

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАНА
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

Низамова Нигора Гаффор кизи

**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ
АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

5A510105 - Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра по специальности
кардиологии

**Научный руководитель:
к.м.н., доц. Агабабян И.Р.**

Самарканд-2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Список сокращений	3
	Введение	5
	Глава I. Аортальный клапан и его патология. актуальные вопросы современности. прямопропорциональная связь между открытыми кардиохирургическими операциями и фибрилляций предсердий (Обзор литературы)	9
1.1	Аортальный клапан и его патология. Эпидемиологические, физиологические и патофизиологические особенности	
1.1.2	Хирургическая коррекция	
1.1.3.	Прогностические параметры или предикторы осложнений после протезирования клапана аорты	
1.2.	Прямопропорциональная связь между открытыми кардиохирургическими операциями и фибрилляций предсердий. Эпидемиологическая кривая.	
1.2.1.	Постоперационная фибрилляция предсердий и его патофизиологические аспекты	
1.2.1.1.	Воспалительный процесс.	
1.2.1.2.	Оксидативный стресс	
1.2.1.3.	Дисфункция вегетативной нервной системы	
1.2.1.4.	Ионно-мостиковые каналы	
1.2.1.5.	Аспекты генетических особенностей	
1.2.1.6.	Аспекты анатомических особенностей сердца	
1.2.2	Предикторы постоперационной фибрилляции предсердий	
1.2.2.1.	Дооперационные факторы	
1.2.2.2.	Интраоперационные факторы	
1.2.2.3.	Постоперационные факторы	
1.2.3.	Медикаментозное лечение	
1.2.3.1.	β-адреноблокаторы	

1.2.3.2.	Блокаторы кальциевых каналов	
1.2.3.3.	Дигоксин	
1.2.3.4.	Амиодарон	
1.2.3.5.	Магний	
1.2.3.6.	Статины	
1.2.3.7.	Полиненасыщенные жирные кислоты	38
1.2.3.8.	Кортикостероиды	38
1.2.3.9.	Колхицин	
1.2.4.0.	N-ацетилцистеин (NAC)	
	ГЛАВА II. Материалы исследования и методологические аспекты	
2.1.	Материал исследования	
2.2.	Методы исследования	
2.3.	Принципы операционного процесса.	
2.3.1.	Технические особенности хирургической операции по протезированию аортального клапана.	
2.3.2.	Техника хирургической операции протезирования аортального, в сочетании с коррекцией недостаточности митрального и трикуспидального клапанов.	
2.4.	Статистический анализ	
	Глава III. Обсуждение полученных результатов	
3.1.	Выявление частоты послеоперационной фибрилляции предсердий и предикторов ее развития у пациентов с аортальным стенозом	
3.2.	Частота постоперационной фибрилляции предсердий и предикторов ее развития у пациентов с аортальной недостаточностью	
	Заключение	
	Выводы	

	Практические рекомендации	
	Список литературы	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Артериальная гипертензия (АГ)

Аортальный клапан (АК)

Антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА)

Аортальный стеноз (АС)

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

Аортокоронарное шунтирование (АКШ)

Бета-адреноблокаторы (БАБ)

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Диастолическое артериальное давление (ДАД)

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)

Дыхательная недостаточность (ДН)

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (Инг АПФ)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Искусственное кровообращение (ИК)

Инфаркт миокарда (ИМ)

Индекс массы тела (ИМТ)

Коронароангиография (КАГ)

Конечно-диастолический размер (КДР)

Конечно-систолический размер (КСР)

Конечно-диастолический объем (КДО)

Конечно-систолический объем (КСО)

Кардиоваскулярная система (КВС)

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ)

Левое предсердие (ЛП)

Мозговой инсульт (МИ) Митральный клапан (МК)

Международное нормализованное отношение (МНО)

Инфаркт миокарда (ИМ)

Объем циркулирующей крови (ОЦК)

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)

Острая сердечная недостаточность (ОСН)

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП)

Приобретённый порок сердца (ППС)

Систолическое артериальное давление (САД)

Сахарный диабет (СД)

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

Сердечно-сосудистая система (ССС)

