эндокардиального катетерного вмешательства. Дальнейшее включение пациентов в исследование и продолжение наблюдения в отдаленном периоде позволят приблизиться к решению актуальной проблемы современной медицины.

## ВЫВОДЫ

1. Катетерная абляция с использованием абляционного индекса сопоставима по общей эффективности ( $p=0,263$ ) и безопасности ( $p=0,55$ ) с торакоскопической абляцией у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий. При сравнении структур послеоперационных предсердных тахикардий в обеих группах выявлено, что в группе катетерной абляции значимо чаще наблюдался рецидив фибрилляции предсердий по сравнению с группой торакоскопической абляции на 6 месяцев наблюдения ( $p=0,04$ ). Таким образом, свобода от ФП значимо выше в группе торакоскопической абляции и составляет при этом 80% при 12-месячном сроке наблюдения.

2. В 94,2% ( $n=33$ ) случаев при выполнении линейных воздействий по задней стенке левого предсердия отмечалось повышение температуры в пищеводе. Интраоперационная катетерная изоляция задней стенке левого предсердия была верифицирована у 68,5% ( $n=24$ ) пациентов. У 31,4% ( $n=11$ ) пациентов интраоперационная изоляция задней стенки левого предсердия не была достигнута. При сравнении результатов у пациентов с интраоперационной изоляцией задней стенки и без нее значимых различий не выявлено ( $\chi^2=2,341$ ,  $p=0,376$ ). Интраоперационная изоляция задней стенки левого предсердия не является предиктором эффективности катетерного вмешательства (ОШ 0,56 (95% ДИ 0,13-2,48)).

3. Выявлены и подтверждены ранее изученные предикторы отдаленной эффективности торакоскопического и катетерного вмешательств, такие как длительно персистирующая форма фибрилляции предсердий ( $p=0,027$ , ОШ 5,96 (95% ДИ 1,26-28,10)), объем левого предсердия ( $p=0,007$ ), индекс объема левого предсердия ( $p=0,057$ ), конечно-диастолический объем левого желудочка ( $p=0,06$ ). При объеме левого предсердия более 170 мл риск срыва ритма в отдаленном послеоперационном периоде возрастает в 4,61 раз (95% ДИ (2,42 - 8,8)). Данная прогностическая модель обладает наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности ( $p<0,05$ , 95% ДИ 0,78-0,95).

4. Свобода от послеоперационных предсердных тахикардий была обеспечена 91,6% (n=11) пациентов после выполнения двухэтапного гибридного подхода. При сравнении эффективности двухэтапного гибридного и торакоскопического подходов выявлено, что свобода от предсердных тахикардий достигается в большем проценте случаев при выполнении гибридного подхода (p=0,038). Двухэтапный гибридный метод статистически значимо обеспечивает большую свободу от предсердных тахикардий по сравнению с торакоскопическим методом (log-rank p=0,023, Cox's F p=0,005).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам без предшествующих катетерных вмешательств с персистирующей формой фибрилляции предсердий с объемом левого предсердия менее 170 мл первым этапом целесообразно выполнять катетерную антральную изоляцию легочных вен с использованием абляционного индекса в наиболее ранние сроки от начала заболевания.
2. Катетерные воздействия по задней стенке левого предсердия должны сопровождаться непрерывным мониторингом температуры в пищеводе.
3. Пациентам с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий с объемом левого предсердия более 170 мл целесообразно выполнять торакоскопическую абляцию с ампутацией ушка левого предсердия.
4. Торакоскопическая абляция должна сопровождаться электрофизиологической поддержкой, а именно позиционированием электрода в коронарный синус с последующей проверкой блока входа и выхода возбуждения в изолированных зонах.
5. При регистрации послеоперационной предсердной тахикардии после торакоскопической абляции у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий может быть рассмотрен двухэтапный гибридный метод оперативного вмешательства.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- EHRA - European Heart Rhythm Association
- ААТ -антиаритмическая терапия
- АВ узел – атрио-вентрикулярный узел
- АВК – антагонисты витамина К
- АВС – активированное время свертывания
- АГ – артериальная гипертензия
- АИК – аппарат искусственного кровообращения
- ДПЖС – дополнительное предсердно-желудочковое соединение
- ИК – искусственное кровообращение
- ИМТ – индекс массы тела
- КСО ЛЖ - конечно–систолический объем левого желудочка (мл)
- КА – катетерная аблация
- КАГ - коронароангиография
- КДО ЛЖ - конечно–диастолический объём левого желудочка (мл)
- КДР ЛЖ - конечно–диастолический размер левого желудочка (мм)
- КСР ЛЖ - конечно–систолический размер левого желудочка (мм)
- ЛВ - легочные вены
- ЛЖ - левый желудочек
- ЛП-левое предсердие
- МНО - международное нормализованное отношение
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- НОАК – новые оральные антикоагулянты
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОриИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- РЧ - радиочастотная
- РЧА- радиочастотная аблация
- СД – сахарный диабет
- ТА – торакоскопическая аблация
- ТП - трепетание предсердий

ТТ ЭХО-КГ – трансторакальная эхокардиография

УЛП - ушко левого предсердия

ФВ - фракция выброса

ФК - функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ ЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН- хроническая сердечная недостаточность

ЧЖС-частота желудочковых сокращений

ЧП ЭХО-КГ- чреспищеводная эхокардиография

ЧСС- частота сердечных сокращений

ЭКВ – электрическая кардиоверсия

ЭКГ- электрокардиография

ЭКС- электрокардиостимуляция

ЭФИ - электрофизиологическое исследование

ЭХО КГ- эхокардиография

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ**

1. Артюхина, Е. А. Зоны локального замедления проведения в левом предсердии у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий: предварительные результаты / Е. А. Артюхина, В. В. Калинин, М. В. Яшков, А. Ш. Ревшвили // Вестник аритмологии. – 2019. – Т. 26. – № 1. – С. 31-37.
2. Артюхина, Е. А. Катетерная абляция предсердных аритмий у пациентов после торакоскопической абляции персистирующих форм фибрилляции предсердий / Е.А. Артюхина, И.А. Таймасова, А.Ш. Ревшвили // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 7. – С. 28-33.
3. Васковский, В. А. Клинические предикторы отдаленной эффективности радиочастотной модификации операции "лабиринт" на работающем сердце у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий / В.А. Васковский, А. Ш. Ревшвили, С. Ю. Сергуладзе // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2015. – Т. 16. – № 6. – С. 81.
4. Имнадзе, Г. Г. Морфология легочных вен и их мышечных муфт, роль в возникновении фибрилляции предсердий. / Имнадзе Г. Г., Серов Р. А., Ревшвили А. Ш // Вестник аритмологии. – 2004. – № 34. – С. 7.
5. Колбин, А. С. и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации / Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н., Загородникова К.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Белоусов Д.Ю. //Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19. – №. 4. – С. 17-22.
6. Колбин, А.С., Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) [Электронный ресурс] / Колбин А.С. – НАО «Инкарт», 2018.
7. Михайлов, Е. Н. Факторы, ассоциированные с эффективностью радиочастотной катетерной абляции фибрилляции предсердий: мнение специалистов, применяющих технологию "индекс абляции" / Е. Н. Михайлов, Н. З. Гасимова, С. А. Айвазян // Вестник аритмологии. – 2020. – Т. 27. – № 3. – С. 9-24.

