

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Пенза)
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КАРНАХИН Вадим Александрович

**Анализ причин имплантации кардиостимулятора
после хирургического лечения фибрилляции предсердий
при открытых операциях на сердце**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Базылев Владлен Владленович

Пенза – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, ОПЕРАЦИЯ «MAZE» И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА (обзор литературы) 11	11
1.1. Этиология и эпидемиология	11
1.2. Патофизиология	11
1.3. Классификация	14
1.4. Исход	14
1.5. Медикаментозное лечение	15
1.6. Фармакологическая и электрическая кардиоверсия.....	16
1.7. Катетерная абляция	18
1.8. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий	20
1.9. Имплантация электрокардиостимулятора после операции «Maze»	30
Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Клиническая характеристика пациентов	36
2.2. Методы исследования.....	38
2.3. Методы статистической обработки.....	39
Глава 3. ТЕХНИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	43
Глава 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	57
4.1. Анализ ритма в ближайшем послеоперационном периоде	57
4.2. Особенности течения периоперационного периода у больных с имплантированными электрокардиостимуляторами	60
Глава 5. АНАЛИЗ ПРИЧИН НАРУШЕНИЙ РИТМА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ СОХ – MAZE IV.....	633
5.1. Синдром слабости синусового узла после операции Сох-Maze IV и частота имплантации кардиостимулятора	Ошибка! Залкада не определена.3
5.2. Атриовентрикулярная блокада после процедуры «Maze».....	699
5.3. Предикторы имплантации ЭКС после операции Сох – Maze IV	70
5.4. Предикторы имплантации ЭКС по результатам логистической регрессии	73
5.5. Определение границ предиктора помощью регрессии Пуассона.....	766
5.6. Анализ предикторов с помощью искусственных нейронных сетей	788
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	83

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	999
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

Актуальность и разработанность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией и на ее долю приходится треть госпитализаций по поводу нарушений ритма [Fuster V. et al., 2006]. ФП значительно увеличивает заболеваемость и смертность, снижает качество жизни, приводя к таким осложнениям, как сердечная недостаточность и инсульт. ФП является одной из причин, приводящих к преждевременной смерти [Оганов и др., 2006]. Старение населения приводит к сопутствующему росту распространенности ФП. По данным когортных исследований, проводимых в популяциях, риск возникновения ФП в течение жизни составляет 22–26% у мужчин и 22–23% у женщин к 80 годам [Miyasaka Y. et al., 2006]. Риск развития ФП удваивается на каждое десятилетие жизни, составляя менее 1% в возрасте 50–59 лет и 11–18% для тех, кто старше 85 лет [Heeringa J. et al., 2006]. ФП также обладает важным экономическим значением, так как медицинские расходы на данную категорию больных на 74% выше по сравнению с контрольными субъектами [Kim M. H. et al., 2016]. Несмотря на усилия по сокращению влияния атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний на население, контроль гипертонической болезни и попытки уменьшить долю курящего населения, заболеваемость ФП продолжает увеличиваться. Помимо всех известных факторов риска развития ФП, таких как возраст, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, пороки сердца, сахарный диабет, выявлены и новые предикторы возникновения аритмии [Cox J. L. et al., 2000]. К этим факторам относятся гипертиреоз, ожирение, хроническая болезнь почек, обструктивное апноэ во сне, алкоголизм, интенсивные физические нагрузки [Kirchhof Paulus et al., 2012].

Первые эксперименты в хирургии фибрилляции предсердий проводились в 1980 году. Было разработано несколько процедур, включая изоляцию левого предсердия, коридор Guiraudon и методику перерезки предсердий, но операции не получили распространения, так как обладали низкой эффективностью. [Cox J. L. et al., 1991; Cox J. L., 1991; Williams J. M. et al., 1980; Defauw J. J. et al., 1992; Cox J. L., 2011]. Cox J. L. и соавт. разработали процедуру «Maze» и впервые выполнили ее у

пациента в больнице «Барнс» в Сент-Луисе в сентябре 1987 года [Cox J. L. et al., 2000]. Эта техника включала в себя создание множества разрезов левого и правого предсердия, которые изолировали легочные вены и левое предсердие, прерывая цепи макро-реентри. Первоначальная процедура, Cox – Maze I, приводила к высокой частоте имплантации кардиостимулятора и к дисфункции левого предсердия (ЛП) [Edgerton Z. J. et al., 2009]. Операция Cox – Maze II позволила сохранить нормальную функцию синусового узла (СУ), а Cox-Maze III улучшила транспортную функцию предсердий и дала возможность снизить частоту имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). Процедура «Maze» стала золотым стандартом хирургического лечения ФП [Calkins H. et al., 2007]. Cox J. L. и соавт. сообщили о 95%-й эффективности лечения ФП в течение десятилетнего периода [Cox J. L. et al., 2000]. Кроме того, Schaff и соавт. из клиники Мейо подтвердили безопасность и эффективность Cox – Maze III в их учреждении, ранняя оперативная смертность составила 1,4%, частота имплантации кардиостимулятора – 3,2% [Schaff H. V. et al., 2000]. Несмотря на свою эффективность, процедура выполнялась не часто из-за ее технической сложности. Современные устройства для абляции превратили Cox – Maze III в более простую, короткую и менее инвазивную процедуру, которую называли операция Cox – Maze IV.

По данным доступной литературы, потребность в раннем послеоперационном кардиостимуляторе после хирургических вмешательств по поводу ФП составляет от 6% до 23% в зависимости от выбранного типа поражения или используемого источника энергии [Богачев-Прокофьев А.В. и др., 2018; Постол А.С. и др., 2020; Weimar T. et al., 2011; Ad N. et al., 2004, 2006; Gammie J. S. et al., 2008; Worku B. et al., 2011;]. Технические усовершенствования в сочетании с растущим числом пациентов с ФП привели к тому, что большему количеству пациентов предлагается хирургическая абляция либо в качестве самостоятельной процедуры, либо одновременно с другими процедурами на открытом сердце [Gammie J. S. et al., 2008]. Однако несмотря на эти тенденции, только 1% больных с изолированной ФП выполняется хирургическое лечение аритмии [Сапельников О.В. и др., 2012]. Более

40% пациентов, идущих на открытую операцию на сердце, не предлагается хирургическая коррекция ФП из-за потенциального увеличения периоперационного риска, включая необходимость в электрокардиостимуляторе (ЭКС) после процедуры «Maze». Существует ряд мнений в научном сообществе в отношении причин необходимости имплантации ЭКС после операции «Maze». Часть исследователей считает, что наиболее опасным аблационным воздействием, способным вызвать повреждение СУ во время процедуры Cox – Maze, является воздействие в области верхней полой вены. По этой причине некоторые хирурги вообще отказываются от радиочастотных аблационных (РЧА) воздействий в правом предсердии (ПП). Тем не менее, Cox J. L. ставит под сомнение влияние воздействий в ПП на отсутствие синусового ритма (СР) после РЧА [Cox J. L. et al., 2018]. Существуют два способа хирургического воздействия, которые могут привести к травме специализированной проводящей системы – это прямая хирургическая травма или деваскуляризация. Согласно современным концепциям, все ПП участвует в генерации СР, и различные части ПП отвечают за различную частоту сердечных сокращений. Артерия СУ всегда имеет коллатерали, и целенаправленное пересечение ее не приведет к синоатриальному блоку [Cox J. L. et al., 1985]. Дискретное повреждение, обеспечиваемое биполярными зажимами, минимизирует повреждение коллатеральной ткани, позволяя избежать повреждения комплекса СУ. Биполярные радиочастотные зажимы (РЧ-зажимы) обладают способностью поддерживать микроциркуляцию в ткани и, по-видимому, не вызывают коронарного повреждения, что сводит к минимуму риск деваскуляризации узлов [Byrd G. D. et al., 2005; Gaynor S. L. et al., 2004]. Кроме того, существует мнение, что синдром слабости синусового узла (СССУ) является основной причиной имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП и свидетельствует о правильно выполненной процедуре «Maze», так как развивается под маской аритмии еще до оперативного вмешательства. СССУ развивается вследствие патологических изменений в области СУ, которым может способствовать ФП. Самое главное, следует подчеркнуть, что функция СУ не восстанавливается у большинства пациентов, которым имплантируется ЭКС после процедуры Cox – Maze.

Таким образом, остается нерешенным вопрос о том, насколько безопасна процедура Cox – Maze IV по отношению к сохранению функции СУ, и каковы причины имплантации ЭКС. В доступной литературе существует лишь несколько работ, посвященных анализу необходимости имплантации кардиостимулятора после операции «Maze». Нет ответа на вопрос, может ли операция Cox Maze IV привести к травме проводящей системы сердца, насколько тщательно необходимо выполнять аблацию правых отделов сердца или же вообще отказаться от правостороннего «Maze», необходимо ли выполнять полную процедуру «Maze» при пароксизмальной форме ФП, можно ли прогнозировать дисфункцию СУ после операции и как сократить время ожидания восстановления синусового ритма. Данные вопросы и сформировали цели исследования.

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы явился анализ причин имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП при открытых операциях на сердце.

В соответствии с целью исследования определены следующие задачи:

- 1) определить причину имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП;
- 2) оценить частоту имплантаций пейсмейкеров после проведения процедуры «Maze»;
- 3) определить предикторы имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП с помощью искусственных нейронных сетей (ИНС) и логистической регрессии и сравнить прогностическую ценность моделей;
- 4) сформировать рекомендации по уменьшению числа имплантаций ЭКС после процедуры «Maze»;

Научная новизна

Поставленные цель и задачи определяют научную новизну исследования. На основании анализа полученных результатов впервые:

- 1) достигнута низкая частота имплантаций пейсмейкеров после проведения биатриальной процедуры «Maze»;
- 2) выявлены причины имплантации ЭКС после процедуры Cox – Maze IV;

3) выявлены новые предикторы имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП;

4) выявлено преимущество ИНС над логистической регрессией в прогнозировании частоты имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП;

5) сформированы рекомендации по уменьшению числа имплантаций ЭКС после процедуры «Maze».

Таким образом, **разработана концепция**: снизить частоту имплантаций ЭКС после процедуры «Maze» и научно обосновать тактику хирургического лечения ФП.

Отличие полученных новых научных результатов от данных, полученных другими авторами. Частота имплантации ЭКС в раннем послеоперационном периоде после биатриальных хирургических процедур колеблется от 6% до 23% в зависимости от выбранной схемы поражения или используемого источника энергии по данным различных авторов [Weimar T. et al., 2011; Ad N. et al., 2006; Ad N., Cox J.L., 2004; Gammie J. S. et al., 2008; Worku B. et al., 2011]. Число исследований, посвященных анализу причин имплантаций ЭКС после хирургического лечения аритмий, в доступной литературе незначительно, а их данные противоречивы [Jason O. Robertson et al., 2017]. В настоящем исследовании представлена самая большая по данным литературы выборка больных после хирургического лечения ФП, у которых выполнялся анализ причин имплантации ЭКС. В работах, посвященных теме дисфункции СУ после хирургического лечения ФП, использовались различные методики выполнения операции «Maze», выполнялись как би-, так и моноатриальные воздействия, применялось несколько источников энергии в одной группе больных. В данной работе в большой группе больных выполнялась классическая схема операции Cox – Maze IV, использовался только один источник энергии, что позволило получить наиболее объективные результаты. Для оценки причин имплантации ЭКС использовалось несколько статистических методик, чтобы получить наиболее точные выводы. Таким образом, полученные результаты можно отнести к новым научным данным.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основной причиной имплантации ЭКС является синдром слабости синусового узла (СССУ).
2. Частота имплантации ЭКС после выполнения классической схемы операции Cox – Maze IV не превышает 5%.
3. Основными предикторами, влияющими на частоту имплантации ЭКС, являются возраст, длительность ФП, размер ЛП.
4. ИНС обладают преимуществом над логистической регрессией при прогнозировании частоты имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП.

Внедрение результатов исследования

ФБГУ «ФЦССХ» (г. Пенза) обладает крупным опытом по выполнению операции Cox Maze IV. К 2019 году выполнено около 1108 симультантных операций. Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в повседневную клиническую практику кардиохирургических отделений ФБГУ «ФЦССХ» (г. Пенза) Минздрава России. Полученные результаты исследования позволили сформировать тактику, позволяющую повысить эффективность хирургического лечения ФП и способствовать ее распространению в других кардиохирургических клиниках. Предложенная модель прогнозирования необходимости в имплантации электрокардиостимулятора после хирургического лечения фибрилляции предсердий применяется в Кардиологической больнице «СККБ им. Академика Б.А. Королева». Основные материалы и положения работы используются в учебном процессе на кафедре «Хирургия» ФГБОУ ВО Пензенского Государственного Университета Медицинского Института.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликовано 10 работ в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России, а также зарубежных журналах, входящих в систему цитирования Web of Science: Science Citation Index Expanded (Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery).

Основные положения диссертации доложены на XVI, XVIII, XIX, XXII, XXV Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2010, 2012, 2013, 2016, 2019 гг.).

Достоверность выводов и рекомендаций

Большое количество клинических наблюдений (852 больных), проведение научного анализа с использованием современных методов исследования и статистической обработки являются свидетельствами высокой достоверности выводов и рекомендаций.

Личный вклад

Автор настоящего исследования принимал непосредственное участие в обследовании, хирургическом лечении (в качестве оперирующего хирурга и ассистента), послеоперационном ведении больных. Самостоятельно провел анализ 852 историй болезни, на основании которых создал базу данных. Самостоятельно обработал данные больных в отдаленном периоде. Провел статистическую обработку материала и анализ полученных данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена в монографическом стиле на 131 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 244 отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 29 рисунками, содержит 20 таблиц.

Глава 1. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, ОПЕРАЦИЯ «MAZE» И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА (обзор литературы)

1.1. Этиология и эпидемиология

ФП является наиболее распространенной сердечной аритмией в современной клинической практике и встречается с частотой 1,5–2,0% [Поляков В. П. и др., 2008; Рычин С. В., 2005; Dang D. et al., 2002; Сапельников О.В. и др., 2020]. ФП обладает сильной взаимосвязью с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), болезни клапанов сердца, сахарный диабет и гипертония. ФП характеризуется нерегулярным и, как правило, учащенным сердечным ритмом. Избыток катехоламина, нарушения гемодинамики, ишемия, воспаление, пожилой возраст, метаболические нарушения, злоупотребление алкоголем, обструктивное апное во время сна, генетические факторы, почечная недостаточность, неврологические нарушения и активация нейрогуморального каскада способствуют развитию ФП [Iwasaki Y. K. et al., 2011; Lawrence Rosenthal et al., 2018; Tse H. F. et al., 2018]. Частота развития ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией составляет 5% [Stöllberger C. et al., 2004]. Риск появления ФП увеличивается с возрастом: 4% у лиц старше 60 лет и 8% у лиц старше 80 лет. В связи со старением населения на планете частота встречаемости ФП будет также увеличиваться. По прогнозам, приблизительно 25% лиц в возрасте 40 лет и старше будут страдать ФП [Lloyd-Jones D. M. et al., 2013]. У людей моложе 55 лет частота ФП составляет 0,1%. Частота ФП выше у мужчин во всех возрастных группах, также распространенность выше у белых людей по сравнению с чернокожими. Изолированная ФП возникает в 10% случаев. Ежегодный прирост заболеваемости аритмии составляет 1,6%; за последние 20 лет прирост заболеваемости – 12,6%. Для многих больных ФП характерно бессимптомное течение заболевания, а выявляется аритмия благодаря появившимся осложнениям.

1.2. Патофизиология

Существует широкий спектр патофизиологических механизмов, которые играют определенную роль в развитии фибрилляции предсердий.

Начало и поддержание аритмии требуют как инициирующего триггера, так и анатомического субстрата (Рисунок 1.1).

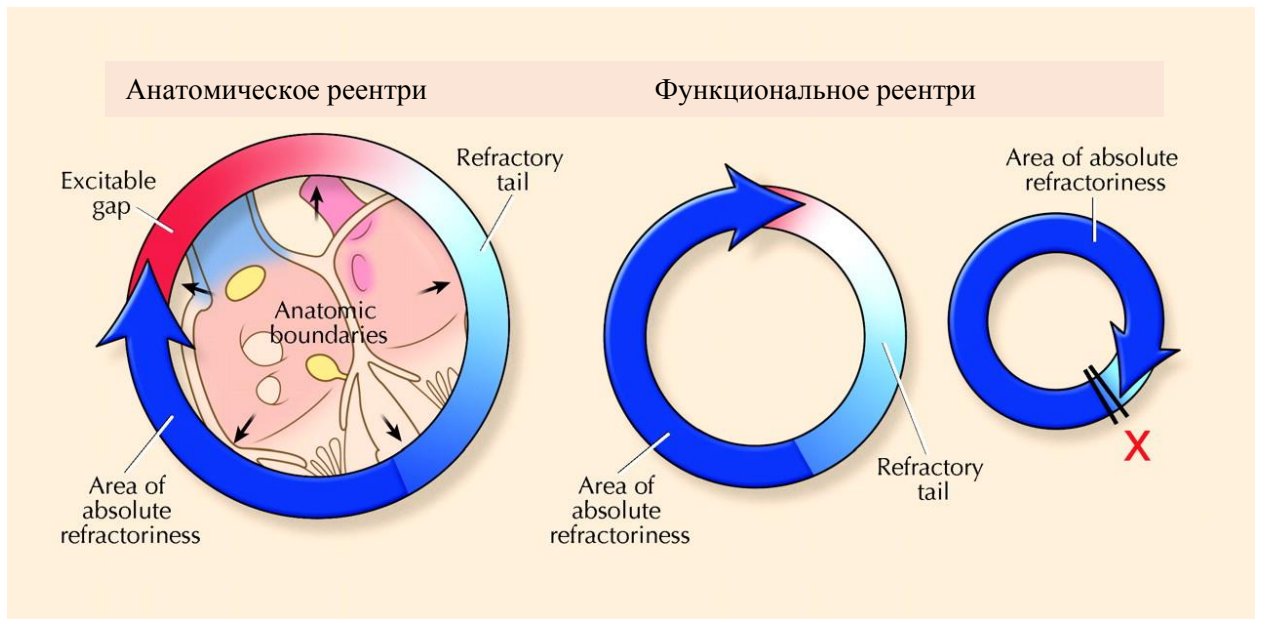


Рисунок 1.1 – Патогенез фибрилляции предсердий [Veenhuyzen G. D. et al., 2004]

Триггеры являются эктопическими фокусами или волнами реентри. Существуют две основные теории о происхождении ФП: фокальная и многоволновая гипотеза. Фокальная теория утверждает, что источники ФП часто расположены в конкретных участках сердца, которые действуют как эктопические триггеры электрической активности. Иногда эти фокальные точки блуждают по субстрату миокарда предсердий. Многоволновая теория предполагает, что ФП генерируется в результате функционирования самовоспроизводящихся волновых фронтов, распространяющихся вдоль предсердий [Allessie M. et al., 2002]. Существует три формы ремоделирования предсердий по мере развития ФП: электрическое, сократительное и структурное [Thomas J. van Brakel et al., 2013]. Электрическое ремоделирование является следствием повышенных показателей проведения импульса в предсердиях и включает: сокращение рефрактерного периода миоцитов предсердий и замедление скорости проводимости предсердий. Структурное ремоделирование характеризуется изменениями миоцитов предсердий и изменениями внеклеточного матричного состава. Изменения в интерстиции, в первую очередь, проявляются при

осаждении коллагеновых волокон вокруг кардиомиоцитов. Сократительное ремоделирование связано с дисфункцией метаболизма кальция, что приводит к нарушению сократимости миокарда. Предполагается, что ФП вызвана определенными триггерами, такими как однократное ускорение автоматизма фокусов в предсердиях [Scherf D. et al., 1947]. Исследования показали, что такого рода фокусы чаще всего локализуются в легочных венах или у основания легочных вен [Haïssaguerre M. et al., 1998]. Это объясняется тем, что миоциты в легочных венах сходны по строению с миоцитами предсердий. Также особенностью электрофизиологии легочных вен является гетерогенность проведения возбуждения, что способствует поддержанию ФП. Быстрая эктопическая активность может также возникать из мышечных клеток верхней полой вены, коронарного синуса или связки Маршалла [Rostock T. et al., 2007; Hwang C. et al., 2000]. Наличие нескольких триггеров, расположенных в различных участках миокарда, как правило, характерно для постоянной формы ФП [Roten L. et al., 2012]. Также существует предположение о наличии участков предсердия, которые могут действовать как «домены» для повторного входа волны возбуждения (реентри) [Haïssaguerre M. et al., 2014]. Даже небольшие по длительности приступы ФП вызывают электрофизиологические изменения в миокарде, предрасполагая в дальнейшем к рецидивам ФП [de Vos C. B. et al., 2010]. В некоторых исследованиях были доказаны генетические причины фибрилляции предсердий с участием хромосомы 10 (10q22-q24), которая включает мутацию в гене, альфа-субъединице сердечного Ik_5 , который кодирует белок образования пор. Мутация увеличивает функцию этого белка, обеспечивая большее количество пор и, следовательно, активность в ионных каналах сердца, что влияет на стабильность мембран и уменьшает рефрактерное время [Markides V. et al., 2003]. В исследовании Framingham Heart Study в 2004 году было установлено, что, если один из родителей страдал ФП, то риск развития ФП у потомства значительно повышен [Benjamin E. J. et al., 1998]. Было также показано, что ожирение повышает риск развития ФП. Увеличение индекса массы тела на единицу увеличивает риск развития ФП на 4%. Ожирение также способствует конверсии пароксизмальной формы ФП в постоянную. Вегетативная нервная система также может оказывать

влияние на течение ФП. Ацетилхолин, главный парасимпатический нейротрансмиттер, сокращает потенциал действия в миоцитах, а также оказывает аритмогенное действие на предсердия.

1.3. Классификация

Согласно Heart Rhythm Society (AHA / ACC / HRS) ФП классифицируется следующим образом:

- пароксизмальная ФП (эпизод прекращается спонтанно или с помощью терапии в течение 7 дней; может повторяться с переменной частотой);
- персистирующая ФП (эпизод длится более 7 дней и не купируется самостоятельно);
- длительно персистирующая ФП (эпизод длится более 12 месяцев);
- постоянная ФП (совместное решение врача / пациента прекратить дальнейшие попытки восстановления и / или поддержания синусового ритма);
- неклапанная ФП (отсутствие поражения клапанов сердца, доля пациентов с клапанной ФП составляет от 4% до 30%).

Порой трудно провести грань между постоянной и пароксизмальной формой ФП, так как невозможно заранее знать об успехе в восстановлении СР после медикаментозного лечения.

1.4. Исход

Наиболее распространенное и наиболее грозное осложнение ФП – тромбоэмболии [Watson T. et al., 2009]. Наличие ФП является независимым фактором риска развития инсульта и тромбоэмболии (повышает частоту в 5–7 раз), а инсульт в сочетании с ФП увеличивает смертность от 1,5 до 2 раз [Benjamin E. J. et al., 1998]. Существуют различные схемы стратификации риска инсульта. Пациенты разделяются на три группы: низкого, умеренного и высокого риска [Fang M. C. et al., 2008; Baruch L. et al., 2007; van Staa T. P. et al., 2011]. Как правило пациенты с высоким риском получают пероральные антикоагулянты, с умеренным риском – оральные антикоагулянты или аспирин, а пациенты с низким уровнем риска – аспирин [Lip

G. Y. H. et al., 2007]. Показатель CHADS2 (Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk (сердечная недостаточность, гипертония, возраст > 75 лет, диабет, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА)) является наиболее широко используемым алгоритмом для определения годового тромбоэмболического риска. Клинические рекомендации ESC в 2014 года и АНА / ACC / HRS 2012 года рекомендуют заменить баллы CHADS2 на более полную оценку CHA2DS2-VASc Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk (Таблица 1.1) [2014 АНА/ACC/HRS guideline].

Таблица 1.1 – Шкала CHA2DS2-VASc

<i>Abbreviation</i>	<i>Risk Factor</i>	<i>Points</i>
C	Congestive Heart Failure (LVEF<40%)	1
H	Hypertension	1
A	Age > 75 years	2
D	Diabetes Mellitus	1
S	Stroke/TIA or systemic embolism	2
V	Vascular Disease	1
A	Age 65–74 years	1
Sc	Sex category (female)	1

Кроме того, пациенты с ФП имеют более высокий риск развития болезни Альцгеймера и слабоумия: 18,8% течение 6,8 лет наблюдения [Wolf P. A. et al., 1991].

1.5. Медикаментозное лечение

Большинству пациентов, которым не требуются немедленная кардиоверсия, потенциально можно помочь антиаритмической лекарственной терапией. Могут быть использованы блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы. Эти препараты эффективны и вызывают быстрый ответ [Falk R. H. et al., 2001]. Антиаритмические препараты хорошо работают при преобразовании ФП в нормальный синусовый ритм, если были введены оперативно [Boriani G. et al., 1998]. Если время

появления ФП не может быть точно определено, перед попыткой кардиоверсии необходима антикоагулянтная терапия. Для пациентов с ФП, которые не получают антикоагулянтной терапии, риск образования тромба достигает 23,5% у пациентов в возрасте от 80 до 89 лет. Для пациентов с клапанной ФП варфарин является рекомендуемым препаратом для применения в антикоагулянтной терапии [2014 AHA/ACC/HRS guideline]. Для пациентов с изолированной ФП и без замены клапана могут использоваться пероральные антикоагулянты. Тип рекомендованного лекарства зависит от показателя CHA₂DS₂-VASc пациента. Для пациентов, нуждающихся в лечении, которое связано с прерыванием антикоагуляции, можно использовать гепарин в нефракционированной или низкомолекулярной форме. Новые ингибиторы тромбина, такие как дабигатран или ингибиторы фактора X, такие как ривароксабан, апиксабан или эдоксабан, избирательно воздействующие на конкретные факторы коагуляции, заменяют ингибиторы витамина K, такие как варфарин, поскольку они обеспечивают очень предсказуемые эффекты, уменьшая потребность в регулярном контроле свертываемости. Однако потребление ривароксабана увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения, тогда как дабигатран ассоциируется с более высокой частотой диспепсии по сравнению с варфарином. Кроме того, в отличие от варфарина, антикоагулянтное действие дабигатрана не является обратимым.

1.6. Фармакологическая и электрическая кардиоверсия

Фармакологическая кардиоверсия легко выполняется и не требует анестезии по сравнению с электрической кардиоверсией, однако обладает меньшей результативностью и имеет побочные эффекты [Boriani G. et al., 1998]. После электрической кардиоверсии восстановление СР достигается у значительной части пациентов (70–99%), но достаточно часто возникают рецидивы, причем в течение первого месяца. Только 23% больных через год после проведенной кардиоверсии сохраняют СР. Фармакологическая терапия до и после кардиоверсии может улучшить результаты кардиоверсии и предотвратить ранние рецидивы.

Фармакологическая кардиоверсия. Фармакологическая кардиоверсия более результативна, если ФП длится менее 48 ч. В противном случае лучше использовать электрическую кардиоверсию [Copley D. J. et al., 2016]. Эффективность фармакологической кардиоверсии в восстановлении СР оценивается в пределах от 30% до 40% в зависимости от продолжительности ФП. Препараты, используемые для кардиоверсии: внутривенно ибутилид (блокатор калиевых каналов) и перорально пропafenон или флекаинид (блокаторы натриевых каналов). Также использовался амиодарон, но он не рекомендуется из-за его медленного эффекта и побочных явлений. Пропафенон или флекаинид облегчают симптомы ФП в течение 6 часов после перорального приема с вероятностью успеха в восстановлении СР около 94%.

Синхронная электрическая кардиоверсия деполяризует сердечные клетки одновременно в попытке восстановить нормальный синусовый ритм. Чаще всего кардиоверсия выполняется, если ФП длится дольше 7 дней, так как вероятность ее конверсии в СР после этого очень мала [Danias P. G. et al., 1998]. Наружная кардиоверсия обладает 94%-й эффективностью. Помимо наружной кардиоверсии применяется и внутренняя, когда один электрод устанавливается в ПП, а второй – в легочную артерию или коронарный синус. Внутренняя кардиоверсия также имеет высокую результативность в восстановлении СР – около 80–93%. Во многих случаях электрическая кардиоверсия сочетается с введением антиаритмического препарата. Если рецидив ФП происходит в течение 3 месяцев после вмешательства, то может потребоваться повторная кардиоверсия в комбинации с другим лекарственным средством или увеличение дозы препарата, используемого в процедуре кардиоверсии [Falk R. H. et al., 2001]. Повторные кардиоверсии могут проводиться у пациентов с персистирующей ФП при условии, что СР может поддерживаться в течение клинически значимого периода между процедурами кардиоверсии.

1.7. Катетерная абляция

2017 HRS / EHRA / ECAS / APHRS / SOLAECE рекомендации отменяют заключения экспертов по HRS / EHRA / ECAS 2012 г. Ключевым показанием к катетерной абляции ФП является наличие симптомов, связанных с ФП, после неэффективности или непереносимости по меньшей мере одного антиаритмического препарата. Это эффективный вариант лечения у некоторых пациентов, которые имеют стойкую ФП и систолическую дисфункцию [Falk R. H. et al., 2001]. Для пациентов с ФП с высоким риском развития инсульта, антикоагуляционная терапия должна быть продолжена после процедуры абляции. Катетерная абляция ФП связана с риском осложнений, таких как развитие инсульта или транзиторной ишемической атак. Необходимо тщательно контролировать параметры коагуляции до, во время и после процедуры абляции для минимизации рисков. При лечении пароксизмальной ФП с помощью катетерной абляции клинический успех достигается у 64–71% пациентов [Wazni O. M. et al., 2005; Pappone C. et al., 2006; Jais P. et al., 2008]. Однако клиническая эффективность абляции при персистирующей ФП менее благоприятна даже при дополнительных подходах к абляции и достигает только 22–56% [Noheria A. et al., 2008]. Выводы нескольких многоцентровых проспективных клинических испытаний и метаанализов последовательно показали, что катетерная абляция более эффективна, чем антиаритмическая лекарственная терапия для поддержания СР, особенно у пациентов с пароксизмальной ФП, которые не реагировали на первоначальное лечение антиаритмическими препаратами. Кроме того, успешная катетерная абляция ФП для поддержания СР была связана с улучшением симптоматики и качества жизни [Calkins H. et al., 2009; Piccini J. P. et al., 2009; Nair G. M. et al., 2009; Wilber D. J. et al., 2010; Reynolds M. R. et al., 2010]. Тем не менее, усовершенствования технологии катетерной абляции и разработка различных источников энергии, включая биполярную и орошаемую радиочастотную энергию, криоабляцию, микроволновую и лазерную абляции, являются перспективными методами повышения безопасности и эффективности абляции ФП. Тем не менее у значительной части пациентов развивается поздний рецидив ФП, и

нет никаких доказательств того, что катетерная абляция уменьшает частоту инсультов или смертность за пределами сроков контроля ритма [Ouyang F. et al., 2010]. Часто рецидивы протекают бессимптомно, и доля бессимптомных пароксизмов после абляции увеличивается.

Закрытие ушка левого предсердия. Большинство эмболических инсультов у пациентов с ФП связаны с тромбозами ЛП. Закрытие ушка ЛП может служить альтернативой долгосрочной терапии варфарином для профилактики инсульта [Holmes D. R. et al., 2009]. В двух рандомизированных исследованиях была оценена эффективность и безопасность закрытия ушка ЛП с использованием устройства WATCHMAN. Было обнаружено, что использование устройства WATCHMAN не отличается от терапии варфарином по частоте инсульта, системной эмболии и сердечно-сосудистой смерти. При этом риск геморрагического инсульта был значительно ниже в группе с устройством WATCHMAN, по сравнению с группой, получавшей терапию варфарином. Тем не менее у 5% пациентов, которым ушко закрывалось устройством WATCHMAN, развивались выраженные перикардальные выпоты. В метаанализе с использованием данных исследований PROTECT и PREVAIL, а также данных реестров, имплантация устройства WATCHMAN сопровождалась 80%-м снижением риска геморрагического инсульта и 50%-м снижением риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с терапией варфарином [Holmes D. R. et al., 2015]. Однако риск ишемического инсульта с устройством WATCHMAN был значительно выше, чем при терапии варфарином. Устройство LARIAT является эндокардиальной/эпикардиальной системой швов для лигирования ушка. В многоцентровом исследовании обращает на себя внимание высокая частота кровотечений – 9% пациентов [Price M. J. et al., 2014]. Однако в отличие от устройства WATCHMAN, нет необходимости в антикоагулянтах после процедуры. В настоящее время ведутся дальнейшие исследования с долгосрочным наблюдением для оценки эффективности и безопасности устройства LARIAT.

1.8. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий

1.8.1. История развития хирургических методов лечения фибрилляции предсердий

В 1980 году была описана процедура изоляции ЛП, которая локализовало ФП в ЛП [Ad N., 2007]. Эта процедура позволяла синхронизировать СР в ПП и обоих желудочках. Изоляция ЛП приводила к нормальной сердечной гемодинамике у пациентов с нормальной функцией левого желудочка. Однако риск системной тромбоэмболии не изменялся, поскольку левое предсердие продолжало фибриллировать.

Клинические испытания процедуры Cox – Maze проводились на животных [Smith P. K. et al., 1985; Boineau J. P. et al., 1980; Cox J. L. et al., 1991]. Эксперименты на животных приводят к предположению о том, что механизм фибрилляции основан на принципе реентри и связан с областью устьев легочных вен. Благодаря полученным результатам создана процедура, основанная на выполнении разрезов от фиброзного кольца ТК до фиброзного кольца МК. Стало ясно, что клиническое электрофизиологическое картирование улучшит понимание механизмов, приводящих к ФП [Canavan T. E. et al., 1988; Cox J. L. et al., 1991]. Следующим шагом было разработать хирургическую процедуру для прерывания всех схем реентри, но СУ должен при этом нормально функционировать. Эта процедура была впервые применена клинически в 1987 году [Cox J. L. et al., 1991; Buckberg G. D. et al., 2001]. Выполнил ее кардиохирург доктор Джеймс Кокс в сотрудничестве с кардиологом Джоном Бойно и физиологом Ричардом Шусслером (Рисунок 1.2).

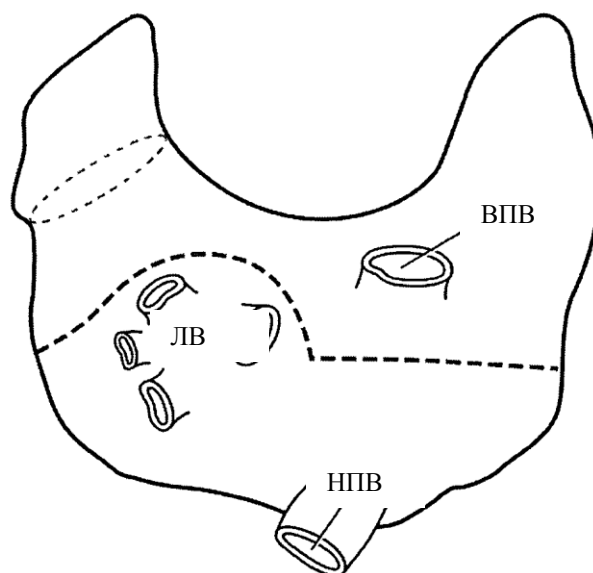


Рисунок 1.2 – Схема операции Cox – Maze I [Cox J. L., 2004]

Однако операция оказалась неэффективна в отношении многолетней стойкой ФП [Cox J. L., 2004]. Операция Cox – Maze I и Cox – Maze II сопровождалась дисфункцией ЛП и отсутствием физиологической синусовой тахикардии при физической нагрузке у больных. По этим причинам процедура трансформирована в Cox – Maze III.

Процедура Cox – Maze III остается золотым стандартом хирургического лечения ФП [Damiano R. J. Jr. et al., 2003; Ревিশвили А.Ш. и др., 2012] (Рисунок 1.3).