Транзиторная ишемическая атака (ТИА)

Трикуспидальный клапан (ТК)

Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ)

Фиброзное кольцо (ФК) Физическая нагрузка (ФН)

Фибрилляция предсердий (ФП)

Хроническая обструктивная болезнь почек (ХОБЛ)

Частота сердечных сокращений (ЧСС) ЭАЭ - эндоартерэктомия (ЭАЭ)

Электрокардиограмма (ЭКГ)

Электрокардиостимулятор (ЭКГ)

Эхокардиография (ЭХОКГ)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и востребованность темы диссертации:

Ведущая роль в поражениях клапанного аппарата сердца, принадлежит патологии аортального клапана. Последнее в свою очередь представлен 43-45% соотношением от общего количества патологии сердечных клапанов [Lung B., et al. 2013]. Последние данные ведущих мировых исследований, указывают на частоту встречаемости порок аортального клапана на долю женщин приходится в 1,43% случаях, тогда как среди мужчин этот показатель в 2 раза больше - 2,78% соответственно [Bach D.S., et al. 2007]. Значительная доля пороков приходится на стеноз аортального клапана (приблизительно 65%-75%) [Baumgartner H., et al. 2017]. А в Европе данная патология у лиц старше 75 лет не превышает 3,2-8,4% случаев. Тогда как в России, данный показатель приближается к 180 тысячам [Аортальный стеноз. Методические рекомендации, 2016].

Открытая хирургическая коррекция аортального порока - один из наиболее изученных и наиболее эффективных методов лечения аортального стеноза [Бокерия Л.А., и соавт. 2013]. После протезирования аортальных клапанов у всех пациентов, отдаленные результаты в течение 10 и более лет; в мировых трудах и литературе, фиксируются кривые роста выживаемости. Последние характеризуются эффективным постоперационным ведением этих пациентов (в первую очередь это включает в себя регулирование как приема антикоагулянтов, так и контролирования МНО. Ургентная терапия требуется пациентам с клиническими симптомами стеноза аортального клапана, так как раннее выявление и хирургическая коррекция, в ранних сроках, имеет более благоприятную прогностическую кривую. [Мироненко В.А., и соавт. 2017; Муратов Р.М., и соавт. 2020].

Частым значимым ранним постоперационным осложнением считается нарушение ритма сердца постоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП). Также в число осложнений входит нарушение проводимости,

требующегося имплантацию постоянного ЭКС (1,6-8,8%); и нарушение мозгового кровообращения (2,5-8,2%) [Everett R.J., et al. 2018].

Самое частое осложнение, возникающая в кардиохирургической практике это постоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП). Данное грозное осложнение, на основе доказательной медицины указывает на то, что повышение риска возникновения желудочковых аритмий, острой сердечной недостаточности, госпитальной летальности, тромбоэмболических осложнений (мозговой инсульт и ОИМ), а также удлиняется количества дней по пребыванию пациентов в стационаре, соответственно и увеличиваются экономические затраты [Mathew J.P., et al. 2004].

В науке известны случаи ПОФП, возникшие в течении как первой недели, так и после первой недели, что является последствием оперативного вмешательства.[Raiten J., et al. 2015; Aranki S.F., et al. 1996]. Но первое место, по частоте возникновения ПОФП принадлежит 2-6 суткам, как следствие оперативного вмешательства [Aranki S.F., et al. 1996]. Пиковым показателем возникновения ПОФП считается 2-3 день после операции [Mathew J.P., et al. 2004], в котором частота рецидивов приходится на первую неделю [Lee J.K., et al. 2000]. В большинстве случаев ПОФП (более 93,6% случаях), поддаются кардиоверсии в течении первых 4-6 недель, сразу же после хирургического вмешательства [Frendl G., et al. 2004].

Последние актуальные литературные данные гласят, что по частоте встречаемости ПОФП, после проведённой операции на сердце; устанавливает приблизительное процентное соотношение от 9,5% до 64,5%. Хотя это число меняется, в зависимости от проведённых вмешательств: АКШ, операции по проведению одноклапанной или многоклапанной коррекции, возможно сочетанные оперативные вмешательства [Mathew J.P., et al. 2004; Lee J.K., et al. 2000]. ПОФП как последствие коррекционной клапанной операции возникает в 45-55% случаях. Данная статистическая кривая, не превышает при АКШ 17-37%.