8. Пиданов, О. Ю. Торакоскопическая абляция - новые горизонты хирургического лечения фибрилляции предсердий / О. Ю. Пиданов // *Анналы аритмологии*. – 2016. – Т. 13. – № 4. – С. 204-210.
9. Рашбаева, Г. С. Хирургическое и интервенционное лечение изолированной фибрилляции предсердий / Г. С. Рашбаева, А. Ш. Ревешвили // *Вестник аритмологии*. – 2011. – № 63. – С. 55-60.
10. Ревешвили, А. Ш. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения" изолированных" форм фибрилляции предсердий с помощью радиочастотной модификации операции" Лабиринт-V" / А.Ш. Ревешвили, С.Ю. Сергуладзе, Б.И. Кваша // *Вестник аритмологии*. – 2016. – №. 83. – С. 23-31.
11. Ревешвили, А. Ш. Гибридный подход к лечению фибрилляции предсердий / А. Ш. Ревешвили, Е. З. Лабарткава, С. Ю. Сергуладзе [и др.] // *Вестник аритмологии*. – 2008. – № 54. – С. 55-60.
12. Ревешвили, А. Ш. Результаты хирургического лечения изолированных форм фибрилляции предсердий с использованием модифицированной операции "лабиринт" / А. Ш. Ревешвили, С. Ю. Сергуладзе, И. В. Ежова // *Анналы аритмологии*. – 2012. – Т. 9. – № 3. – С. 31-39.
13. Ревешвили, А. Ш. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / Ревешвили, А.Ш., Аракелян, М.Г., Бокерия, Л. А., Васильева, Е. Ю., Голицын, С. П., Голухова, Е. З., Горев, М. В. // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – №. 7. – С. 190-260.
14. Сапельников, О. В. Одномоментное гибридное лечение персистирующей формы фибрилляции предсердий / О. В. Сапельников, О. А. Николаева, Д. Ф. Ардус // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2018. – Т. 11. – № 6. – С. 83-86.
15. Сухачева, Т. В. Морфологические особенности миокарда ушек предсердий у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий. / Сухачева Т.В., Васковский В.А., Ревешвили А.Ш. // *Архив патологии*. – 2017. – Т. 79. – №. 4. – С. 3-9.

16. Хоменко, Е. А. Ближайшие и среднесрочные результаты торакоскопической радиочастотной аблации фибрилляции предсердий / Е. А. Хоменко, С. Е. Мамчур, К. А. Козырин // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 82-88.
17. Abdulla, R. Cardiovascular embryology. / Abdulla R., Blew G. A., Holterman M. J. // *Pediatric cardiology*. – 2004. – Vol. 25. – № 3. – P. 191-200.
18. Adiyaman, A. Randomized Controlled Trial of Surgical Versus Catheter Ablation for Paroxysmal and Early Persistent Atrial Fibrillation / A. Adiyaman, T.J. Buist, R.J. Beukema, J.J.J. Smit, P.P.H.M. Delnoy, M.E.W. Hemels, H.T. Sie, A.R. Ramdat Misier, A. Elvan // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 11 – № 10 – P. 61-82.
19. Al-Jazairi, M.I.H. Hybrid atrial fibrillation ablation in patients with persistent atrial fibrillation or failed catheter ablation / M.I.H. Al-Jazairi, M. Rienstra, T.J. Klinkenberg, M.A. Mariani, I.C. Van Gelder, Y. Blaauw // *Netherlands Heart Journal*. – 2019. – Vol. 27 – № 3 – P. 142–151.
20. Allessie, M.A. Circus Movement in Rabbit Atrial Muscle as a Mechanism of Tachycardia / M.A. Allessie // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 2 - № 13 - P. 11.
21. Andrade, J. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms / J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev, S. Nattel // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114 – № 9 – P. 1453–1468.
22. Ariyaratna, N. Role of Contact Force Sensing in Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias / N. Ariyaratna, S. Kumar, S.P. Thomas, W.G. Stevenson, G.F. Michaud // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 4 – № 6 – P. 707–723.
23. Barbhaiya, C.R. Multiple procedure outcomes for nonparoxysmal atrial fibrillation: Left atrial posterior wall isolation versus stepwise ablation / C.R. Barbhaiya, R.J. Knotts, N. Beccarino, A.F. Vargas-Pelaez, L. Jankelson, S.

- Bernstein, D. Park, D. Holmes, A. Aizer, L.A. Chinitz // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 31 – № 12 – P. 3117–3123.
24. Barkagan, M. High-power and short-duration ablation for pulmonary vein isolation: Safety, efficacy, and long-term durability / M. Barkagan, F.M. Contreras-Valdes, E. Leshem, A.E. Buxton, H. Nakagawa, E. Anter // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 29 – № 9 – P. 1287–1296.
25. Berenfeld, O. Frequency-dependent breakdown of wave propagation into fibrillatory conduction across the pectinate muscle network in the isolated sheep right atrium / O. Berenfeld, A.V. Zaitsev, S.F. Mironov, A.M. Pertsov, J. Jalife // *Circulation Research*. – 2002. – Vol. 90 – № 11 – P. 1173–1180.
26. Berger, W.R. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive strategies / W.R. Berger, E.R. Meulendijks, J. Limpens, N.W.E. van den Berg, J. Neefs, A.H.G. Driessen, S.P.J. Krul, W.J.P. van Boven, J.R. de Groot // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 278 – P. 137–143.
27. Beukema, R.J. Catheter ablation of symptomatic postoperative atrial arrhythmias after epicardial surgical disconnection of the pulmonary veins and left atrial appendage ligation in patients with atrial fibrillation / R.J. Beukema, A. Adiyaman, J.J.J. Smit, P.P.H.M. Delnoy, A.R. Ramdat Misier, A. Elvan // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 49 – № 1 – P. 265–271.
28. Blom, N.A. Development of the Cardiac Conduction Tissue in Human Embryos Using HNK-1 Antigen Expression: Possible Relevance for Understanding of Abnormal Atrial Automaticity / N.A. Blom, A.C. Gittenberger-de Groot, M.C. DeRuiter, R.E. Poelmann, M.M.T. Mentink, J. Ottenkamp // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99 – № 6 – P. 800–806.
29. Borre, E. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. / Borre E., Goode A., Raitz G. // *Thrombosis and haemostasis*. – 2018. – Vol. 118. – №. 12. – P. 2171-2187.
30. Brooks, A.G. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: A systematic review / A.G. Brooks, M.K. Stiles, J. Laborderie, D.H. Lau, P. Kuklik,

- N.J. Shipp, L.-F. Hsu, P. Sanders // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7 – № 6 – P. 835–846.
31. Buch, E. Long-term clinical outcomes of focal impulse and rotor modulation for treatment of atrial fibrillation: A multicenter experience / E. Buch, M. Share, R. Tung, P. Benharash, P. Sharma, J. Koneru, R. Mandapati, K.A. Ellenbogen, K. Shivkumar // *Heart Rhythm.* – 2016. – Vol. 13 – № 3 – P. 636–641.
32. Bulava, A. Delayed Electroanatomic Mapping After Surgical Ablation for Persistent Atrial Fibrillation / A. Bulava, A. Mokracek, V. Kurfirst // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2017. – Vol. 104 – № 6 – P. 2024–2029.
33. Cappato, R. Prevalence and Causes of Fatal Outcome in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation / R. Cappato, H. Calkins, S.-A. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y.-H. Kim, G. Klein, A. Natale, D. Packer, A. Skanes // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2009. – Vol. 53 – № 19 – P. 1798–1803.
34. Carlsson, J. örg Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation / J. örg Carlsson, S. Miketic, J. ürgen Windeler, A. Cuneo, S. Haun, S. Micus, S. Walter, U. Tebbe // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2003. – Vol. 41 – № 10 – P. 1690–1696.
35. Castellá, M. Thoracoscopic vs. catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial / M. Castellá, D. Kotecha, C. van Laar, L. Wintgens, Y. Castillo, J. Kelder, D. Aragon, M. Nuñez, E. Sandoval, A. Casellas, L. Mont, W.J. van Boven, L.V.A. Boersma, B.P. van Putte // *EP Europace.* – 2019. – Vol. 21 – № 5 – P. 746–753.
36. Chauvin, M. The Anatomic Basis of Connections Between the Coronary Sinus Musculature and the Left Atrium in Humans / M. Chauvin, D.C. Shah, M. Haïssaguerre, L. Marcellin, C. Brechenmacher // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101 – № 6 – P. 647–652.
37. Cheitlin, M.D. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation / M.D. Cheitlin // *Yearbook of Medicine.* – 2011. – Vol. 2 – P. 331–333.
38. Chen, C. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from