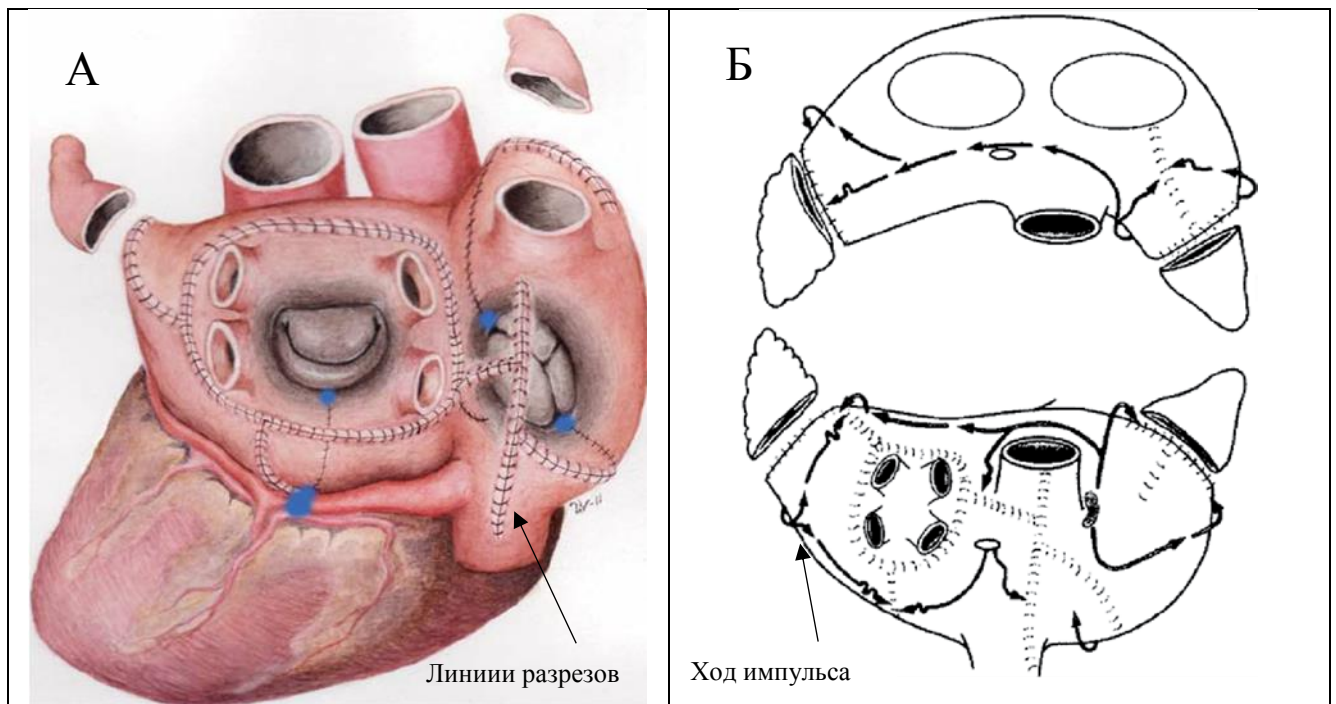


Рисунок 1.3 – Схема операции Cox – Maze III (А-линии разрезв, Б-ход проведения импульса) [Damiano R. J. Jr. et al., 2003]

Операция Cox-Maze III основана на нанесении нескольких разрезов в предсердиях для создания серии повреждений с целью того, чтобы электрический импульс от СУ шел напрямую к АВ узлу, минуя сети макро-реентри, необходимые для поддержания ФП. Схема операции включала в себя: изоляцию легочных вен, удаление ушек обоих предсердий, соединение разреза ушка ЛП с легочными венами, соединение разреза ушка ПП с фиброзным кольцом трехстворчатого клапана, соединение блока легочных вен с фиброзным кольцом МК, Т-образный разрез ПП, разрез межпредсердной перегородки, соединение атриотомических разрезов между собой. Процедура оказалась технически сложной, сопровождалась значительным увеличением времени ИМ и ИК, смертность после операции составляла 1,5–3,0%. Но эффективность процедуры оказалась очень высокой, СР восстанавливался у 96,6–99,0% больных [Prasad S. M. et al., 2003]. Стоит отметить, что в те годы не было возможностей мониторинга современного уровня, и пароксизмальные бессимптомные эпизоды ФП не фиксировались. Основными осложнениями процедуры была высокая частота имплантации ЭКС (более 10%) и снижение уровня натрийуретического фактора предсердий [Lee R. et al., 2009]. По вышеуказанным

причинам не так много хирургов взяли на вооружение операцию, и определенно возникла необходимость в менее инвазивных и более простых подходах к хирургическому лечению ФП.

Как фундаментальные исследования, так и клиническая практика привели к лучшему пониманию электрофизиологии ФП и клинической патофизиологии. Важным фактором в понимании патогенеза ФП служила попытка разработать практические системы клинического картирования. В 1998 году были получены важные данные об очагах ФП [Haïssaguerre M. et al., 1998]. У пациентов с пароксизмальной ФП легочные вены оказались критической областью возникновения триггеров фибрилляции. Что еще более важно, эти области триггеров оказались доступными для успешной абляции с использованием радиочастотных методов, хотя у ряда больных выявлена гораздо более сложная картина формирования ФП [Nademanee K., 2004; Schmitt C., 2002]. В 1999 году впервые операция Cox – Maze III была выполнена с использованием исключительно криотермической абляции вместо классической техники резки и шитья. Вскоре после этого операция была модифицирована в процедуру Cox – Maze IV (Рисунок 1.4).

Процедура включала в себя двустороннюю изоляцию легочных вен и соединение участков изоляции с помощью линий повреждений. Но при этом операция Cox – Maze IV исключала повреждение МПП, разрез по которой проходил в процедуре Cox – Maze III. Операция криохирургического «Maze» также применялась миниинвазивно через правую передне-боковую торакотомию [Cox J. L. et al., 2000]. В дальнейшем по мере развития технологий для процедуры использовались различные источники энергии, такие как однополярная и биполярная радиочастотная, микроволны, лазер, крио-абляция, ультразвук [Khargi K. et al., 2001; Gillinov A. M. et al., 2005; Kabbani S. S. et al., 2005; Garrido M. J. et al., 2004; Garrido M. J. et al., 2004; Mack C. A. et al., 2005; Ninet J. et al., 2005].

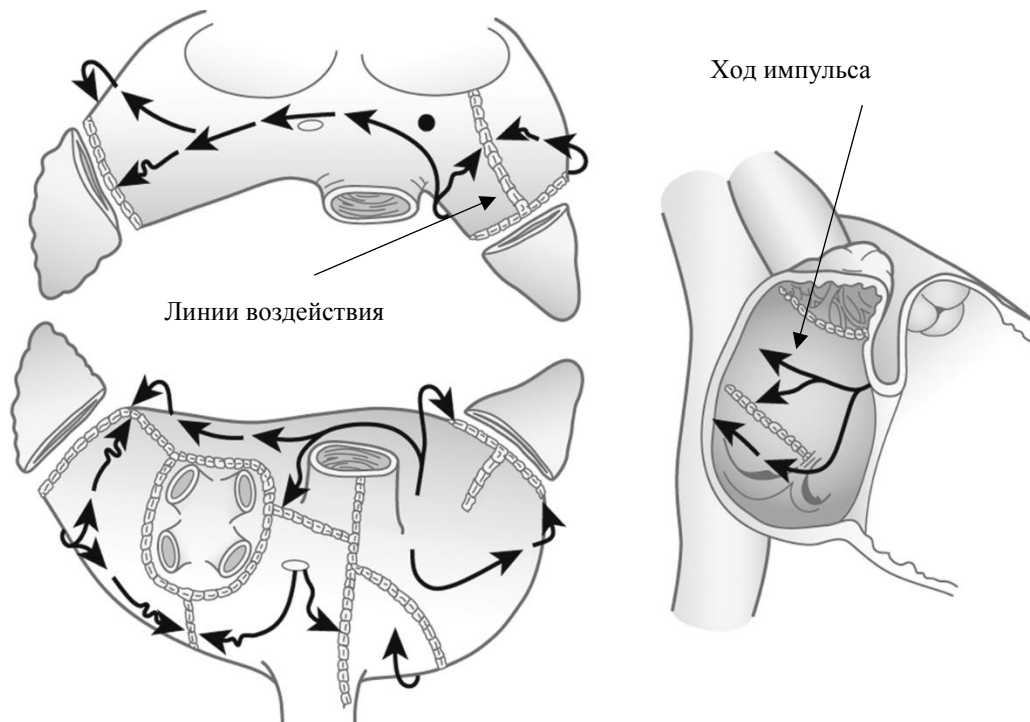


Рисунок 1.4 – Схема операции Cox – Maze IV [Damiano R. J. Jr. et al., 2011]

Для формирования повреждений наиболее часто используется радиочастотная или крио энергия, при этом анатомические структуры сердца не нарушаются. Успех процедуры зависит от трансмуральности поражения, и при этом эффективность зависит от технологии. Эффективность операции также зависит от характера ФП, длительности течения аритмии, размеров левого и правого предсердий [Damiano R. J. Jr. et al., 2011]. Хирургическая абляция также может быть выполнена с сопутствующим вмешательством на сердце. Несколько рандомизированных контролируемых исследований, изучающих абляцию, выполненную сочетанно с хирургией клапанного аппарата или АКШ, продемонстрировали значительное увеличение шансов свободы от ФП [Abreu Filho C. A. et al., 2005; von Oppell U. O. et al., 2009; Chevalier P. et al., 2009; Khargi K. et al., 2005; Ляшенко В.В. и др., 2020]. Результаты метанализов указывает на увеличение шансов восстановить СР более, чем в 5 раз, а операция не приводит к увеличению длительности госпитализации, числа периоперационных осложнений и смертности [Kong M. H. et al., 2010; Phan K. et al., 2014; Phan K. et al., 2014]. Свобода от ФП в случае изолированной аритмии через год после операции достигает 88%. В отношении сочетанных операций с вмешательством на сердце существует значительная вариабельность эффективности процедуры «Maze» (от 57 до 88%), что связано с наличием множества предикторов

рецидива ФП. Альтернативные источники энергии уменьшают время основного этапа операции, снижают технические сложности, уменьшают процент кровотечений и облегчают минимально инвазивный подход.

Источники энергии для операции «Maze». Технологии, которые позволяют наносить трансмуральные поражения, включают однополярную радиочастотную абляцию (сухую и орошаемую), биполярную радиочастотную абляцию (сухую и орошаемую), микроволновую, ультрасонографию с высокой интенсивностью, криоабляцию и многое другое [Gillinov A. M. et al., 2007].

Униполярная радиочастотная абляция. Униполярная радиочастотная абляция приводит к созданию рубцовой ткани благодаря высокой температуре и часто требует орошения, обеспечивая более равномерное распределение тепла и предотвращая обугливание [Khargi K. et al., 2001]. По сравнению с другими источниками энергии униполярная абляция тромбогенна и может в редких случаях приводить к развитию атриозофагальной фистулы, поскольку энергия распространяется только в одном направлении.

Биполярная радиочастотная абляция. Биполярная радиочастотная абляция является безопасным и более эффективным методом достижения трансмуральности поражений, чем однополярная радиочастотная абляция. Методика заключается в сжатии ткани предсердий и нагрева между двумя электродами до тех пор, пока не произойдет необратимая денатурация белка. Устройство имеет явное преимущество, позволяя в реальном масштабе времени оценивать трансмуральность повреждения путем измерения импеданса. Также биполярную абляцию возможно использовать без ИК [Lee R. et al., 2009]. Кроме того, поскольку радиочастотная энергия распространяется между двумя электродами, в отличие от униполярного методики, она не вызывает побочного повреждения окружающих тканей. В редких случаях биполярная абляция может приводить к стенозу легочных вен, обладает тромбогенным эффектом и не подходит для нанесения повреждений вокруг клапанов, которые требуют эндокардиального подхода. По сравнению с однополярной радиочастотной абляцией биполярная абляция обладает более высокой эффективностью в отношении восстановления СР [Bugge E. et al., 2005].

Микроволновая абляция. Микроволновая абляция имеет более низкий риск тромбоэмболии по сравнению с радиочастотной абляцией, характеризуется нестабильной трансмуральностью поражения и обладает риском повреждения пищевода [Neven K. et al., 2010; Pruitt J. C. et al., 2007].

Ультрасонография с высокой степенью направленности. Ультрасонография с высокой степенью направленности – метод, который приводит к созданию трансмуральных поражений, но имеет ограничения в связи эпикардальным воздействием и обладает риском повреждения коллатеральной ткани. Он также имеет фиксированную глубину проникновения, что затрудняет использование при выраженной толщине стенки ЛП [Neven K. et al., 2010].

Криоабляция. Криоабляция замораживает ткань, вызывая некроз, что приводит к образованию рубца. Метод вызывает плавное трансмуральное повреждение с низким риском кровотечения или перфорации и меньшему риску образования эндокардиального тромба. Для криоабляции ИК и пережатие аорты, а также существуют ограничения при эндокардиальном воздействии в отношении достижения трансмуральности повреждения тканей [Lee R. et al., 2009].

Закрытие ушка левого предсердия. Во время хирургической абляции сопутствующее закрытие полости ЛП путем лигирования, клипирования, перевязки или резекции появилось как потенциальный метод улучшения оперативных результатов [Whitlock R. P. et al., 2013; Whitlock R. et al., 2014]. Несмотря на то, что в настоящее время в литературе имеются противоречивые взгляды на необходимость удаления ушка ЛП, Tsai Y. C. и соавторы выполнили метаанализ, результаты которого указывают на снижение частоты ОНМК и послеоперационной смертности от всех причин [Tsai Y. C. et al., 2015].

Минимально инвазивная процедура Maze. Продолжающаяся разработка методик для дальнейшего снижения инвазивности хирургического подхода при лечении ФП является актуальной проблемой, но не должны ставить под угрозу результаты операции [Ad N., 2007]. Изолированную хирургическую процедуру «Maze» можно выполнить с помощью минимально инвазивного входа, используя

правую переднебоковую мини-торакотомию или трансторакально с помощью видео поддержки (Рисунок 1.5).

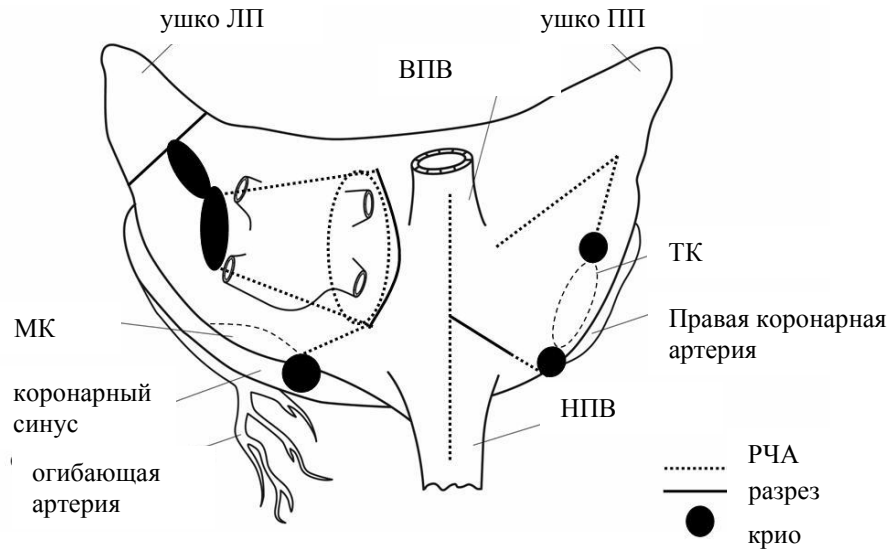


Рисунок 1.5 – Схема операции миниинвазивного «Maze» [Ad N., 2007].

Показанием для миниинвазивной аблации также служат имеющиеся в анамнезе операции на сердце, когда повторная стернотомия имеет высокий риск, при этом может использоваться подключение ИК через бедренный доступ. В качестве продолжения клинического опыта в настоящее время выполняются операции, при которых вообще не используют ИК, практическое преимущество этих процедур заключается в том, что они могут быть выполнены полностью эндоскопически [Garrido M. J. et al., 2004; Saltman A. E. et al., 2003]. Двухсторонние миниторакотомии или мини-стернотомии в сочетании с видеоуправляемыми методами также могут быть использованы для аблации [Ninet J. et al., 2005; Kawaguchi A. T. et al., 1996; Wolf R. K. et al., 2005]. Конечно, при такого рода подходах сложно выполнить полноценную операцию «Maze», что отражается на эффективности аблации. Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее минимально инвазивную хирургическую аблацию с катетерной аблацией, демонстрирует следующие осложнения: необходимость в кардиостимуляторах – 5%, гемоторакс – 3%, повреждение диафрагмального нерва – 3%, ОНМК – 1%, тромбоэмболия в легочную артерию – 1% [Beyer E. et al., 2009; Boersma L. V. et al., 2012; La Meir M. et al., 2013].

1.8.2. Гибридные операции

Хотя эпикардальная хирургическая абляция во многом превосходит катетерную абляцию, тем не менее она относится к инвазивным процедурам (Bugge E. et al., 2005]. Формирование повреждений на работающем сердце оставляет возможность создания ятрогенных путей проведения с предрасположенностью к трепетанию предсердий [Gelsomino S. et al., 2014; Muneretto C. et al., 2012]. С появлением гибридных процедур абляции, сильные стороны хирургической и минимально-инвазивной эпикардальной абляции могут сочетаться с сильными сторонами катетерной абляции, чтобы минимизировать их отдельные недостатки. Гибридная абляция может быть выполнена одновременно или поэтапно и позволяет ограничить потенциал нестабильных ятрогенных путей проведения [La Meir M., 2013]. Наиболее оптимальным вариантом гибридной абляции является ступенчатый подход, когда после одной методики становятся явными аблационные пробелы. В гибридной абляции используются подробные трехмерные электроанатомические картографические системы и многополярные катетеры для обеспечения адекватной изоляции легочных вен, блокировке обходных путей после абляции, а также целенаправленная абляция остаточных аритмий из-за неполного трансмурального эпикардального поражения [Knecht S. et al., 2009; Kumar N. et al., 2015]. Этот подход также дает возможность воздействовать на труднодоступные участки, такие как каватрикуспидальный перешеек, митральный перешеек и межпредсердная перегородка. Антиаритмическая эффективность гибридной хирургии, изолированной ФП превосходит отдельно взятые методики [Gelsomino S. et al., 2014]. Гибридная абляция требует тесного сотрудничества между хирургами, электрофизиологами и кардиологами [Lee R. et al., 2009].

Рецидив фибрилляции предсердий после операции «Maze». При анализе результатов операции «Maze» обнаружен ряд факторов, которые отрицательно влияют на успех операции. Одним из факторов риска рецидива ФП является продолжительность аритмии перед операцией. Объяснением может служить как анатомическое, так и электрофизиологическое ремоделирование миокарда предсердий с разви-

тием участков фиброза тканей, что сопровождается увеличением размеров ЛП. Выраженные размеры ЛП сами по себе являются независимым предиктором рецидива ФП, провоцируя появление новых триггеров и путей проведения аритмии и усложняя трансмуральность повреждения при аблации [Kim K. C. et al., 2006; Gillinov A. M. et al., 2006; Gaynor S. L. et al., 2005; Kawaguchi A. T. et al., 1996]. Возраст больных также является фактором риска возврата ФП, так как у пожилых людей происходит появление очагов фиброзной ткани в предсердиях и нарушается функция СУ, хотя данный предиктор не получил подтверждения в ряде исследований. Факторами риска рецидива аритмии по данным Van Gelder являются:

- возраст более 55 лет,
- длительность аритмии более 3 мес.,
- сердечная недостаточность,
- ревматическое заболевание сердца,
- увеличение ЛП [Van Gelder I. C. et al., 1996].

J. Kobayashi и соавт. в 1998 году предложили свои критерии отбора больных для операции – диаметр ЛП менее 7 см, давление в легочной артерии менее 70 мм рт. ст., а также кардиоторакальный индекс менее 70%. При использовании этих критериев эффективность сочетанной процедуры возросла до 90% [Kobayashi J. et al., 1998]. При несоблюдении данных критериев эффективность операции варьировала от 48 до 66%.

Показания к хирургическому лечению ФП. Согласно рекомендациям ESC от 2016, операция показана в следующих случаях:

1. Минимально инвазивную хирургию с эпикардальной изоляцией легочных вен следует рассматривать у пациентов с симптоматической ФП, когда катетерная аблация потерпела неудачу. Па В.

2. Операция «Maze», по возможности минимально инвазивная, показана больным с симптоматической рефрактерной персистирующей ФП или с ФП после аблации для улучшения симптомов. Па С.

3. Операция «Maze», предпочтительно биатриальная, должна рассматриваться у пациентов, идущих на открытую операцию на сердце для улучшения симптомов, относящихся к ФП, учитывая риск и пользу процедуры. Па А.

4. Сопутствующую биатриальную операцию «Maze» или изоляцию легочных вен можно рассматривать у бессимптомных пациентов с ФП, идущих на открытую операцию на сердце. Пб С.

1.9. Имплантация электрокардиостимулятора после операции «Maze»

Одна из проблем при оценке результатов операции «Maze» – это отсутствие стандартизации в нанесении линий повреждения на сердце. Но дисфункция СУ после операции Maze не всегда может быть объяснена технической изменчивостью. Несмотря на появление операции Cox – Maze IV, более 40% пациентов не выполняется хирургическое лечение ФП из-за потенциального увеличения периоперационного риска возникновения осложнений, в число которых входит потребность в ЭКС. Необходимость в имплантации электрокардиостимулятора в раннем послеоперационном периоде варьирует с частотой от 6% до 23% [Weimar T. et al., 2011; Ad N. et al., 2004, 2006; Gammie J. S. et al., 2008; Worku B. et al., 2011]. Причины такой вариабельности до сих пор не изучены. По данным ряда исследований влияние на частоту имплантации ЭКС могут оказывать: выбор методики операции «Maze», неверное техническое исполнение процедуры, особенности течения ФП у больных и другие факторы. В последние годы значительно вырос интерес к проблеме дисфункции СУ после операции «Maze», особенно в случае биатриальных процедур. Получены данные о том, что необходимость в использовании временного ЭКС у больных после сочетанной операции «Maze» с коррекцией митрального порока выше, чем у больных с изолированной процедурой «Maze», но число имплантаций ЭКС одинаково в обеих группах. При выполнении малоинвазивных операций «Maze» не выявлено различий между изолированной и сочетанной процедурами. Наиболее популярным является мнение, что повреждение синусового узла происходит во время нанесения аблационных повреждений в ПП в области верхней

полой вены (ВПВ) [Lall S. C. et al., 2007]. Рассмотрим современный взгляд на проблему имплантации ЭКС после операции «Maze».

Левое и правое предсердие выполняют различные гемодинамические функции в сердце, но электрофизиологически представляют из себя единое целое. При постоянной форме ФП электрическая активность в предсердиях является динамической, постоянные изменения ее структуры не позволяют добиться успеха в лечении электрофизиологическими методиками [Cox J. L. et al., 2018]. После появления методики «Maze» первоначально возникло предположение, что абляция в ПП приводит к поражению проводящей системы сердца и приводит к необходимости имплантации ЭКС [Gillinov Am. et al., 2015; Soni L. K. et al., 2013; Churyla A. et al., 2017]. И многие хирурги начали выполнять только левопредсердный «Maze» даже при постоянной форме ФП. Следующая точка зрения на проблему в необходимости имплантации кардиостимулятора – это скрытый под маской ФП CCCY [Cox J. L. et al., 1994; Henn M. C. et al., 2015].

Повреждение проводящей системы сердца, которое приводит к необходимости имплантации ЭКС, должно либо предотвратить способность СУ генерировать необходимую частоту сердечных сокращений, либо препятствовать проведению предсердных импульсов через АВ-узел. Травму проводящей системы сердца можно осуществить либо напрямую, либо нарушив реваскуляризацию. Различная частота сердечных сокращений генерируется из разных отделов ПП [Boineau J. P. et al., 1978, 1988, 1989]. Расположение участков, отвечающих за различную частоту представлено на Рисунке 1.6.

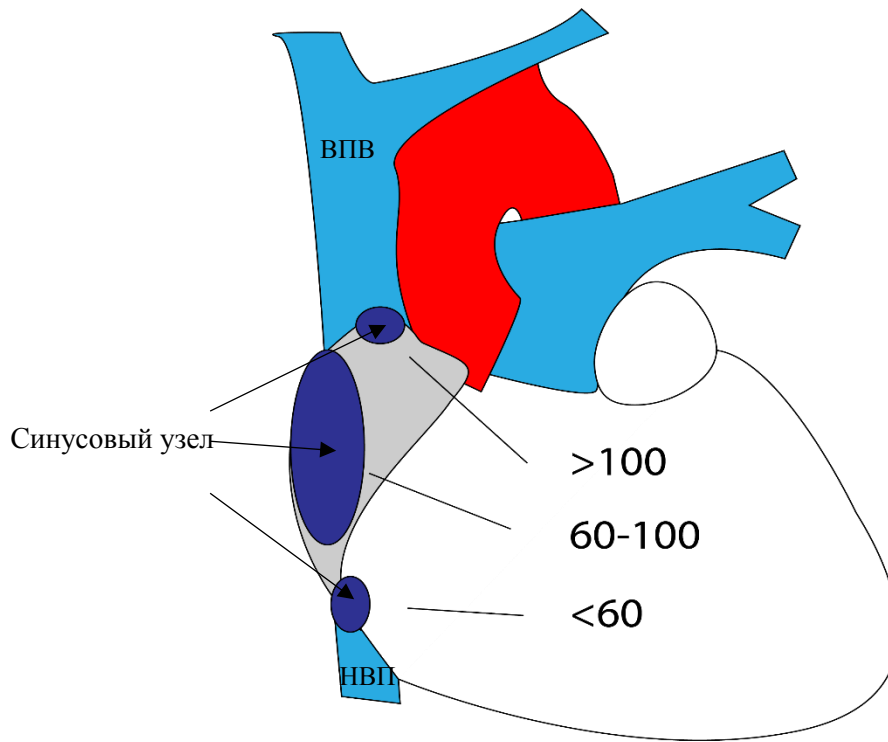


Рисунок 1.6 – Расположение участков генерации синусового ритма в правом предсердии

При ЧСС от 60 до 100 / мин, электрический импульс возникает в свободной стенке ПП и части анатомического СУ. При ЧСС 60 / мин и ниже, электрический импульс возникает в непосредственной близости от НПВ и коронарного синуса. При ЧСС выше 100 / мин, электрический импульс возникает в узкой зоне в месте впадения ВПП. Следует отметить, что один из разрезов операции Cox – Maze I проходил через участок, отвечающий за синусовую тахикардию, что приводило к имплантации ЭКС в 30% случаев, и дало толчок к развитию модификаций операции «Maze» [Cox J. L. et al., 1995]. Основным фактором, вызывающим травматизацию участков генерации СР в ПП, являются тракции правых отделов с целью получения удобной экспозиции при работе на клапанах, этим объясняются частые проблемы с ритмом в конце изолированных клапанных операций [Cox J. L. et al., 1996]. Повреждение АВ-узла при проведении операции «Maze» осуществить невозможно из-за особенностей его анатомии [Anderson R. H. et al., 2000; Chua K. et al., 2017].

Длительное время считалось, что АВ блокада может происходить по причине травмы артерии АВ-узла. Но дальнейшие исследования указали, что полный перерыв артерии никогда не вызывает атриовентрикулярную блокаду [Cox J. L. et al., 1985]. Артерия СУ отходит от правой коронарной артерии у 63% [Pejkovic B. et al.,

2008]. Артерия проходит позади ВПВ у 100% пациентов [Vikse J. et al., 2016]. У 2% пациентов есть вторая артерия СУ, которая проходит спереди ВПВ. И опять же исследования показали, что полный перерыв артерии СУ не приводит к его дисфункциям [Engel T. R. et al., 1975].

В большинстве клинических исследований, посвященных лечению ФП, не указывается статус функции СУ [Gillinov Am. et al., 2015; Soni L. K. et al., 2013; Churyla A. et al., 2017]. Без этой информации невозможно узнать, существовал ли СССУ до операции. Определить статус СУ при постоянной форме ФП не представляется возможным. При пароксизмальной форме около 5% больных имеют СССУ, и именно в этой категории пациентов приходится имплантировать ЭКС. Существует множество причин для развития СССУ: ФП, вызывающая электрофизиологическое ремоделирование; дегенеративные изменения; некоторые лекарственные препараты и др. [Lombardi F. et al., 2001; Gomes J. A. C. et al., 1981; Thery C. et al., 1977; Sparks P. B. et al., 2001]. При постоянной форме ФП процент больных с дисфункциями СУ возрастает, поэтому в этой группе больных высокая частота имплантаций ЭКС при правильно выполненной процедуре «Maze» свидетельствует об успешно выполненной операции, так как она позволила обнажить существующую проблему [Sijffels M. C. et al., 1995]. Выявить точное число больных постоянной формой ФП с дисфункцией СУ непросто. При оригинальных методиках Maze-I, Maze-II и Maze-III, когда выполнялась сильная травматизация камер сердца, частота имплантаций ЭКС составляла 20% у больных с постоянной ФП. Миниинвазивные процедуры «Maze» приводят к 5–10% имплантаций стимуляторов [Ad N. et al., 2004]. Таким образом, около 5–10% больных с постоянной формой ФП имеют дисфункцию СУ.

Многие хирурги недооценивают значение аблации правых отделов сердца, выполняя различные левосторонние вариации процедуры «Maze». Следует отметить, что анатомофизиологические изменения при изолированной ФП и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией заметно отличаются. При сердечной патологии, в первую очередь, возникают изменения левых отделов сердца, расши-

рение ЛП и легочных вен, поэтому триггеры ФП зачастую формируются в легочных венах. Здоровое ПП может поддерживать только одну реентри волну. Даже при наличии неблагоприятных факторов рецидива ФП неизменное ПП будет способствовать сохранению СР. Но по мере развития патологии будут нарастать изменения в ПП, которое становится способно вмещать несколько волн реентри одновременно и поддерживать ФП. В данной категории больных аблационные линии в ПП являются не менее важными, чем в левых отделах сердца, соответственно, полная операция Cox – Maze повысит шанс восстановления СР. Тем более узнать функциональное состояние ПП в отношении способности поддержания ФП до операции не представляется возможным. А доказательств того, что абляция в правых отделах сердца способна повредить проводящую систему, не получено. По данным литературы 25–30% триггеров при постоянной форме ФП расположены в правых отделах сердца. Абляцию правых отделов сердца при необходимости можно выполнить и после снятия зажима с аорты, тем самым не увеличивая время ишемии миокарда.

Важный фактор, от которого также зависит частота имплантаций ЭКС – это время ожидания восстановления СР. Зачастую, в работах, где авторы приводят высокий процент ЭКС после абляции, время, которое проходит от операции до имплантации ЭКС, минимально. Признанные авторитеты в области хирургического лечения ФП рекомендуют ожидать восстановления работы СУ не менее 10–13 дней. Длительный промежуток между первичной операцией и имплантацией кардиостимулятора значительно увеличивает время пребывания больного в стационаре и экономические затраты. В исследовании CTSN среднее время ожидания восстановления СР составило $13,2 \pm 8,8$ дня [Gillinov AM. et al., 2015]. Возможность прогнозирования необходимости имплантации электрокардиостимулятора является важной задачей, решение которой позволит значительно сократить койко-день.

Резюме

Операция Cox – Maze является безопасной процедурой, которая позволяет восстановить СР у значительного числа больных. Имплантация ЭКС после хирургического лечения ФП до сих пор остается фактором, который отталкивает хирургов от выполнения процедуры «Maze». Имплантация ЭКС удлинняет койко-день, сама по себе может сопровождаться осложнениями. Большинство хирургов, которые выполняют операцию Cox – Maze склонны считать, что ошибки при нанесении аблационных линий в ПП вызывают дисфункцию СУ, предполагая, что разрушают проводящую систему сердца или повреждают артерии синусового и атриовентрикулярного узла. При этом не учитывается то, что СР генерируется в различных отделах ПП. Высокий процент имплантаций пейсмекеров вызывает ложное представление о неверно выполненной процедуре. Основными факторами дисфункции СУ после операции «Maze» являются травмирующие воздействия при тракциях ПП с целью получения экспозиции, а также нарушения работы СУ до процедуры. Вопрос о том, какие факторы, вызывающие дисфункцию СУ у больных с ФП, являются ведущими в патогенезе, остается открытым.

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Диссертационная работа основана на клиническом материале ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (г. Пенза) с 2010 г. по 2018 г. За данный период выполнено 852 процедуры хирургического лечения ФП сочетанно с открытой операцией на сердце. Всем больным проводилась операция Cox – Maze IV. Динамика операций представлена на Рисунке 2.1.

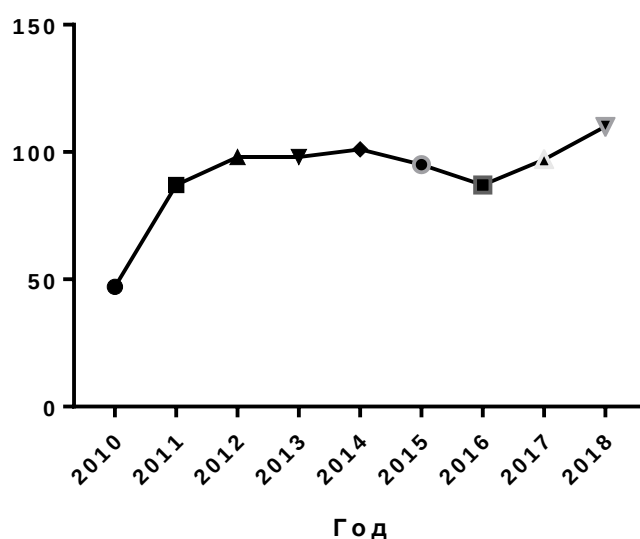


Рисунок 2.1 – Динамика РЧА процедур в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза) по годам

Клинико-демографические характеристики представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Клинико-демографические характеристики больных

Характеристика	$m \pm SD$, n, % (N = 852)
Возраст	58,4 $\pm$ 7,1
Мужчины	305 (37%)
Женщины	527 (63%)
ИМТ	28,3 $\pm$ 4,9
Масса	79,5 $\pm$ 18,3

Среди больных преобладали лица женского пола. В большинстве случаев больным требовалась операция на сердце по поводу клапанной патологии, а 6%

больных выполнено АКШ. В первые годы работы в регионе преобладала ревматическая этиология поражения клапанного аппарата со стенозом митрального клапана, а затем ведущую роль заняла дегенеративно-дистрофическая патология с недостаточностью митрального клапана. Другими причинами порока митрального клапана являлись первичный и вторичный инфекционный эндокардит, ишемическая митральная недостаточность. Структура операций указана в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Структура операций

<i>Патология</i>	<i>n, % (N = 852)</i>
Коррекция одного клапана (<i>n, %</i>)	137 (16%)
Коррекция двух клапанов (<i>n, %</i>)	477 (56%)
Коррекция трех клапанов (<i>n, %</i>)	186 (22%)
АКШ (<i>n, %</i>)	52 (6%)

Коррекция одного клапана – это устранение порока митрального клапана, двух – коррекция митрального и трикуспидального клапанов, трех – коррекция митрального, трикуспидального и аортального клапанов. В большинстве случаев выполнялась коррекция порока митрального клапана с устранением недостаточности трикуспидального клапана – в 56% случаев. Клинические характеристики больных представлены в Таблице 2.3.

Большинство больных страдали длительно персистирующей формой ФП, обладая выраженными размерами ЛП. Более половины пациентов соответствовали III функциональному классу по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), ни одного больного не соответствовало I функциональному классу. Больные обладали высоким риском оперативного вмешательства EuroScore ($8,7 \pm 8,4$) согласно классификации, основанной на исследовании многонациональной европейской базы данных риска смертности у 19030 пациентов по более, чем 60 различным факторам (Roques F. et al., 1999). В настоящее исследование не включались больные с экстренными вмешательствами, пациенты с операцией на сердце в анамнезе.

Таблица 2.3 – Клинические характеристики пациентов, которым выполнялась операция Cox-Maze IV

<i>Характеристика</i>	<i>m±SD, n, % (N = 852)</i>
Длительность ФП (<i>месяцы, n</i>)	43,5±6,1
ФВс (<i>%, m±SD</i>)	57,3±9,8
Размер ЛП (<i>см, m±SD</i>)	67,6±8,3
Длительно персистирующая ФП (<i>n</i>)	778 (91%)
Персистирующая ФП (<i>n</i>)	74 (9%)
EuroScore (<i>%,m±SD</i>)	8,3±8,4
Функциональный класс (<i>n</i>)	
II	116 (21%)
III	430 (78%)
IV	6 (1%)
Диабет (<i>n</i>)	111 (13%)
Гипертоническая болезнь (<i>n</i>)	536 (63%)
ОНМК (<i>n</i>)	51 (6%)
ХОБЛ (<i>n</i>)	153 (18%)

2.2. Методы исследования

Всем больным выполнялось комплексное клиническое и инструментальное обследование: осмотр, перкуссия, аускультация, измерение артериального давления, пульса и частоты сердечных сокращений, электрокардиография, рентгенография, спирография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов и артерий нижних конечностей, эхокардиография, коронарография по показаниям. ЭКГ постоянно регистрировали во время операции. В отделении реанимации и интенсивной терапии у всех больных осуществлялся постоянный ЭКГ мониторинг. После перевода из ОРИТ данные ЭКГ регистрировались 1 раз в сутки и дополнительно по показаниям. Регистрация электрокардиограммы проводилась на аппаратах «Mingograph» Siemens (Германия) и «Hellige Multi Scriptor» Elema (Швеция). Запись ЭКГ выполнялась в 12 отведениях: трех стандартных (W. Einthoven), трех усиленных униполярных (E. Goldberger) и шести униполярных грудных отведениях (F. Wilson). Холтеровское суточное мониторирование выполнялось 10% больных в отдаленном периоде.