Предрасполагающие факторы приводящие к развитию ПОФП состоят из: пред-, интра- и постоперационных факторов. В частности были приняты

следующие данные: пожилой возраст, наличие в анамнезе КВЗ факторов риска и реперфузионно-ишемические интраоперационные повреждения. Ведущие этиологические факторы развития ПОФП включает в себя: воспалительные состояния, оксидативный стресс, вегетативная дисфункция, а также структурные факторы, служащие субстратом возникновения ПОФП. Для принятия и реализации профилактических и терапевтических мер, возникает необходимость в выявлении предрасполагающих и пусковых факторов в дооперационном этапе.

Проверенная система стратификации риска, даёт возможность в практике клиницисты, развивать превентивную кардиологию, во избежание развития ПОФП.

Отечественная и зарубежная литература охватывает данные исследований, по изучению ПОФП, как последствие протезирования аортального клапана. В частности выявление предикторов риска развития нарушения ритма по типу ФП [Искандарян Ш.Р., 2005; Piescu A.C. et al., 2018]. Существенное ограничение мощности исследований заключается в том, что объем выборки пациентов в этих исследованиях не имеет широкого спектра.

Степень изученности темы: Проблемами изучения причин, патофизиологии и возможностей коррекции ПОФП, сейчас заняты многие исследователи во всем мире на протяжении долгих лет. И можно с уверенностью указывать на то, что актуальность и востребованность по изучению данной отрасли с каждым годом увеличивается. Подтверждением чему служит количество тех исследований, которые опубликованы за последние годы по данной тематике.

Первопричиной этого, как ни странно, является то, что частота развития ПОФП, за последние годы растет. Этот рост представляется как в кардиохирургии, так и в общей хирургии. И если раньше проблема ПОФП была сугубой проблемой кардиохирургов, то в настоящее время все больше и больше исследований, в которых ПОФП изучается в областях «non-cardiac» хирургии.

Основу исследования составляют данные работ таких авторов, как :Алексин А.А., Хороненко В.Э., Алексин А.А., Хороненко В.Э., Колесников В.Н., Боева О.И., Булгакова Н.Е.,Бокерия Л.А., Мироненко М.Ю., Мироненко В.А., Бабешко С.И., Муратов Р.М., Амирагов Р.И., Канаметов Т.Н., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А.

Причины роста ПОФП очень простые, которые связаны напрямую со геронтологическими особенностями населения. В настоящее время оперативные хирургические вмешательства выполняются пожилым пациентам в 4 раза чаще, чем всем остальным возрастным категориям. И по предварительным расчётам эта цифра увеличится на 25-30% в ближайшие 10 лет. Этому способствует постоянный рост числа пожилого населения вдвое. Вследствие данного немодифицируемого фактора, идет повышение среднего возраста оперируемых пациентов, повышение коморбидности и полиморбидности патологий у стареющего населения и т.п.

Цель исследования

Выявление предоперационных предикторов , приводящих к развитию ПОФП у пациентов, перенесших протезирование клапана аорты.

Задачи исследования

1. Изучить анамнестические, клинические и инструментальные параметры и их особенность у пациентов, планируемых протезирование клапана аорты;
2. Изучить встречаемость возникновения ПОФП; и определить предикторов приводящих к развитию аортального стеноза;
3. Изучить встречаемость возникновения ПОФП и определить предикторов приводящих к развитию аортальной недостаточности.

Научная новизна исследования: Впервые проведенная сравнительная оценка, включающая в себя прогностическую ценность различных клинических показателей данных инструментальных исследований у пациентов, после развития постоперационной фибрилляции предсердий у больных после протезирования аортального клапана. Разработаны алгоритмы по ведению и тактике лечения пациентов с возникшей

послеоперационной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в Самаркандский региональный филиал РНПМЦК.