- randomized controlled trials / C. Chen, X. Zhou, M. Zhu, S. Chen, J. Chen, H. Cai, J. Dai, X. Xu, W. Mao // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 52 – № 1 – P. 9–18.
39. Chen, Y.-J. Electrophysiology and Arrhythmogenic Activity of Single Cardiomyocytes From Canine Superior Vena Cava / Y.-J. Chen, Y.-C. Chen, H.-I. Yeh, C.-I. Lin, S.-A. Chen // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105 – № 22 – P. 2679–2685.
40. Cochet, H. Age, Atrial Fibrillation, and Structural Heart Disease Are the Main Determinants of Left Atrial Fibrosis Detected by Delayed-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in a General Cardiology Population: Atrial Fibrosis on MRI in Patients / H. Cochet, A. Mouries, H. Nivet, F. Sacher, N. Derval, A. Denis, M. Merle, J. Relan, M. Hocini, M. Haïssaguerre, F. Laurent, M. Montaudon, P. Jaïs // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2015. – Vol. 26 – № 5 – P. 484–492.
41. Cox, J. L. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation: II. Surgical technique of the maze III procedure / J.L. Cox, R.D.B. JAquiss, R.B. Schlussler // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1995. – Vol. 110. – №. 2. – P. 485-495.
42. Cox, J. L. The surgical treatment of atrial fibrillation: II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation / J.L. Cox, T.E. Canavan, R.B. Schuessler // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1991. – Vol. 101. – №. 3. – P. 406-426.
43. Cox, J. L. The surgical treatment of atrial fibrillation: III. Development of a definitive surgical procedure / J.L. Cox, R.B. Schlussler, H.J. D'Agostino // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1991. – Vol. 101. – №. 4. – P. 569-583.
44. Cox, J.L. An 8,5 -Year Clinical Experience with Surgery for Atrial Fibrillation / J.L. Cox, J.P. Boineau // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 224 – № 3 – P. 7-13.

45. Cox, J.L. Atrial fibrillation I: a new classification system / J.L. Cox // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2003. – Vol. 126 – № 6 – P. 1686–1692.
46. Damiano, R.J. Alternative energy sources for atrial ablation: judging the new technology / R.J. Damiano // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2003. – Vol. 75 – № 2 – P. 329–330.
47. Damiano, R.J. The Cox maze IV procedure: Predictors of late recurrence / R.J. Damiano, F.H. Schwartz, M.S. Bailey, H.S. Maniar, N.A. Munfakh, M.R. Moon, R.B. Schuessler // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2011. – Vol. 141 – № 1 – P. 113–121.
48. Damiano, R.J. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the cox maze procedure / R.J. Damiano, S.L. Gaynor, M. Bailey, S. Prasad, J.L. Cox, J.P. Boineau, R.P. Schuessler // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2003. – Vol. 126 – № 6 – P. 2016–2021.
49. Defauw, J.J.A.M.T. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the “corridor” operation / J.J.A.M.T. Defauw, G.M. Guiraudon, N.M. van Hemel, F.E.E. Vermeulen, J.H. Kingma, J.M.T. de Bakker // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1992. – Vol. 53 – № 4 – P. 564–571.
50. Di Biase, L. Esophageal Capsule Endoscopy After Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Documented Higher Risk of Luminal Esophageal Damage With General Anesthesia as Compared With Conscious Sedation / L. Di Biase, L.C. Saenz, D.J. Burkhardt, M. Vacca, C.S. Elayi, C.D. Barrett, R. Horton, R. Bai, A. Siu, T.S. Fahmy, D. Patel, L. Armaganijan, C.T. Wu, S. Kai, C.K. Ching, K. Phillips, R.A. Schweikert, J.E. Cummings, M. Arruda, W.I. Saliba, M. Dodig, A. Natale // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2009. – Vol. 2 – № 2 – P. 108–112.
51. Di Biase, L. Left Atrial Appendage: An Underrecognized Trigger Site of Atrial Fibrillation / L. Di Biase, J.D. Burkhardt, P. Mohanty, J. Sanchez, S. Mohanty, R. Horton, G.J. Gallinghouse, S.M. Bailey, J.D. Zagrodzky, P. Santangeli, S. Hao, R. Hongo, S. Beheiry, S. Themistoclakis, A. Bonso, A. Rossillo, A. Corrado, A.

- Raviele, A. Al-Ahmad, P. Wang, J.E. Cummings, R.A. Schweikert, G. Pelargonio, A. Dello Russo, M. Casella, P. Santarelli, W.R. Lewis, A. Natale // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122 – № 2 – P. 109–118.
52. 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.
53. Easton, J.D. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial / J.D. Easton, R.D. Lopes, M.C. Bahit, D.M. Wojdyla, C.B. Granger, L. Wallentin, M. Alings, S. Goto, B.S. Lewis, M. Rosenqvist, M. Hanna, P. Mohan, J.H. Alexander, H.-C. Diener // *The Lancet Neurology*. – 2012. – Vol. 11 – № 6 – P. 503–511.
54. Edgerton, J.R. A New Epicardial Lesion Set for Minimal Access Left Atrial Maze: The Dallas Lesion Set / J.R. Edgerton, W.M. Jackman, M.J. Mack // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 88 – № 5 – P. 1655–1657.
55. Edgerton, J.R. Minimally invasive surgical ablation of atrial fibrillation: Six-month results / J.R. Edgerton, J.H. McClelland, D. Duke, M.W. Gerdisch, B.M. Steinberg, S.H. Bronleewe, S.L. Prince, M.A. Herbert, S. Hoffman, M.J. Mack // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 138 – № 1 – P. 109–114.
56. Ehrlich, J.R. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties / J.R. Ehrlich, T.-J. Cha, L. Zhang, D. Chartier, P. Melnyk, S.H. Hohnloser, S. Nattel // *The Journal of Physiology*. – 2003. – Vol. 551 – № 3 – P. 801–813.
57. Eitel, C. Circumferential pulmonary vein isolation and linear left atrial ablation as a single-catheter technique to achieve bidirectional conduction block: The pace-and-ablate approach / C. Eitel, G. Hindricks, P. Sommer, T. Gaspar, S. Kircher, U. Wetzel, N. Dagres, M. Esato, A. Bollmann, D. Husser, S. Hilbert, R. Zaker-

- Shahrak, A. Arya, C. Piorkowski // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7 – № 2 – P. 157–164.
58. Fink, T. Stand-alone pulmonary vein isolation versus pulmonary vein isolation with additional substrate modification as index ablation procedures in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: the randomized Alster-Lost-AF Trial (Ablation at St. Georg Hospital for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation) / T. Fink, M. Schluter, C.H. Heeger // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 10. – №. 7. – P. 114.
59. Fisher, J.D. Attempted nonsurgical electrical ablation of accessory pathways via the coronary sinus in the Wolff-Parkinson-White syndrome / J.D. Fisher, R. Brodman, S.G. Kim, J.A. Matos, L. Elizabeth Brodman, D. Wallerson, L.E. Waspe // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1984. – Vol. 4 – № 4 – P. 685–694.
60. Fox, K.A.A. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation / K.A.A. Fox, J.E. Lucas, K.S. Pieper, J.-P. Bassand, A.J. Camm, D.A. Fitzmaurice, S.Z. Goldhaber, S. Goto, S. Haas, W. Hacke, G. Kayani, A. Oto, L.G. Mantovani, F. Misselwitz, J.P. Piccini, A.G.G. Turpie, F.W.A. Verheugt, A.K. Kakkar // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7 – № 12 – P. 157-162.
61. Ganesan, A.N. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis [Электронный ресурс] / A.N. Ganesan, N.J. Shipp, A.G. Brooks, P. Kuklik, D.H. Lau, H.S. Lim, T. Sullivan, K.C. Roberts-Thomson, P. Sanders // *Journal of the American Heart Association*. – 2013. – Vol. 2 – № 2. – P. 92-101.
62. Ganesan, A.N. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis / A.N. Ganesan, D.P. Chew, T. Hartshorne, J.B. Selvanayagam, P.E. Aylward, P. Sanders, A.D. McGavigan // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37 – № 20 – P. 1591–1602.