Для оценки гемодинамических параметров использовались ультразвуковые диагностические системы (General Electric) Vivid 9, Vivid 7 Dimenshin, Vivid 7 Pro, с изменяемой частотой датчиками от 1,5/3, до 2,3/4,6 МГц – для торакальных исследований. Чреспищеводная ЭхоКГ проводилась на эхокардиографах Vivid 7 Pro фирмы «General Electric» взрослыми мультиплановыми датчиками с частотой сканирования 5,0, 6,5 и 7,0 МГц и шириной головки датчика 7 и 9 мм.

Всем пациентам до операции выполнялось трансторакальное ЭхоКГ и по показаниям чреспищеводное. Интраоперационно всем больным выполнялось чреспищеводное ЭхоКГ до операции и после для точной диагностики сердечной патологии и контроля выполненного вмешательства. Даже больным только с коронарным поражением выполнялось чреспищеводное исследование с целью диагностики наличия тромбов в полостях сердца, чтобы предотвратить тромбоэмболические осложнения при выполнении хирургического лечения ФП. Обследование проводилось по стандартному протоколу эхокардиографического исследования в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации двухмерной эхокардиографии и доплеровских исследований при Американской ассоциации по эхокардиографии.

2.3. Методы статистической обработки

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета программного обеспечения Statistica 6.0 StatSoft (StatSoft, Inc. Tulsa USA), SPSS версии 23 (SPSS, Chicago, IL, USA), MedCalc (Ostend Belgium), GraphPad Software (San Diego, USA). Непрерывные переменные представлены в виде $m \pm SD$, категориальные переменные в виде частот и процентов. Для каждой переменной определялась нормальность распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Групповые различия были оценены с помощью тестов Student или Mann – Whitney для непрерывных переменных и с помощью критерия «хи квадрат» для категориальных переменных. Критический уровень значимости принят за 0,05. Влияние предикторов рецидива ФП оценивалось с помощью множественной логистической

регрессии, ROC-анализа (receiver operating characteristic) и ИНС (многослойный перцептрон). Сравнение ROC-кривых осуществлялось методом De-Long.

В последние годы значительное внимание уделяется использованию компьютерных методов классификации медицинских данных в соответствии с различными заболеваниями и исходами [Sargent D. J., 2001; Dreiseitl S. et al., 1999]. Для решения проблем медицинской статистики предложены различные методики, начиная от простого линейного дискриминантного анализа к более сложному логистическому или регрессионному анализу Кокса и нейронных сетей. К сожалению, не существует общепринятого алгоритма для выбора статистической модели, исходя из сложности природы диагностической задачи. Как правило, используемый подход состоит в выборе одной количественной модели, которая дает удовлетворительные результаты. В настоящее время все чаще предпринимаются попытки сравнить различные статистические методики при решении конкретных задач классификации данных. Sargent D. J. и коллеги выполнили метаанализ, сравнив ИНС с регрессионными моделями в 28 исследованиях и обнаружили, что в 36% случаев нейронные сети работали лучше, а в оставшихся 50% работ производительность моделей была одинаковой. В другом исследовании Dreiseitl и Ohno-Machado рассмотрели 72 статьи, сравнивая ИНС с логистической регрессией. Исследователи выявили, что, нейронные сети обладают лучшей прогностической способностью в 18% случаев. В работе Song J. H. не выявлено никакой разницы в производительности между логистической регрессией и нейронными сетями по результатам сравнения чувствительности и специфичности моделей, однако при фиксированной чувствительности в 95% ИНС обладала более высокой специфичностью по сравнению с логистической регрессией [Song J. H. et al., 2005].

Искусственные нейронные сети основаны на поиске оптимального пути из пространства выборки в пространство принятия решений (Рисунок 2.2).

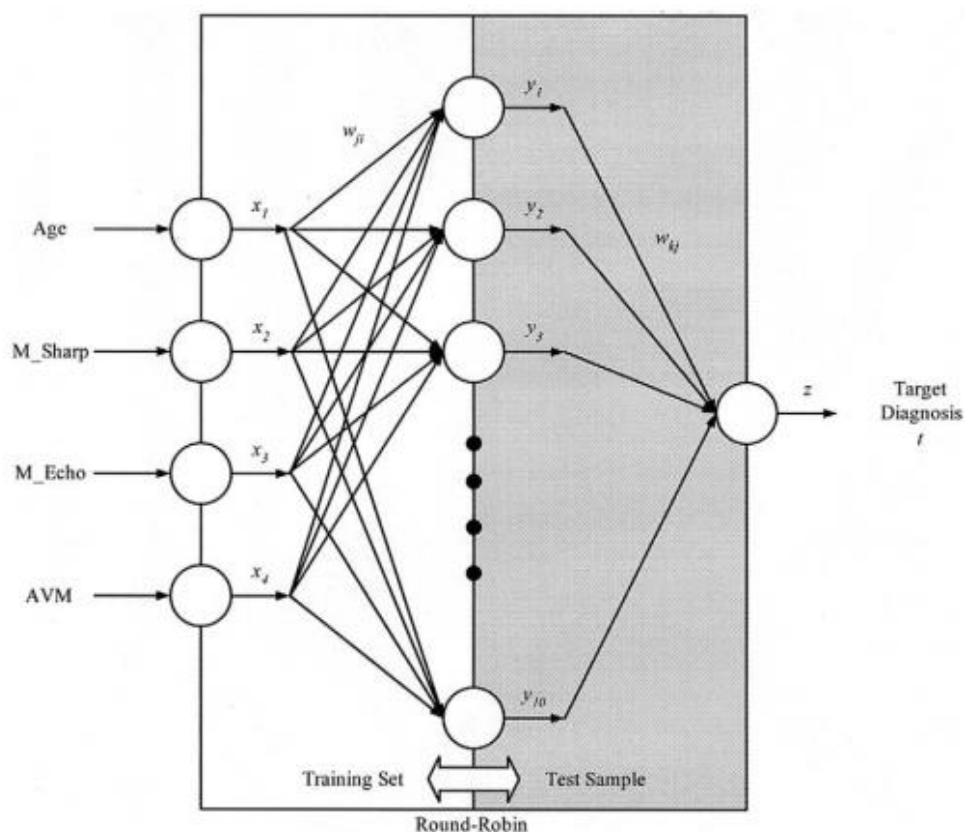


Рисунок 2.2 – Диаграмма принципа работы нейронных сетей

Принцип функционирования нейронных сетей включает в себя подачу уникальных входных образцов и сопоставление ответов, что позволяет сети обучаться и сформировать карту, которая представляет собой взаимосвязь входа и выхода данных через сложный набор путей или операций. Карта ввода-вывода является основной характеристикой нейронных сетей, которая, в свою очередь, используется для прогнозирования результата при представлении новых данных [Ongphiphadhanakul B. et al., 1997]. В отличие от логистической регрессии в ИНС входные данные преобразуются в каждом слое, изменяя его размерное пространство, чтобы определить способ добраться до региона выхода. Основу нейросети составляют элементарные и однотипные ячейки, имитирующие нейроны мозга. Искусственный нейрон обладает группой синапсов – однонаправленных входных связей, соединенных с выходами других нейронов, с которых сигнал возбуждения или торможения поступает на синапсы следующих нейронов по аналогии с нервными клетками головного мозга [Медведев В. С., 2002]. Также для всех нейронных сетей характерен принцип параллельной обработки сигналов, который достигается путем объединения большого

числа нейронов различных конфигураций в так называемые слои и их последующей обработке исходя из заданных в интерфейсе настроек или при загрузке, ранее сохраненной нейросети из файла. Многослойный перцептрон – нейронная сеть, состоящая из слоев, каждый из которых состоит из элементов – нейронов (точнее их моделей). Эти элементы бывают трех типов: сенсорные (входные, S), ассоциативные (обучаемые «скрытые» слои, A) и реагирующие (выходные, R). Многослойный перцептрон по Розеблатту – перцептрон, у которого имеется более 1 слоя A-элементов.

Таким образом, чтобы оставаться максимально объективным при определении предикторов имплантации ЭКС после операции хирургического лечения ФП использованы нейронные сети и выполнено сравнение чувствительности и специфичности двух используемых методик.

Резюме

Для анализа результатов исследования 852 больных использованы передовые методы диагностики и статистической обработки. Все пациенты перед хирургическим вмешательством заполняли информированное добровольное согласие на операцию. Исследование утверждено этическим комитетом.

Глава 3. ТЕХНИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Операции проводились в условиях ИК и нормотермии. В качестве кардиоплегического раствора использовался «кустодиол®» до 2015 г. С 2015 года в клинике была внедрена стратегия, направленная на снижение гемодилюции во время перфузии, предусматривающая изменение качественного состава и количественного заполнения АИК, редукцию объема экстракорпорального контура АИК, использование вспомогательного венозного дренажа с вакуумной поддержкой (VAVD controller), а также введение в рутинное использование тепловой прерывистой кровяной кардиopleгии (ТПККП «Кровь+KMgLi»). Доступ осуществлялся через срединную стернотомию. Канюляция проводилась по схеме аорта – верхняя и нижняя полая вена. Кардиopleгия выполняется через Y-образную канюлю. Кустодиол подается через систему для внутривенной инфузии, а кровяная кардиopleгия подается через АИК. При отсутствии аортальной недостаточности кардиopleгия подается антеградно, в остальных случаях антеградно селективно или ретроградно через коронарный синус. Левые отделы во время операции дренируются через верхнюю правую легочную вену. Среднее время выполнения процедуры Cox – Maze IV составило $30,2 \pm 6,3$ минут.

Верхняя и нижняя полая вена мобилизуются еще во время проведения турникетов. Первоначально выделяется пространство между коллектором правых легочных вен и правой легочной артерией. Правые легочные вены обходятся рукой. С помощью коагуляции небольшой мощности выделяется борозда Ватерстоуна. Все манипуляции проводятся без ИК или на параллельном ИК при нестабильной гемодинамике. Зажим для биполярной аблации заводится со стороны НПВ. Проводится аблация 4–6 раз до достижения трансмуральности повреждения (Рисунок 3.1).

Затем зажим заводится со стороны правой легочной артерии, и процедура аблации повторяется (Рисунок 3.2).

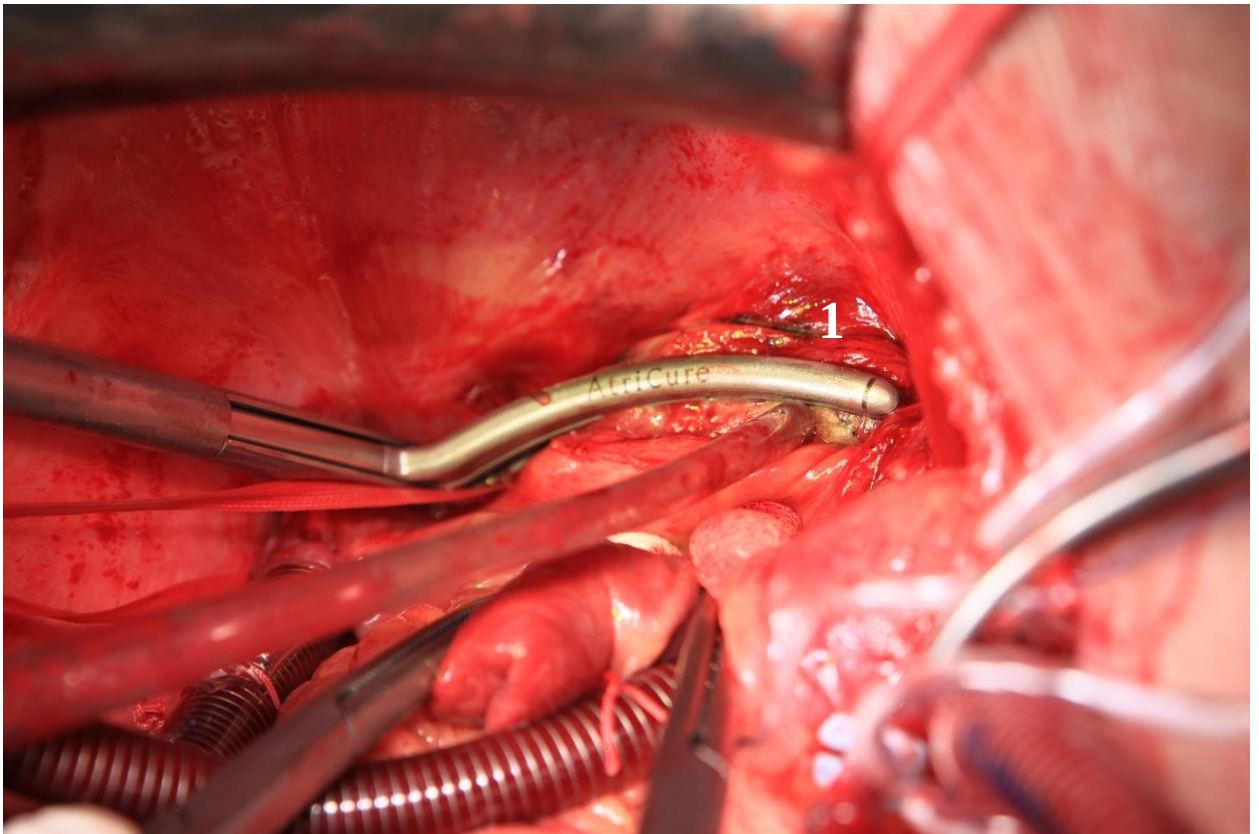


Рисунок 3.1 – Техника РЧА изоляции устьев правых легочных вен (зажим заводится со стороны НПВ). 1- правые легочные вены

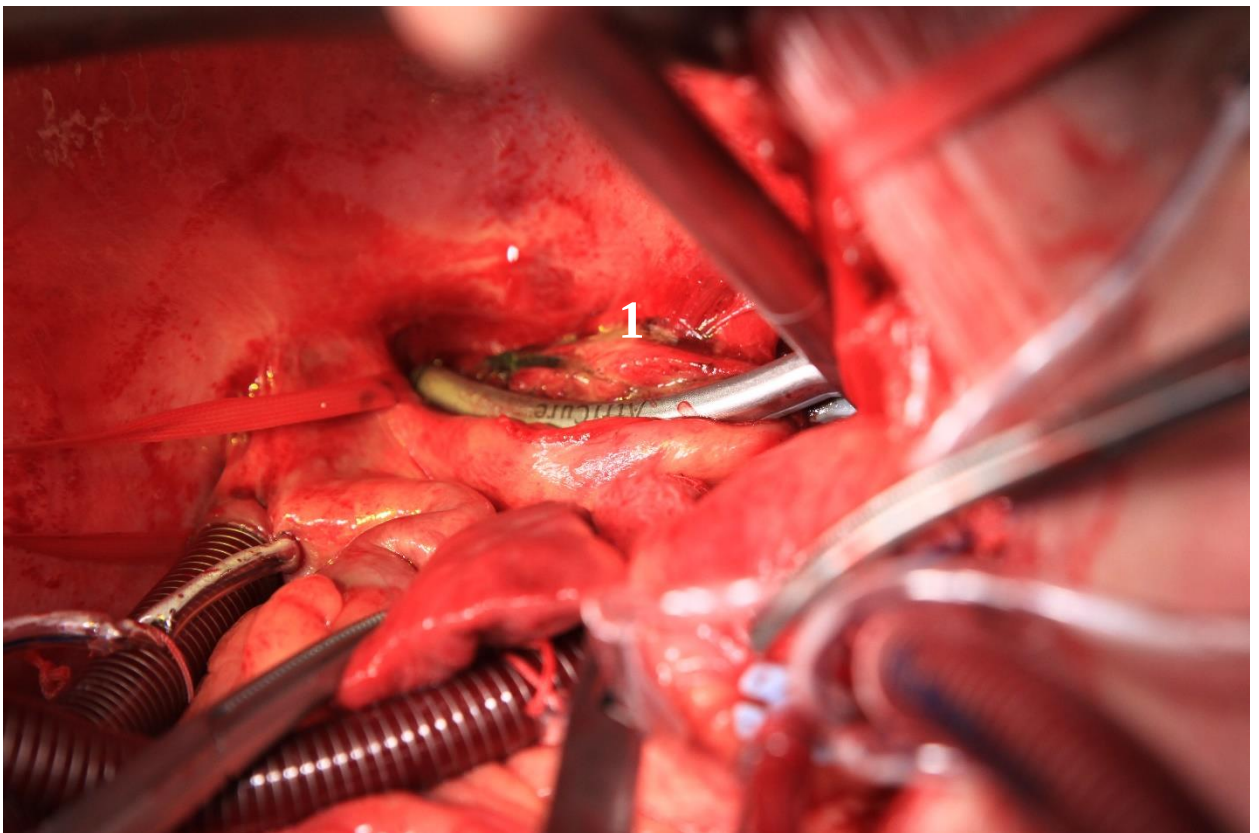


Рисунок 3.2 – Техника РЧА изоляции устьев правых легочных вен (зажим заводится со стороны правой легочной артерии). 1- правые легочные вены

Далее начинается ИК. Хирург выворачивает сердце левой рукой, ассистент отводит ствол легочной артерии, обнажая связку Маршалла (Рисунок 3.3).

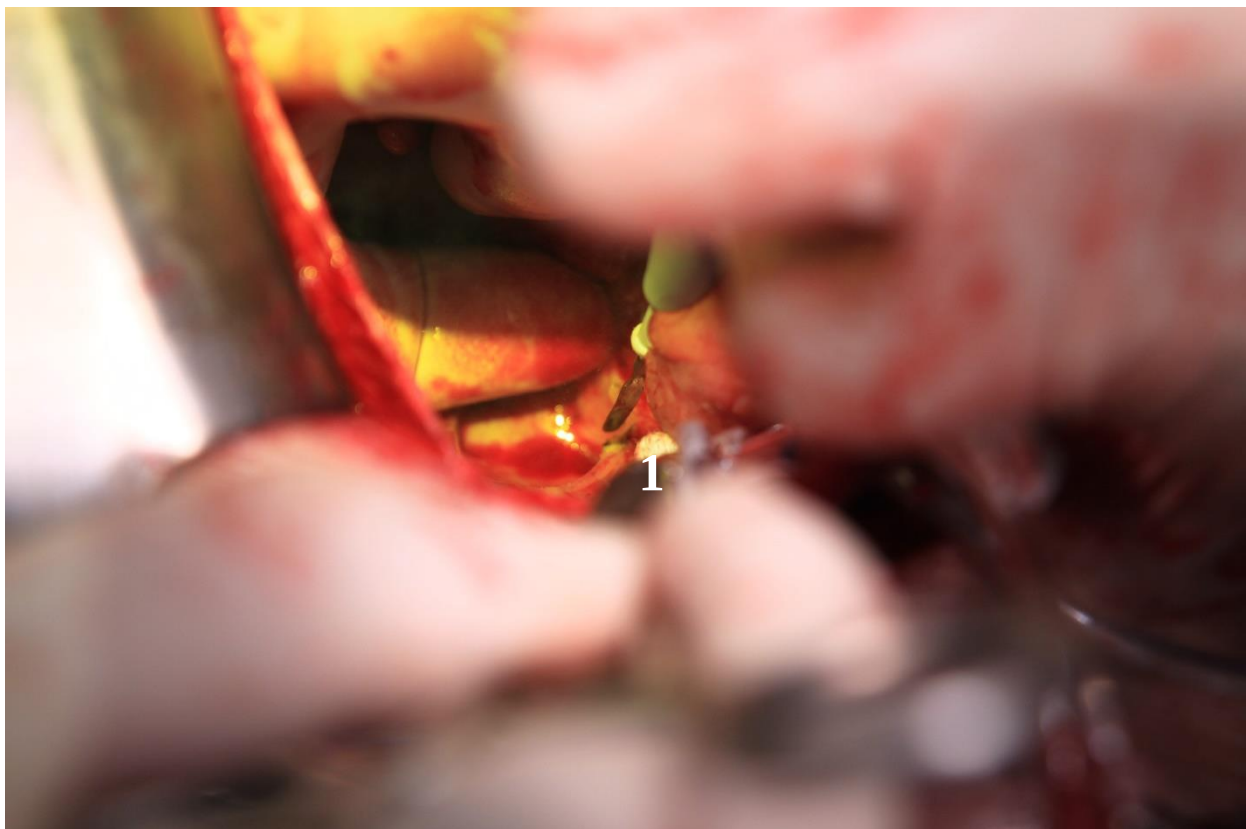


Рисунок 3.3 – Рассечение связки Маршалла при помощи коагулятора. 1 –связка Маршалла

Связка Маршалла рассекается с помощью коагулятора и рукой выделяются левые легочные вены. Зажим для абляции также заводится с обеих сторон и наносится радиочастотное повреждение (Рисунок 3.4).

Дальнейшие элементы процедуры выполняются после пережатия аорты. Верхняя часть ушка ПП отсекается поперечным разрезом (Рисунок 3.5).

Далее выполняется атриотомия ПП параллельно линии резекции ушка. Бранша зажима заводится через отверстие на вершине ушка ПП, не доходя 1 см до атриотомного доступа, и выполняется абляция. Зажим заводится через отверстие в ушке ПП второй браншей до фиброзного кольца трикуспидального клапана и проводится абляция (Рисунок 3.6).

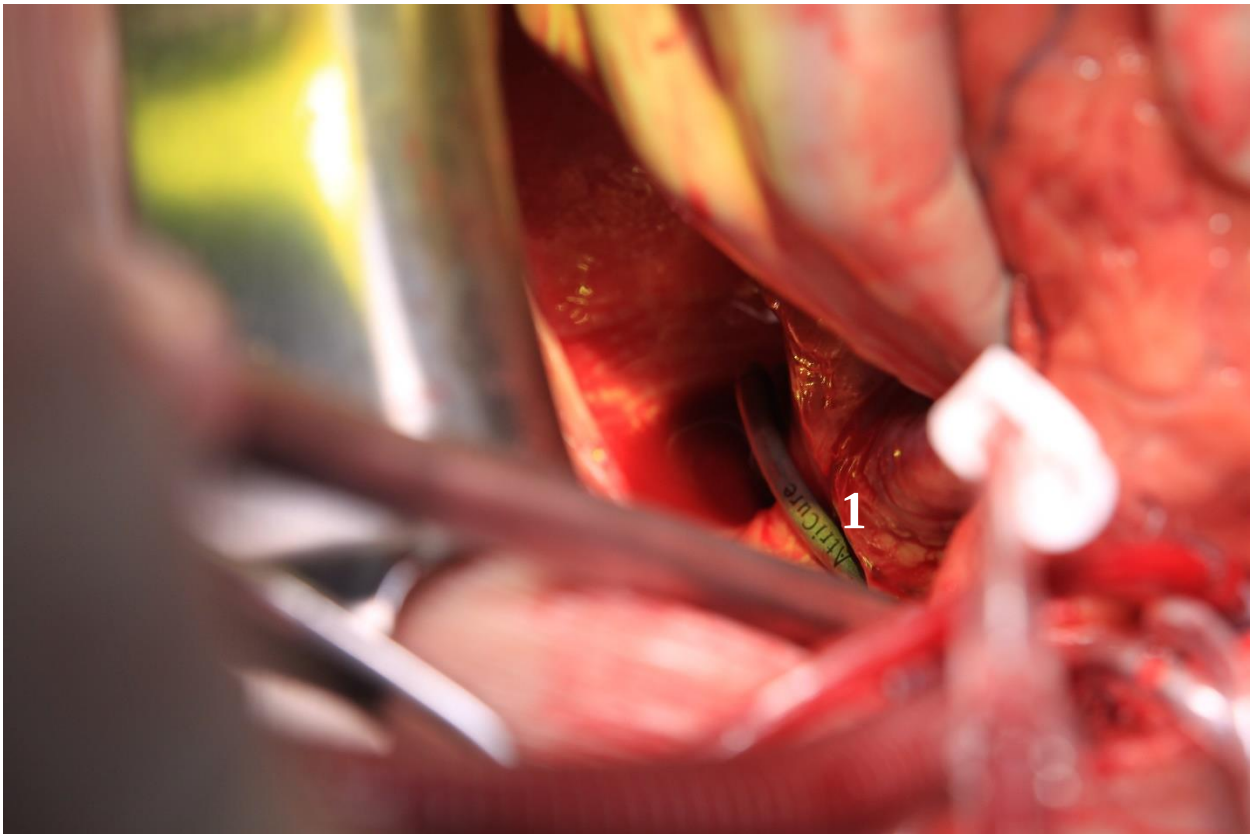


Рисунок 3.4 – Техника РЧА изоляции устьев левых легочных вен. 1-левые легочные вены

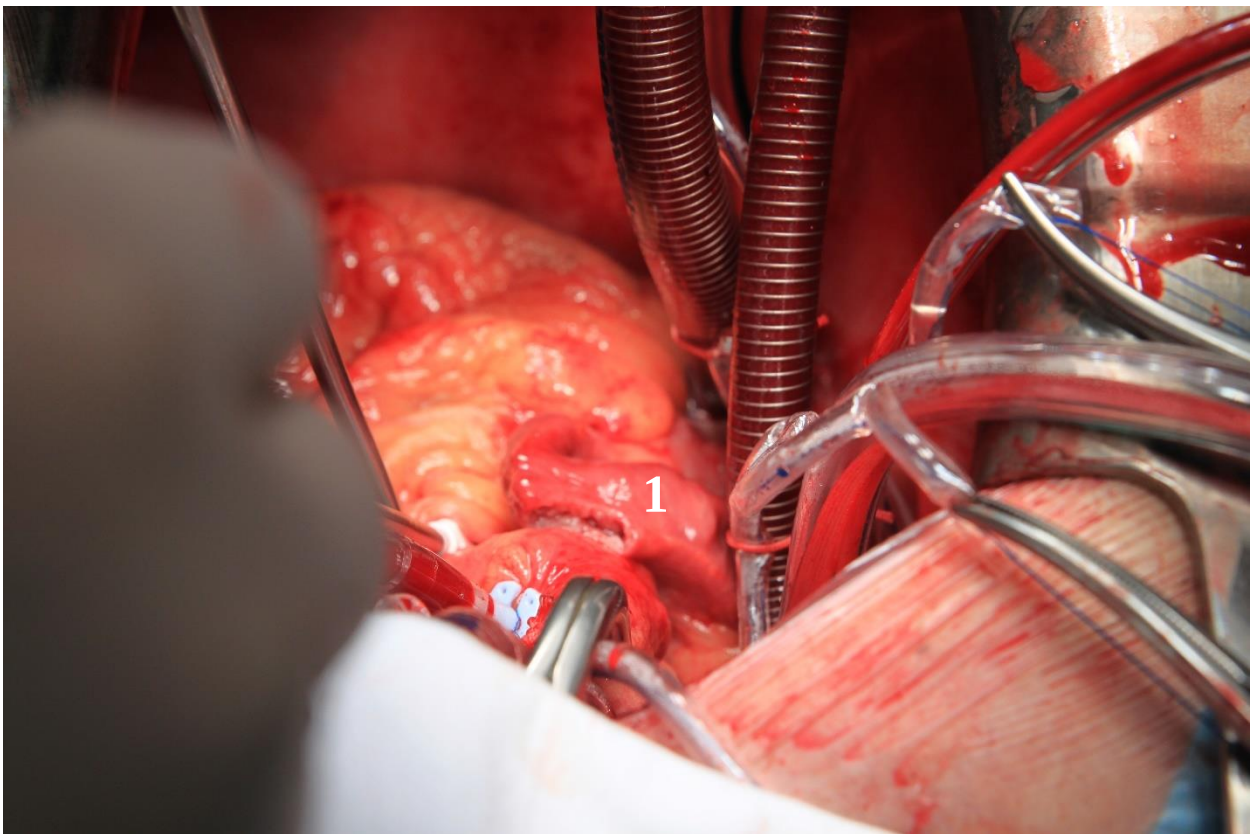
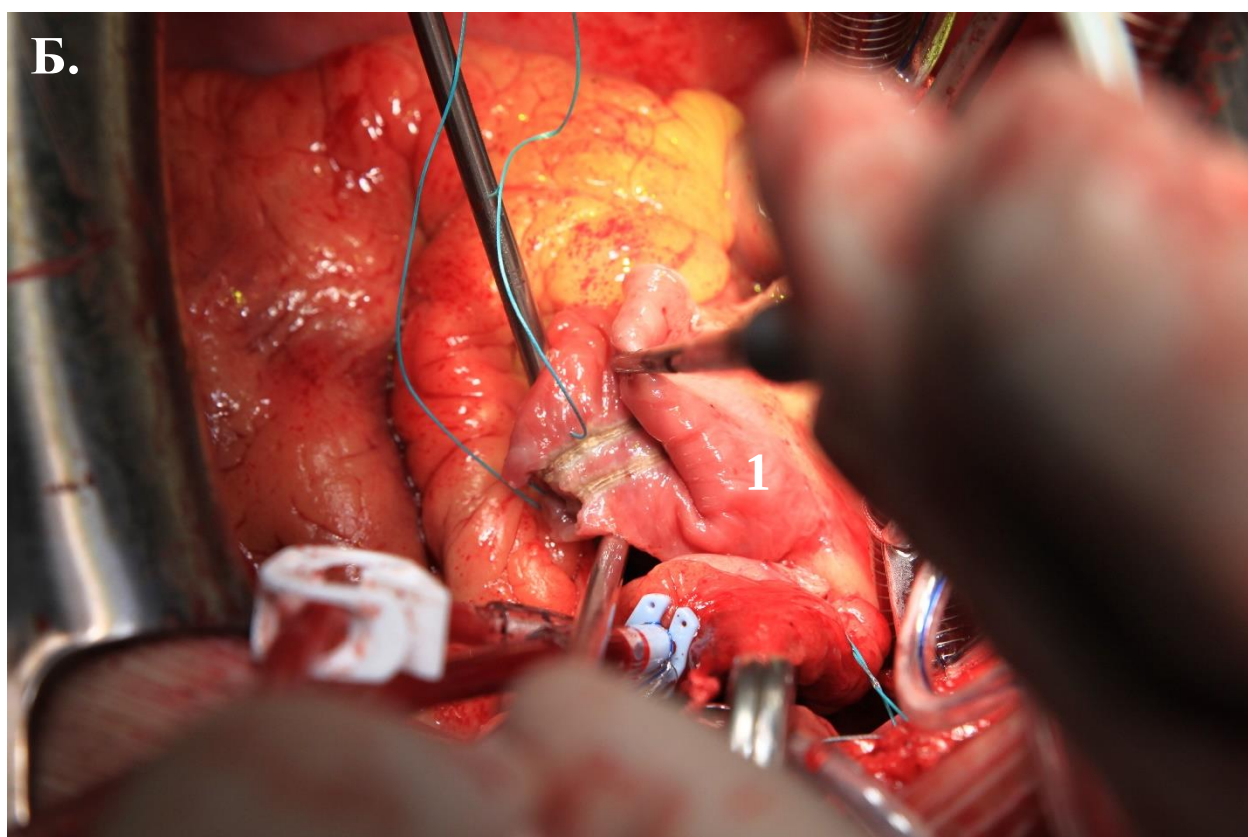
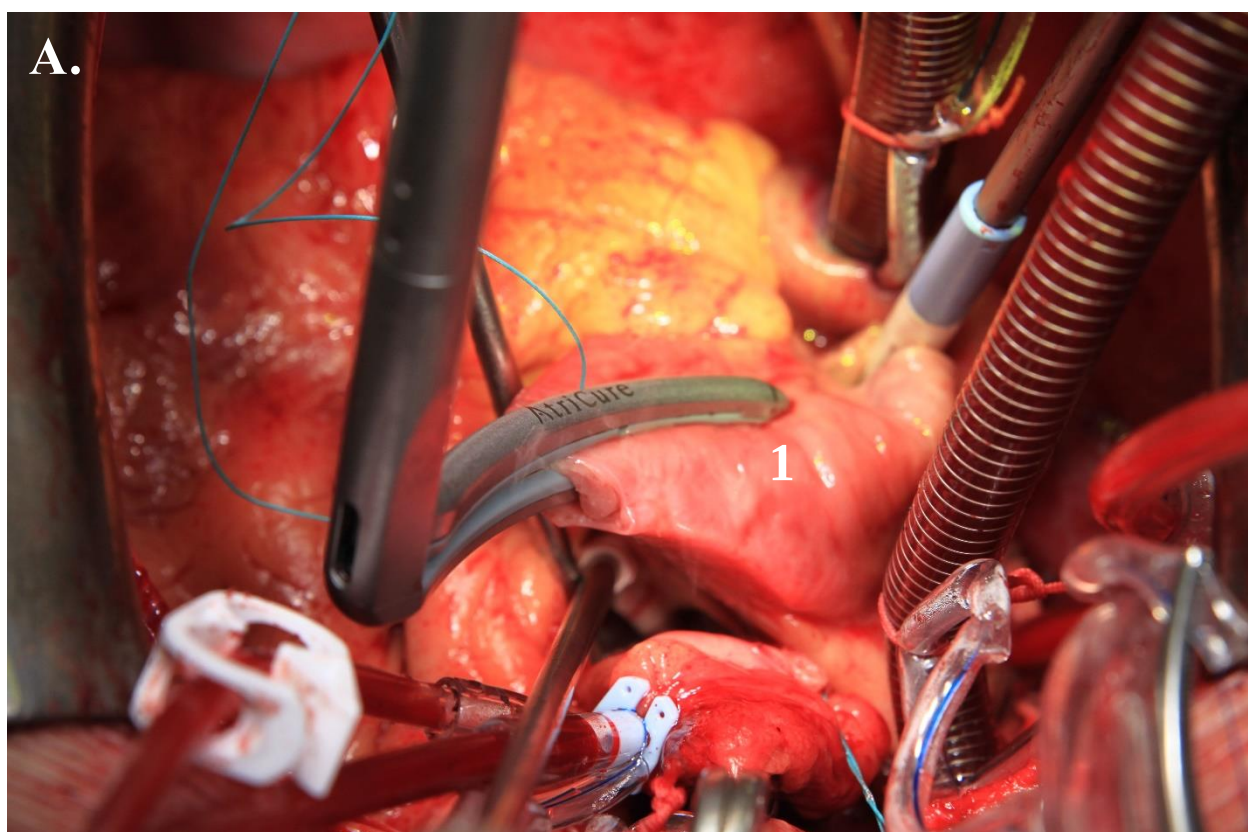


Рисунок 3.5 – Вид ушка правого предсердия после резекции участка для абляции. 1- правое предсердие



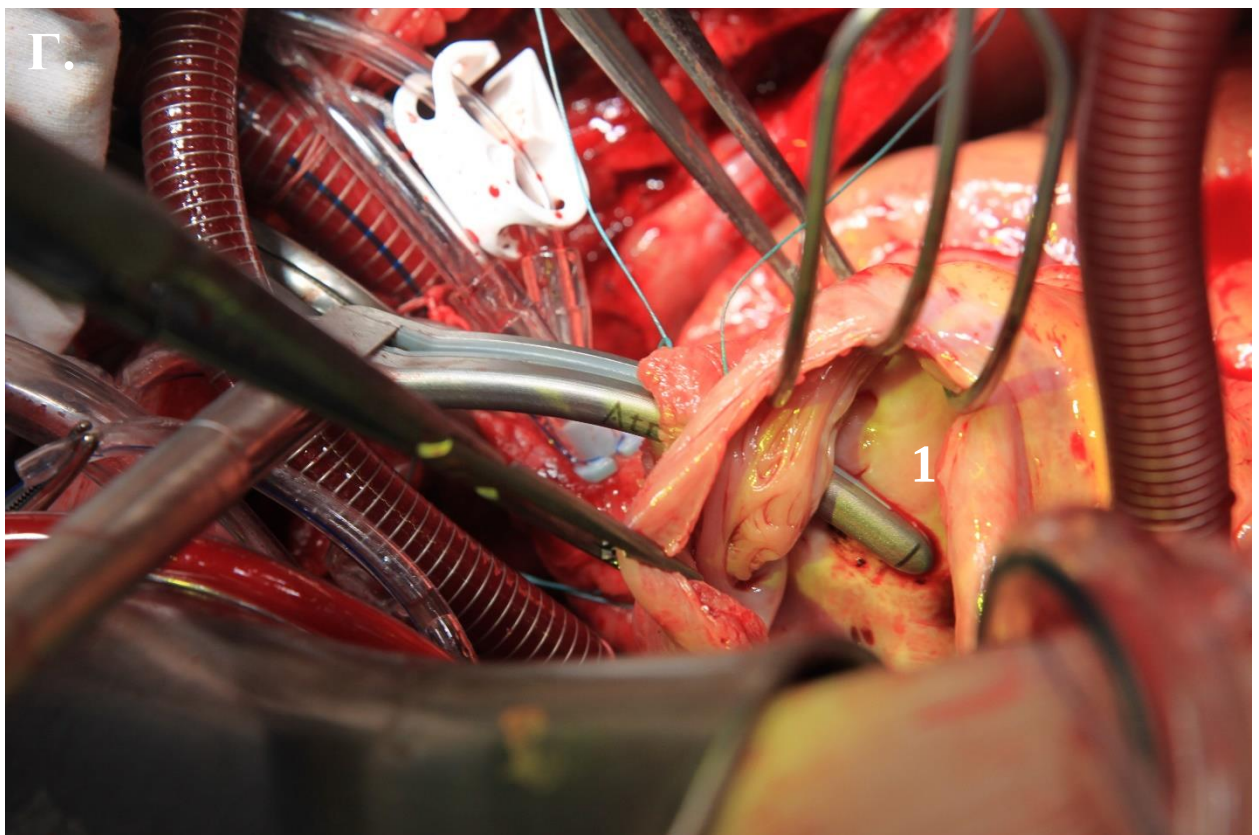
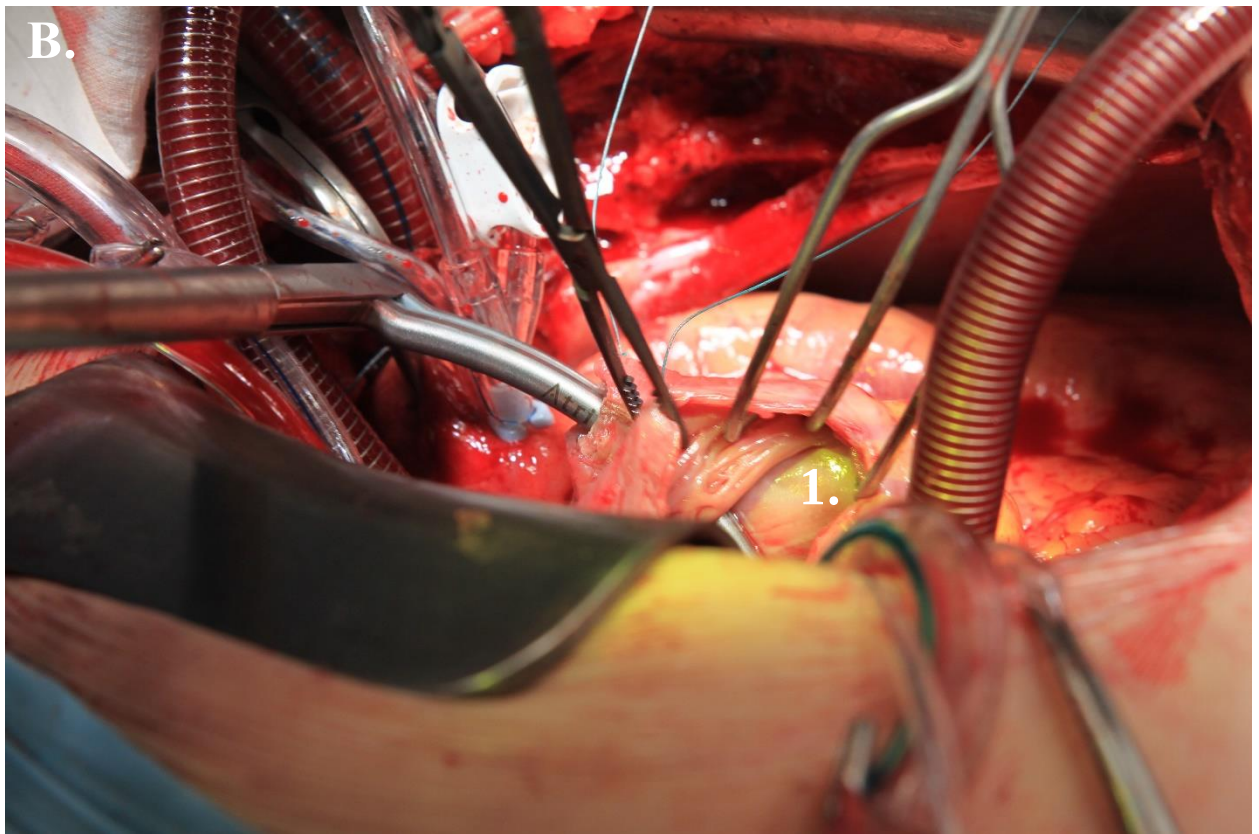


Рисунок 3.6 – Техника абляции правого предсердия (А, Б – передней поверхности ПП; В, Г – задней поверхности ПП). 1 – правое предсердие

Биполярный зажим накладывается на стенку ПП через нижний край атриотомного доступа по направлению к НПВ (Рисунок 3.7).