Практическая значимость работы

Результаты наших исследований внесут вклад в развитие кардиоваскулярной хирургии и медицины в целом. Полностью всесторонне раскроются аспекты, по улучшению методики диагностики и прогностических данных возникающих осложнений, после перенесенных хирургических операций на клапанную патологию сердца.

Проведение превентивных мер: предоперационных; интраоперационных; постоперационных; в том числе медикаментозных и немедикаментозных-значительно улучшат степень показателей выживаемости в раннем госпитальном и отдаленном периоде, в данной когорте больных.

Публикации и апробация работы

Основные положения работы были доложены и обсуждены на 2-х научно-практических конференциях 1 международной и 1 республиканской научно практической конференции.

Личное участие автора в проведении исследования:

Автором выполнен набор пациентов, проведено их клиническое обследование и формирование базы данных. Проведена статистическая обработка данных и систематизация результатов, полученных в ходе исследования. По теме исследования были изучены необходимые литературы, и по результатам исследования были опубликованы научные материалы (статья и тезисы).

Реализация результатов исследования.

По теме диссертации было выполнено 5 научных статей. Из которых 4 в международных журналах, 1 в республиканских журналах, которые были одобрены атестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций научных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав с изложением клинической

характеристики пациентов, используемых методов исследования, собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 26 рисунками.

ГЛАВА 1

АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН И ЕГО ПАТОЛОГИЯ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОСТИ. ПРЯМОПРОПОРЦИОНАЛЬНАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ОТКРЫТЫМИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМИ ОПЕРАЦИЯМИ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

1.1. Аортальный клапан и его патология. Эпидемиологические, физиологические и патофизиологические особенности

Поражения клапанного аппарата сердца, в частности патологические изменения аортального клапана, считается наиболее распространенным (42,95% от общего количества поражений клапанов сердца) [50]. Исследовательские данные D.S. Bach и соавторов установили, что аортальные пороки по частоте встречаемости преобладают среди мужчин, чем среди женщин; т.е. составляют 1,56% и 2,69% соответственно [190]. Стенозы аортального клапана внушительной частотой встречаемости проскочил вперед, составляя при этом почти 73,5% случаев. В Европе данный показатель достигает 3,4-8,6% среди лиц в возрасте 70 лет и старше. В России же из данных 2009 года вытекает, что зарегистрировано 180 тысяч пациентов с патологией аортального клапана [3, 14, 16].

Тяжелый аортальный стеноз в 89,95% случаях, ожидаемо снижает продолжительность жизни более чем на 10 лет, при отсутствии подобающей терапии. Тогда как, более 52,5% из них ждёт летальный исход в течение 2-3 лет, с начала появления первичных признаков и симптомов [44]. Все вышеперечисленное является фактом, подтверждающим актуальные аспекты стеноза аортального в модернизированной кардиохирургии.

Аортальная недостаточность и эпидемиологические данные данного варианта аортального порока, изучалась в исследованиях Strong Heart Study. Последнее включил в себя характерные особенности 3501 пациентов в возрасте в среднем от 45,8 до 81,6 лет. При этом аортальную недостаточность установили у каждого 9-ого обследуемого (легкая - в 7,7% случаев, умеренная - в 3,2 %, тяжелая - в 1,1% случаев) [101,109,145,189].

Ряд авторов США, в своих сведениях, указывают на непрерывный рост и распространенность аортальной недостаточности порядка 1,96%, со степенью средней тяжести и тяжелой регургитации на клапаны, где этиологические факторы могут быть весьма разнообразными [83,112]. Частоту встречаемости выраженной сердечной недостаточности или летального исхода регистрируют 5-7% в год, у пациентов с значительной аортальной недостаточностью без проявлений клинических особенностей заболевания, а также левожелудочковой дисфункции [83,96]. State-Wide Planning and Research Cooperative System (SPARCS), относящаяся к Нью-Йоркской базе данных - на основе доказательной базы данных; демонстрирует частоту распространения аортальной и/или митральной недостаточности за последние 25 лет, увеличенной около 5,5 раз [83,89,119,137].