63. Gaspo, R. Tachycardia-induced changes in Na<sup>+</sup> current in a chronic dog model of atrial fibrillation. / Gaspo R, Bosch RF, Nattel S. // *Circulation research*. – 1997. – Vol. 81. – №. 6. – P. 1045-1052.
64. Gaynor, S.L. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation / S.L. Gaynor, M.D. Diodato, S.M. Prasad, Y. Ishii, R.B. Schuessler, M.S. Bailey, N.R. Damiano, J.B. Bloch, M.R. Moon, R.J. Damiano // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2004. – Vol. 128 – № 4 – P. 535–542.
65. Gaynor, S.L. Surgical treatment of atrial fibrillation: Predictors of late recurrence / S.L. Gaynor, R.B. Schuessler, M.S. Bailey, Y. Ishii, J.P. Boineau, M.J. Gleva, J.L. Cox, R.J. Damiano // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2005. – Vol. 129 – № 1 – P. 104–111.
66. Gerstenfeld, E.P. Utility of Exit Block for Identifying Electrical Isolation of the Pulmonary Veins / E.P. Gerstenfeld, S. Dixit, D. Callans, R. Rho, Y. Rajawat, E. Zado, F.E. Marchlinski // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2002. – Vol. 13 – № 10 – P. 971–979.
67. Gillinov, A.M. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation / A.M. Gillinov, G. Pettersson, T.W. Rice // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2001. – Vol. 122 – № 6 – P. 1239–1240.
68. Gillinov, A.M. Surgery for Permanent Atrial Fibrillation: Impact of Patient Factors and Lesion Set / A.M. Gillinov, S. Bhavani, E.H. Blackstone, J. Rajeswaran, L.G. Svensson, J.L. Navia, B.G. Pettersson, J.F. Sabik, N.G. Smedira, T. Mihaljevic, P.M. McCarthy, J. Shewchik, A. Natale // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 82 – № 2 – P. 502–514.
69. Gupta, D. Comparative effectiveness of catheter ablation devices in the treatment of atrial fibrillation: a network meta-analysis / D. Gupta, T.D. Potter, T. Disher, K. Eaton, L. Goldstein, L. Patel, D. Grima, M. Velleca, G. Costa // *Journal of Comparative Effectiveness Research*. – 2020. – Vol. 9 – № 2 – P. 115–126.
70. Gwag, H.B. Characteristics of symptomatic recurrent tachyarrhythmia after thoracoscopic ablation for persistent atrial fibrillation / H.B. Gwag, D.S. Jeong,

- J.K. Hwang, S. Park, Y.K. On, J.S. Kim, K. Park // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 42 – № 6 – P. 686–693.
71. Haddad, M. Determinants of acute and late pulmonary vein reconnection in contact force-guided pulmonary vein isolation: identifying the weakest link in the ablation chain / M. E. Haddad, P. Taghji, T. Philips // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 10. – №. 4. – P. 48-67.
72. Haegeli, L. M. ablation of atrial fibrillation: an update / L.M. Haegeli, H. Calkins // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35. – №. 36. – P. 2454-2459.
73. Haïssaguerre, M. Catheter Ablation of Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation: Critical Structures for Termination / M. Haïssaguerre, P. Sanders, M. Hocini, Y. Takahashi, M. Rotter, F. Sacher, T. Rostock, L.-F. Hsu, P. Bordachar, S. Reuter, R. Roudaut, J. Clémenty, P. Jais // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2005. – Vol. 16 – № 11 – P. 1125–1137.
74. Haïssaguerre, M. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D.C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Métayer, J. Clémenty // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 339 – № 10 – P. 659–666.
75. Halbfass, P. Impact of surround flow catheter tip irrigation in contact force ablation on the incidence of asymptomatic oesophageal lesions after atrial fibrillation ablation: a prospective comparative study / P. Halbfass, K. Nentwich, J. Krug, M. Roos, K. Sonne, E. Ene, K. Hamm, S. Barth, A. Szöllösi, F. Fochler, A. Mügge, U. Lüsebrink, T. Deneke // *Europace*. – 2016. – Vol. 1 – P. 119.
76. Halbfass, P. Progression From Esophageal Thermal Asymptomatic Lesion to Perforation Complicating Atrial Fibrillation Ablation: A Single-Center Registry / P. Halbfass, B. Pavlov, P. Müller, K. Nentwich, K. Sonne, S. Barth, K. Hamm, F. Fochler, A. Mügge, U. Lüsebrink, R. Kuhn, T. Deneke // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 10 – № 8 – P. 233.
77. Haldar, S.K. Catheter ablation vs electrophysiologically guided thoracoscopic surgical ablation in long-standing persistent atrial fibrillation: The CASA-AF

- Study / S.K. Haldar, D.G. Jones, T. Bahrami, A. De Souza, S. Panikker, C. Butcher, H. Khan, R. Yahdav, J. Jarman, L. Mantziari, E. Nyktari, R. Mohiaddin, W. Hussain, V. Markides, T. Wong // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14 – № 11 – P. 1596–1603.
78. 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.
79. Hashizume, H. A histological study of the cardiac muscle of the human superior and inferior venae cavae. / HASHIZUME H., USHIKI T., ABE K. // *Archives of histology and cytology*. – 1995. – Vol. 58. – №. 4. – P. 457-464.
80. Henry, W.L. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. / W.L. Henry, J. Morganroth, A.S. Pearlman, C.E. Clark, D.R. Redwood, S.B. Itscoitz, S.E. Epstein // *Circulation*. – 1976. – Vol. 53 – № 2 – P. 273–279.
81. Hindricks, G. 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, N.U. Zakirov // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42 – № 5 – P. 373–498.
82. Hoenicke, E.M. Initial experience with epicardial radiofrequency ablation catheter in an ovine model: moving towards an endoscopic maze procedure / E.M. Hoenicke, R.G. Strange, H. Patel, G.A. Prophet, R.J. Damiano // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2000. – Vol. 191 – № 4 – P. 9–10.
83. Holmes, D. R. 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 // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – №. 9689. – P. 534-542.
84. Holmes, D.R. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy / D.R. Holmes, S. Kar, M.J. Price, B. Whisenant, H. Sievert,