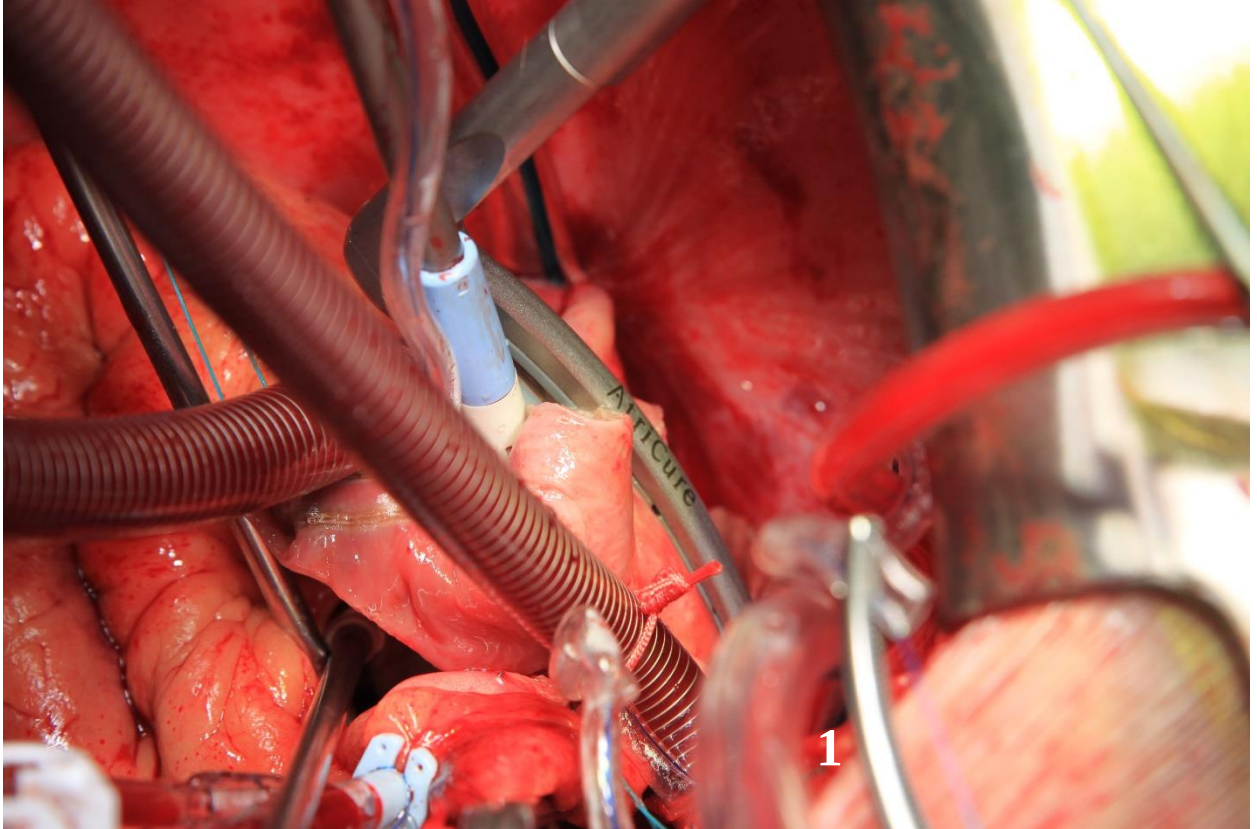


Рисунок 3.7 – Абляция правого предсердия по направлению к нижней полую вене. 1-нижняя полая вена

Биполярный зажим ротируется по направлению к ВПВ, не доходя до турникета (Рисунок 3.8).

Сердце выворачивается ассистентом или с помощью системы «Медтроник», выполняется резекция ушка ЛП ножницами, края ушка обрабатываются коагулятором с целью уплотнения краев, что благоприятствует формированию герметичного шва (Рисунок 3.9).

Бранша зажима заводится в ушко ЛП по направлению к верхней левой легочной вене (Рисунок 3.10), а затем по направлению к правым легочным венам (Рисунок 3.11).

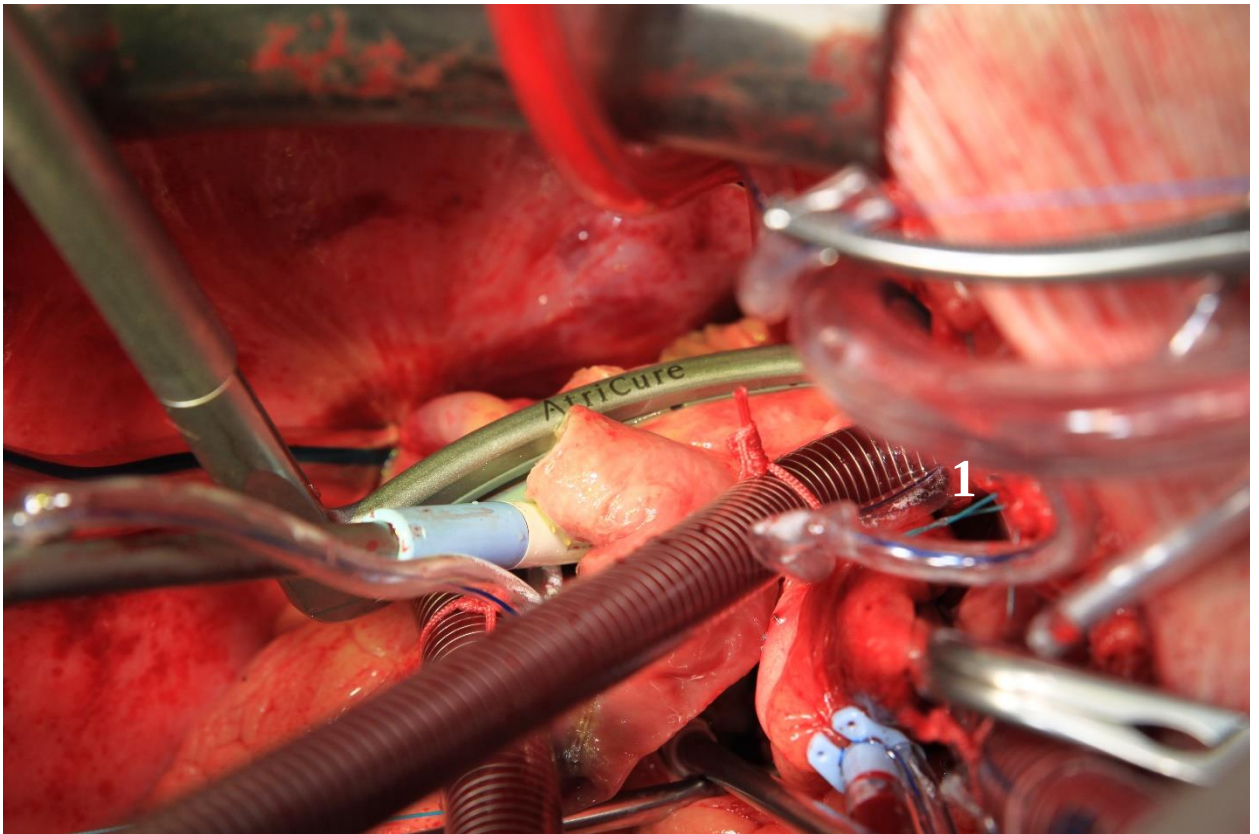


Рисунок 3.8 – Абляция по направлению к верхней полой вене. 1 – верхняя полая вена



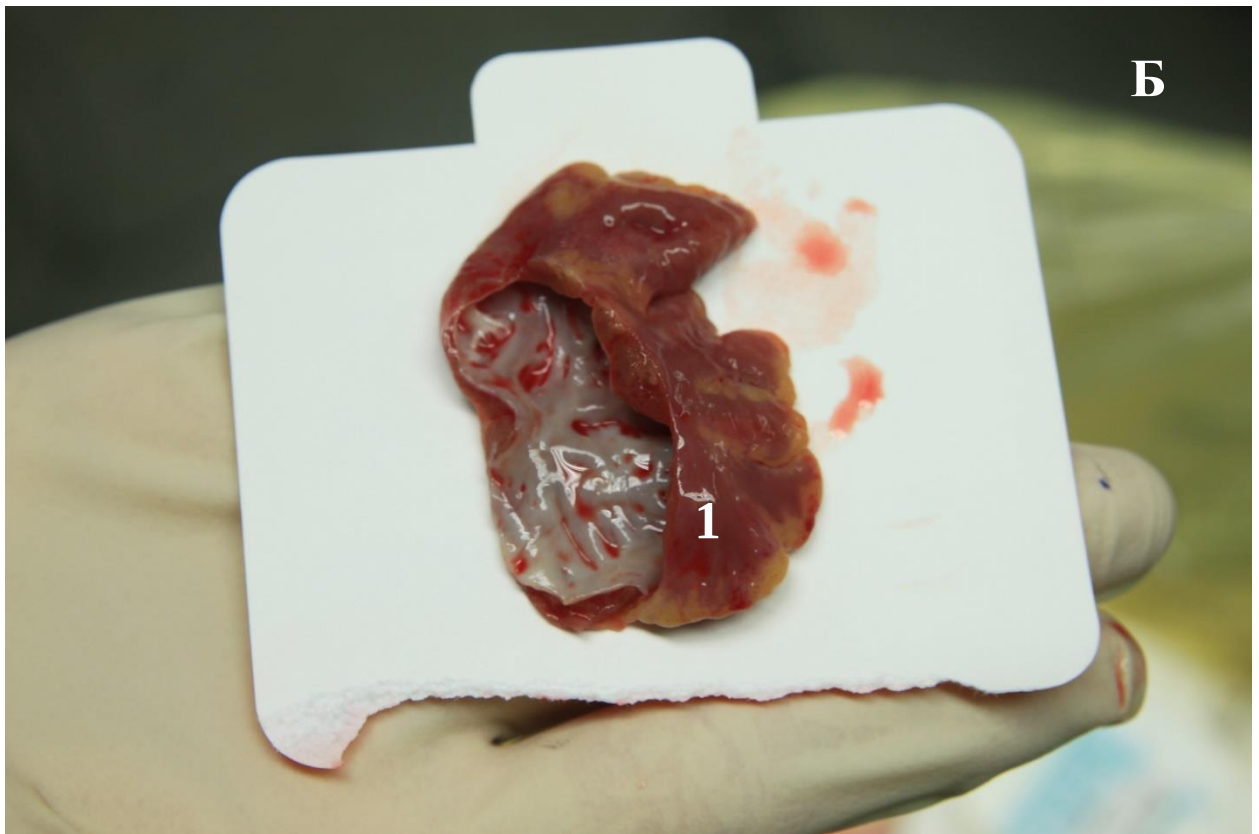


Рисунок 3.9 – А. Обработка коагулятором краев ушка левого предсердия. Б. Резецированное ушко левого предсердия. 1 – ушко ЛП

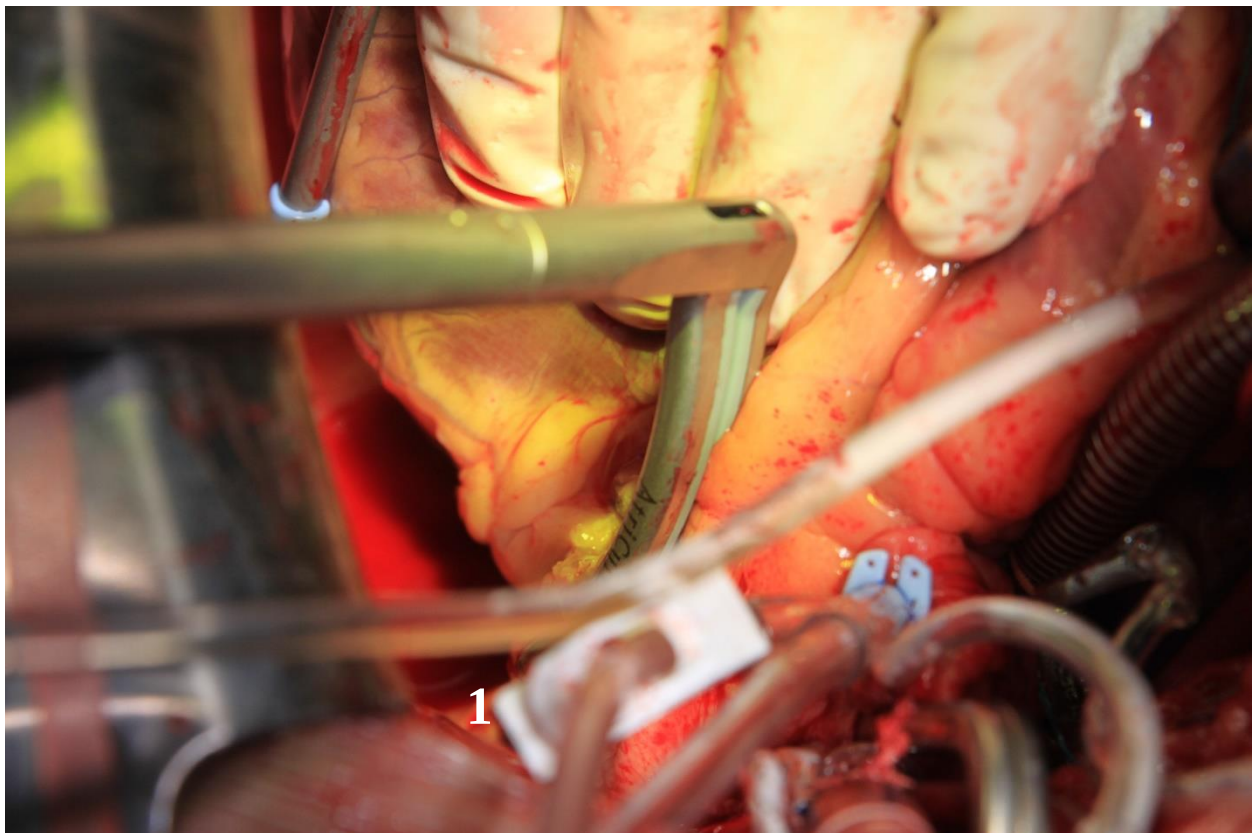


Рисунок 3.10 – РЧ абляция по направлению к левой верхней легочной вене. 1 – левая верхняя легочная вена

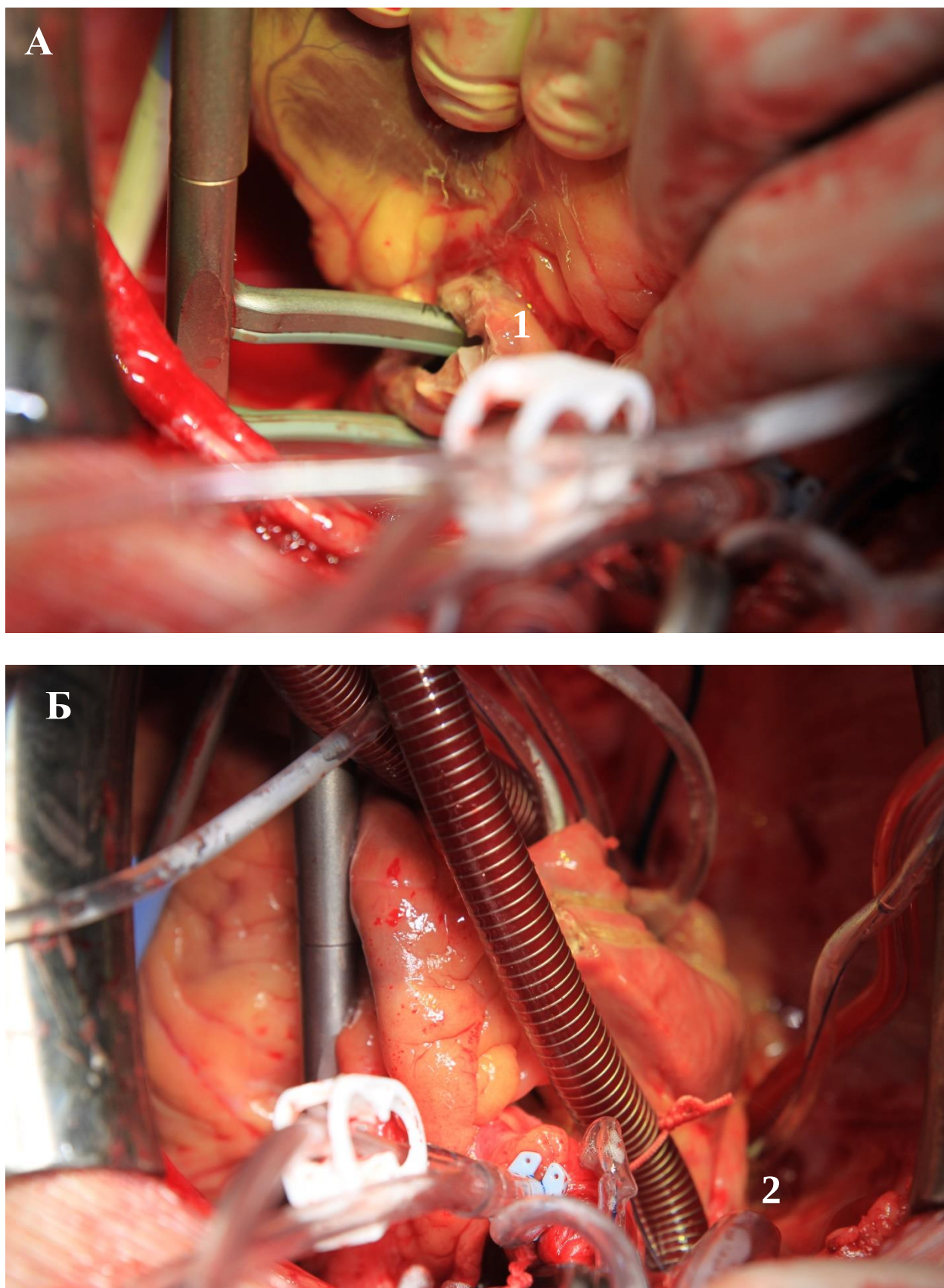


Рисунок 3.11 – РЧ абляция через ушко левого предсердия по направлению к верхней правой легочной вене (А – вход в ушко левого предсердия, Б – абляция ушка).
1-ушко левого предсердия, 2-правые легочные вены

Затем ушко ЛП ушивается двурядным швом (Рисунок 3.12).

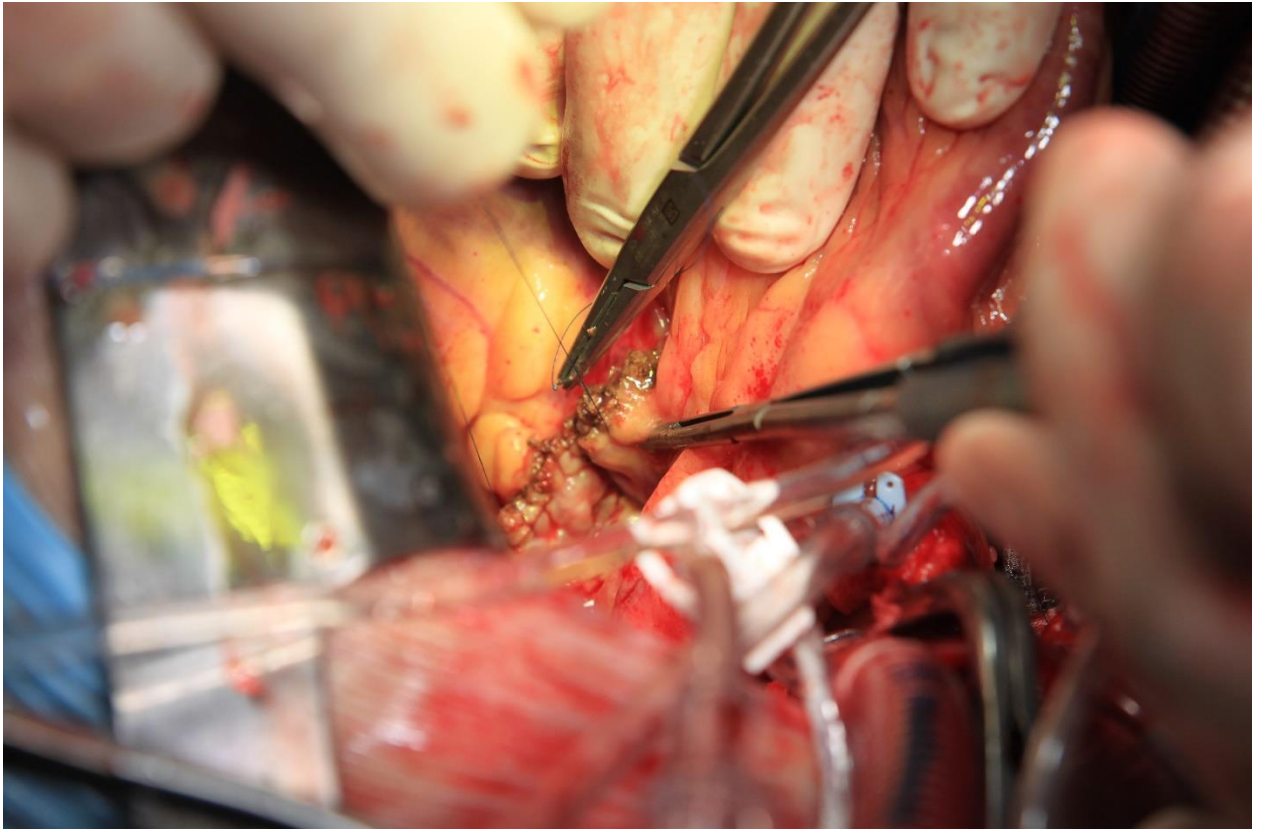


Рисунок 3.12 – Ушивание ушка левого предсердия

Следующим этапом выполняется «box lesion set». Выполняется доступ по борозде Ватерстоуна и с помощью биполярного зажима наносятся соединительные аблационные повреждения между устьями легочных вен (Рисунок 3.13).

Выполняется абляция от атриотомного доступа ЛП к фиброзному кольцу МК. Затем биполярный зажим заводится в коронарный синус по направлению к нижней полой вене (Рисунок 3.14)

Дополнительно с помощью монополярной абляции выполняется абляция перешейка левого предсердия, каватрикуспидального перешейка, коронарного синуса (Рисунок 3.15).

Абляция выполнялась с помощью системы AtriCure, AtriCure Inc., USA.

Операция заканчивается подшиванием двух пар электродов к базальным отделам правого желудочка и к правому предсердию в области коронарного синуса. По возможности, как можно раньше навязывается стимуляция в режиме DDD. Время выполнения процедуры абляции составило 36 ± 8 минут.

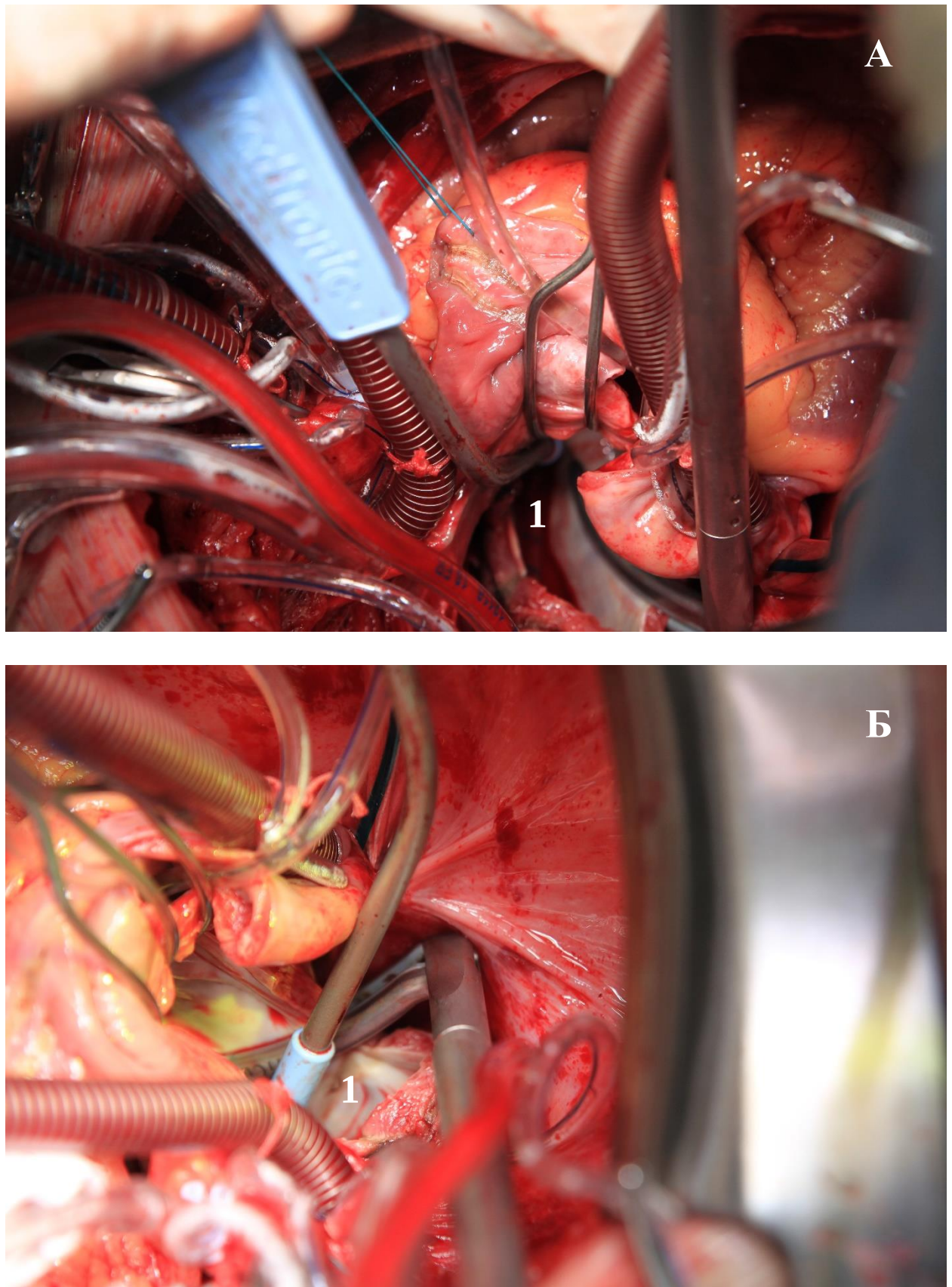


Рисунок 3.13 – Формирование «box lesion» с помощью радиочастотной абляции (А – абляция между нижними легочными венами, Б-абляция между верхними легочными венами). 1- левое предсердие

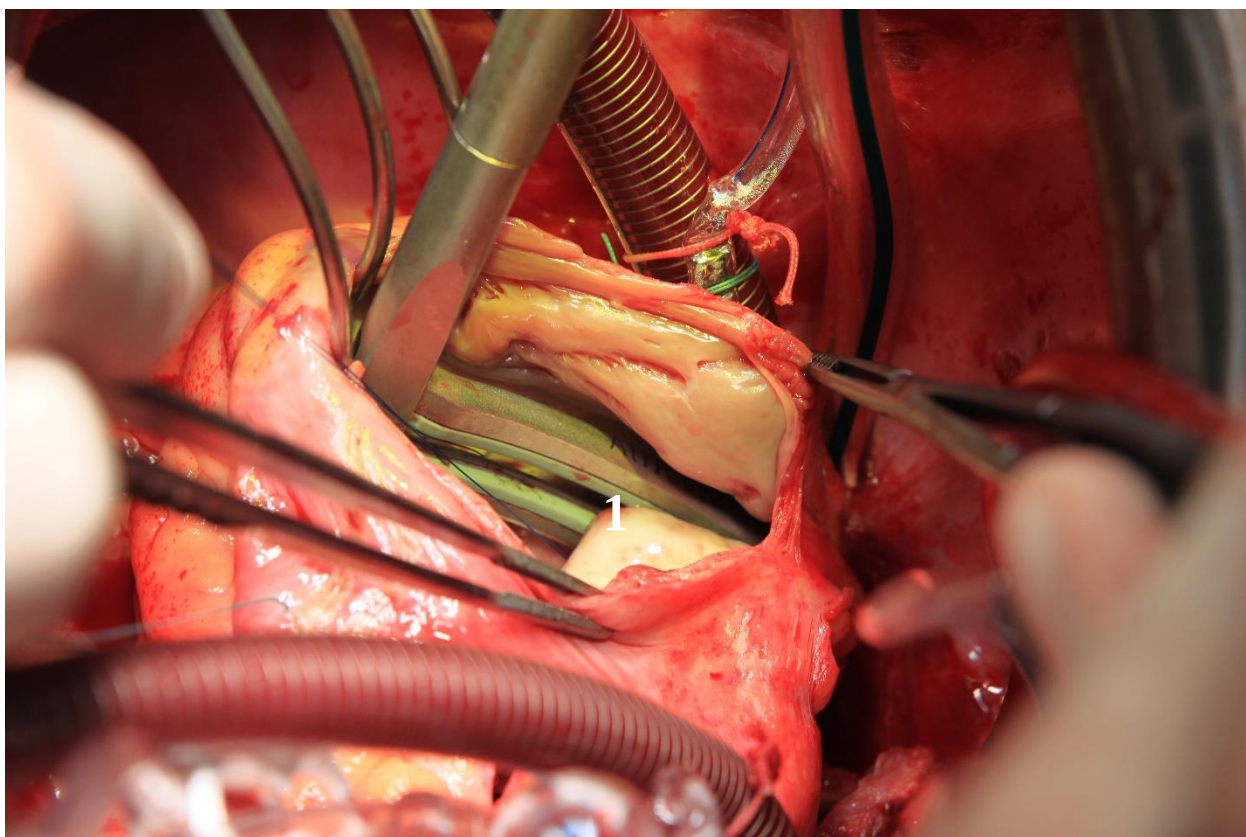
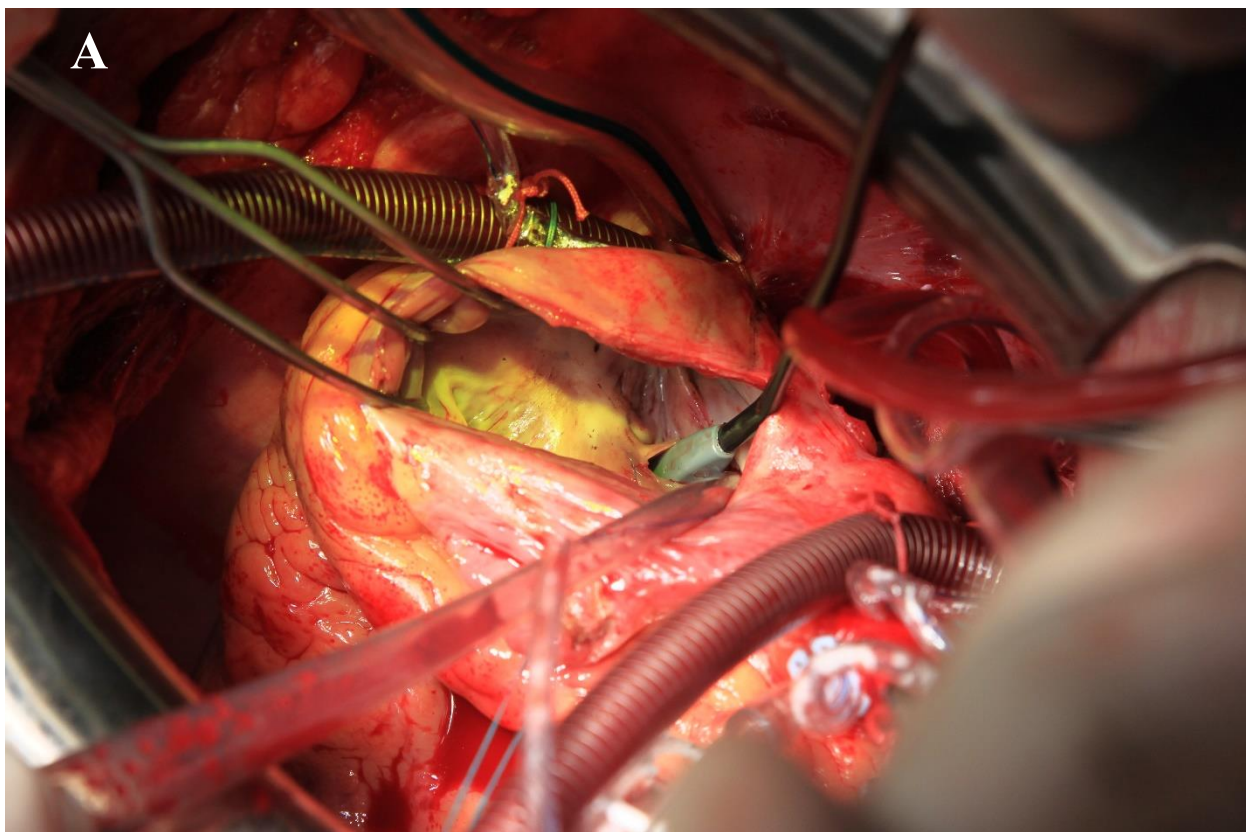


Рисунок 3.14 – РЧ-абляция каватрикуспидального перешейка. 1- коронарный синус



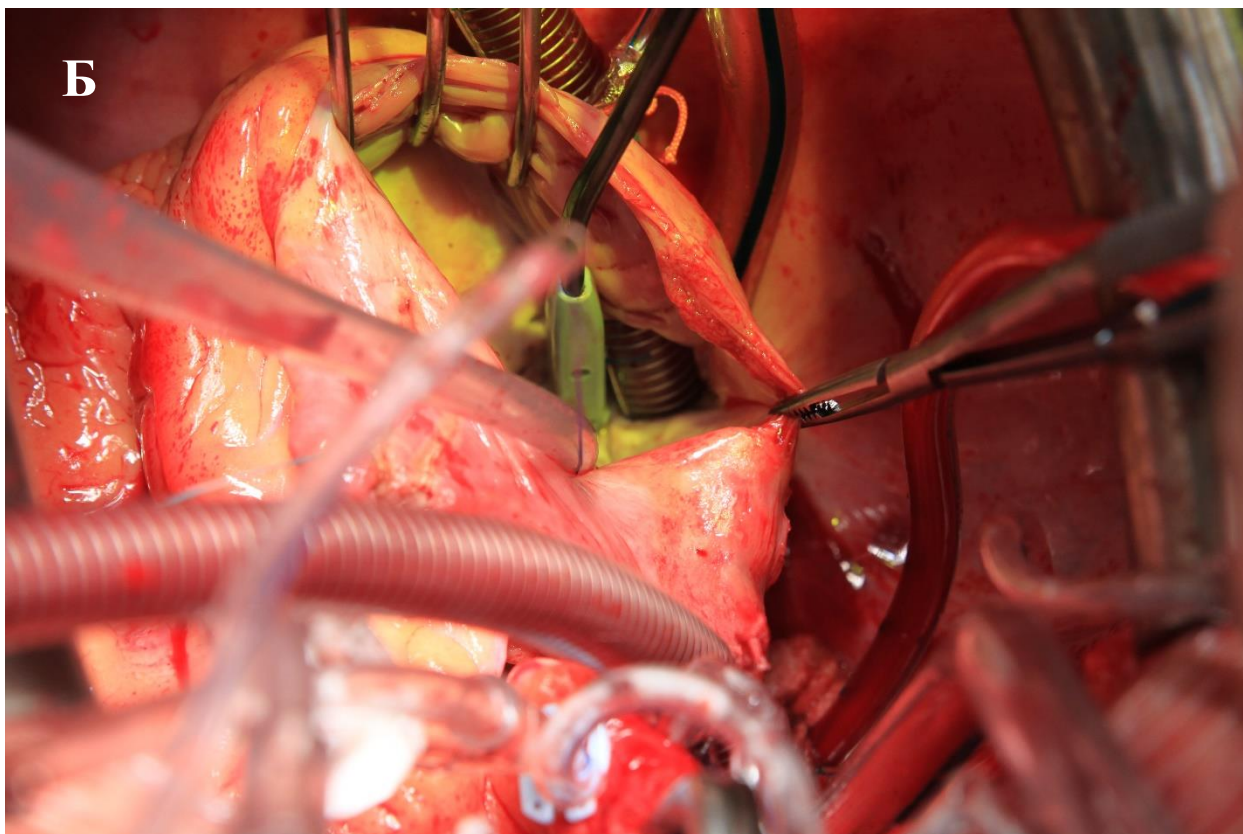


Рисунок 3.15 – Моно полярная абляция в правом предсердии (А – абляция области коронарного синуса, Б – абляция в области нижней полой вены)

Резюме

Всем пациентам выполнялся полный набор абляционных повреждения процедуры Cox Maze IV.