Патофизиологическое эффективное поддержание механизма Франка-Старлинга; и компенсирование системной гемодинамики, обеспечивается формированием и нарастанием концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка - в ответ на прогрессирование стеноза аорты [6,78,106,145]. Н.Р. Kraeyenbuehl и соавторы, в своих исследованиях доказали; значительное снижение фракции выброса левого желудочка - в группе выбора, с преобладанием стеноза аортального клапана и компенсаторной гипертрофией миокарда [119,129,139]. Последнее может вызвать: возникновение изменений в рефлексорной регуляции сердечной деятельности; активирование симпатoadреналовой системы или ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); высвобождение катехоламинов, в частности адреналина/норадреналина; и других веществ с вазоактивным эффектом [88,104,112]. Весь вышеперечисленный порочный круг приводит к возникновению выраженной сердечной недостаточности [10,45,66,111,112]. К усугублению, которого и служит, нарастающая частота сердечных сокращений - тахикардия; (снижение продолжительности диастолического наполнения, повышение риска гипоксии и ишемии миокарда), увеличение общего периферического сосудистого сопротивления и снижение перфузии

тканей (напрямую связанная возникновением низкого сердечного выброса, и системного сужения сосудов- вазоконстрикцией) [11,26,88,112].

Аортальная недостаточность, отличается от аортального стеноза тем, что компенсаторно-гемодинамически: приводит к образованию эксцентрической гипертрофии миокарда [49,117,198,240]. Но гемодинамическая компенсация приводит к срыву последовательности нормального функционирования кардиоваскулярной системы (КВС) : нарастает объем преднагрузки на миокард; что в последствии приводит к увеличению конечного систолического объема левого желудочка [3,36, 57,144].

В след за повышением конечного систолического объема левого желудочка, рост преднагрузки, вызывает увеличение диастолического объема левого желудочка. В конечном итоге происходит повышение давления в полости левого желудочка; что и служит снижением эффективности механизма Франк-Старлинга; формируя при этом дисфункцию левого желудочка.

В развитии и усугублении клинических признаков сердечной недостаточности большую роль играют: снижение фракции выброса при аортальной недостаточности, также как и при аортальном стенозе; активирование РААС [29,73,101,139]. Исследование, проведенное G.A. Leme et al. у крыс, экспериментально привёл к снижению общего прироста барорефлекторной чувствительности у крыс при острой недостаточности аортального [99,130,148].

1.1.2. Хирургическая коррекция

При аортальном стенозе, являясь самым изученным и самым высоко-эффективным методом-открытая хирургическая коррекция в настоящее время занимает ведущую роль [20, 21, 27].

Исследования мировой литературы подтвердили хорошие кривые по выживаемости, как в первые 10 лет, так и отдаленные результаты после 10 лет. Но чтобы добиться данного эффекта, в постоперационном периоде эти пациенты нуждаются в регулярном приеме антикоагулянтов, антиагрегантов и регулярном контроле показателя МНО. Ургентная терапия требуется при ведении пациентов, с клиническими проявлениями аортального стеноза.

Немало важное значение в хирургической коррекции, для благоприятного исхода и прогноза, уделяется раннему выявлению данного порока[4,8,19,33]. Как ранний, так и отдалённый постоперационные прогностические данные, по протезированию АК напрямую зависит от следующих факторов: возраст пациента; ургентного обращения и времени оперативного вмешательства; выраженность сердечной недостаточности; выраженность клапанного кальциноза; и наличие коморбидных/полиморбидных патологий [8, 10, 16,22,24, 26, 35, 119,219].

Отсутствие эффективно доказанных медикаментозных препаратов; позволяющие остановить прогресс в развитии и течении стеноза аортального клапана; оставляет открытым вопросы: как ведения, так и актуальность на сегодняшний день. Всё вышеперечисленное оставляют хирургию, без конкурентов- где она выступает, как жизнеспасаящий метод терапии. Важную роль играет выявление и соблюдение правил в проведении оперативного вмешательства. Последнее должно выполняться, в том случае если риски самого порока; превышает риск оперативного вмешательства. Т.е. выступление возникновения внезапной сердечной смерти или декомпенсации сердечной недостаточности, против долгосрочных осложнений и потенциальной необходимости повторной операции [8,11, 29,117].