- S.K. Doshi, K. Huber, V.Y. Reddy // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64 – № 1 – P. 1–12.
85. Hummel, J. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation / J. Hummel, G. Michaud, R. Hoyt, D. DeLurgio, A. Rasekh, F. Kusumoto, M. Giudici, D. Dan, D. Tschopp, H. Calkins, L. Boersma // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11 – № 2 – P. 202–209.
86. Hussein, A. Use of ablation index-guided ablation results in high rates of durable pulmonary vein isolation and freedom from arrhythmia in persistent atrial fibrillation patients: the PRAISE study results / A. Hussein, M. Das, S. Riva // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 11. – №. 9. – P. 65-76.
87. Hylek, E.M. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation / E.M. Hylek, A.S. Go, Y. Chang, N.G. Jensvold, L.E. Henault, J.V. Selby, D.E. Singer // *New England Journal of Medicine*. – Massachusetts Medical Society, 2003. – Vol. 349 – № 11 – P. 1019–1026.
88. Jaïs, P. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. / P Jaïs, M Hocini, L. Macle, K.J. Choi // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – №. 19. – P. 2479-2485.
89. Kamel, H. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model / H. Kamel, P.M. Okin, M.S.V. Elkind, C. Iadecola // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47 – № 3 – P. 895–900.
90. Kataoka, S. Atrial tachycardia originating from an incompletely isolated box lesion in a patient undergoing thoracoscopic left atrial appendectomy and surgical ablation for long-standing persistent atrial fibrillation / S. Kataoka, K. Kato, H. Tanaka, T. Tejima // *Journal of Cardiology Cases*. – 2018. – Vol. 18 – № 1 – P. 25–28.
91. Kazui, T. The impact of 6 weeks of atrial fibrillation on left atrial and ventricular structure and function / T. Kazui, M.C. Henn, Y. Watanabe, S.J. Kovács, C.P. Lawrance, J.W. Greenberg, M. Moon, R.B. Schuessler, R.J. Damiano // *The*

- Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2015. – Vol. 150 – № 6 – P. 1602-1608.
92. Kim, J.-S. Does isolation of the left atrial posterior wall improve clinical outcomes after radiofrequency catheter ablation for persistent atrial fibrillation? / J.-S. Kim, S.Y. Shin, J.O. Na, C.U. Choi, S.H. Kim, J.W. Kim, E.J. Kim, S.-W. Rha, C.G. Park, H.S. Seo, D.J. Oh, C. Hwang, H.E. Lim // International Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 181 – P. 277–283.
93. Kirchhof, P. 2016 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION DEVELOPED IN COLLABORATION WITH EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.-C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A.S. Manolis, J. Oldgren, B.A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – № 7 – P. 7–86.
94. Kirchhof, P. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation / P. Kirchhof, H. Calkins // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38 – № 1 – P. 20–26.
95. Kirchhof, P. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax, H. Crijns, J. Camm, H.-C. Diener, A. Goette, G. Hindricks, S. Hohnloser, L. Kappenberger, K.-H. Kuck, G.Y.H. Lip, B. Olsson, T. Meinertz, S. Priori, U. Ravens, G. Steinbeck, E. Svernhage, J. Tijssen, A. Vincent, G. Breithardt // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28 – № 22 – P. 2803–2817.
96. Klváček, A. Thoracoscopic radiofrequency ablation for lone atrial fibrillation: Box-lesion technique / A. Klváček, A. Steriovský, J. Konečný, T. Skála, V. Lonský, P. Šantavý // Cor et Vasa. – 2017. – Vol. 59 – № 4 – P. 332–336.
97. Koistinen, J. Thoracoscopic microwave ablation of atrial fibrillation / J. Koistinen, M. Valtonen, J. Savola, J. Airaksinen // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2007. – Vol. 6 – № 6 – P. 695–698.

98. Kottkamp, H. Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation: Substrate Modification BIFA in AF Ablation / H. Kottkamp, J. Berg, R. Bender, A. Rieger, D. Schreiber // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 27 – № 1 – P. 22–30.
99. Krul, S.P.J. Navigating the mini-maze: Systematic review of the first results and progress of minimally-invasive surgery in the treatment of atrial fibrillation / S.P.J. Krul, A.H.G. Driessen, A.H. Zwinderman, W.J. van Boven, A.A.M. Wilde, J.M.T. de Bakker, J.R. de Groot // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 166 – № 1 – P. 132–140.
100. Krul, S.P.J. Thoracoscopic Video-Assisted Pulmonary Vein Antrum Isolation, Ganglionated Plexus Ablation, and Periprocedural Confirmation of Ablation Lesions: First Results of a Hybrid Surgical-Electrophysiological Approach for Atrial Fibrillation / S.P.J. Krul, A.H.G. Driessen, W.J. van Boven, A.C. Linnenbank, G.S.C. Geuzebroek, W.M. Jackman, A.A.M. Wilde, J.M.T. de Bakker, J.R. de Groot // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2011. – Vol. 4 – № 3 – P. 262–270.
101. La Meir, M. Minimal invasive surgery for atrial fibrillation: an updated review / M. La Meir, S. Gelsomino, F. Luca, L. Pison, A. Colella, R. Lorusso, E. Crudeli, G.F. Gensini, H.G. Crijns, J. Maessen // *Europace*. – 2013. – Vol. 15 – № 2 – P. 170–182.
102. La Meir, M. Minimally invasive surgical treatment of lone atrial fibrillation: Early results of hybrid versus standard minimally invasive approach employing radiofrequency sources / M. La Meir, S. Gelsomino, F. Lucà, L. Pison, O. Parise, A. Colella, G.F. Gensini, H. Crijns, F. Wellens, J.G. Maessen // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 167 – № 4 – P. 1469–1475.
103. Laar, C. van Thoracoscopic ablation for the treatment of atrial fibrillation: a systematic outcome analysis of a multicentre cohort / C. van Laar, M. Bentala, T. Weimar, N. Doll, M.J. Swaans, S.G. Molhoek, F.N. Hofman, J. Kelder, B.P. van Putte // *EP Europace*. – 2019. – Vol. 21 – № 6 – P. 893–899.

- 104.Lee, S.-R. Efficacy of the optimal ablation index-targeted strategy for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: the OPTIMUM study results / S.-R. Lee, E.-K. Choi, E.-J. Lee, W.-S. Choe, M.-J. Cha, S. Oh // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 55 – № 2 – P. 171–181.
- 105.Lim, T.W. Single-Ring Posterior Left Atrial (Box) Isolation Results in a Different Mode of Recurrence Compared With Wide Antral Pulmonary Vein Isolation on Long-Term Follow-Up: Longer Atrial Fibrillation-Free Survival Time but Similar Survival Time Free of Any Atrial Arrhythmia / T.W. Lim, C.H. Koay, V.A. See, R. McCall, W. Chik, R. Zecchin, K. Byth, S.-C. Seow, L. Thomas, D.L. Ross, S.P. Thomas // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2012. – Vol. 5 – № 5 – P. 968–977.
- 106.Lin, W.-S. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Initiated by Non-Pulmonary Vein Ectopy / W.-S. Lin, C.-T. Tai, M.-H. Hsieh, C.-F. Tsai, Y.-K. Lin, H.-M. Tsao, J.-L. Huang, W.-C. Yu, S.-P. Yang, Y.-A. Ding, M.-S. Chang, S.-A. Chen // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 – № 25 – P. 3176–3183.
- 107.Lip, G.Y.H. Additive Role of Plasma von Willebrand Factor Levels to Clinical Factors for Risk Stratification of Patients With Atrial Fibrillation / G.Y.H. Lip, D. Lane, C. Van Walraven, R.G. Hart // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37 – № 9 – P. 2294–2300.
- 108.Lip, G.Y.H. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach / G.Y.H. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters, D.A. Lane, H.J.G.M. Crijns // *Chest*. – 2010. – Vol. 137 – № 2 – P. 263–272.
- 109.Liu, X. Mechanisms of Arrhythmia Recurrence After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for the Treatment of Atrial Fibrillation: Insights from Electrophysiological Mapping and Ablation / X. Liu, J. Dong, H.E. Mavrakis, B. Zheng, D. Long, R. Yu, R. Tang, Y. Tian, P.E. Vardas, C. Ma // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2009. – Vol. 20 – № 12 – P. 1313–1320.