Глава 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Среднее время ИК составило $156,2 \pm 20,6$; среднее время ИМ – $103,9 \pm 18,7$. Дефибрилляция с целью восстановления ритма после снятия зажима с аорты выполнялась в 35% случаев. После введения кровяной кардиopleгии в большинстве случаев сердечный ритм восстанавливался самостоятельно. Необходимость во временной кардиостимуляции на операционном столе возникла у 800 больных (94%). Инотропная поддержка проводилась 281 (33%) пациентам. Летальность после операций составила 1,7%. Средний койко-день в отделении реанимации и интенсивной терапии $3,3 \pm 2,8$.

4.1. Анализ ритма в ближайшем послеоперационном периоде

Восстановление СР после хирургического лечения ФП происходит последовательно. Наиболее высокая скорость восстановления СР сразу после операции, в раннем послеоперационном периоде происходит ее снижение, а в позднем послеоперационном периоде вектор скорости меняется в обратную сторону, так как возникают рецидивы ФП [Chang-Seok J. et al., 2005]. Такие закономерности изменения ритма подтверждаются данными различных авторов, уменьшение количества больных с СР происходит в последние дни госпитализации перед выпиской пациента [Masaki N. et al., 2017].

В данном исследовании интраоперационно ФП после проведения аблации не рецидивировала. СР восстановился у 323 (38%) больных. Характер сердечного ритма к концу операции представлен в Таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Анализ сердечного ритма интраоперационно после снятия аортального зажима после операции Cox-Maze IV

<i>Ритм</i>	<i>n, % (N=852)</i>
Синусовый	323 (38%)
Узловой	495 (58%)
Асистолия	34 (4%)

У большинства пациентов после проведения процедуры «Maze» установился узловой ритм, что требовало временной кардиостимуляции.

В отделении реанимации большинство больных с асистолией и узловым ритмом восстанавливают СР, а у 3% пациентов возникает рецидив ФП. Больные переводятся из отделения реанимации в среднем через $2,5 \pm 1,3$ суток.

В кардиохирургическом отделении после перевода из отделения реанимации еще у 7% больных возникает рецидив ФП, 3% пациентов имплантируется ЭКС. Средний койко-день составил $13,5 \pm 4,3$.

На момент выписки 82% больных сохраняют СР, 4% пациентов имплантируется ЭКС.

Таблица 4.2 – Анализ сердечного ритма в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции Cox-Maze IV

<i>Ритм</i>	<i>n, % (N=852)</i>
Синусовый	806 (95%)
Узловой	18 (2%)
Асистолия	3 (0,3%)
ФП	25 (3%)

Таблица 4.3 – Анализ сердечного ритма в кардиохирургическом отделении в постоперационном периоде после операции Cox-Maze IV

<i>Ритм</i>	<i>n, % (N=852)</i>
Синусовый	730 (86%)
Узловой	14 (2%)
Асистолия	0
ФП	86 (10%)
ЭКС	22 (3%)

Таблица 4.4 – Анализ сердечного ритма перед выпиской из стационара после операции Cox-Maze IV

<i>Ритм</i>	<i>n, % (N=852)</i>
Синусовый	698 (82%)
Узловой	12 (1%)

ФП	110 (13%)
ЭКС	32 (4%)

Обсуждение.

Выполнен анализ скорости восстановления синусового ритма после операции (Рисунок 4.1).

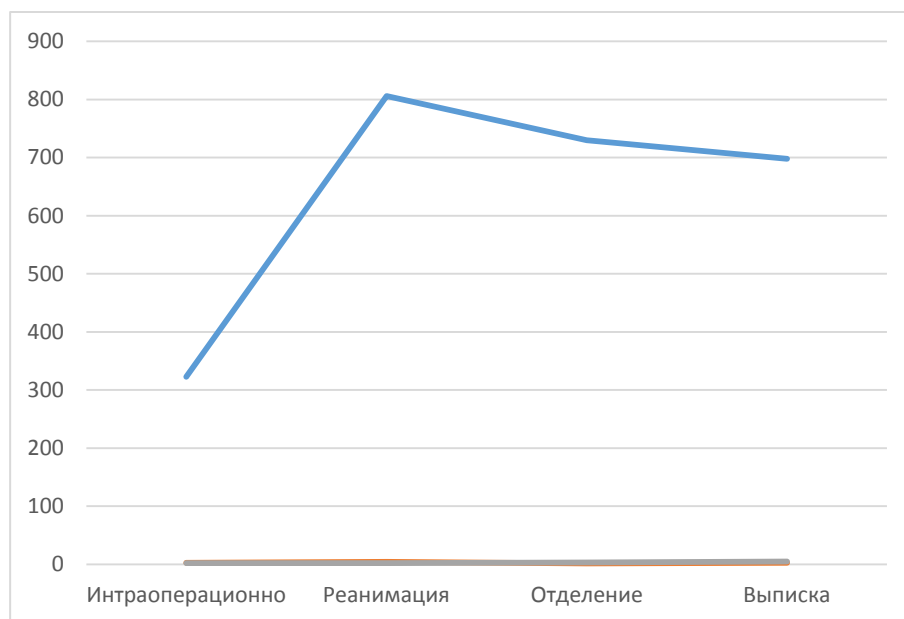


Рисунок 4.1 – Анализ скорости восстановления синусового ритма после операции Cox-Maze IV

Полученные данные соответствуют типичному течению послеоперационного периода после хирургического лечения аритмии по данным доступной литературы (Рисунок 4.2). Высокая скорость восстановления СР снижается через несколько дней после операции, а перед выпиской возникают случаи рецидива ФП.

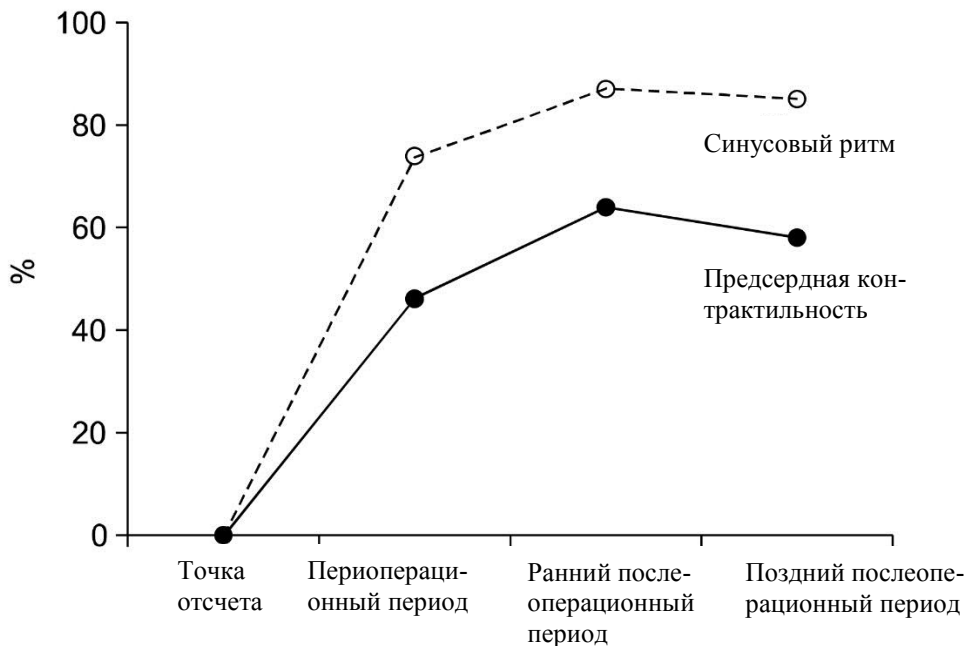


Рисунок 4.2 – Анализ скорости восстановления синусового ритма после операции Cox-Maze IV по данным Chang-Seok J. [Chang-Seok J. et al., 2005]

4.2. Особенности течения периоперационного периода у больных с имплантированными электрокардиостимуляторами

Необходимость в имплантации ЭКС возникает в раннем послеоперационном периоде во время первичного пребывания больного в стационаре, и как правило, крайне редко в позднем послеоперационном периоде [Masaki N. et al., 2017]. В большинстве работ, посвященных имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП, не выполнялся анализ динамики развития нарушений проводимости.

Имплантация пейсмейкеров выполнена 32 (3,8%) больным. Клинико-демографические характеристики представлены в Таблице 4.5. Пациенты разделены на 2 группы: 852 больных, которым не выполнялась имплантация ЭКС после операции Cox –Maze IV (группа - без ЭКС); и 32 больных, которым выполнена имплантация ЭКС (группа – с ЭКС).

Таблица 4.5 – Клинико-демографические характеристики больных, которым выполнялась операция Cox-Maze IV.

<i>Характеристика</i>	<i>Без ЭКС; $m \pm SD$, n, % (N = 820)</i>	<i>С ЭКС; $m \pm SD$, n, % (N = 32)</i>	<i>p</i>
Возраст (лет, $m \pm SD$)	58,0 $\pm$ 6,2	62,5 $\pm$ 5,7	0,1
Длительность ФП (месяцы, $m \pm SD$)	43,5 $\pm$ 6,1	51,3 $\pm$ 9,2	0,001
ФВс (% $m \pm SD$)	55,6 $\pm$ 10,7	55,0 $\pm$ 9,8	0,7
Размер ЛП (см, $m \pm SD$)	69,3 $\pm$ 8,3	70,4 $\pm$ 4,2	0,12
Длительно персистирующая ФП (n,%)	746 (91%)	32 (100%)	0,001
EuroScore, (баллы, $m \pm SD$)	8,7 $\pm$ 3,4	12,2 $\pm$ 3,6	0,3
Функциональный класс (n, %)			
II	116 (21%)	2 (6%)	0,02
III	430 (78%)	30(93%)	0,001
IV	6 (1%)	0	0,6
1 клапан (n,%)	131 (16%)	6 (18%)	0,6
2 клапана (n,%)	459 (56%)	18 (56%)	0,9
3 клапана (n,%)	180 (22%)	6 (18%)	0,6
АКШ (n,%)	50 (6%)	2(6%)	0,5
ИК (мин, $m \pm SD$)	151,4 $\pm$ 42,4	162,4 $\pm$ 43,7	0,18
ИМ (мин, $m \pm SD$)	102 $\pm$ 21,5	117,1 $\pm$ 22,1	0,49

Все больные с имплантированными ЭКС страдали длительно персистирующей ФП и находились в 3-м функциональном классе NYHA ($p=0,001$). Выявлены статистически значимые различия по длительности ФП ($p = 0,001$), у больных с пейсмейкерами более длительный анамнез аритмии. В обеих группах больные высокого риска оперативного вмешательства, EuroScore выше 6 ($p=0,3$). Больным выполнялся широкий спектр операций на сердце: аортокоронарное шунтирование и коррекция пороков сердца. Статистически значимые отличия по группам по видам вмешательств, ФВ, времени ИК и ИМ отсутствуют.

Таблица 4.6 – Анализ сердечного ритма интраоперационно после снятия аортального зажима после операции Cox-Maze IV в группе с ЭКС.

<i>Ритм</i>	<i>n, % (N=32)</i>
Синусовый	17 (53%)

Узловой	15 (47%)
---------	----------

В операционной синусовый ритм восстановился у 53% больных, у второй половины установился узловой ритм. На данном этапе 30 пациентам потребовалась временная ЭКС.

Таблица 4.7 – Анализ сердечного ритма в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции Cox-Maze IV в группе с ЭКС

<i>Ритм</i>	<i>n, % (N=32)</i>
СССУ	29 (90%)
Синдром Фредерика	1 (3%)
ФП бради-форма	2(6%)

В отделении реанимации у двоих пациентов произошел рецидив ФП в бради-форме, у одного больного возник синдром Фредерика, у подавляющего большинства больных проявились признаки СССУ. На 5-6-е сутки 22 (69%) больным выполнена имплантация ЭКС.

Таблица 4.8 – Анализ сердечного ритма в кардиохирургическом отделении в постоперационном периоде после операции Cox-Maze IV в группе с ЭКС

<i>Ритм</i>	<i>n, % (N=32)</i>
СССУ	10 (31%)
ЭКС	22 (69%)

В кардиохирургическом отделении к моменту выписки всем пациентам с СССУ установлены пейсмейкеры.

Обсуждение.

Больные с имплантированными ЭКС более длительный период времени страдали ФП по сравнению с больными, которым не понадобилась имплантация кардиостимулятора. Основная причина имплантации ЭКС – это СССУ (90%).

Глава 5. АНАЛИЗ ПРИЧИН НАРУШЕНИЙ РИТМА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ COX – MAZE IV

5.1. Синдром слабости синусового узла после операции Cox-Maze IV и частота имплантации кардиостимулятора

Частота имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП составила 3,7%. По данным контролируемого, проспективного, многоцентрового, рандомизированного клинического исследования CTSN 67389 пациентов частота имплантации ЭКС после кардиохирургических вмешательств без лечения ФП находится на уровне 6,3% [Gammie J. S. et al., 2008]. При этом необходимость в имплантации кардиостимулятора после открытых операций на сердце симультантно с хирургическим лечением ФП возникла у 6,8% больных. Стоит отметить, что при анализе исследования обращает на себя внимание значительный разброс видов поражения и источников энергии при аблации сердечных структур. Кроме того, не выполнен анализ основных причин имплантации ЭКС, был ли это преимущественно СССУ или АВ-блокада, авторы не указывают. Время ожидания восстановления ритма перед принятием решения об имплантации пейсмейкера составило 13 дней в основной группе и 12 дней в контрольной. В настоящем исследовании время ожидания имплантации пейсмейкера не превышало 8 дней. Сводные результаты операции Cox – Maze IV по данным различных авторов представлены на Рисунке 5.1.

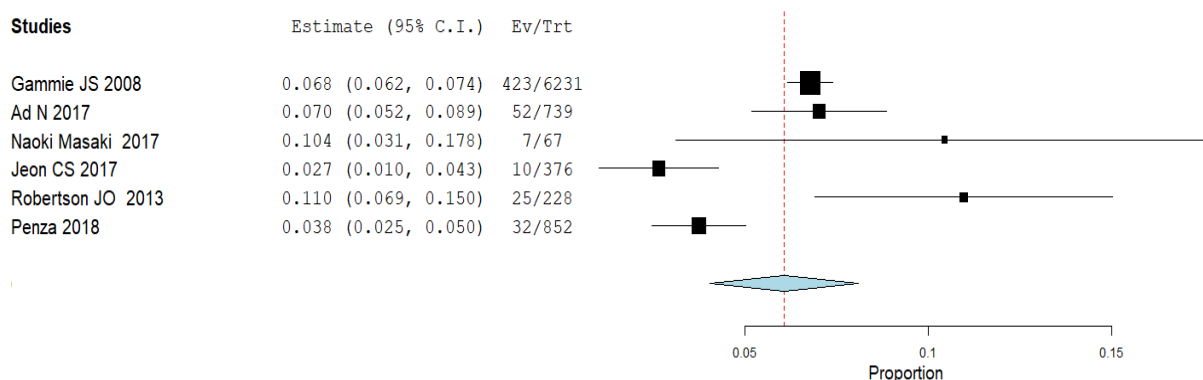


Рисунок 5.1 – Частота имплантации ЭКС после операции Cox – Maze IV на открытом сердце по данным различных авторов («forest plot»)

Таким образом, полученная частота имплантаций ЭКС после операции Cox – Maze IV в настоящем исследовании по данным доступной литературы является одной из самых низких при полном соблюдении классической схемы «Maze» и при использовании только одного источника энергии.

В настоящем исследовании СССУ как причина имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП проявился у 90% больных. В большинстве работ, посвященных результатам операции «Maze», не проводится анализ причин, которые привели к имплантации кардиостимулятора. Исследователей прежде всего интересует эффективность процедуры, а не безопасность. В тех работах, где приводится доля имплантированных пейсмейкеров, иногда анализируются случаи АВ-блокады как хирургического осложнения. Тем не менее при литературном обзоре научных работ очевидно, что в большинстве случаев основной причиной имплантации ЭКС является СССУ. Сводные данные о доле СССУ в причинах имплантации кардиостимулятора после операции Cox – Maze IV приведены на Рисунке 5.2.

По сводным данным различных авторов обращает на себя внимание превалирование СССУ в структуре этиологии имплантации пейсмейкера. Только в одном исследовании из 7 больных с пейсмейкерами всего лишь у одного пациента диагностирован СССУ, тем не менее стоит отметить, что у остальных больных рецидивировала ФП в бради-форме, что можно расценить как не совсем корректно выполненную процедуру «Maze».

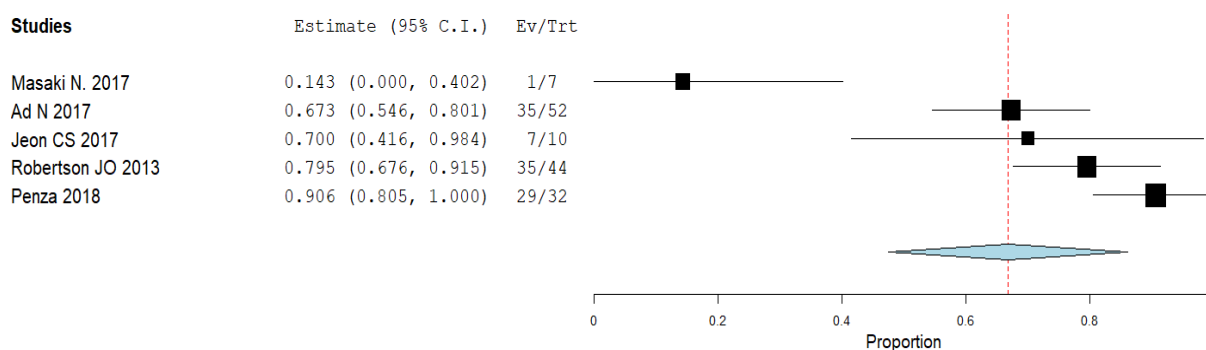


Рисунок 5.2 – Частота CCCY в структуре причин имплантации ЭКС после операции Cox – Maze IV на открытом сердце по данным различных авторов (Masaki N. 2017, Ad N. 2017, Jeon CS. 2017, Robertson J.O. 2013, ФГБУ ФЦССХ г.Пенза 2018)

Обсуждение.

По данным литературы дисфункция синусового узла после процедуры «Maze» варьирует с частотой от 2 до 21% [Gillinov A. M. et al., 2015]. Этиология предоперационной дисфункции СУ у больных с хронической ФП и пороком сердца носит многофакторный характер. Расширение предсердий приводит к появлению и распространению очагов фиброза, которые разрушают СУ [Hudson R. E. B. et al., 1960]. Происходит структурное и электрическое ремоделирование миокарда [Sparks P. B. et al., 2000]. Структурное ремоделирование ЛП включает в себя повышенное отложение коллагена, потерю миоцитов и фиброз ткани предсердия. Выраженный фиброз может привести к потере функции водителя ритма СУ, что приведет к смещению центра кардиостимуляции на периферию [Benditt D. G. et al., 1995]. У ряда пациентов к моменту операции имеется поражение коронарных артерий, что может привести к нарушению кровоснабжения СУ и вызвать его временную или постоянную дисфункцию [Kannel W. B. et al., 1982].

Аутоимунные процессы, связанные с образованием антител к клеткам СУ еще недостаточно изучены, но существуют данные о широком распространении патологий с формированием антител к СУ [Maisch B. et al., 1986]. Вегетативная нервная система также оказывает влияние на функционирование СУ. Вегетативные

нервные волокна влияют на хронотропизм сердца, дромотропизм и инотропизм через их эфферентные проекции на СУ, АВ-узел и мускулатуру предсердий. Таким образом, блокирование или стимуляция симпатических или парасимпатических систем может вызвать дисфункцию СУ. Активация парасимпатических путей увеличивает трансмембранный потенциал, приводит к снижению частоты сердечных сокращений, увеличивает время рефрактерности клеток СУ, оказывает отрицательный хронотропный, дромотропный и инотропный эффект. На электрокардиограмме это проявляется в виде выраженной синусовой брадикардии, узлового ритма или CCCУ [Benditt D. G. et al., 1995]. Повышенный симпатический тонус, пониженный парасимпатический или комбинация обоих факторов, могут привести к резкому увеличению частоты сердечных сокращений. При одновременной стимуляции симпатической и парасимпатической систем замедление СР преобладает над ускоряющими эффектами симпатической стимуляции со смещением водителя ритма от верхней к нижней части СУ [MacKaay A. J. et al., 1980]. В течение жизни у лиц молодого возраста преобладает парасимпатическая система, а у лиц старшего возраста – симпатическая [Kuga K. et al., 1993]. Возраст, в котором преобладание парасимпатического влияния заменяется симпатическим, зависит от состояния СУ, и соответствует, примерно, 60 годам. Тип вегетативного нейронного влияния, которое будет доминировать после операции «Maze», индивидуален. Возникновение ФП в раннем послеоперационном периоде ночью, во время отдыха и предшествующая ей брадикардия, указывает на вагальную форму ФП. У других больных ФП появляется исключительно в дневное время, зачастую ей предшествует физическая нагрузка или эмоциональный стресс с повышением ЧСС выше 90, что указывает на адренергический тип ФП [Coumel P., 1989]. Весьма вероятно, что во время операции на сердце происходит частичная парасимпатическая денервация (из-за децентрализации и прямой хирургической травмы ганглиев) и частичная симпатическая денервация одновременно. Частичная денервация сердца может быть одной из причин временной дисфункции СУ в раннем послеоперационном периоде. Парасимпатическая иннервация человеческого сердца состоит из преганглионарных нейро-

нов, расположенные в стволе мозга, которые передают импульсы через блуждающий нерв к постганглионарным нейронам сердца. Постганглионарные нейроны передают импульсы в синоатриальный и АВ узлы, а также предсердной и желудочковой мускулатуре. Самые крупные скопления ганглиев сердца сосредоточены латеральнее правых легочных вен и позади верхней полой вены, рядом с синусовым и атриовентрикулярным узлом, а также в межпредсердной и предсердно-желудочковой борозде [Singh S. et al., 1996]. Разрезы в правом предсердии между верхней и нижней полой венами, а также левопредсердный доступ к митральному клапану, проходят через скопления ганглиев, изменяя парасимпатическую иннервацию синусового узла и правой стенки предсердия, тем самым приводя к частичной или полной парасимпатической денервации синусового узла [Page P. L. et al., 1995]. Восстановление сердечной вегетативной активности происходит до 12 месяцев после операции.

СССУ и ФП тесно взаимосвязаны через не совсем выясненную цепь патологических механизмов [Amasyali B. et al., 2014]. СССУ и ФП закладывают основу для развития и поддержания друг друга. Основой патофизиологии является электрическое ремоделирование клеточных мембран, что вызывает нарушение в работе ионных каналов, белков внеклеточного матрикса, изменение в микро-РНК и факторов транскрипции. Еще одной причиной формирования СССУ являются возрастные изменения, Процесс старения является основным фактором риска дисфункции СУ через механизм дегенерации и фиброза проводящей системы [Kaplan B. M. et al., 1973]. СССУ относительно часто встречается у пожилых людей, поражая 1 из 600 пациентов старше 65 лет, со средним возрастом возникновения патологии от 73 до 76 лет [Dobrzynski H. et al., 2007; Lamas G. A. et al., 2002; Connolly S. J. et al., 2000; Andersen H. R. et al., 1994]. В большинстве случаев у больных отсутствует кардиологический анамнез или признаки сердечных заболеваний [de Marneffe M. et al., 1993]. СССУ не обладает различиями по гендерному признаку как по частоте возникновения, так и по дальнейшему течению [Adan V. et al., 2003]. По данным исследования Jensen и соавт., предикторами СССУ являются: высокий индекс

массы тела, рост, уровень натрийуретического пептида, цистатина С, длинный интервал QRS, низкая ЧСС, гипертензия, блокада правой ножки пучка Гиса и сердечно-сосудистые заболевания [Jensen P. N. et al., 2014]. CCCУ может быть семейным, хотя данный феномен довольно редок. Он связан с мутациями в одном из двух генов: быстрый натриевый канал – ген SCN5A и гены HCN, ответственные за формирование f-каналов [Benson D. W. et al., 2003]. CCCУ все чаще признается не просто проявлением дисфункции, а в первую очередь старческим заболеванием СУ, предсердного миокарда и проводящей системы. Анатомически возрастные изменения миокарда предсердий наряду с фиброзными изменениями дают субстрат для развития ФП [Alings A. M., et al., 1995]. Сопутствующая брадикардия дополнительно облегчает развитие ФП, увеличивая вероятность предсердной эктопии и дисперсии рефрактерности миокарда. И сама по себе слабость СУ благоприятствует возникновению ФП, так как поддержание нормальной электрической взаимосвязи СУ, миокардом предсердий и легочными венами важно для предотвращения аритмогенеза [Chen Y. C. et al., 2014]. В эксперименте на животных выполнялась электрическая изоляция СУ и легочных вен, затем вводился токсин. У подопытных животных наблюдалось более частое возбуждение и ранняя постдеполяризация в легочных венах, что говорит о большей подверженности риску развития ФП. Длительно существующая ФП также вызывает структурное и электрическое ремоделирование СУ, приводящее к его дисфункции и последующим брадикардиям [Kose S. et al., 2009]. Hocini и соавт. обнаружили, что у пациентов с ФП и длительными синусовыми паузами (больше 3 сек) после абляции улучшилась функция СУ. Считается, что паузы связаны с длительным подавлением активности СУ [Hocini Méléze et al., 2003]. Turitto сообщил о результатах лечения серии пациентов, у которых после хирургического лечения ФП возник синоатриальный блок на 12 часов [Turitto Gioia et al., 2007]. Эти данные свидетельствуют о функциональной депрессии синоатриальной активности, у двух третей пациентов депрессия была постоянной и потребовала имплантации кардиостимулятора. Эффекты электрического ремоделирования и предсердной памяти доказаны на животных. В ис-

следовании, проведенном Morillo, устойчивая ФП у собак не могла быть индуцирована электростимуляцией в начале исследования [Morillo C. A. et al., 1995]. После быстрой стимуляции (400 ударов в минуту) в течение 6 недель ФП легко индуцировалась 1–3 экстрасистолами. Результаты работы указывают на то, что память предсердий и электрическое ремоделирование предсердий предрасполагают к ФП. Гистологически анатомическое ремоделирование области СУ проявляется необычайно большим количеством интерстиция до 75–90% [Boyett M. R. et al., 2000]. Функция интерстиция в СУ до сих пор не ясна; он может служить механической опорой и придавать жесткость, которой не хватает СУ из-за плохого развития сократительного аппарата [Masson-Pévet M. A. et al., 1984]. Полный перечень причин возникновения СССУ приведен в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Причины формирования синдрома слабости синусового узла

<i>Категория</i>	<i>Пример</i>
Фиброз синусового узла	Возраст, ожирение
Инфильтрация	Амилоидоз, саркоидоз, склеродермия, злокачественные новообразования
Воспаление	Ревматизм, дифтерия, болезнь Лайма
Атеросклероз	Атеросклероз коронарных артерий
Ишемия	ИБС, инфаркт, эмболизм
Болезни перикарда и эпикарда	Перикардит
Лекарства	Парасимпатомиметики, симпатомиметики, антиаритмики, литий
Токсины	Андромедотоксин
Травма	Дорожно-транспортное происшествие
Эндокринные причины	Гипотиреоз
Терморегуляторные причины	Гипотермия
Метаболические	Гипоксия

5.2. Атриовентрикулярная блокада после операции Cox-Maze IV

В настоящем исследовании не было ни одного случая АВ-блокады из 852 пациентов. АВ-блокада возникает, как правило, при хирургической травме во время открытой операции на сердце, так как и АВ-узел, и проксимальная часть пучка Гиса

расположены внутри предсердной перегородки в треугольнике Коха. При выполнении классической схемы операции «Maze» анатомически невозможно травмировать АВ-узел и пучки Гиса без пересечения сухожилия Тодаро и входа в треугольник [Boineau J. P. et al., 1988, 1989]. И, если происходит травма АВ-узла при выполнении операции Cox – Maze, то это значит, что процедуры выполнялась неверно или наносились модифицированные аблационные повреждения.

Обсуждение.

Стоит подчеркнуть даже в исторических процедурах Maze-I, Maze-II и Maze-III область АВ-узла не повреждалась. Вызывают недоверие заключения ряда исследователей о влиянии биатриальных Maze процедур на повышение частоты имплантации ЭКС, так как при операции не происходит воздействия на треугольник Коха [Gammie J. S. et al., 2008]. Причем под правопредсердным «Maze» порой понимают аблацию кавтрикуспидального перешейка, которая используется для лечения трепетания предсердий во время катетерной абляции. Комбинация поражений левопредсердного «Maze» с аблацией каватрикуспидального перешейка является серьезной ошибкой, потому что она изолирует нижнюю треть или половину правого предсердия. После этой комбинации повреждений пациенты не могут генерировать медленный сердечный ритм, когда они спят или отдыхают, потому что область синусовой брадикардии в предсердии изолирована от остальной части сердца. При кардиохирургических операциях процедура Maze сочетается с коррекцией одного или нескольких клапанов, что создает риск травмы АВ-узла из-за наложения швов, тракций и других хирургических манипуляций, и многие пациенты имеют аномалии проводимости, которые могут предрасполагать к послеоперационному АВ-блоку.

5.3. Предикторы имплантации ЭКС после операции Cox–Maze IV

Если основной непосредственной причиной имплантации ЭКС служит СССУ, то косвенными предикторами ее развития по данным доступной литературы являются множество факторов. Так, в работе Darae Kim при сравнении групп с по-

слеоперационной дисфункцией СУ обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с дисфункцией значительно больше индекс массы ЛЖ, размер ЛП и выше степень легочной гипертензии [Kim D. et al., 2018]. При многомерном анализе установлено, что предоперационный индекс массы левого желудочка является независимым детерминантом дисфункции СУ (отношение шансов 1,126). Тем не менее авторы делают вывод о том, что причиной нарушений функции СУ явилась хирургическая абляция и коррекция порока МК, так как среди больных с имплантированными ЭКС не было лиц пожилого возраста, при этом ФП рецидивировала чаще в группе больных с дисфункцией СУ, что можно рассматривать как некорректное хирургическое лечение аритмии. В исследовании Jeon C. S. для оценки факторов риска, связанных с имплантацией ЭКС, были построены модели пропорциональных рисков Кокса [Jeon C. S. et al., 2017]. Предиктором оказался такой фактор, как отсутствие сократимости ЛП в раннем послеоперационном периоде (отношение рисков 6,02). Ad Niv и соавторы установили единственный значимый предиктор – множественная клапанная коррекция [Ad N. et al., 2017]. Больные с изолированными Maze процедурами имели на 80% меньше шансов на имплантацию ЭКС, чем пациенты со множественными клапанными коррекциями, больные с изолированными клапанами на 57% меньше, больные с АКШ на 89%, больные с АКШ и клапанной коррекцией сочетанно на 73%. Masaki N. с коллегами выявили два предиктора имплантации ЭКС – низкий вольтаж волны «f» на ЭКГ и уровень ангиотензин превращающего фермента [Masaki N. et al., 2017]. Значимость предикторов вызывает сомнения, так как основной причиной имплантации кардиостимулятора служила ФП брадиформа. В рандомизированном исследовании сообщества торакальных хирургов фактором риска оказались операции по хирургическому лечению ФП в сочетании с коррекцией порока митрального клапана [Gammie J. S. et al., 2008]. Авторы делают вывод о том, что хирургическое лечение ФП оказывает прямое влияние на частоту имплантации ЭКС, хотя и отмечают недостатки исследования. Если во время операции возникали технические сложности, то хирурги отказывались от процедуры «Maze». При этом стоит обратить внимание на то, что в группе биатриального «Maze» в сочетании с коррекцией МК наиболее высокие значения

эффективности восстановления СР. Min Soo Cho и соавторы проводили поиск предикторов не имплантации ЭКС, а CCCY. В одномерной модели пропорциональных рисков Кокса с развитием CCCY были связаны возраст, трикуспидальная регургитация от средней до тяжелой степени, максимальный градиент на трикуспидальном клапане, биатриальный «Maze» [Min Soo Cho. et al., 2018]. Независимыми предикторами признаны возраст (отношение шансов 1,75), максимальный градиент давления на трикуспидальном клапане (отношение шансов 1,24), биатриальная Maze процедура (отношение шансов 3,58). Jason O. Robertson определил один независимый предиктор имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП – возраст [Jason O. Robertson et al., 2013]. Многомерный анализ показал, что только по возрасту больного возможно прогнозировать необходимость послеоперационного кардиостимулятора в течение 30 дней. Стоит подчеркнуть, что в этом исследовании только 1% пациентов был старше 75 лет.