110. Lou, Q. Alternating membrane potential/calcium interplay underlies repetitive focal activity in a genetic model of calcium-dependent atrial arrhythmias: Alternating  $V_m$ /Ca interplay underlies repetitive focal activity / Q. Lou, A.E. Belevych, P.B. Radwański, B. Liu, A. Kalyanasundaram, B.C. Knollmann, V.V. Fedorov, S. Györke // *The Journal of Physiology*. – 2015. – Vol. 593 – № 6 – P. 1443–1458.
111. Lycke, M. How Close Are We toward an Optimal Balance in Safety and Efficacy in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation? Lessons from the CLOSE Protocol / M. Lucke, L. O'Neill, J.Y. Wielandts // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – №. 18. – P. 42-68.
112. MacLennan, D.H. Store overload-induced  $Ca^{2+}$  release as a triggering mechanism for CPVT and MH episodes caused by mutations in *RYR* and *CASQ* genes / D.H. MacLennan, S.R.W. Chen // *The Journal of Physiology*. – 2009. – Vol. 587 – № 13 – P. 3113–3115.
113. Mahajan, R. Electroanatomical Remodeling of the Atria in Obesity / R. Mahajan, A. Nelson, R.K. Pathak, M.E. Middeldorp, C.X. Wong, D.J. Twomey, A. Carbone, K. Teo, T. Agbaedeng, D. Linz, J.R. de Groot, J.M. Kalman, D.H. Lau, P. Sanders // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 4 – № 12 – P. 1529–1540.
114. Markides, V. Characterization of Left Atrial Activation in the Intact Human Heart / V. Markides, R.J. Schilling, S. Yen Ho, A.W.C. Chow, D.W. Davies, N.S. Peters // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 – № 5 – P. 733–739.
115. Marrouche, N.F. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study / N.F. Marrouche, D. Wilber, G. Hindricks, P. Jais, N. Akoum, F. Marchlinski, E. Kholmovski, N. Burgon, N. Hu, L. Mont, T. Deneke, M. Duytschaever, T. Neumann, M. Mansour, C. Mahnkopf, B. Herweg, E. Daoud, E. Wissner, P. Bansmann, J. Brachmann // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311 – № 5 – P. 498.
116. Minakata, K. Predictors of success of the modified maze procedure using radiofrequency device / K. Minakata, T. Yunoki, E. Yoshikawa, M. Katsu, T. Oda,

- K. Ujino // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. – 2011. – Vol. 19 – № 1 – P. 33–38.
117. Morady, F. Transvenous Catheter Ablation of a Posteroseptal Accessory Pathway in a Patient with the Wolff–Parkinson–White Syndrome / F. Morady, M.M. Scheinman // *New England Journal of Medicine*. – 1984. – Vol. 310 – № 11 – P. 705–707.
118. Morin, D.P. The State of the Art / D.P. Morin, M.L. Bernard, C. Madias, P.A. Rogers, S. Thihalolipavan, N.A.M. Estes // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2016. – Vol. 91 – № 12 – P. 1778–1810.
119. Müller, P. Higher incidence of esophageal lesions after ablation of atrial fibrillation related to the use of esophageal temperature probes / P. Müller, J.-W. Dietrich, P. Halbfass, A. Abouarab, F. Fochler, A. Szöllösi, K. Nentwich, M. Roos, J. Krug, A. Schade, A. Mügge, T. Deneke // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12 – № 7 – P. 1464–1469.
120. Naccarelli, G. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / Naccarelli, G. Varker H, Lin J. // *Am J Cardiology*. – 2009. – Vol. 104 – № 2 – P. 1534–1539.
121. 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.
122. Noheria, A. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review / A. Noheria, A. Kumar, J.V. Wylie // *Archives of internal medicine*. – 2008. – Vol. 168. – №. 6. – C. 581-586.
123. Olshansky, B. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Approaches to control rate in atrial fibrillation / B. Olshansky, L.E. Rosenfeld, A.L. Warner // *ACC Current Journal Review*. – 2004. – Vol. 13 – № 6 – P. 50-58.
124. Osmancik, P. Double-gap-in-roof reentrant tachycardia following surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation / P. Osmancik, J. Zdarska, P. Budera, Z.

- Straka // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. – 2015. – Vol. 15 – № 3 – P. 172–176
125. Osmancik, P. Improvement in the quality of life of patients with persistent or long-standing persistent atrial fibrillation after hybrid ablation / P. Osmancik, P. Budera, D. Talavera, D. Herman, J. Vesela, R. Prochazkova, V. Rizov, P. Kacer // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 57 – № 3 – P. 435–442.
126. Packer, D.L. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design / D.L. Packer, D.B. Mark, R.A. Robb, K.H. Monahan, T.D. Bahnson, K. Moretz, J.E. Poole, A. Mascette, Y. Rosenberg, N. Jeffries, H.R. Al-Khalidi, K.L. Lee // *American Heart Journal*. – 2018. – Vol. 199 – P. 192–199.
127. Parkash, R. Persistent atrial fibrillation: current approach and controversies / R. Parkash, A. Verma, A.S. Tang // *Current Opinion in Cardiology*. – 2010. – Vol. 25 – № 1 – P. 1–7.
128. Patel, M. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – №. 10. – P. 883-891.
129. Pedersen, J. E. Pulmonary vein isolation using Ablation Index improves outcome in patients with atrial fibrillation / J. Pedersen, K.F. Lauritsen, J.B. Johansen // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2020. – Vol. 12. – №. 6. – P. 113-119.
130. Philips, T. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the ‘CLOSE’-protocol / T. Philips, P. Taghji, M. El Haddad, M. Wolf, S. Knecht, Y. Vandekerckhove, R. Tavernier, M. Duytschaever // *EP Europace*. – 2018. – Vol. 20 – № 3 – P. 419–427.
131. Piccini J. P. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries: 1993–2007 / Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF // *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2012. – Vol. 5. – №. 1. –P. 85-93.

132. Pisters, R. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat, C.B. de Vos, H.J.G.M. Crijns, G.Y.H. Lip // *Chest*. – 2010. – Vol. 138 – № 5 – P. 1093–1100 .
133. Pisters, R. Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation: – Systematic Review of Stroke Risk Factors and Risk Stratification Schema – / R. Pisters, D.A. Lane, F. Marin, A.J. Camm, G.Y.H. Lip // *Circulation Journal*. – 2012. – Vol. 76 – № 10 – P. 2289–2304.
134. Pokushalov, E. Catheter Versus Surgical Ablation of Atrial Fibrillation After a Failed Initial Pulmonary Vein Isolation Procedure: A Randomized Controlled Trial: Catheter Versus Surgical Ablation / E. Pokushalov, A. Romanov, D. Elesin, A. Bogachev-Prokophiev, D. Losik, S. Bairamova, A. Karaskov, J.S. Steinberg // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2013. – Vol. 24 – № 12 – P. 1338–1343.
135. Poole, J.E. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial / J.E. Poole, T.D. Bahnson, K.H. Monahan, G. Johnson, H. Rostami, A.P. Silverstein, H.R. Al-Khalidi, Y. Rosenberg, D.B. Mark, K.L. Lee, D.L. Packer, J.E. Poole, N. Akoum, P. Aoukar, U. Birgersdotter-Green, J. Blatt, Y.M. Cha, M. Chung, M. Gleva, T. Glotzer, C. Henrickson, J. Kron, V. Kuriachan, S. Mulpuru, P. Noseworthy, K. Patton, J. Prutkin, R. Ranjan, R. Rho, A. Russo, E. Stecker, W. Tzou, L.V. Serdoz, M. Wilson // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75 – № 25 – P. 3105–3118.
136. Potpara, T. The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J.J. Bax, G. Boriani, M. Castella, G.-A. Dan, P.E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J.M. Kalman, M.L. Meir // *European Heart Journal*. – 2020. – P. 1-126
137. Pranata, R. Ablation-index guided versus conventional contact-force guided ablation in pulmonary vein isolation – Systematic review and meta-analysis / R.