Для клинического прогнозирования могут быть использованы различные способы, включая статистические методы (например, логистическая и линейная регрессия, дискриминантный анализ, кластерный анализ и суждения экспертов [Волчек Ю. А. и др., 2017]. Для прогнозирования результатов, представленных дихотомическими переменными, логистическая регрессия стала статистическим методом выбора [Hosmer D. W. et al., 1989]. ИНС – это новая методика, которая появилась в качестве потенциальной альтернативы логистическому регрессионному анализу и другим классическим статистическим методам [Guertiete M. R. J. et al., 1991]. Нейронные сети не ограничены predetermined математическими отношениями между зависимыми и независимыми переменными, и имеют возможность моделировать любые сложные нелинейные взаимосвязи [White H., 1989]. Разработчикам систем прогнозирования нейронных сетей не требуются знания статистической методологии, а сами модели могут быть разработаны пользователями с минимальными теоретическими знаниями. Ряд исследований указывает на то, что нейронные сети обладают более высокой прогностической эффективностью, чем традиционные статистические методы для решения определенных проблем [Baxt W. G., 1991].

Таким образом, нейронные сети могут представлять собой привлекательную альтернативу логистической регрессии в качестве метода статистического моделирования при определенных обстоятельствах. В исследованиях по анализу имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП в большинстве случаев использовалась множественная логистическая регрессия, в двух работах использовалась регрессия Кокса, искусственные нейронные сети не использовались. Для того, чтобы результаты анализа предикторов имплантации кардиостимуляторов оказались наиболее объективными, принято решение использовать логистическую регрессию, ИНС и сравнить эффективность методик.

5.4. Предикторы имплантации ЭКС по результатам логистической регрессии

Логистическая регрессия является широко используемым методом статистического моделирования. В логистической регрессии предсказанные значения зависимой переменной не могут быть меньше 0, или больше 1, при этом независимая переменная может принимать любые значения [Dersen S. et al., 1992].

Уравнение регрессии имеет вид:

$$\ln \frac{p}{1-p} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n.$$

Переменные для включения в эту модель обычно выбираются через модель обратной или прямой поэтапной регрессии, хотя методы постепенного выбора переменных могут приводить к проблеме. Преимуществом методики является возможность работы с большим числом предикторов.

С целью анализа предикторов имплантации ЭКС использована унивариантная и множественная логистическая регрессия. В модель включалось множество переменных, величины с крайне низкой взаимосвязью удалялись из числа предикторов для увеличения мощности анализа. Результаты анализа предикторов представлены в Таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Предикторы имплантации ЭКС. Результаты унивариантной логистической регрессии

Фактор	<i>B</i>	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp(B)	ДИ
Длительность ФП	-0,004	0,006	0,466	1	0,495	0,996	0,984–1,008
ИМ	-0,008	0,005	3,032	1	0,082	0,992	0,983–1,001
ИК	-0,005	0,004	1,657	1	0,198	0,995	0,988–1,003
ЛП	-0,12	0,016	0,568	1	0,451	0,988	0,958–1,019
Возраст	-0,083	0,037	4,953	1	0,026	1,079	1,144–1,01
ИМТ	0,003	0,017	0,025	1	0,875	1,003	0,969–1,037
АК	-1,177	0,538	4,787	1	0,231	0,308	0,107–1,885
МК	-0,677	1,059	0,410	1	0,522	0,508	0,064–4,044
ТК	0,480	0,543	0,782	1	0,376	1,616	0,558–4,684
АКШ	-,275	0,674	0,166	1	0,683	0,760	0,203–2,845
ФВ	-0,020	0,023	0,769	1	0,381	1,020	0,976–1,067
ДЛИА	0,018	0,015	1,406	1	0,236	1,018	0,989–1,048
EuroScore	-0,081	0,093	0,454	1	0,385	0,922	0,768–1,107

По результатам унивариантной логистической регрессии единственным предиктором, влияющим на частоту имплантации ЭКС после операции Cox – Maze IV, является возраст ($p = 0,026$). С каждым годом возраста больного шанс того, что после операции «Maze» возникнет необходимость в имплантации кардиостимулятора, увеличивается на 8%. Текущие результаты обосновывают теорию о том, что основные патогенетические механизмы СССУ связаны с возрастными изменениями, а не с самой процедурой хирургического лечения ФП.

Следующим этапом выполнена множественная логистическая регрессия. Способ регрессии – метод ввода. Отбор предикторов остановлен на шестой итерации. Изменение $-2 \text{ Log-правдоподобия}$: с 103,066 до 101,835. Сводка для модели представлена в Таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Сводка модели множественной логистической регрессии

<i>-2Log- правдоподобие</i>	<i>R-квадрат Кокса и Снелла</i>	<i>R-квадрат Нэйджелкерка</i>
101,835	0,56	0,592

Сводка для модели логистической регрессии указывает на, то есть вероятность имплантации ЭКС зависит от рассматриваемой группы факторов на 59% по методу Нэйджелкерка, на 56% по методу Кокса и Снелла. Значимость модели – 0,04. Доля правильно спрогнозированных случаев составляет 91,3%. Переменные модели представлены в Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Предикторы имплантации ЭКС. Результаты множественной логистической регрессии

Фактор	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp(B)	ДИ
Длительность ФП	-0,002	0,008	0,069	1	0,755	1,039	0,818–1,320
ИМ	-0,011	0,017	0,123	1	0,499	0,989	0,957–1,022
ИК	0,013	0,14	0,847	1	0,368	1,013	0,986–1,040
ЛП	-0,028	0,022	1,635	1	0,201	0,972	0,931–1,015
Возраст	-0,080	0,039	4,239	1	0,040	1,077	1,045–0,145
ИМТ	0,14	0,23	0,361	1	0,548	1,014	0,969–1,061
АК	1,293	0,810	2,543	1	0,111	3,642	0,744–17832
МК	2,235	1,419	2,482	1	0,115	9,351	0,579–150,899
ТК	-0,922	0,692	1,773	1	0,183	0,398	0,102–1,545

Продолжение таблицы 5.4

Фактор	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp(B)	ДИ
АКШ	1,375	1,122	1,501	1	0,221	3,955	0,438–35,675
ФВ	0,015	0,026	0,331	1	0,565	1,015	0,364–1,069
ДЛА	0,023	0,021	1,272	1	0,259	1,023	0,983–1,065
EuroScore	0,038	0,122	0,097	1	0,755	1,039	0,818–1,320

По результатам множественной логистической регрессии найдена взаимосвязь между независимым предиктором возраст и имплантацией ЭКС после операции Cox – Maze IV. С каждым годом возраста больного шанс имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП возрастает на 8%. Логистическое уравнение вероятности того, что возникнет необходимость имплантации ЭКС после операции

«Maze» выглядит так: $Y = (1 + \exp(-Z))$. Таким образом, полученная статистическая модель имеет вид $Z = -0,080 + 1,077x_1$, где x_1 – возраст в годах.

Для того, чтобы проверить работоспособность модели логистической регрессии, выполнен ROC-анализ (Рисунок 5.3).

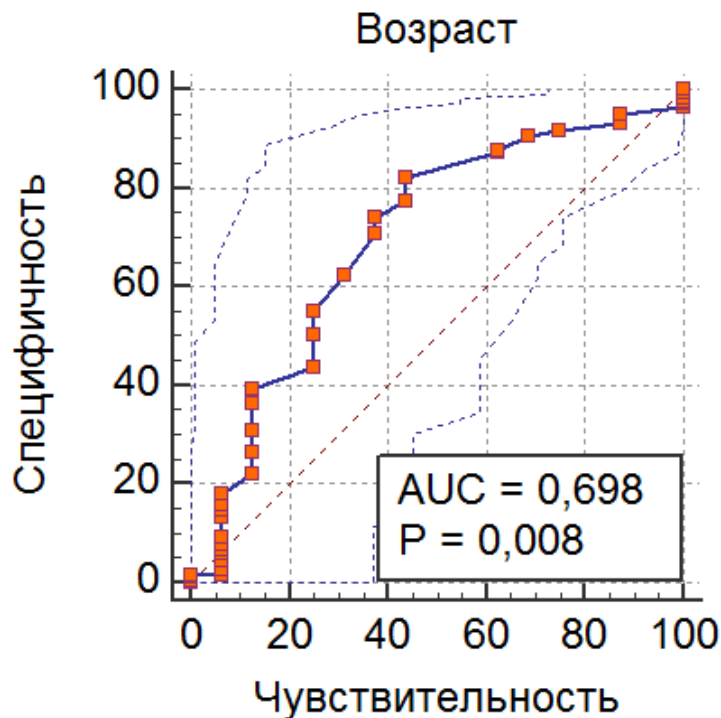


Рисунок 5.3 – Анализ предиктора возраст. ROC-кривая

При анализе предиктора обращает на себя внимания небольшая площадь под кривой 0,698, что говорит о среднем уровне прогнозируемости модели.

Обсуждение.

Таким образом, унивариантная и множественная логистическая регрессия показывают сходные результаты, и единственным предиктором имплантации кардиостимулятора является возраст больного.

5.6. Определение границ предиктора с помощью регрессии Пуассона

Несмотря на полученные результаты, неизвестно с какого возраста возникает риск имплантации ЭКС. Для того чтобы ответить на этот вопрос, выполнена регрессия Пуассона. Регрессия Пуассона является обобщенной линейной моделью

формы регрессионного анализа, используемого для моделирования данных подсчета и таблиц сопряженности. Модель регрессии имеет вид:

$$E[Y_i|x_i] = \exp(\beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \beta_3).$$

Регрессия Пуассона используется для моделирования переменных отклика. Она объясняет, какие значения независимой переменной оказывают статистически значимое влияние на переменную ответа. Чаще всего используется для прогнозирования редких событий [Sedgwick P. et al., 1995]. По результатам регрессии Пуассона связь возраста с частотой имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП начинается с 52 лет и не имеет верхней границы (Таблица 5.5). Значение степени свободы составляет 0,95, что говорит о практически равноудаленной дисперсии.

Таблица 5.5 – Таблица переменных регрессии Пуассона

Фактор	В	Стандартная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp(B)	ДИ
[Возраст=52]	-0,134	1,069	0,044	1	0,025	1,029	1,018–1,320

Согласно тесту Омнибуса, мы имеем значение р, равное 0,03, что указывает на статистически значимую общую модель, как показано в Таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Тест Омнибуса регрессии Пуассона

Хи-квадрат отношения правдоподобия	Степень свободы	Значимость
8,758	4	0,03

Критерии эффектов модели отображены в Таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Критерии эффектов модели регрессии Пуассона

Источник	Тип III		
	Хи-квадрат Вальда	ст. св.	Значимость
(Свободный член)	0,402	1	0,526
Возраст	2,678	1	0,03

Согласно таблице критериев, значимость предиктора возраст в модели составляет 0,03, что говорит о статистической значимой прогнозируемости модели.

5.7. Анализ предикторов с помощью искусственных нейронных сетей

Процедура многослойного перцептрона (Multilayer Perceptron, MLP) создает прогностическую модель для одной или нескольких зависимых переменных на основании значений переменных предикторов. В качестве независимой переменной выступает номинальная величина – имплантация ЭКС после операции. В качестве независимых переменных количественных и качественных использованы те же предикторы, что и для логистической регрессии. Факторы, значение которых в прогнозировании результата чрезвычайно мало, удалены из исследования с целью повышения статистической мощности и уменьшению числа синаптических весов. Время обучения сети 1,5 секунды, процент неверных предсказаний незначителен и составляет всего 6%. В обучающей модели процент предсказанных значений равен 93%, в тестовой – 100%. Чувствительность и специфичность модели представлена на Рисунке 5.4.

Площадь под кривой составляет 0,974, что свидетельствует о высокой степени чувствительности и специфичности. Важность независимых переменных представлена в Таблице 5.8.

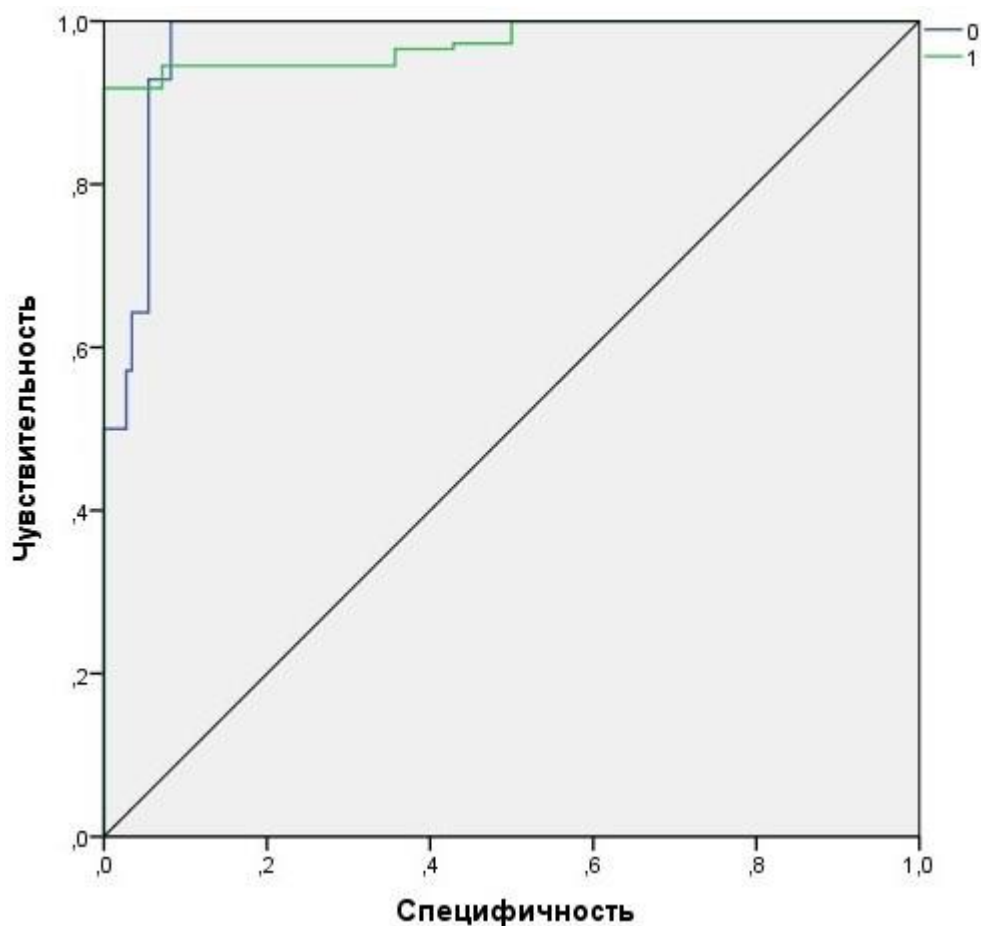


Рисунок 5.4 – ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic) модели многослойного перцептрона

Таблица 5.8 – Важность независимой переменной

	<i>Важность</i>	<i>Нормализованная важность</i>
Длительность анамнеза аритмии	0,342	93%
Размер ЛП	0,291	79,3%
Возраст	0,367	100,0%

Графическое отображение важности предикторов после анализа с помощью искусственных нейронных сетей представлено на Рисунке 5.5.

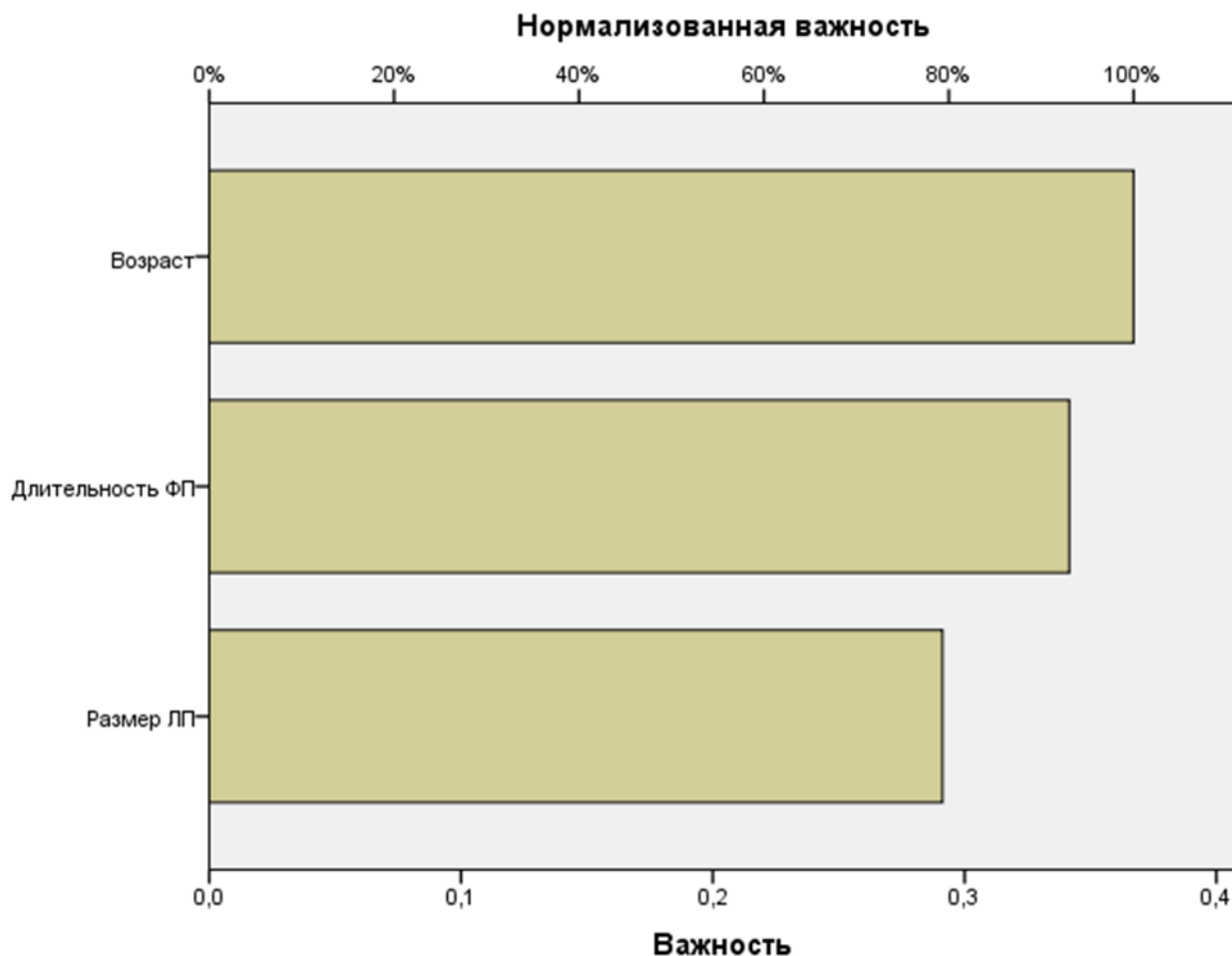


Рисунок 5.5 – Важность независимых переменных. Искусственные нейронные сети

Таким образом, многослойный перцептрон выявил несколько значимых предикторов имплантации – это возраст больного, размер ЛП и длительность ФП. На первое место по значимости модель нейронных сетей ставит такой предиктор, как возраст больного. Количество ошибочных предсказанных значений модели составляет 4,5%. Анализ чувствительности и специфичности предиктора возраст с помощью многослойного перцептрона представлен на Рисунке 5.6.

По результатам анализа предиктора возраст с помощью нейронных сетей площадь под кривой ROC-анализа составляет 0,86, что говорит о высокой связи зависимой и независимой переменной.

С помощью теста De-Long проведено сравнение ROC-кривых регрессии и нейронных сетей по фактору возраст: $z = 10,71$; $p < 0,0001$, выявлены статистически значимые различия.

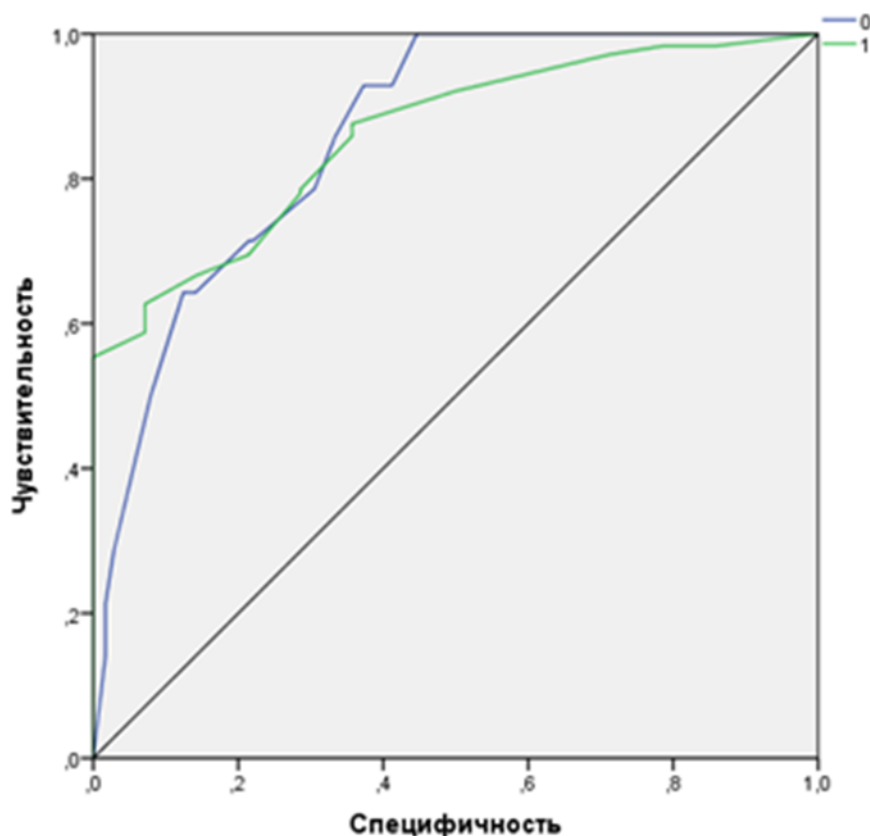


Рисунок 5.6 – ROC-кривая. Фактор возраст. Искусственные нейронные сети

Для оценки качества модели и устойчивости/переобученности у 70% больных удалены значения зависимой переменной. Необходимо оценить работу модели нейронных сетей оставшейся выборке и ее способность прогнозировать имплантацию ЭКС после операции Cox-Maze IV. В результате модель смогла обучиться на оставшейся выборке и дала поразительно точные результаты. Число ошибочно предсказанных значений зависимой переменной представлено в Таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Сводка модели нейронных сетей. Процент неверных предсказаний.

Сводка для модели		
Обучающее	Ошибка: перекрестная энтропия	1,381
	Процент неверных предсказаний	0,0%
	Используемое правило остановки	1 последоват. шаг(а/ов) без уменьшения погрешности ^a
	Время обучения	0:00:00,03
Тестовое	Ошибка: перекрестная энтропия	,526
	Процент неверных предсказаний	0,0%

Процент неверно предсказанных значений зависимой переменной оказался равен 0, таким образом все значения переменной были верно предсказаны и соответствовали реальным данным. Данная модель в дальнейшем была использована для прогнозирования необходимости имплантации ЭКС у 10 пациентов после хирургического лечения ФП, что позволило сократить промежуток между операцией и имплантацией кардиостимулятора до двух дней.

Обсуждение.

ИНС позволили выявить несколько предикторов имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП – возраст, длительность ФП и размер ЛП. Ведущим предиктором является возраст больного, что соответствует результатам логистической регрессии. При этом с помощью теста De-Long выявлено статистически значимое различие между двумя методиками, что говорит о более высокой прогностической способности ИНС. Выполнена проверка качества модели, подтвердилась ее точность и способность предсказывать случаи имплантации ЭКС после операции Cox-Maze IV. Возрастной больной с длительным анамнезом аритмии и выраженными размерами ЛП обладает наибольшим риском необходимости имплантации ЭКС после операции Cox – Maze IV. Модель ИНС позволяет уменьшить время ожидания восстановления СР.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Технический прогресс позволил увеличить безопасность процедуры «Maze», время операции и частота послеоперационных кровотечений снизились с течением времени, сама процедура была усовершенствована. Тем не менее, частота послеоперационного кардиостимулятора осталась в диапазоне 6,8–23% [Gammie J. S. et al., 2008; Kubota S. et al., 2011]. Имплантация ЭКС несет в себе потенциальные риски инфекционных осложнений и дисфункции устройства, требующие постоянных мер предосторожности, поэтому, по возможности, следует избегать установки стимулятора. В последние годы растет интерес к проблеме имплантации ЭКС после хирургического удаления ФП, особенно при выполнении биатриального набора повреждений [Soni L. K. et al., 2013]. Результаты двух разных работ на основе базы данных STS, указывают на то, что частота имплантации ЭКС несколько выше после хирургической абляции в сочетании с коррекцией митрального клапана, но разница в частоте послеоперационного кардиостимулятора после абляции при изолированной ФП отсутствует при операциях с АИК и без. Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что биатриальная схема «Maze» не должна повышать частоту установки кардиостимулятора [Ad N. et al., 2012]. Международное общество минимально инвазивных кардиоторакальных хирургов не подтверждает увеличения риска имплантации ЭКС при сопутствующей операции на сердце хирургической абляции [Ad N. et al., 2010].

Пейсмейкер после любых операций на сердце, особенно у пациентов, перенесших сложную клапанную операцию, транскатетерную имплантацию аортального клапана или у пожилых пациентов, довольно частое явление и спокойно принимается медицинским сообществом [Kaneko T. et al., 2015]. Однако, когда дело доходит до хирургических процедур абляции ФП, зачастую имплантация ЭКС рассценивается как ятрогенное осложнение процедуры. При этом ставится вопрос, можно ли управлять частотой имплантации стимулятора путем осуществления обу-

чения соответствующим методам аблации, если ЭКС после операции связан с худшим клиническим исходом. В настоящем исследовании обнаружено, что частота имплантации ЭКС может поддерживаться на низком уровне, сопоставимым с результатами лечения изолированной ФП.

В основу работы лег анализ результатов лечения 852 пациентов ФГБУ ФЦССХ Минздрава России с 2010 г. по 2018 г, которым выполнена операция Cox – Maze IV в сочетании с открытой операцией на сердце. По сравнению с аналогичными работами в доступной литературе в настоящем исследовании самый объемный клинический материал. Только в работе Ad Niv количество больных (739) сопоставимо с числом пациентов данного исследования, в остальных в несколько раз меньше [Ad N. et al., 2017]. Обращает на себя внимание многообразие используемых методик аблации и видов энергии. Так, в ряде работ выполнялись операции как Cox – Maze IV, так и Cox – Maze III, и использовалась как радиочастотная, так и крио-аблация [Gammie J. et al., 2008]. В настоящем исследовании всем пациентам выполнялась операция Cox – Maze IV с помощью радиочастотного источника энергии системой Atricure. В отличие от других работ, где у большинства пациентов была диагностирована пароксизмальная форма ФП, большинство больных (91%) в выборке страдали длительно персистирующей формой ФП. Техника выполнения процедуры «Maze» соответствовала классической биатриальной схеме выполнения по данным литературы [Cox J. L., 1991]. Среднее время выполнения процедуры Cox – Maze IV составило $30,2 \pm 6,3$ минут, что соответствует мировым стандартам. С целью снижения времени пережатия аорты аблация устьев левых и правых легочных вен выполнялась на параллельном ИК. Периоперационных осложнений, типичных для хирургического лечения ФП, не отмечено. Дефибриляция с целью восстановления ритма после снятия зажима с аорты выполнялась в 35% случаев при кардиоплегии с помощью кустодиола. После введения протокола кровяной кардиоплегии в большинстве случаев ритм после снятия зажима с аорты восстанавливался самостоятельно. Необходимость во временной кардиостимуляции на операционном столе возникла у 94%. Инотропная поддержка проводи-

лась 33% пациентам. Летальность составила 1,7% и не была связана непосредственно с процедурой аблации. По данным анализа сочетанного хирургического лечения ФП 6231 больного национальной базы общества торакальных хирургов смертность после операции составляет 4,5% [Gammie J. et al., 2008]. Имплантация пейсмейкеров выполнена 32 больным. При сравнении групп больных с ЭКС и без ЭКС обращает на себя внимание более длительный анамнез аритмии в группе с имплантированными кардиостимуляторами $51,3 \pm 9,2$ и $43,5 \pm 6,1$ соответственно, выявлены статистически значимые различия ($p = 0,001$). Следует отметить, что в работах, посвященных анализу частоты имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП в доступной литературе, не встречается настолько длительного анамнеза аритмии у больных; как правило, срок болезни не превышает 2–3 лет, а в ряде статей вообще не указывается длительность заболевания ФП [Ad N. et al., 2017]. Помимо такого неблагоприятного фактора, как длительный анамнез аритмии, в обеих группах больные высокого риска оперативного вмешательства с EuroScore выше 6. Кроме того, у всех пациентов выраженные размеры ЛП – больше 6 см. Больным выполнялся широкий спектр операций на сердце. Большинству больных выполнялась двухклапанная коррекция: в трех случаях выполнялась протезирование аортального и митрального клапанов, в остальных реконструкция митрального клапана и пластика трикуспидального. Таким образом, в исследовании вошли больные с несколькими предикторами рецидива ФП, с высоким риском оперативного вмешательства, с постоянной формой ФП, которым выполнялись сложные сочетанные вмешательства, ни в одной из работ по данным литературы нет соответствующей клинической базы.

Частота имплантации ЭКС после операции Cox-Maze IV

Частота имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП при открытых операциях на сердце в настоящем исследовании составила 3,7%, что почти в два раза ниже по сравнению с данными национальной базы общества торакальных хирургов [Gammie J. S. et al., 2008]. При этом время ожидания восстановления СР в работе коллег на несколько дней больше. В работе Ad Niv и соавторов проводился

проспективный анализ результатов лечения 739 больных с Cox – Maze III/IV процедурами за 10 лет [Ad N. et al., 2016]. Необходимость в имплантации ЭКС возникла у 52 пациентов (7%). Время ожидания восстановления СР аналогично исследованию авторов CTSN. Наиболее частым нарушением ритма сердца, которое служило показанием к установке кардиостимулятора, оказался CCCУ – 67%, далее следовала полная АВ-блокада – 23%, затем синусовая брадикардия – 10%. Naoki Masaki и соавторы выполнили ретроспективный анализ 67 больных после операции Cox – Maze IV [Masaki N. et al., 2018]. Частота имплантации ЭКС составила 10,4%, а основными причинами служили синусовая брадикардия – 86% и CCCУ – 24%. Время ожидания восстановления СР доходило до 20 дней. Jeon C. S. и коллеги выполнили 376 операций «крио-Maze» с коррекцией клапанной патологии [Jeon C. S. et al., 2017]. Необходимость в послеоперационном пейсмейкере возникла у 10 (2,7%) человек. Основная причина имплантации ЭКС – CCCУ, возникла у 7 (70%) больных, у одного больного диагностирована синусовая брадикардия и у двоих АВ-блок. Robertson J. O. и соавторы в своем ретроспективном анализе показали, что частота имплантации кардиостимулятора у больных с изолированной «Maze» процедурой составляет 5%, а у больных конкомитантной процедурой «Maze» – 10% [Robertson J. O. et al., 2013]. Дисфункция синусового узла диагностирована у 79% пациентов с конкомитантной процедурой Cox – Maze и у 88% с изолированной. Следует отметить, что при минимально инвазивных изолированных процедурах «Maze» частота имплантации ЭКС, как правило, низкая, и варьирует от 1 до 5% [Ad N. et al., 2013].

Причины имплантации ЭКС после операции Cox-Maze IV

Анализируя работы, посвященные анализу причин имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП, становится ясно, что основная причина необходимости в кардиостимуляторе – это CCCУ. Частота CCCУ может достигать 21% после аблации [Gillinov A. M. et al., 2015]. Если существует субстрат, такой как расширенное или ишемизированное предсердие, любое замедление СР через компенсаторную паузу от экстрасистол, либо из-за сбоя формирования синусового импульса, даст достаточно времени для формирования и срабатывания нескольких

предсердных очагов. Поскольку очаги возникают в измененной ткани предсердия, то они могут образовывать множественные, многоочаговые или «хаотические» предсердные ритмы, которые часто являются предвестниками ФП [Lippincott Williams and Wilkins, 2007]. Killip и Bennet показали, что у некоторых пациентов экстрасистолы предсердий имеют решающее значение для инициации ФП [Killip T., 1965; Bennett M. A., 1970]. CCCY также может облегчить механизм реентри. В предсердии со слабостью СУ ранние преждевременные импульсы возникают из областей, гистологически отличных от СУ [Spach M. S. et al., 1989]. Импульсы, исходящие от участков, отличных от СУ, теряют защитный эффект потенциала длительного действия и могут привести к блокированию проводимости и реентри. Реентри также облегчается увеличением дисперсии восстановления возбудимости при синусовой брадикардии [Han J., 1971]. ФП является результатом неравномерного восстановления возбудимости и может возникать всякий раз, когда наблюдается дисперсия рефрактерности предсердий. Брадикардия еще больше увеличивает дисперсию рефрактерности предсердий [Han J. et al., 1966]. Длительная неоднородная рефрактерность и повышенная дисперсия рефрактерности являются особенностями CCCY у людей [Luck J. C. et al., 1979]. Изолированное ишемическое повреждение СУ без других патологических изменений предсердной стенки, таких как фиброз, растяжение или потеря миоцитов, может привести к хронической ФП [Davies M. J., Pomerance A., 1972]. Hocini et al. обнаружили, что у пациентов с пароксизмальной ФП и длительными синусовыми паузами (больше 3 сек), после абляции улучшилась функция синусового узла [Hocini Méléze et al., 2003]. По мнению авторов, синусовые паузы связаны с длительным подавлением активности СУ. Turitto сообщил о серии пациентов, у которых возникла асистолия предсердий в течение 12 часов после ликвидации ФП [Turitto Gioia et al., 2007]. Эти данные свидетельствуют о функциональной депрессии сино-предсердной активности. Длительное подавление сино-предсердной активности можно объяснить, как молекулярными, так и клеточными механизмами. Электрическое ремоделирование и ФП индуцировали изменения в работе СУ совместно. Электрическое ремоделирование может быть в значи-

тельной степени связано с интрацитоплазматической перегрузкой кальцием в предсердных миоцитах [Nattel Stanley, 2002]. После возникновения ФП увеличивается титр внутриклеточного кальция и приводит к последующей понижающей регуляции тока внутренних кальциевых каналов и продукции альфа-субъединиц. Снижение входящего тока кальция во время электрического ремоделирования предсердия приводит к урежению импульсов из синусового узла (Wijffels M. C. et al., 2001]. Многочисленные исследования показали, что ФП может вызывать преходящую ишемию миокарда. В исследовании Knoll et al. на ядрах миоцитов ишемизированных сердец повышенная транскрипционная активность саркоплазматической Ca^{2+} -АТФазы приводила к снижению цитоплазматической концентрации Ca^{2+} , что, в свою очередь, укорачивало АДФ. ФП приводит к десятикратному увеличению частоты предсердных сокращений, первоначально увеличивая клеточную нагрузку Ca^{2+} . Этот эффект угрожает жизнеспособности клеток, что запускает регуляцию I Ca -канала, в конечном итоге снижая цитоплазматическую концентрацию Ca^{2+} , тем самым способствуя ФП, уменьшая эффективный рефрактерный период предсердия и отрицательно влияя на формирование импульса СУ. Существует множество фактов, подтверждающих идею о том, что ФП временно или постоянно влияет на активность СУ. Nadian et al. продемонстрировали пролонгирование функционирования синусового узла после 10–15 минут быстрой предсердной стимуляции, что согласуется с ранним электрическим ремоделированием СУ [Nadian Djavid et al., 2002]. Пациенты с ФП, которым выполняется кардиоверсия, часто страдают слабостью СУ. У таких больных наиболее часто возникает ранний рецидив ФП [Akyürek O. et al., 2001]. ФП также связана со значительными структурными изменениями предсердий. Увеличение предсердий при ФП может вызвать структурные изменения СУ, влияющие на его активность. Увеличенный размер предсердия в сочетании с учащенным сердечным ритмом предрасполагают к ишемии предсердий и дальнейшему развитию CCCУ [Morillo C. A. et al., 1995]. Высокая частота желудочковых сокращений во время ФП может вызывать преходящие изменения гемодинамики, что, в свою очередь, влияет на симпатический тонус. Поскольку ФП приводит к повышению симпатического тонуса, он, в свою очередь, влияет на

функцию СУ, поскольку вегетативный тонус является основным фактором в регуляции проводимости и автоматизма узла [Zipes D. P. et al., 1974]. Ишемия, растяжение, повышенная масса предсердия и изменение вегетативного тонуса связаны с интерстициальным фиброзом, повреждением клеток и апоптозом ткани предсердия [White C. W. et al., 1986]. Электрическое ремоделирование предсердия и СУ может быть результатом длительных изменений в предсердии [Wijffels M. C. et al., 1995]. Wijffels выделил четыре периода времени в адаптации к частоте сердечных сокращений:

- 1) несколько минут – повышение/понижение активности ионных каналов;
- 2) дни, часы – изменение в генах ионных каналов;
- 3) недели – гибернация миокарда (обратимые изменения);
- 4) месяцы, годы – структурные изменения миокарда (необратимые изменения).