- Pranata, R. Vania, I. Huang // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. – 2019. – Vol. 19 – № 4 – P. 155–160.
- 138.Prasad, S.M. Chronic transmural atrial ablation by using bipolar radiofrequency energy on the beating heart / S.M. Prasad, H.S. Maniar, R.B. Schuessler, R.J. Damiano // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2002. – Vol. 124 – № 4 – P. 708–713.
- 139.Prasad, S.M. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures / S.M. Prasad, H.S. Maniar, C.J. Camillo, R.B. Schuessler, J.P. Boineau, T.M. Sundt, J.L. Cox, R.J. Damiano // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2003. – Vol. 126 – № 6 – P. 1822–1827.
- 140.Pruitt, J.C. Totally Endoscopic Ablation of Lone Atrial Fibrillation: Initial Clinical Experience / J.C. Pruitt, R.R. Lazzara, G.H. Dworkin, V. Badhwar, C. Kuma, G. Ebra // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 81 – № 4 – P. 1325–1331.
- 141.Rahman, F. Global epidemiology of atrial fibrillation / F. Rahman, G.F. Kwan, E.J. Benjamin // *Nature Reviews Cardiology*. – 2014. – Vol. 11 – № 11 – P. 639–654.
- 142.Reddy, V.Y. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation / V.Y. Reddy, P. Neuzil, J.S. Koruth, J. Petru, M. Funosako, H. Cochet, L. Sediva, M. Chovanec, S.R. Dukkipati, P. Jais // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74 – № 3 – P. 315–326.
- 143.Richardson, T.D. Staged versus Simultaneous Thoracoscopic Hybrid Ablation for Persistent Atrial Fibrillation Does Not Affect Time to Recurrence of Atrial Arrhythmia: Staged versus Simultaneous Hybrid AF Ablation / T.D. Richardson, M.B. Shoemaker, S.P. Whalen, S.J. Hoff, C.R. Ellis // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 27 – № 4 – P. 428–434.
- 144.Rohr, S. Arrhythmogenic Implications of Fibroblast-Myocyte Interactions / S. Rohr // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2012. – Vol. 5 – № 2 – P. 442–452.

145. Ruff, C.T. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials / C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald, E.B. Hoffman, N. Deenadayalu, M.D. Ezekowitz, A.J. Camm, J.I. Weitz, B.S. Lewis, A. Parkhomenko, T. Yamashita, E.M. Antman // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383 – № 9921 – P. 955–962.
146. Ruff, C.T. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation–Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF–TIMI 48) / C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E.M. Antman, S.E. Crugnale, T. Bocanegra, M. Mercuri, J. Hanyok, I. Patel, M. Shi, D. Salazar, C.H. McCabe, E. Braunwald // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 160 – № 4 – P. 635–641.
147. Salih, M. Clinical outcomes of adjunctive posterior wall isolation in persistent atrial fibrillation: A meta-analysis / M. Salih, Y. Darrat, A.M. Ibrahim, M. Al-Akchar, M. Bhattarai, C. Koester, M. Ayan, M. Labedi, C.S. Elayi // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 31 – № 6 – P. 1394–1402.
148. Scherlag, B.J. An Acute Model for Atrial Fibrillation Arising from a Peripheral Atrial Site: Evidence for Primary and Secondary Triggers / B.J. Scherlag, Y.-L. Hou, J. Lin, Z. Lu, S. Zacharias, T. Dasari, G. Niu, M. Ghias, E. Patterson, W.M. Jackman, R. Lazzara, S.S. Po // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 19 – № 5 – P. 519–527.
149. Scherlag, B.J. Inferior Interatrial Pathway in the Dog / B.J. Scherlag, B.K. Yeh, M.J. Robinson // *Circulation Research*. – 1972. – Vol. 31 – № 1 – P. 18–35.
150. Schnabel, R.B. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona, M.G. Larson, A.S. Beiser, D.D. McManus, C. Newton-Cheh, S.A. Lubitz, J.W. Magnani, P.T. Ellinor, S. Seshadri, P.A. Wolf, R.S. Vasan, E.J. Benjamin, D. Levy // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386 – № 9989 – P. 154–162.

151. Sealy, W.C. His Bundle Interruption for Control of Inappropriate Ventricular Responses to Atrial Arrhythmias / W.C. Sealy, J.J. Gallagher, J. Kasell // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1981. – Vol. 32 – № 5 – P. 429–438.
152. Sethi, N.J. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis / N.J. Sethi, J. Feinberg, E.E. Nielsen, S. Safi, C. Gluud, J.C. Jakobsen // *PLOS ONE* / ed. by G. Reboldi. – 2017. – Vol. 12 – № 10 – P. 186 - 187.
153. Shah, D. Does targeting ibutilide-resistant CFAE improve outcomes for catheter ablation of persistent AF? / D. Shah // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37 – № 20 – P. 1622–1625.
154. Shelton, R.J. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study) / R.J. Shelton, A.L. Clark, K. Goode, A.S. Rigby, T. Houghton, G.C. Kaye, J.G.F. Cleland // *Heart*. – 2009. – Vol. 95 – № 11 – P. 924–930.
155. Sherif, H.M.F. The developing pulmonary veins and left atrium: implications for ablation strategy for atrial fibrillation† / H.M.F. Sherif // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 44 – № 5 – P. 792–799.
156. Silver, M.A. Reactive and reparative fibrillar collagen remodelling in the hypertrophied rat left ventricle: two experimental models of myocardial fibrosis / M.A. Silver, R. Pick, C.G. Brilla, J.E. Jalil, J.S. Janicki, K.T. Weber // *Cardiovascular Research*. – 1990. – Vol. 24 – № 9 – P. 741–747.
157. Sirak, J. Toward a Definitive, Totally Thoracoscopic Procedure for Atrial Fibrillation / J. Sirak, D. Jones, B. Sun, C. Sai-Sudhakar, J. Crestanello, M. Firstenberg // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 86 – № 6 – P. 1960–1964.
158. Spach, M. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. / Spach M. S., Barr R. C., Jewett P. H. // *The American journal of cardiology*. – 1972. – Vol. 30. – №. 8. – P. 844-854.

159. Stavrakis, S. Ganglionated plexi ablation: physiology and clinical applications. / Stavrakis S., Po S. // *Arrhythmia & electrophysiology review.* – 2017. – Vol. 6. – №. 4. – P. 186.
160. Sternik, L. Left Atrial Ablation for Atrial Fibrillation / L. Sternik, H.V. Schaff, D. Luria, M. Glikson, A. Kogan, A. Malachy, M. First, E. Raanani // *Texas Heart Institute Journal.* – 2011. – Vol. 38 – № 2 – P. 5.
161. Stulak, J.M. Ten-year Experience With the Cox-Maze Procedure for Atrial Fibrillation: How Do We Define Success? / J.M. Stulak, T.M. Sundt, J.A. Dearani, R.C. Daly, T.A. Orsulak, H.V. Schaff // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2007. – Vol. 83 – № 4 – P. 1319–1324.
162. Suenari, K. Discrepant electrophysiological characteristics and calcium homeostasis of left atrial anterior and posterior myocytes / K. Suenari, Y.-C. Chen, Y.-H. Kao, C.-C. Cheng, Y.-K. Lin, Y.-J. Chen, S.-A. Chen // *Basic Research in Cardiology.* – 2011. – Vol. 106 – № 1 – P. 65–74.
163. Suri, R. Epicardial off-pump pulmonary vein isolation and vagal denervation improve long-term outcome and quality of life in patients with atrial fibrillation / R. Suri // *Yearbook of Cardiology.* – 2010. – Vol. 2010 – P. 218–220.
164. Tamborero, D. Left Atrial Posterior Wall Isolation Does Not Improve the Outcome of Circumferential Pulmonary Vein Ablation for Atrial Fibrillation: A Prospective Randomized Study / D. Tamborero, L. Mont, A. Berruezo, M. Matiello, B. Benito, M. Sitges, B. Vidal, T.M. de Caralt, R.J. Perea, R. Vatasescu, J. Brugada // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* – 2009. – Vol. 2 – № 1 – P. 35–40.
165. Thiyagarajah, A. Feasibility, safety, and efficacy of posterior wall isolation during atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis / A. Thiyagarajah, K. Kadhim, D.H. Laurence // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* – 2019. – Vol. 12. – №. 8. – P. 70-75.
166. Thomas, S.P. Comparison of epicardial and endocardial linear ablation using handheld probes / S.P. Thomas, D.J.R. Guy, A.C. Boyd, V.E. Eipper, D.L. Ross,

- R.B. Chard // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2003. – Vol. 75 – № 2 – P. 543–548.
167. Tilz, R. R. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy / R.R. Tilz, A. Rilling, A.M. Thum // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – №. 19. – P. 1921-1929.
168. van Laar, C. The totally thoracoscopic left atrial maze procedure for the treatment of atrial fibrillation / C. van Laar, G.S. Geuzebroek, F.N. Hofman // *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery: MMCTS*. – 2016. – Vol. 2016.
169. Velden, H. van der Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat / H. van der Velden // *Cardiovascular Research*. – 2000. – Vol. 46 – № 3 – P. 476–486.
170. Verma, A. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation / A. Verma, C. Jiang, T.R. Betts, J. Chen, I. Deisenhofer, R. Mantovan, L. Macle, C.A. Morillo, W. Haverkamp, R. Weerasooriya, J.-P. Albenque, S. Nardi, E. Menardi, P. Novak, P. Sanders // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372 – № 19 – P. 1812–1822.
171. Voeller, R.K. Isolating the entire posterior left atrium improves surgical outcomes after the Cox maze procedure / R.K. Voeller, M.S. Bailey, A. Zierer, S.C. Lall, S. Sakamoto, K. Aubuchon, J.S. Lawton, N. Moazami, C.B. Huddleston, N.A. Munfakh, M.R. Moon, R.B. Schuessler, R.J. Damiano // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 135 – № 4 – P. 870–877.
172. Von Eisenhart R., A. von Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation / A. von Eisenhart Rothe, F. Hutt, J. Baumert, G. Breithardt, A. Goette, P. Kirchhof, K.-H. Ladwig // *Europace*. – 2015. – Vol. 17 – № 9 – P. 1354–1362.
173. Vos, L.M. Totally thoracoscopic ablation for atrial fibrillation: a systematic safety analysis / L.M. Vos, D. Kotecha, G.S.C. Geuzebroek, F.N. Hofman, W.J.P.

- van Boven, J. Kelder, B.A.J.M. de Mol, B.P. van Putte // *EP Europace*. – 2018. – Vol. 20 – № 11 – P. 1790–1797.
174. Wan, Y. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review / Y. Wan, C. Heneghan, R. Perera, N. Roberts, J. Hollowell, P. Glasziou, C. Bankhead, Y. Xu // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2008. – Vol. 1 – № 2 – P. 84–91.
175. Wang, T.K.M. Catheter vs thoracoscopic ablation for atrial fibrillation: Meta-analysis of randomized trials / T.K.M. Wang, Y. (Becky) Liao, M.T.M. Wang, A. Martin // *Journal of Arrhythmia*. – 2020. – Vol. 36 – № 4 – P. 789–793.
176. Ward, D.E. Treatment of tachycardias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome by transvenous electrical ablation of accessory pathways. / D.E. Ward, A.J. Camm // *Heart*. – 1985. – Vol. 53 – № 1 – P. 64–68.
177. Weber, H. Catheter Technique for Closed-Chest Ablation of an Accessory Atrioventricular Pathway / H. Weber // *New England Journal of Medicine*. – 1983. – Vol. 308 – № 11 – P. 653–654.
178. Westerman, S. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes / S. Westerman, N. Wenger // *Current Cardiology Reviews*. – 2019. – Vol. 15 – № 2 – P. 136–144.
179. Williams, J. M. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias / J.M. Williams, R.M. Ungerleider, G.K. Lofland // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1980. – Vol. 80. – №. 3. – P. 373-380.
180. Wisser, W. Permanent Chronic Atrial Fibrillation: Is Pulmonary Vein Isolation Alone Enough? / W. Wisser, G. Seebacher, T. Fleck, C. Aigner, C. Khazen, G. Stix, D. Hutschala, E. Wolner // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 84 – № 4 – P. 1151–1157.
181. Wit, A. Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus. / Wit A. L., Cranefield P. F. // *Circulation Research*. – 1977. – Vol. 41. – №. 4. – P. 434-445.

182. Wolf, M. Endoscopic evaluation of the esophagus after catheter ablation of atrial fibrillation using contiguous and optimized radiofrequency applications / M. Wolf, M. El Haddad, V. De Wilde, T. Phlips, J. De Pooter, A. Almorad, T. Strisciuglio, Y. Vandekerckhove, R. Tavernier, H.J. Crijns, S. Knecht, M. Duytschaever // *Heart Rhythm*. – 2019. – Vol. 16 – № 7 – P. 1013–1020.
183. Wolf, M. Evaluation of left atrial linear ablation using contiguous and optimized radiofrequency lesions: the ALINE study / M. Wolf, M. El Haddad, J. Fedida, P. Taghji, K. Van Beeumen, T. Strisciuglio, J. De Pooter, C. Lepièce, Y. Vandekerckhove, R. Tavernier, M. Duytschaever, S. Knecht // *EP Europace*. – 2018. – Vol. 20 – № 3 – P. 401–409.
184. Wolf, R.K. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation / R.K. Wolf, E.W. Schneeberger, R. Osterday, D. Miller, W. Merrill, J.B. Flege, A.M. Gillinov // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2005. – Vol. 130 – № 3 – P. 797–802.
185. Yamashita, T. Enlargement of the left atrium is associated with increased infiltration of immune cells in patients with atrial fibrillation who had undergone surgery / T. Yamashita, A. Sekiguchi, S. Suzuki, T. Ohtsuka, K. Sagara, H. Tanabe, T. Kuniyama, H. Sawada, T. Aizawa // *Journal of Arrhythmia*. – 2015. – Vol. 31 – № 2 – P. 78–82.
186. Yarlagadda, B. Temporal relationships between esophageal injury type and progression in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation / B. Yarlagadda, T. Deneke, M. Turagam, T. Dar, S. Paleti, V. Parikh, L. DiBiase, P. Halfbass, P. Santangeli, S. Mahapatra, J. Cheng, A. Russo, J. Edgerton, M. Mansour, J. Ruskin, S. Dukkipati, D. Wilber, V. Reddy, D. Packer, A. Natale, D. Lakkireddy // *Heart Rhythm*. – 2019. – Vol. 16 – № 2 – P. 204–212.
187. Yi, S. Thoracoscopic surgical ablation or catheter ablation for patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. Yi, X. Liu, W. Wang // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 31. – №. 6. – P. 763-773.

188. Zhang, Y.-Y. Predictors of Progression of Recently Diagnosed Atrial Fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)–United States Cohort / Y.-Y. Zhang, C. Qiu, P.J. Davis, M. Jhaveri, E.N. Prystowsky, P. Kowey, W.S. Weintraub // The American Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 112 – № 1 – P. 79–84.
189. Zipes, D. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside E-Book. / Zipes D. P., Jalife J., Stevenson W. G. // Elsevier Health Sciences. - 2017.
190. Zipes, D. Electrical properties of the thoracic veins / Zipes D. P., Knope R. F. // The American journal of cardiology. – 1972. – Vol. 29. – №. 3. – P. 372-376.