Результаты гистологического исследования сердец больных с хронической ФП показали значительные изменения в структуре предсердия в соответствии с теми, которые описаны в четвертой стадии Wijffels M. C. В исследовании, проведенном Davies M. J., в котором были изучены сердца 100 умерших пациентов с ФП, были обнаружены четкие патологические различия между хронической и краткосрочной ФП [Davies M. J. et al., 1972]. Из 74 пациентов с хронической ФП у 54 была потеря мышечной ткани СУ. После восстановления СР происходит обратное электрическое ремоделирование. Изучены различия ремоделирования при хронической и пароксизмальной ФП. У больных с пароксизмальной формой ФП ремоделирование происходит за несколько минут, у больных с постоянной формой – несколько недель [Sparks P. B. et al., 2000]. При этом электрическое ремоделирование происходит с разной скоростью в разных областях предсердия, что может быть возможным спусковым механизмом для будущей предсердной аритмии [Raitt Merritt H. et al., 2004]. ЛП обладает гораздо большей предсердной памятью аритмии. Эти данные могут также объяснить, почему ЛП является основным центром катетерной абляции у пациентов с рецидивирующей ФП [Waris E. et al., 1971]. В настоящем исследовании СССУ как причина имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП проявился у 90% больных, что подтверждает теорию о тесной взаимосвязи ФП и СССУ.

Случаев АВ-блокады, которая может свидетельствовать о хирургической ошибке, в настоящем исследовании не отмечено, хотя выполнялись сложные сочетанные операции, коррекции нескольких клапанов, аорто-коронарное шунтирование. При выполнении классической схемы операции «Maze» не происходит взаимодействия между аблационным устройством и АВ-узлом [Boineau J. P. et al., 1988, 1989]. Модификационные аблационные повреждения во время операций не применялись. Несмотря на то, что во всех случаях выполнялась биатриальная процедура, частота имплантации ЭКС оказалась низкой.

Предикторы имплантации ЭКС после операции Cox-Maze. Методы логистической регрессии

Для выявления предикторов имплантации ЭКС использовалось несколько статистических методик с целью получения наиболее объективных результатов. Первая из использованных методик – логистическая регрессия, при этом использовалась как множественная, так и унивариантная регрессия. По результатам унивариантной логистической регрессии возраст – предиктор, влияющий на частоту имплантации ЭКС после операции Cox – Maze IV ($p = 0,026$). С каждым годом возраста больного шанс того, что после операции «Maze» возникнет необходимость в имплантации кардиостимулятора, увеличивается на 7%. По результатам множественной логистической регрессии единственным предиктором имплантации кардиостимулятора также является возраст. С каждым годом возраста больного шанс имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП возрастает на 8%. Darae Kim в своем исследовании определял предикторы дисфункции СУ после аблации, выявлена зависимость дисфункции от индекса объема левого предсердия [Darae Kim et al., 2018]. Было установлено, что пороговое значение, равное 105 мл / м², является существенным фактором, определяющим развитие дисфункции СУ (чувствительность: 62%; специфичность: 64%; площадь под кривой (AUC): 0,678; 95%-й ДИ: 0,568–0,769; $p = 0,002$). Анализируя данную работу, становится ясно, что, по сути, предиктор, найденный авторами, – это размер ЛП. Эффективность хирургического удаления большого предсердия является спорной. В предыдущих исследо-

ваниях сообщалось о противоречивых результатах, касающихся эффективности хирургической абляции ФП у пациентов с увеличенным предсердием. Yuda S. сообщил о восстановлении синусового ритма у 58% пациентов с гигантским левым предсердием (≥ 60 мм в эхокардиографии в режиме В) через 12 месяцев по сравнению с 81% у пациентов без гигантского ЛП [Yuda S. et al., 1998]. Kim H. J. продемонстрировал хорошие результаты сопутствующей хирургической абляции гигантского ЛП (свобода от ФП 68,9% в группе «Maze» против 9,6% в группе без «Maze») [Kim H. J. et al., 2016]. Различные стратегии мониторинга ритма, хирургический опыт и разные группы пациентов могли бы способствовать получению этих неоднородных результатов. Тем не менее противоречивые результаты хирургической абляции огромных предсердий подразумевают, что эффективность и возможные осложнения, такие как развитие СССУ, должны быть приняты во внимание. Связь между фиброзом ЛП вследствие возрастных изменений, увеличения размеров камер сердца и дисфункцией СУ часто вызывала интерес исследователей. Данные магнитно-резонансной томографии пациентов, нуждающихся в имплантации кардиостимулятора, указывают на высокую степень корреляции между фиброзом левого и правого предсердий [Akoum N. et al., 2012]. Принимая во внимание все больше свидетельств того, что размер ЛП, хотя и косвенно, отражает степень фиброза предсердий, размер ЛП можно использовать в качестве маркера, отражающего фиброз ПП [Kuppahally S. S. et al., 2010]. Jeon C. S. и коллеги выявили взаимосвязь между отсутствием сокращения правого предсердия в раннем и позднем послеоперационном периоде и имплантацией ЭКС после криоабляции [Jeon C. S. et al., 2017]. Для оценки факторов риска, связанных с имплантацией кардиостимулятора авторы построили модели пропорциональных рисков Кокса. Отсутствие контрактильности предсердия (HR, 11,92; 95%-й ДИ, от 2,52 до 56,45; $p = 0,002$) было фактором риска имплантации ЭКС. Продолжающаяся ФП у пациентов без восстановления контрактильности может вызывать прямое, необратимое нарушение функционирования синусового или АВ-узла. Поскольку ФП ухудшает автоматизм СУ, спонтанное высвобождение Ca^{2+} + саркоплазматической сети становится дефектным [Joung B. et al., 2010]. Отсутствие сокращений вызывает повышение давления

в предсердиях, дилатацию предсердий и фиброзных колец, а также обострение трикуспидальной недостаточности [Izumi S. et al., 2011]. Следовательно, АВ-узел и пучки Гиса, расположенные вокруг фиброзного кольца трикуспидального клапана кольца, могут быть чрезмерно растянуты. Наконец, повышенное давление в предсердии и продолжающаяся ФП могут вызывать фиброз предсердий, особенно перинодальный фиброз, который предрасполагает пациентов к CCCУ [Burstein B. et al., 2008]. Akoum продемонстрировал, что фиброз вокруг СУ, правого и левого предсердия более выражен у пациентов с CCCУ, чем у пациентов без дисфункции СУ [Kuppahally S. S. et al., 2010]. Niv Ad с помощью множественной логистической регрессии выявил единственный значимый предиктор имплантации ЭКС – это тип операции: пациенты, перенесшие множественные сопутствующие клапанные коррекции, имели высокий риск имплантации, чем другие категории больных [Ad N. et al., 2017]. При операциях АКШ шанс имплантации кардиостимулятора снижался на 89%. Masaki N. с соавторами определил низкий вольтаж фибрилляторной волны $f(0,1\text{ mV})$, как единственный предиктор имплантации ЭКС, объясняя это вырождением миоцитов предсердий, возникающих в результате основного заболевания сердца и развитие интерстициального предсердного фиброза [Masaki N. et al., 2017]. Таким образом несколько авторов выявили предиктор имплантации стимулятора – возраст, но остается нерешенным вопрос, с какого возраста возникает повышенный риск имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП. Для решения этого вопроса использована регрессия Пуассона [Mufudza C. et al., 2016].

Предикторы имплантации ЭКС после операции Cox-Maze. Регрессия Пуассона

Распределение Пуассона – это статистическая теория, названная в честь французского математика Симеона Дени Пуассона. Распределение Пуассона $P(\lambda)$ имеет случайная величина Y , отражающая количество событий, произошедших за некоторый промежуток времени, когда эти события независимы и происходят с постоянной интенсивностью λ , $\lambda \in (0, \infty)$. Регрессия Пуассона позволила впервые выявить, что зависимость между возрастом и частотой имплантации ЭКС после процедуры «Maze» возникает после 52 лет. Далее выполнено построение ROC-кривой

для предиктора возраст и данные чувствительности и специфичности указывают среднюю взаимосвязь зависимой и независимой переменной.

Предикторы имплантации ЭКС после операции Cox-Maze. Метод искусственных нейронных сетей

Для того, чтобы максимально точно определить предикторы имплантации ЭКС использована ИНС – многослойный перцептрон. ИНС, создание которых было вдохновлено нейробиологией и архитектурой человеческого мозга, являются непараметрическими методами распознавания образов, которые находят скрытые модели между зависимыми и независимыми переменными [Haykin S., 1999]. В последние годы нейронные сети получили широкое распространение во многих дисциплинах науки и медицины. Модели нейронных сетей могут учиться на примерах, включать большое количество переменных и предоставлять адекватные и быстрые результаты в ответ на новые данные, ранее не представленные им. ИНС – это вычислительная система, состоящая из простых взаимосвязанных элементов обработки данных, называемых нейронами. Входные сигналы проходят через сеть нейронов, чтобы генерировать ответ сети. Каждый нейрон (кроме входных) получает информацию от нескольких нейронов через соединение пропорционально к их весам, суммирует их и изменяет сумму через нелинейную передаточную функцию перед прохождением сигнала к другим нейронам [Dreyfus G., 2005]. Популярность логистической регрессии может быть связана с интерпретируемостью параметров модели и удобством для пользователя. Искусственные нейронные сети можно рассматривать как нелинейные обобщения логистической регрессии, и, следовательно, это столь же мощный, как логистическая регрессия инструмент [Dreiseitl S. et al., 2002]. Существует множество работ, посвященных сравнению эффективности в прогнозировании логистической регрессии и нейронных сетей, в большинстве из них преимущество за ИНС [Bourdès V. S. et al., 2007]. С помощью многослойного перцептрона удалось выявить несколько предикторов имплантации ЭКС после процедуры «Maze»: возраст, длительность ФП и размер ЛП. Наиболее важным предиктором оказался фактор возраста. Также, как и при логистической регрессии, построена ROC-кривая, площадь под кривой 0,86, что говорит о высоком

уровне чувствительности и специфичности. Стоит отметить, что ни в одной из работ, посвященных анализу предикторов имплантации ЭКС, не использовался метод ИНС. Область под кривой все чаще используется для оценки того, должен ли новый предиктор включаться в многовариантную модель для прогнозирования риска заболевания [Vickers. A. J. et al., 2011]. Зачастую исследователи подходят к проблеме в два этапа: во-первых, проверяют, значима ли новая переменная-предиктор в регрессионной модели с несколькими переменными; во-вторых, путем тестирования различий площади под кривой ROC-анализа моделей с предиктором и без, используя те же данные, в которых были получены прогностические модели. Эти два шага часто приводят к противоречивым выводам. Зачастую случается, что новый предиктор оказывается статистически значимым в многовариантной модели, включающей установленные маркеры, но он оказывает незначительное влияние на точность прогноза на основе тестов, сравнивающих площадь под кривой [Folsom A. R. et al., 2006]. Для сравнения площади под кривой существует тест, предложенный DeLong E. R. И, если его использование для сравнения чувствительности и специфичности предикторов одной модели подвергается критике, то для сравнения двух разных моделей этот тест незаменим [DeLong E. R. et al., 1988]. Таким образом, с помощью теста можно определить преимущество между логистической регрессией и ИНС в оценке предикторов. С помощью теста De-Long проведено сравнение ROC-кривых регрессии и нейронных сетей по фактору возраст $p < 0,0001$, выявлены статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Следовательно, искусственные нейронные сети обладают преимуществом над логистической регрессией в определении предикторов имплантации ЭКС после операции «Maze». Модель ИСН позволяет с высокой точностью прогнозировать необходимость имплантации ЭКС, что позволит значительно сократить время ожидания восстановления СР.

Взаимосвязь ФП и CCCY

Выявленные предикторы имплантации кардиостимулятора после хирургического лечения ФП подталкивают к мысли о предикторах рецидива ФП. В большинстве исследований на тему невосстановления синусового ритма после РЧА фигурируют сходные факторы. Так в своей работе Beukema WP определяет основные

предикторы рецидива ФП – это все те же факторы возраст, длительность ФП и размер ЛП [Beukema W. P., 2008]. Общепринятыми неблагоприятными предикторами, влияющими на исход хирургических процедур и определяющих риск развития рецидива ФП по данным Pruitt J. С., являются: большой объем ЛП, длительный анамнез аритмии, возраст пациента [Pruitt J. С., 2006]. По данным европейской ассоциации кардиологов, ведущим предиктором рецидива является длительно существующая ФП, которая вызывает потерю СР в отдаленном периоде спустя год после операции с частотой от 7% до 24% [Weerasooriya R., 2011]. Факторами риска рецидива аритмии, по данным Van Gelder, являются: возраст больше 55 лет, длительность аритмии больше 3 мес, сердечная недостаточность, ревматическое заболевание сердца, увеличение ЛП [Van Gelder I. С., 1996]. Р. Vogt с соавт. провели изучение предоперационных факторов, влияющих на возникновение ФП в позднем послеоперационном периоде после реконструкции МК у 189 пациентов. Факторами риска рецидива ФП являлись возраст старше 57 лет, среднее давление легочной артерии более 15 мм рт. ст. и применявшаяся до операции антиаритмическая терапия. По данным исследований наличие этих трех факторов приводит к развитию ФП с чувствительностью 77,6% и специфичностью 92,3% [Vogt P. R., 1998]. Увеличение диаметра ЛП, длительность предоперационной ФП и сниженная фракция выброса ЛЖ не являлись самостоятельными факторами риска. По данным E. Jessumn и соавт., риск появления или сохранения ФП был особенно высоким у пожилых людей, при постоянной форме ФП, передне-заднем размере ЛП более 5,2 см и ревматизме [Jessumn E. R., 2000]. J. Kobayashi и соавт. в 1998 году предложили свои критерии отбора больных для операции – диаметр ЛП менее 7 см, давление в легочной артерии менее 70 мм рт. ст., а также кардиоторакальный индекс менее 70%. При использовании этих критериев эффективность сочетанной процедуры возросла до 90% [Kobayashi J. et al., 1998]. При несоблюдении данных критериев эффективность операции варьировала от 48 до 66%. Таким образом, три фактора риска рецидива ФП и три фактора риска имплантации ЭКС после хирургического лечения аритмии совпадают, а наиболее значимым фактором, который фигурирует почти у всех авторов является возраст. При этом основной причиной имплантации

ЭКС в 90% случаев является СССУ, следовательно, найденные предикторы имплантации ЭКС являются предикторами СССУ. Можно сделать вывод о тесной взаимосвязи патологических процессов, происходящих в миокарде при ФП и СССУ. Результаты этого исследования показывают, что у пациентов, которые подвергаются процедуре Cox – Maze IV частота имплантации ЭКС оказалась невысокой и значительно ниже по сравнению с результатами других авторов [Gillinov A. M. et al., 2015]. Отсутствие АВ-блокады говорит о том, что при выполнении классической биатриальной схемы операции «Maze» невозможно травмировать узел. Узловой ритм в раннем периоде встречается в ближайшем послеоперационном периоде из-за сочетания хирургических тракций области предсердного синусового комплекса, что приводит к снижению частоты импульса СУ и подавлению воздействий блуждающего нерва, вызванным повреждением ЛП при операции «Maze», что приводит к повышению частоты импульса из АВ-узла [Cox J. L. et al., 1996]. В данной серии больных основная причина имплантации ЭКС это СССУ и синусовая брадикардия. Интраоперационно не выполнялись дополнительные повреждения миокарда, не выполнялись лишние манипуляции с правым предсердием. СССУ связан с ФП, предикторы имплантации ЭКС и рецидива ФП совпадают.

Большинство клинических отчетов, которые связывают воздействия при операции «Maze» с повышенной частотой имплантаций ЭКС после операции не сообщают о предоперационном статусе СУ. Без этой информации невозможно узнать, является ли послеоперационная дисфункция СУ вновь развившейся или существовала ранее. Напротив, в оригинальной серии процедур «Maze», предоперационная функция СУ была задокументирована у всех пациентов с пароксизмальной формой ФП [Cox J. L. et al., 1994]. У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (60% от общего количества), 95% имели нормальную функцию синусового узла до операции и 5% страдали от дисфункции. Всем пациентам из последней группы понадобился постоянный кардиостимулятор после операции из-за СССУ. Процедура «Maze» была выполнена у 114 пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и нормальной предоперационной функцией СУ

и ни в одном случае не понадобилась имплантация ЭКС. Это наблюдение подтвердило то, что воздействия в ПП при процедуре «Maze», выполненные верно, не вызывают послеоперационную дисфункцию СУ и, следовательно, не являются причиной увеличения частоты имплантаций кардиостимуляторов.

Связь ФП и СССУ хорошо известна, задокументировано несколько причин дисфункции СУ. Идиопатическое дегенеративное заболевание предсердий является самой распространенной причиной дисфункции СУ. Длительно существующая ФП сама по себе может приводить к поражению СУ в результате ремоделирования предсердий и нарушений функций ионных каналов. Кроме того, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дигоксин, антигипертензивные препараты и антиаритмики могут вызывать дисфункцию СУ, особенно при пароксизмальной форме. Примерно 20% пациентов с пароксизмальной формой в серии оригинальных Cox-Maze III процедур имплантировались постоянные кардиостимуляторы после операции. Из-за связи между СССУ и ФП, а также отсутствием необходимости имплантации кардиостимулятора у пациентов с документированной нормальной функцией СУ, потребность в ЭКС у этой группы объяснялась исключительно снятием маски с предоперационной дисфункции СУ, а не по причине процедуры «Maze». Сопутствующие хирургические процедуры по лечению фибрилляции предсердий выполняются почти исключительно у пациентов, которые имеют первичные проблемы с левыми отделами сердца, то есть это болезнь митрального клапана, болезнь аортального клапана, патологии коронарных артерий, сердечная недостаточность, системная гипертензия и др. Не удивительно, что патологические изменения, которые приводят к ФП у этих пациентов, происходят в легочных артериях раньше, чем в ПП. Рефрактерные периоды в ПП длиннее, чем в легочных артериях, и, как результат, нормальное ПП способно в один момент времени удерживать только одну петлю макро-реентри [Haissaguerre M. et al., 2008]. Хотя возраст и продолжительность ФП являются наиболее значимыми предикторами неудач в хирургическом лечении ФП, теоретически возможно, при условии, что операция выполняется достаточно рано в ходе развития болезни клапана или ИБС, ПП еще

может быть анатомически и электрофизиологически нормальным к моменту операции и может не способствовать ФП пациента. У таких пациентов с ФП разница в хирургическом вмешательстве между «левосторонним Maze» и полностью выполненной процедурой «Maze» может быть незначительна. По мере прогрессирования болезни левых отделов сердца происходит расширение и растягивание ПП, и оно способно вмещать два или более кольца макро-реентри одновременно и, следовательно, может играть важную роль в поддержании ФП. У таких пациентов можно ожидать лучших результатов после классической процедуры «Maze», чем после «левостороннего», в которой поражения ограничены легочными артериями [Cox J. L., 2010]. Тем более, что документально подтвержденных доказательств того, что правопредсердные повреждения при процедуре «Maze» нарушают функцию синусового или атриовентрикулярного узлов, не существует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, основанные на обширном опыте выполнения классической биатриальной схемы операции Cox – Maze IV в ФГБУ «ФЦССХ» (г. Пенза) можно сделать вывод о том, что имплантация ЭКС после хирургического лечения ФП является сложной проблемой, о которой только начинают говорить в мировом медицинском сообществе. И часть исследователей движется в направлении редукции операции «Maze», тем самым снижая эффективность процедуры «Maze».

Полученные в данном исследовании результаты позволили достигнуть поставленной цели – выявить основную причину имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП и выявить предикторы, влияющие на дисфункцию СУ, доказать взаимосвязь ФП и СССУ.

Результаты исследования позволяют прогнозировать неудачный исход в лечении ФП, и что самое важное, позволяют с уверенностью сказать, что операция Cox – Maze должна выполняться в полном объеме, так как сама процедура не влияет на частоту имплантации ЭКС. Связь между возрастом, длительностью ФП, размером ЛП и СССУ в наших результатах предполагает, что предикторы могут отражать функциональное состояние ЛП у пациентов с длительно существующей ФП. Следовательно, наличие предикторов стоит принимать во внимание перед операцией, чтобы уменьшить возникновение послеоперационных осложнений, таких как имплантация постоянного кардиостимулятора. Разработанная стратегия привела к повышению эффективности и безопасности процедуры Cox – Maze IV, способствуя улучшению результатов хирургического лечения. Возможность прогнозирования необходимости имплантации ЭКС позволяет значительно сократить промежуток между первичной операцией и имплантацией пейсмейкера, тем самым уменьшая время пребывания больного в стационаре и снижая затраты на лечение.

ВЫВОДЫ

1. Частота имплантации ЭКС после выполнения операции Cox – Maze IV при открытых операциях на сердце составляет 4%. Основная причина имплантации постоянного кардиостимулятора – это СССУ. Зарегистрирован у 90% пациентов, которым понадобилась имплантация ЭКС.
2. Установлены предикторы имплантации ЭКС: возраст, длительность течения ФП и размер ЛП. Основной предиктор имплантации ЭКС – это возраст больного. На каждый год возраста больного шанс имплантации ЭКС после хирургического лечения ФП возрастает на 8%.
3. Созданная модель на основе искусственных нейронных сетей позволяет безошибочно прогнозировать на практике необходимость в имплантации ЭКС после операции Cox-Maze IV.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В связи с низкой частотой имплантации ЭКС после процедуры «Maze» рекомендовано выполнять операцию при любой форме ФП во время открытой операции на сердце.

Следует всегда выполнять биатриальную схему операции Cox – Maze IV даже при пароксизмальной форме ФП, учитывая тот факт, что основной причиной ЭКС после операции является СССУ, а неполная схема процедуры может привести к рецидиву болезни.

У больных старше 52 лет с выраженными размерами ЛП и длительным анамнезом аритмии высокий риск имплантации постоянного кардиостимулятора после абляции, такой категории пациентов не рекомендуется выполнять операцию Cox-Maze IV. Стоит использовать другие стратегии лечения, такие как введение антиаритмических препаратов, кардиоверсия или катетерная радиочастотная абляция.

Для прогнозирования необходимости имплантации ЭКС после операции Cox-Maze IV необходимо использовать полученную в настоящем исследовании модель ИНС

Модель ИНС необходимо использовать для уменьшения срока ожидания восстановления синусового ритма, выполняя имплантацию ЭКС в раннем послеоперационном периоде

При выполнении операции следует придерживаться классической схемы операции «Maze» с заведением абляционного зажима по направлению к ВПВ.

При резекции ушка ЛП следует обрабатывать его края коагулятором с целью уменьшения риска интраоперационных кровотечений.

Больным с пароксизмальной формой ФП и дисфункцией СУ не рекомендуется выполнять операцию Cox-Maze IV в связи с высоким риском имплантации ЭКС.

Нецелесообразно выполнять модификационные линии абляции, отличающиеся от классической схемы операции «Maze».

Интраоперационно без необходимости не нужно выполнять тракции ПП по причине травматизации вегетативной нервной системы.

Интраоперационно нужно минимизировать внутрисердечную диссекцию, так как при любой открытой операции происходит частичная денервация сердца.

При использовании методов статистики для определения предикторов следует отдавать предпочтение ИНС над логистической регрессией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
ВПВ – верхняя полая вена
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
ИНС – искусственные нейронные сети
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КСО – конечно-систолический объем
ЛА – легочная артерия
ЛВ – легочные вены
ЛП – левое предсердие
МК – митральный клапан
МПП – межпредсердная перегородка
НПВ – нижняя полая вена
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПП – правое предсердие
ПЖ – правый желудочек
РЧ – радиочастотный
РЧА – радиочастотная абляция
СР – синусовый ритм
СССУ – синдром слабости синусового узла
СУ – синусовый узел
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТП – трепетание предсердий
ТК – трикуспидальный клапан
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКС – электрокардиостимулятор

АСС – Американский колледж кардиологов

АНА – Американская ассоциация сердца

НУНА – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базылев, В. В. Влияние основных факторов риска рецидива фибрилляции предсердий на эффективность операции Cox-Maze 4 при сочетанных открытых вмешательствах на сердце / В. В. Базылев, Е. В. Немченко, В. А. Карнахин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – № 6 (6). – Р. 48–52.
2. Богачев-Прокофьев А. В. Сравнительный анализ потребности в имплантации кардиостимулятора при левопредсердной и биатриальной конкомитантной аблации у пациентов с клапанными пороками сердца / А. В. Богачев-Прокофьев, М.И. Емешкин, А.В. Афанасьев, А.Н. Пивкин, Р.М. Шарифулин, С.И. Железнёв, М.А. Овчаров, А.М. Караськов // Анн. аритм. 2018. №1
3. Волчек, Ю. А. Положение модели искусственной нейронной сети в медицинских экспертных системах / Ю. А. Волчек, О. Н. Шишко, О. С. Спиридонова, Т. В. Мохорт // *Juvenis scientia*. – 2017. – N 9.
4. Ляшенко В.В. Электрофизиологические механизмы аритмий после торакоскопической процедуры Maze / В.В. Ляшенко, А.В. Иванченко, А.С. Постол, П.А. Шиленко, А.Б. Выговский, Ю.А. Шнейдер // Вестник аритмологии. 2020. Т. 27. № 2 (100). С. 5-15.
5. Медведев, В.С. Нейронные сети. Matlab 6 / В. С. Медведев. – М. : Диалог-МИФИ, 2002. – 496 с.
6. Оганов, Р. Г. Болезни сердца : руководство для врачей / Р. Г. Оганов, И. Г. Фомина. – М : Литтерра, 2006.
7. Поляков, В. П. Операция «Лабиринт: настоящее и будущее / В. П. Поляков, В. С. Белый, А. В. Поляков и др. // Анн. Арит. – – 2008. – N 4.
8. Постол А.С. Сравнение биатриальной и левопредсердной процедур "лабиринт" при сочетанных операциях на сердце / Антипов Г.Н., Постол А.С., Котов С.Н., Макарова М.О., Шнейдер Ю.А. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т. 13. № 1. С. 17-23. DOI: 10.17116/kardio202013011117
9. Ревешвили А.Ш. Результаты хирургического лечения изолированных форм фибрилляции предсердий с использованием модифицированной операции

«лабиринт» / Ревитшвили А.Ш., Сергуладзе С.Ю., Ежова И.В // Анн. аритм. –2012; №9. – Р. 31–39.

10. Рычин, С. В. Операция «Лабиринт» при хирургическом лечении фибрилляции предсердий у больных с пороком митрального клапана: эволюция методов и результаты / С. В. Рычин // Анн. аритм. – 2005. – № 1.

11. Сапельников О.В. Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии / О.В. Сапельников, А.А. Куликов, Д.И. Черкашин, И.Р. Гришин, О.А Николаева., Р.С. Акчурин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16. № 1. С. 118-125.

12. Сапельников О.В. Фибрилляция предсердий. Инвазивное лечение или фармакотерапия? / Сапельников О.В., Латыпов Р.С., Гришин И.Р., Партигулова А.С., Акчурин Р.С. // Доктор.Ру. 2012. № 2 (70). С. 5-10.

13. Abreu Filho, C. A. Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease / C. A. Abreu Filho, L. A. Lisboa, L. A. Dallan [et al.] // Circulation. – 2005. – N 112. – P. 120–125.

14. Ad, N. Impact of follow-up on the success rate of the cryosurgical maze procedure in patients with rheumatic heart disease and enlarged atria / N. Ad, S. Barnett, E. A. Lefrak [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – N 131. – P. 1073–1079.

15. Ad, N. Minimally invasive stand-alone Cox-maze procedure for patients with nonparoxysmal atrial fibrillation / N. Ad, L. Henry, T. Friehling [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2013, Sep. – N 96 (3). – P. 792–798. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2013.05.007. – Epub 2013 Jul 25.

16. Ad, N. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a consensus statement of the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2009 / N. Ad, D. C. Cheng, J. Martin [et al.] // Innovations (Phila). – 2010. – N 5. – P. 74–83.

17. Ad, N. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America / N. Ad, R. M. Suri, J. S. Gammie [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012. – N 144.

18. Ad, N. The Cox-Maze procedure: history, results, and predictors for failure / N. Ad // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2007. – N 20 (3). – P. 65–71. – DOI 10.1007/s10840-007-9176-z.3.

19. Ad, N. The maze procedure for the treatment of atrial fibrillation: a minimally invasive approach / N. Ad, J. L. Cox // J. Card. Surg. – 2004. – N 19. – P. 196–200.

20. Ad, N. A single center's experience with pacemaker implantation after the Cox maze procedure for atrial fibrillation / N. Ad, S. D. Holmes, R. Ali [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017, Jul. – N 154 (1). – P. 139–146.e 1.

21. Adan, V. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome / V. Adan, L. A. Crown // Am. Fam. Physician. – 2003. – N 67. – P. 1725–1732.

22. Akoum, N. Atrial Fibrosis Quantified Using Late Gadolinium Enhancement MRI is Associated With Sinus Node Dysfunction Requiring Pacemaker Implant / N. Akoum, C. McGann, G. Vergara [et al.] // J. Cardiovasc. Electr. – 2012. – N 23 (1). – P. 44–50. – PMID: 21806700.

23. Akyürek, O. Lengthening of intraatrial conduction time in atrial fibrillation and its relation with early recurrence of atrial fibrillation / O. Akyürek, T. Sayin, I. Dinçer [et al.] // Jpn. Heart. J. – 2001, Sep. – N 42 (5). – P. 575–584.

24. Alings, A. M. Age-related changes in structure and relative collagen content of the human and feline sinoatrial node. A comparative study / A. M. Alings, R. F. Abbas, L. N. Bouman // Eur. Heart. J. – 1995. – N 16. – P. 1655–1667.

25. Allessie, M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation / M. Allessie, J. Ausma, U. Schotten // Cardiovasc. Res. – 2002. – N 54 (2). – P. 230–246. – ISSN 0008-6363.

26. Alonso, A. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / A. Alonso, B. P. Krijth, T. Aspelund [et al.] // Circulation. – 2004. – N 110 (9). – P. 1042–1046. – ISSN 1524-4539.

27. Amasyali, B. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: which one dominates? / B. Amasyali, A. Kilic, C. Kilit // Int. J. Cardiol. – 2014. – N 175. – P. 379–380.

28. Andersen, H. R. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome / H. R. Andersen, L. Thuesen, J. P. Bagger [et al.] // *Lancet*. – 1994. – N 344. – P. 1523–1528.
29. Anderson, R. H. Anatomy of the human atrioventricular junctions revisited / R. H. Anderson, S. Y. Ho, A. E. Becker // *Anat. Rec.* – 2000. – N 260 (1). – P. 81–91.
30. Baruch, L. Can patients at elevated risk of stroke treated with anticoagulants be further risk stratified? / L. Baruch, B. F. Gage, J. Horrow [et al.] // *Stroke*. – 2007. – N 38. – P. 2459–2463.
31. Baxt, W. G. USC of an artificial neural network for the diagnosis of myocardial infarction / W. G. Baxt // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol II, N 5. – P. 843–848.
32. Benditt, D. G. Sinus node dysfunction: pathophysiology, clinical features, evaluation, and treatment / D. G. Benditt, S. Sakaguchi, M. A. Goldstein [et al.] // *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside* / D. P. Zipes, J. Jalife J, eds. – 2nd ed. – Philadelphia, PA : WB Saunders, 1995. – P. 1215–1247.
33. Benjamin, E. J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino [et al.] // *Circulation*. – 1998. – N 98 (10). – P. 946–952.
34. Bennett, M. A. The pattern of onset and spontaneous cessation of atrial fibrillation in man / M. A. Bennett, B. L. Pentecost // *Circulation*. – 1970, Jun. – N 41 (6). – P. 981–988.
35. Benson, D. W. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) / D. W. Benson, D. W. Wang, M. Dymant [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – N 112. – P. 1019–1028.
36. Beukema, W. P. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure / W. P. Beukema, H. T. Sie, A. R. Misier [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008, Oct. – N 34 (4). – P. 771–775.
37. Beyer, E. Point: minimally invasive bipolar radiofrequency ablation of lone atrial fibrillation: early multicenter results / E. Beyer, R. Lee, B. K. Lam // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – N 137. – P. 521–526.

38. Boersma, L. V. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial / L. V. Boersma, M. Castella, W. van Boven [et al.] // *Circulation*. – 2012. – N 125. – P. 23–30.
39. Boineau, J. P. Demonstration of a widely distributed atrial pacemaker complex in the human heart / J. P. Boineau, T. E. Canavan, R. B. Schuessler [et al.] // *Circulation*. – 1988. – N 77. – P. 1221–1237.
40. Boineau, J. P. Multicentric origin of the atrial depolarization wave: the pacemaker complex. Relation to dynamics of atrial conduction: wave changes and heart rate control / J. P. Boineau, R. B. Schuessler, C. R. Mooney [et al.] // *Circulation*. – 1978. – N 58 (6). – P. 1036–1048.
41. Boineau, J. P. Natural and evoked atrial flutter due to circus movement in dogs : role of abnormal atrial pathways, slow conduction, nonuniform refractory period distribution and premature beats / J. P. Boineau, R. B. Schuessler, C. R. Mooney [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 1980. – N 45 (6). – P. 1167–1181. – DOI 10.1016/0002-9149(80)90475-0.
42. Boineau, J. P. The human atrial pacemaker complex / J. P. Boineau, R. B. Schuessler, T. E. Canavan [et al.] // *J. Electrocardiol*. – 1989. – N 22 (suppl.). – P. 189–197.
43. Boriani, G. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols / G. Boriani, M. Biffi, A. Capucci [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol*. – 1998. – N 21. – P. 2470–2474.
44. Bourdès, V. S. Breast cancer predictions by neural networks analysis: a comparison with logistic regression; conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society / V. S. Bourdès, S. Bonnevey, P. J. Lisboa [et al.] // *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society : Conference, 2007*. – 2007. – P. 5424–5427.
45. Boyett, M. R. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure / M. R. Boyett, H. Honjo, I. Kodama // *Cardiovasc. Res*. – 2000. – P. 658–687.
46. Buchman, T. G. comparison of statistical and connectionist models for the prediction of chronicity in a surgical intensive care unit / T. G. Buchman, K. L. Kubos, A. J. Seidler, M. J. Slegforth // *Crit. Care Med*. – 1994. – N 22. – P. 750–762.

47. Buckberg, G. D. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. IV. Concepts of dynamic function from the normal macroscopic helical structure / G. D. Buckberg, C. Clemente, J. L. Cox [et al.] // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – N 13 (4). – P. 342–357.

48. Bugge, E. Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an in vivo experimental model / E. Bugge, I. A. Nicholson, S. P. Thomas // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. – N 28. – P. 76–80; discussion 80-2.

49. Burstein, B. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation / B. Burstein, S. Nattel // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – N 51. – P. 802–809.

50. Byrd, G. D. Importance of geometry and refractory period in sustaining atrial fibrillation: testing the critical mass hypothesis / G. D. Byrd, S. M. Prasad, C. M. Ripplinger [et al.] // *Circulation.* – 2005. – N 112 (9 suppl). – P. 17–23.

51. Calkins, H. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses / H. Calkins, M. R. Reynolds, P. Spector Spector // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2009. – N 2. – P. 349–436.

52. Calkins, H. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation; recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS): in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the i24 C. Ruaengsri et al. / H. Calkins, J. Brugada, D. L. Packer [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. Europace* 2007. – N 9. – P. 335–379.

53. Camm, A. J. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial

fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A. J. Camm, G. Y. Lip, R. Savelieva [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2012. – N 33 (21). – P. 2719–2747. – ISSN 1522-9645.

54. Canavan, T. E. Computerized global electrophysiological mapping of the atrium in a patient with multiple supraventricular tachyarrhythmias / T. E. Canavan, R. B. Schuessler, M. E. Cain [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1988. – N 46 (2). – P. 232–235. – DOI 10.1016/S0003-4975(10)65904-8.

55. Chen, Y. C. Sinoatrial node electrical activity modulates pulmonary vein arrhythmogenesis / Y. C. Chen, Y. Y. Lu, C. C. Cheng [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – N 173. – P. 447–452.

56. Chevalier, P. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR) / P. Chevalier, A. Leizorovicz, P. Maureira [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – N 102. – P. 769–775.

57. Chua, K. High-resolution mapping of the triangle of Koch: spatial heterogeneity of fast pathway atrionodal connections / K. Chua, G. Upadhyay, E. Lee [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2017, Nov 24. – N. 1547–5271 (17) – P. 31244. –DOI 10.1016/j.hrthm.2017.10030.

58. Churyla, A. Biatrial or left atrial lesion set for ablation during mitral surgery: risks and benefits / A. Churyla, A. Iddriss, A. C. Andrei [et al.] // *Ann. Thor. Surg.* – 2017. – N 103 (6). – P. 1858–1865.

59. Connolly, S. J. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators / S. J. Connolly, C. R. Kerr, M. Gent [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – N 342. – P. 1385–1391.

60. Copley, D. J. Atrial Fibrillation: a review of treatments and current guidelines / D. J. Copley, K. M. Hill // *AACN Adv. Crit. Care.* – 2016. – N 27. – P. 120–128.

61. Coumel, P. Neurogenic and humoral influences of the autonomic nervous system in the determination of paroxysmal atrial fibrillation / P. Coumel // *The atrium in health and disease* / P. Attoul, P. Coumel, M. J. Janse, eds. – Mount Kisco, NY : Futura Publishing Co., 1989. – P. 213–232.

62. Cox, J. L. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation / J. L. Cox, N. Ad, T. Palazzo [et al.] // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – N 12. – P. 15–19.

63. Cox, J. L. Experience With 118 Consecutive Patients Undergoing Surgery for the Wolff-Parkinson-White Syndrome / J. L. Cox, J. J. Gallagher, M. E. Cain // J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. – 1985. – N 90. – P. 490–501.

64. Cox, J. L. Five-year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation / J. L. Cox, J. P. Boineau, R. B. Schuessler [et al.] // Ann. Thor. Surg. – 1994. – N 56. – P. 814–824.

65. 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. Jaquiss, R. B. Schuessler, J. P. Boineau // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – N 110 (2). – P. 485–495.

66. Cox, J. L. New surgical and catheter-based modifications of the Maze procedure / J. L. Cox, N. Ad // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – N 12 (1). – P. 68–73.

67. Cox, J. L. Surgical treatment of atrial fibrillation: a review / J. L. Cox // Europace. – 2004. – N 5 (suppl. 1). – P. 20–29.

68. Cox, J. L. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation / J. L. Cox, R. B. Schuessler, J. P. Boineau // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – N 12. – P. 2–14.

69. Cox, J. L. The first Maze procedure / J. L. Cox // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – N 141. – P. 1093–1075.

70. Cox, J. L. The long-standing persistent confusion surrounding surgery for atrial fibrillation / J. L. Cox // J. Thor. Cardiovasc. Surg. – 2010. – N 139 (6). – P. 1374–1386.

71. Cox, J. L. The Maze Procedure and Postoperative Pacemakers / J. L. Cox, N. Ad, S. C. Malaisrie [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2018, Jun 5.

72. Cox, J. L. The surgical treatment of atrial fibrillation ; III ; Development of a definitive surgical procedure / J. L. Cox, R. B. Schuessler, H. J. D'Agostin Jr. [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – N 101 (4). – P. 569–583.

73. 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 [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – N 101. – P. 406–426.

74. Cox, J. L. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique / J. L. Cox // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – N 101. – P. 584–592.

75. Cox, J.L. An 8 ½ year clinical experience with surgery for atrial fibrillation / J. L. Cox, D. G. Lappas, R. B. Schuessler, J. P. Boineau // Annals of Surgery. – 1996. – N 224 (3). – P. 267–275.

76. Damiano, R. J. Jr. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence / R. J. Damiano Jr., F. H. Schwartz, M. S. Bailey [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – N 141. – P. 113–121.

77. Damiano, R. J. Jr. 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 [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – N 126. – P. 2016–2021.

78. Dang, D. A review of atrial fibrillation / D. Dang, R. Arimie, L. J. Haywood // J. Natl. Med. Assoc. – 2002. – N 94. – P. 1036–1048.

79. Danias, P. G. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm / P. G. Danias, T. A. Caulfield, M. J. Weigner [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – N 31. – P. 588–9266.

80. Darae, K. Sinus node dysfunction after surgical atrial fibrillation ablation with concomitant mitral valve surgery: Determinants and clinical outcomes / K. Darae, C. Y. Shim, Geu-Ru Hong [et al.] // PLoS One. – 2018. – N 13 (9). – P. e0203828. – Published online 2018 Sep 12. – DOI 10.1371/journal.pone.0203828.

81. Davies, M. J. Pathology of atrial fibrillation in man / M. J. Davies, A. Pomerance // Br. Heart. J. – 1972, May. – N 34 (5). – P. 520–525.

82. De Marneffe, M. The sinus node function: normal and pathological / M. De Marneffe, J. M. Gregoire, P. Waterschoot, M. P. Kestemont // Eur. Heart. J. – 1993. – N 14. – P. 649–654.

83. De Marneffe, M. The sinus node function: normal and pathological / M. De Marneffe, J.-M. Gregoire, P. Waterschoot, M. Kestemont // *Eur. Heart. J.* – 1993. – N 14. – P. 649–654.

84. De Vos, C. B. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis / C. B. de Vos, R. Pisters, R. Nieuwlaat [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – N 55. – P. 725–731.

85. Defauw, J. J. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the “corridor” operation / J. J. Defauw, G. M. Guiraudon, N. M. van Hemel [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1992. – N 53. – P. 564–570; discussion 71.

86. DeLong, E. R. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach / E. R. DeLong, D. M. DeLong, D. L. Clarke-Pearson [et al.] // *Biometrics.* – 1988. – N 44 (3). – P. 837–845. –DOI 10.2307/2531595.

87. Dersen, S. Backward, forward and stepwise automated subset selection algorithms: frequency of obtaining authentic and noise variables / S. Dersen, H. J. Keselman // *Br. J. Math. Stat. Psychol.* – 1992. – N 45. – P. 265–282.

88. Dobrzynski, H. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome / H. Dobrzynski, M. R. Boyett, R. H. Anderson // *Circulation.* – 2007. – N 115. – P. 1921–1932.

89. Dreiseitl, S. Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review / S. Dreiseitl, L. Ohno-Machado // *J. Biomed. Inform.* – 2002. – N 35. – P. 352–359.

90. Dreyfus, G. Neural networks: a methodology and applications / G. Dreyfus. – Springer Verlag, 2005.

91. Edgerton, Z. J. History of surgery for atrial fibrillation / Z. J. Edgerton, J. R. Edgerton // *Heart Rhythm.* – 2009. – N 6. – P. 1–4.

92. Engel, T. R. Appraisal of sinus node artery disease / T. R. Engel, S. G. Meister, G. S. Feltosa [et al.] // *Circulation.* – 1975. – N 52 (2). – P. 286–291.

93. Falk, R. H. Atrial fibrillation / R. H. Falk // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – N 344. – P. 1067–1078.

94. Fang, M. C. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with non-valvular atrial fibrillation / M. C. Fang, A. S. Go, Y. Chang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – N 51. – P. 810–815.

95. Folsom, A. R. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study / A. R. Folsom, L. E. Chambless, C. M. Ballantyne [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – N 166 (13). – P. 1368–1373. – DOI 10.1001/archinte.166.13.1368.

96. Fuster, V. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the European heart rhythm association and the heart rhythm society / V. Fuster, L. E. Ryden, D. S. Cannom // Circulation. – 2006. – N 114. – P. e257–354.

97. Gammie, J. S. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons national cardiac database / J. S. Cannom, M. Haddad, S. Milford-Beland [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – N 85. – P. 909–914.

98. Gardner, W. L. Regression analyses of counts and rates: a poisson, overdispersed Poisson, and negative binomial models / W. L. Gardner, E. P. Mulvey, E. C. Shaw // Psychol. Bull. – 1995, Nov. – N 118 (3). – P. 392–404.

99. Garrido, M. J. Minimally invasive surgery for atrial fibrillation: toward a totally endoscopic, beating heart approach / M. J. Garrido, M. Williams, M. Argenziano // J. Card. Surg. – 2004. – N 19 (3). – P. 216–220. – DOI 10.1111/j.0886-0440.2004.04041.x.

100. Gaynor, S. L. Successful performance of Cox-maze procedure on beating heart using bipolar radiofrequency ablation: a feasibility study in animals / S. L. Gaynor, Y. Ishii, M. D. Diodato [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – N 78. – P. 1671–1677.

101. Gelsomino, S. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation / S. Gelsomino, H. N. Van Breugel, L. Pison [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2014. – N 45. – P. 401–407.

102. Gillinov, A. For the CTSN Investigators: surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery / A. Gillinov, A. C. Gelijns, M. K. Parides [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2015. – N 372 (15). – P. 1399–1409.

103. Gillinov, A. M. Ablation of atrial fibrillation with concomitant cardiac surgery / A. M. Gillinov, A. E. Saltman // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – N 19. – P. 25–32.

104. Gillinov, A. M. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set / A. M. Gillinov, S. Bhavani, E. H. Blackstone [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – N 82 (2). – P. 502–513; discussion 513–504.

105. Gillinov, A. M. Surgical ablation of atrial fibrillation with bipolar radiofrequency as the primary modality / A. M. Gillinov, P. M. McCarthy, E. H. Blackstone [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – N 129 (6). – P. 1322–1329. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2004.12.010.

106. Gomes, J. A. C. Coexistence of sick sinus rhythm and atrial flutter-fibrillation / J. A. C. Gomes, P. S. Kang, M. Matheson [et al.] // *Circulation.* – 1981. – N 63 (1). – P. 80–86.

107. Guertiete, M. R. J. Decsky AS. Neural networks: what are they! / M. R. J. Guertiete, A. S. Decsky // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – N 115. – P. 906–907.

108. Hadian, D. Short-term rapid atrial pacing produces electrical remodeling of sinus node function in humans / D. Hadian, P. D. Zipes, J. E. Olgin, J. M. Miller // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002, Jun. – N 13 (6). – P. 584–586.

109. Haïssaguer, M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haïssaguer, P. Jaïs, D. C. Shah [etc.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – N 339. – P. 659–666.

110. Haissaguerre, M. Driver domains in persistent atrial fibrillation / M. Haissaguerre, M. Hocini, A. Denis [et al.] // *Circulation.* – 2014. – N 130. – P. 530–538.

111. Haissaguerre, M. The substrate maintaining persistent atrial fibrillation / M. Haissaguerre, M. Wright, M. Hocini [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2008. – N 1. – P. 2–5.

112. Han, J. Temporal dispersion of recovery of excitability in atrium and ventricle as a function of heart rate / J. Han, D. Millet, B. Chizzonitti, G. K. Moe // *Am. Heart. J.* – 1966, Apr. – N 71 (4). – P. 481–487.
113. Han, J. The concepts of reentrant activity responsible for ectopic rhythms / J. Han // *Am. J. Cardiol.* – 1971, Sep. – N 28 (3). – P. 253–262.
114. Haykin, S. Neural networks: a comprehensive foundation / S. Haykin. – Upper New Jersey : Saddle River, 1999.
115. Heeringa, J. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D. A. VanDerKuip, A. Hofman [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2006. – N 27. – P. 949–953.
116. Henn, M. C. Late outcomes after the Cox maze IV procedure for atrial fibrillation / M. C. Henn, T. S. Lancaster, J. R. Miller [et al.] // *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* – 2015. – N 150 (5). – P. 1168–1176.
117. Hocini, M. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses / M. Hocini, P. Sanders, I. Deisenhofer [et al.] // *Circulation.* – 2003, Sep 09. – N 108 (10). – P. 1172–1175.
118. Holmes, D. R. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation A Patient-Level Meta-Analysis / D. R. Holmes, S. K. Doshi, S. Kar [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – N 65 (24). – P. 2614–2623. – ISSN 1558–3597.
119. 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 [et al.] // *Lancet.* – 2009. – N 374 (9689). – P. 534–542. – ISSN 1474-547X.
120. Hosmer, D. W. Applied Logistic Regression / D. W. Hosmer, S. Lemeshow. – New York : John Wiley & Sons, 1989.
121. Hudson, R. E. B. The human pacemaker and its pathology / R. E. B. Hudson // *Br. Heart J.* – 1960. – N 22. – P. 153–167.

122. Hwang, C. Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation / C. Hwang, T. J. Wu, R. N. Doshi [et al.] // *Circulation* 2000. – N 101. – P. 1503–1505.

123. Iwasaki, Y. K. Atrial fibrillation pathophysiology implications for management / Y. K. Iwasaki, K. Nishida, T. Kato [et al.] // *Circulation*. – 2011. – N 124. – P. 2264–2274.

124. Izumi, C. Progression of isolated tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: clinical features and mechanisms / C. Izumi, M. Miyake, S. Takahashi // *Circ. J.* – 2011. – N 75. – P. 2902–2907.

125. Jais, P. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study / P. Jais, B. Cauchemez, L. Macle [et al.] // *Circulation*. – 2008. – N 118. – P. 2498–2505.

126. Jensen, P. N. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population / P. N. Jensen, N. N. Gronroos, L. Y. Chen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – N 64. – P. 531–538.

127. Jeon, C. S. The absence of atrial contraction as a predictor of permanent pacemaker implantation after maze procedure with cryoablation / C. S. Jeon, M. S. Shim, S. J. Park [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2017, Jun. – N 50 (3). – P. 163–170. – DOI 10.5090/kjtcs.2017.50.3.163. – Epub 2017 Jun 5.

128. Jessurun, E. R. Mitral valve surgery and atrial fibrillation: is atrial fibrillation surgery also needed? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – Vol. 17. – P. 530–537.

129. Joung, B. Mechanisms of sinoatrial node dysfunction in a canine model of pacing-induced atrial fibrillation / B. Joung, S. F. Lin, Z. Chen // *Heart. Rhythm.* – 2010. – N 7. – P. 88–95.

130. Kabbani, S. S. Ablation of atrial fibrillation using microwave energy-early experience / S. S. Kabbani, G. Murad, H. Jamil [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2005. – N 13 (3). – P. 247–250.

131. Kaneko, T. Contemporary outcomes of repeat aortic valve replacement: a benchmark for transcatheter valve-in-valve procedures / T. Kaneko, C. M. Vassileva,

B. Englum [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – N 100. – P. 1298–1304; discussion 1304.

132. Kannel, W. B. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study / W. B. Kannel, R. D. Abbott, D. D. Savage, P. M. McNamara // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – N 306. – P. 1018–1022.

133. Kaplan, B. M. Tachycardia-bradycardia syndrome (so-called “sick sinus syndrome”): pathology, mechanisms and treatment / B. M. Kaplan, R. Langendorf, M. Lev, A. Pick // *Am. J. Cardiol.* – 1973. – N 31. – P. 497–508.

134. Kawaguchi, A. T. Factors affecting rhythm after the maze procedure for atrial fibrillation / A. T. Kawaguchi, Y. Kosakai, F. Isobe [et al.] // *Circulation.* – 1996. – N 94 (9 suppl.). – P. 11139–11142.

135. Khaji, A. Update on atrial fibrillation / A. Khaji, P. R. Kowey // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2017, Jan. – N 27 (1). – P. 14–25. – DOI 10.1016/j.tcm.2016.06.007. – Epub 2016 Jun 22.

136. Khargi, K. Concomitant anti-arrhythmic procedures to treat permanent atrial fibrillation in CABG and AVR patients are as effective as in mitral valve patients / K. Khargi, B. Lemke, T. Deneke // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2005. – N 27. – P. 841–846.

137. Khargi, K. Saline-irrigated, cooled-tip radiofrequency ablation is an effective technique to perform the maze procedure / K. Khargi, T. Deneke, H. Haardt [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – N 72. – P. 1090–1095.

138. Killip, T. Mode of onset of atrial fibrillation in man / T. Killip // *Am. Heart J.* – 1965, Aug. – N 70. – P. 172–179.

139. Kim, D. Sinus node dysfunction after surgical atrial fibrillation ablation with concomitant mitral valve surgery: determinants and clinical outcomes / D. Kim, C. Y. Shim, G-R. Hong [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – N 13 (9). – e0203828.

140. Kim, H. J. Surgical ablation of atrial fibrillation in patients with a giant left atrium undergoing mitral valve surgery / H. J. Kim, J. B. Kim, S. H. Jung [et al.] // *Heart.* – 2016, Aug, 1. – N 102 (15). – P. 1206–1214. – DOI 10.1136/heartjnl-2015-308482. – Epub 2016 Mar 2.

141. Kim, K. C. Long-term results of the Cox-Maze III procedure for persistent atrial fibrillation associated with rheumatic mitral valve disease: 10-year experience / K. C. Kim, K. R. Cho, Y. J. Kim [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – N 31(2). – P. 261–266. – DOI 10.1016/j.ejcts.2006.11.017.

142. Kim, M. H. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States / M. H. Kim, S. S. Johnston, B. C. Chu [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2011. – N 4. – P. 313–320.

143. Kirchhof, P. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options – report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence Network/European Heart Rhythm Association consensus conference / P. Kirchhof // *Europace.* – 2012. – N 14. – P. 8–27.

144. Knecht, S. Atrial tachycardias encountered in the context of catheter ablation for atrial fibrillation part ii: mapping and ablation / S. Knecht, G. Veenhuizen, M. D. O'Neill [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2009. – N 32. – P. 528–538.

145. Kobayashi, J. Improved success rate of the maze procedure in mitral valve disease by new criteria for patients' selection / S. Kobayashi // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1998. – Vol. 13. – P. 247–252.

146. Kong, M. H. Surgical Maze procedure as a treatment for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. H. Kong, R. D. Lopes, J. P. Piccini [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* – 2010. – N 28. – P. 311–326.

147. Kose, S. Permanent junctional reciprocating tachycardia: an unusual presentation / S. Kose, B. Amasyali, H. Kursaklioglu [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – N 63. – P. 518–521.

148. Kubota, S. Can we change the operative criteria for the MAZE procedure combined with valve surgery in the era of radiofrequency devices? / S. Kubota, H. Sugiki, S. Wakasa [et al.] // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – N 59. – P. 406–412.

149. Kuga, K. Assessment by autonomic blockade of age-related changes of the sinus node function and autonomic regulation in sick sinus syndrome / K. Kuga, I. Yamaguchi, Y. Sugishita, O. Ito // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – N 61. – P. 361–366.

150. Kumar, N. Impact of hybrid procedure on a wave duration for atrial fibrillation ablation / N. Kumar, P. Bonizzi, L. Pison [et al.] // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2015. – N 42. – P. 91–99.

151. Kuppahally, S. S. Left Atrial Strain and Strain Rate in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation Relationship to Left Atrial Structural Remodeling Detected by Delayed-Enhancement MRI / S. S. Kuppahally, N. Akoum, N. S. Burgon [et al.] // Circ-Cardiovasc. Imag. – 2010. – N 3 (3). – P. 231–U24. – PMID: 20133512.

152. 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. Luca [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – N 167. – P. 1469–1475.

153. La Meir, M. New technologies and hybrid surgery for atrial fibrillation // M. La Meir, R. Maimonides / Med. J. – 2013. – N 4. – P. e0016.

154. Lall, S. C. The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis / S. C. Lall, S. J. Melby, R. K. Voeller [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – N 133. – P. 389–396.

155. Lamas, G. A. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction / G. A. Lamas, K. L. Lee, M. O. Sweeney [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – N 346. – P. 1854–1862.

156. Lawrence, R. Gender specific considerations in atrial fibrillation treatment: a review / R. Lawrence, J. R. Rottman, S. Mohanty [et al.] // Expert Opin. Pharmacother. – 2018, Mar. – N 19 (4). – P. 365–374.

157. Lee, R. Surgery for atrial fibrillation / R. Lee, J. Kruse, P. M. McCarthy // Nat. Rev. Cardiol. – 2009. – N 6. – P. 505–513.

158. Lip, G. Y. Atrial Fibrillation / G. Y. Lip, H. F. Tse, D. A. Lane // Lancet. – 2012, Feb 18. – N 379 (9816). – P. 648–661. – DOI 10.1016/S0140-6736(11)61514-6.

159. Lip, G. Y. H. Atrial fibrillation and stroke prevention / G. Y. H. Lip, H. S. Lim // Lancet. Neurol. – 2007. – N 6. – P. 981–993.

160. Lippincott, W. Textbook of Cardiovascular Medicine / W. Lippincott, E. J. Topol. – 3rd Ed. – Philadelphia, 2007. – P. 227–250.

161. Lloyd-Jones, D. M. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium / D. M. Lloyd-Jones, T. J. Wang, E. P. Leip [et al.] // *Send to J. Am. Heart. Assoc.* – 2013, Mar 18. – N 2 (2). – P. e000102. – DOI 10.1161/JAHA.112.000102.

162. Lombardi, F. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion / F. Lombardi, A. Colombo, B. Basilico [et al.] // *JACC.* – 2001. – N 37 (1). – P. 157–162.

163. Luck, J. C. Dispersion of atrial refractoriness in patients with sinus node dysfunction / J. C. Luck, T. R. Engel // *Circulation.* – 1979, Aug. – N 60 (2). – P. 404–412.

164. Mack, C. A. Surgical treatment of atrial fibrillation using argon-based cryoablation during concomitant cardiac procedures / C. A. Mack, F. Milla, W. Ko [et al.] // *Circulation.* – 2005. – N 112 (9 suppl). – P. 11–16.

165. MacKaay, A. J. Interaction of adrenaline and acetylcholine on cardiac pacemaker function. Functional inhomogeneity of the rabbit sinus node / A. J. MacKaay, T. Op't Hof, W. K. Bleeker [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* – 1980. – N 214. – P. 417–422.

166. Maisch, B. Antibodies to human sinus node in sick sinus syndrome / B. Maisch, O. Lotze, J. Schneider [et al.] // *PACE.* – 1986. – N 9. – P. 1101–1109.

167. Markides, V. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment / V. Markides, R. J. Schilling // *Heart.* – 2003, Aug. – N 89 (8). – P. 939–943.

168. Masaki, N. Predictors of the need for pacemaker implantation after the Cox maze IV procedure for atrial fibrillation / N. Masaki, S. Kawamoto, N. Motoyoshi [et al.] // *Surg. Today.* – 2018, May. – N 48 (5). – P. 495–501. – DOI 10.1007/s00595-017-1614-7. – Epub 2017 Dec 16.

169. Masson-Pévet, M. A. Pacemaker cell types in the rabbit sinus node: a correlative ultrastructural and electrophysiological study / M. A. Masson-Pévet, W. K. Bleeker, E. Besselsen [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1984. – Vol. 16, iss. 1. – P. 53–63.

170. Min, S. C. Sick Sinus Syndrome After the Maze Procedure Performed Concomitantly With Mitral Valve Surgery / S. C. Min, H. Ran, J. Xin [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2018. – N 7.

171. Miyasaka, Y. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka, M. E. Barnes, B. J. Gersh [et al.] // Circulation. – 2006. – N 114. – P. 119–125.

172. Morillo, C. A. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation / C. A. Morillo, G. J. Klein, D. L. Jones, C. M. Guiraudon // Circulation. – 1995, Mar 1. – N 91 (5). – P. 1588–1595.

173. Mufudza, C. Comput Math Methods Med. / C. Mufudza, H. Erol // Poisson Mixture Regression Models for Heart Disease Prediction. – 2016, Nov 23. – P. 4083089. – DOI 10.1155/2016/4083089.

174. Muneretto, C. Durable staged hybrid ablation with thoracoscopic and percutaneous approach for treatment of long-standing atrial fibrillation: a 30-month assessment with continuous monitoring / C. Muneretto, G. Bisleri, L. Bontempi [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012. – N 144. – P. 1460–1465; discussion 1465.

175. Nademanee, K. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: of the electrophysiologic substrate / K. Nademanee, J. McKenzie, E. Kosar [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – N 43 (11). – P. 2044–2053. –DOI 10.1016/j.jacc.2003.12.054.

176. Nair, G. M. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation / G. M. Nair, P. B. Nery, S. Diwakaramenon [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2009. – N 20. – P. 138–144.

177. Nattel, S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on / S. Nattel // Nature. – 2002, Jan 10. – N 415 (6868). – P. 219–226.

178. Neven, K. Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound / K. Neven, B. Schmidt, A. Metzner [et al.] // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2010. – N 3. – P. 260–265.

179. Ninet, J. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial / J. Ninet, X. Roques, R. Seitelberger [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – N 130 (3). – P. 803–809. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2005.05.014.

180. Niv, A. A single center's experience with pacemaker implantation after the Cox maze procedure for atrial fibrillation / A. Niv, S. D. Holmes, R. Ali [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017, Jul. – N 154 (1). – P. 139–146.

181. Noheria, A. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review / A. Noheria, A. Kumar, J. V. Wylie, M. E. Josephson // Arch. Intern. Med. – 2008. – N 168. – P. 581–586.

182. Ongphiphadhanakul, B. Prediction of low bone mineral density in postmenopausal women by artificial neural network model compared to logistic regression model / B. Ongphiphadhanakul, R. Rajatanavin, L. Chailurkit [et al.] // J. Med. Assoc. – Thailand, 1997. – N 80. – P. 508–515.

183. Ouyang, F. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up / F. Ouyang, R. Tilz, J. Chun [et al.] // Circulation. – 2010. – N 122. – P. 2368–2377.

184. Page, P. L. Regional distribution of atrial electrical changes induced by stimulation of extracardiac and intracardiac neural elements / P. L. Page, N. Dandan, P. Savarad [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – N 109. – P. 377–388.

185. Pappone, C. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study / C. Pappone, G. Augello, S. Sala [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – N 48 (119). – P. 2340–2347.

186. Pejkovic, B. Anatomical aspects of the arterial blood supply to the sinoatrial and atrioventricular nodes of the human heart / B. Pejkovic, I. Krajnc, F. Anderhuber, D. Kosutic [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2008. – N 36 (4). – P. 691–698.

187. Phan, K. Surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery: a cumulative meta-analysis of randomised controlled trials / K. Phan, A. Xie, M. La Meir [et al.] // Heart. – 2014. – N 100. – P. 722–730.

188. Phan, K. Systematic review and meta-analysis of surgical ablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery / K. Phan, A. Xie, D. H. Tian [et al.] // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – N 3. – P. 3–14.

189. Piccini, J. P. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis of randomized, controlled trials / J. P. Piccini, R. D. Lopes, M. H. Kong [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2009. – N 2. – P. 626–633.

190. 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 [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – N 126. – P. 1822–1888.

191. Price, M. J. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium / M. J. Price, D. N. Gibson, S. J. Yakubov [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – N 64 (6). – P. 565–572.

192. Pruitt, J. C. Minimally invasive surgical ablation of atrial fibrillation: the thoracoscopic box lesion approach / J. C. Pruitt, R. R. Lazzara, G. Ebra [et al.] // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2007. – N 20. – P. 83–87.

193. Pruitt, J. C. Totally endoscopic ablation of lone atrial fibrillation: initial clinical experience / J. C. Pruitt, R. R. Lazzara, Dworkin, G. H. Ebra [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – N 81. – P. 1325–1330.

194. Raitt, M. H. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation / M. H. Raitt, W. Kusumoto, G. Giraud, J. H. McAnulty // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2004, May. – N 15 (5). – P. 507–512.

195. Reynolds, M. R. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs / M. R. Reynolds, J. Walczak, S. A. White [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2010. – N 3. – P. 615–623.

196. Robertson, J. O. Predictors and risk of pacemaker implantation after the cox-maze iv procedure presented at the fifty-ninth annual meeting of the southern thoracic

surgical association / O. J. Robertson, P. S. Cuculich, L. L. Saint [et al.] – Naples, FL, 2012, Nov 7–10.

197. Rostock, T. The coronary sinus as a focal source of paroxysmal atrial fibrillation: more evidence for the 'fifth pulmonary vein'? / T. Rostock, B. Lutomsy, D. Steven [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2007. – N 30. – P. 1027–1031.

198. Roten, L. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation: elimination of triggers is not sufficient / L. Roten, N. Derval, P. Jaïs // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – N 5. – P. 1224–1232; discussion 1232.

199. Saltman, A. E. A completely endoscopic approach to microwave ablation for atrial fibrillation / A. E. Saltman, L. S. Rosenthal, N. A. Francalancia, S. J. Lahey // *Heart Surg. Forum.* – 2003. – N 6 (3). – P. E38–41.

200. Sánchez-Quintana, D. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation / D. Sánchez-Quintana, J. R. López-Mínguez, G. Pizarro [et al.] // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2012. – N 8. – P 310–326.

201. Sargent, D. J. Comparison of artificial neural networks with other statistical approaches: results from medical data sets / D. J. Sargent // *Cancer.* – 2001 Apr 15. – N 91 (8 suppl.). – P. 1636–1642.

202. Schaff, H. V. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience / H. V. Schaff, J. A. Dearani, R. C. Daly [et al.] // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – N 12. – P. 30–37.

203. Scherf, D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration / D. Scherf // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1947. – N 64. – P. 233–239.

204. Schmitt, C. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation / C. Schmitt, G. Ndrepepa, S. Weber // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – N 89 (12). – P. 1381–1387. – DOI 10.1016/S0002-9149(02)02350.

205. Sedgwick, P. Poisson regression / P. Sedgwick // *BMJ.* – 2014, Oct 10. – N 349. – P6150. – DOI 10.1136/bmj.g6150.

206. Sijffels, M. C. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats / M. C. Sijffels, C. J. Kirchhof, R. Dorland, M. A. Allesie // *Circulation.* – 1995. – N 92 (7). – P. 1954–1968.

207. Singh, S. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart / S. Singh, P. I. Johndon, R. E. Lee [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – N 112. – P. 943–953.

208. Smith, P. K. Surgical treatment of supraventricular tachyarrhythmias / P. K. Smith, W. L. Holman, J. L. Cox // Surg. Clin. North. Am. – 1985. – N 65 (3). – P. 553–570.

209. Song, J. H. Comparative analysis of logistic regression and artificial neural network for computer-aided diagnosis of breast masses / J. H. Song, S. S. Venkatesh, E. A. Conant // Academic. Radiology. – 2005. – N 12 (4). – P. 487–495.

210. Soni, L. K. Right atrial lesions do not improve the efficacy of a complete left atrial lesion set in the surgical treatment of atrial fibrillation, but they do increase procedural morbidity / L. K. Soni, S. R. Cedola, J. Cogan [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2013. – N 145 (2). – P. 356–361.

211. Spach, M. S. Multiple regional differences in cellular properties that regulate repolarization and contraction in the right atrium of adult and newborn dogs / M. S. Spach, P. C. Dolber, P. A. Dolber // Circ. Res. – 1989, Dec. – N 65 (6). – P. 1594–1611.

212. Sparks, P. B. Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutter / P. B. Sparks, S. Jayaprakash, J. K. Vohra, J. M. Kalman // Circulation. – 2000. – N 102 (15). – P. 1807–1813.

213. Stöllberger, C. Mortality and rate of stroke or embolism in atrial fibrillation during long-term follow-up in the embolism in left atrial thrombi (ELAT) study / C. Stöllberger, P. Chnupa, C. Abzieher [et al.] // Clin. Cardiol. – 2004. – N 27 (1). – P. 40–46. – ISSN 0160–9289.

214. Sun, H. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes / H. Sun, D. Chartier, N. Leblanc, S. Nattel // Cardiovasc. Res. – 2001, Mar. – N 49 (4). – P. 751–761.

215. Thery, C. Pathology of the sinoatrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients / C. Thery, B. Gosselin, J. Lekieffre, H. P. Warembourg // Am. Heart. J. – 1977. – N 93. – P. 735–740.

216. Tsai, Y. C. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / Y. C. Tsai, K. Phan, S. Munkholm-Larsen [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – N 47. – P. 847–854.

217. Turitto, G. transient atrial electrical silence following termination of chronic atrial tachyarrhythmias / G. Turitto, C. Saponieri, A. Onuora, N. El-Sherif // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2007, Nov. – N 30 (11). – P. 1311–1315.

218. Van Brakel, T. J. Fibrosis and electrophysiological characteristics of the atrial appendage in patients with atrial fibrillation and structural heart disease / T. J. van Brakel, T. van der Krieken, S. W. Westra [et al.] // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2013. – N 38 (2). – P. 85–93. – ISSN 1572-8595.

219. Van den Berg, P. M. Atrial fibrillation and sinus node dysfunction / P. M. Van den Berg, I. C. van Gelder // *J. Am. CollCard.* – 2001. – N 38 (5). – P. 1585–1586.

220. Van Gelder, I. C. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation / I. C. van Gelder, H. J. Crijns, R. G. Tieleman [et. al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1996, Dec 9–23. – N 156 (22). – P. 2585–2592.

221. Van Staa, T. P. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice / T. P. Van Staa, E. Setakis, G. L. Di Tanna [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – N 9. – P. 39–48.

222. Vandewalle, J. Advanced statistical techniques: how to use your data more effectively? [comment] / J. Vandewalle // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 1999. – N 13. – P. 8–10.

223. Veenhuizen, G. D. Atrial fibrillation / George D. Veenhuizen, Christopher S. Simpson, Hoshier Abdollah // *CMAJ.* – September 28, 2004. – N 171 (7). – P. 755–760. – DOI 10.1503/cmaj.1031364.

224. Vickers, A. J. One statistical test is sufficient for assessing new predictive markers / A. J. Vickers, A. M. Cronin & Colin, B. Begg // *BMC Medical. Research. Methodology.* – 2011. – Vol. 11. – Article number: 13.

225. Vikse, J. Anatomical variations in the sinoatrial nodal artery: a meta-analysis and clinical considerations / J. Vikse, B. M. Henry, J. Roy [et al.] // *PLOS.* – 2016, Feb 5. – DOI 10.1371/journal.pone.0148331.

226. Vogt, P. R. Preoperative predictors of recurrent atrial fibrillation late after successful mitral valve reconstruction / P. R. Vogt // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1998. – Vol. 13. – P. 619–624.

227. Von Oppell, U. O. Mitral valve surgery plus concomitant atrial fibrillation ablation is superior to mitral valve surgery alone with an intensive rhythm control strategy / U. O. Von Oppell, N. Masani, P. O'Callaghan [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – N 35. – P. 641–650.

228. Wann, L. S. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – N 64 (21). – P. 1–76. – ISSN 1558-3597. – January CT.

229. Wann, L. S. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation : an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins // *Eur. Heart. J.* – 2012. – N 33 (21). – P. 2719–2747. – ISSN 1522–9645.

230. Waris, E. Factors influencing persistence of sinus rhythm after DC shock treatment of atrial fibrillation / E. Waris, K. E. Kreuz, J. Salokannel // *Acta Med. Scand.* – 1971, Mar. – N 189 (3). – P. 161–166.

231. Watson, T. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited / T. Watson, E. Shantsila, G. Y. Lip // *Lancet.* – 2009. – N 373. – P. 155–166.

232. Wazni, O. M. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation a randomized trial / O. M. Wazni, N. F. Marrouche, D. O. Martin [et al.] // *JAMA.* – 2005. – N 293. – P. 2634–2640.

233. Weerasooriya, R. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? / R. Weerasooriya, P. Khairy, J. Litalien [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – Jan, 11 2011. – N 57 (2). – P. 160–166.

234. Weimar, T. The Cox-maze iv procedure for lone atrial fibrillation: a single center experience in 100 consecutive patients / T. Weimar, M. S. Bailey, Y. Watanabe [et al.] // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2011. – N 31. – P. 47–54.

235. White, C. W. Effects of acute atrial fibrillation on the vasodilator reserve of the canine atrium / C. W. White, M. D. Holida, M. L. Marcus // *Cardiovasc. Res.* – 1986, Sep. – N 20 (9). – P. 683–689.

236. White, H. Learning in artificial neural networks: a statistical perspective / H. White // *Neural. Comput.* – 1989. – N 1. – P. 425–464.

237. Whitlock, R. Rationale and design of the left atrial appendage occlusion study (LAAOS) II / R. Whitlock, J. Healey, J. Vincent [et al.] // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – N 3. – P. 45–54.

238. Whitlock, R. P. Left atrial appendage occlusion study II (LAAOS II) / R. P. Whitlock, J. Vincent, M. H. Blackall [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – N 29. – P. 1443–1447.

239. Wijffels, M. C. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation : a study in awake chronically instrumented goats / M. C. Wijffels, C. J. Kirchhof, R. Dorland, M. A. Allessie // *Circulation.* – 1995, Oct 1. – N 92 (7). – P. 1954–1968.

240. Wilber, D. J. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial / D. J. Wilber, C. Pappone, P. Neuzil [et al.] // *JAMA.* – 2010. – N 303. – P. 333–340.

241. Williams, J. M. Left atrial isolation: a new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias / J. M. Williams, R. M. Ungerleider, G. K. Lofland, J. L. Cox // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1980. – N 80. – P. 373–380.

242. Wolf, P. A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // *Stroke.* – 1991. – N 22. – P. 983–988.

243. 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

[et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – N 130 (3). – P. 797–802. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2005.03.041.

244. Worku, B. Incidence and predictors of pacemaker placement after surgical ablation for atrial fibrillation / B. Worku, S. W. Pak, F. Cheema [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2011. – N 92. – P. 2085–2089.

245. Yuda, S. Comparative efficacy of the maze procedure for restoration of atrial contraction in patients with and without giant left atrium associated with mitral valve disease / S. Yuda, S. Nakatani, F. Isobe [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – N 31 (5). – P. 1097–102. – PMID: 9562013.

246. Zipes, D. P. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness / D. P. Zipes, M. J. Mihalick, G. T. Robbins [etc.] // Cardiovasc. Res. – 1974, Sep. – N 8 (5). – P. 647–655.