Частота встречаемости постоперационных осложнений указывает на возникновение-нарушения ритма сердца, в частности постоперационная ФП - ПОФП. К тому же сопровождение протезирования аортального клапана нарушением проводимости, требует имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС). Данный показатель составляет около 1,5-8,5% случаев. Эмбологенность данного вида хирургического вмешательства, вызывает такое осложнение, как нарушение мозгового кровообращения. Ещё одним представителем доказывающий эмбологенность данного вида операции является развивающаяся ПОФП [1, 2, 5, 14, 15, 29,88,106].

1.1.3. Прогностические параметры или предикторы осложнений после протезирования клапана аорты

Повышенный риск развития постоперационных осложнений, в частности после протезирования клапана аорты, были изучены и показаны, в виде причин и факторов, в огромном количестве своих научных трудов. Одним из доказательств, указанных в этих трудах является ранняя постоперационная смертность: женского пола, значимая недостаточность МК и поражения КВС, последнее характеризуется наличием ИБС. В своих международных исследованиях авторы в качестве главного триггерного пускового механизма декомпенсаторных состояний, указали дооперационную дисфункцию левого желудочка. Показателем последнего является исходная ХСН со сниженной ФВЛЖ. Такие патологии, как ранний перенесённый инфаркт миокарда, поражение КВС и снижение среднего градиента на клапане; и приводит к низкой эффективности постоперационного восстановления функции левого желудочка [22,98,152].

Дискутабельность заключается в том, что прогностически пол пациентов влияет на перенесённую операцию по замене клапана [21,37,100,129].

Наличие, аортального стеноза и ухудшение раннего ; отдаленного постоперационного прогностического течения, литературные данные многих исследований- доказали связь стеноза и умеренной митральной недостаточности [23, 37, 130,152]. Гипототически, тяжелая желудочковая дисфункция, предположительно зависит своего маркера, т.е. митральной регургитации.

Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий - это известный предиктор внутрибольничной смертности больных с поражением аортального клапана. Сочетанные операции протезирования аортального клапана и аортокоронарного шунтирования в мировой литературе доказано имеют более высокий риск осложнений и неблагоприятных исходов, нежели изолированные процедуры. Кроме ишемического фактора для миокарда у этих пациентов имеют значения и интраоперационные факторы: увеличенное время искусственного кровообращения и время пережатия аорты [152].

1.2. Прямопропорциональная связь между открытыми кардиохирургическими операциями и фибрилляцией предсердий.

Эпидемиологическая кривая.

ПОФП - представляет собой как раннее, так и отдаленное осложнение, с самой высокой частотой возникновения. Многочисленные исследования в доказательной медицине гласит: увеличение продолжительности пребывания пациента в стационаре и экономических затрат зависит от повышенного риска возникновения желудочковых аритмий, тромбоэмболических осложнений, острой сердечной недостаточности [4, 11, 14,28, 36, 44, 61,172, 210].

ПОФП предшествует каждое кардиохирургическое вмешательство, в частности аортокоронарное шунтирование (АКШ), протезирование сердечных клапанов, коррекционная операция дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок и т.д. ПОФП по классификации подразделяются на следующие группы: острая, пароксизмальная, персистирующая или перманентная [7,69,84,110,195].

Выявлены случаи ПОФП, возникающий как в ближайшие 7-10 дней, так и отдаленно [5,7, 17,18,98, 182, 190,195].Чаще всего время наступления развития ПОФП приходится на 2-6 сутки, после проведенного оперативного вмешательства [29,79,92,182]. Пиковый показатель возникновения ПОФП приходится на 2-3 день [20,31,42,47,66,83],с наиболее частым рецидивом в течении первых 7 дней [74,87,199]. Несмотря на это ,все же в 90%-ных случаях ПОФП разрешается в течении 4-6 недель [17,19,21, 25, 39,40, 41,47].

На рисунке 1.1. показывает первичный и рецидивирующий ПОФП и его распределение по дням.

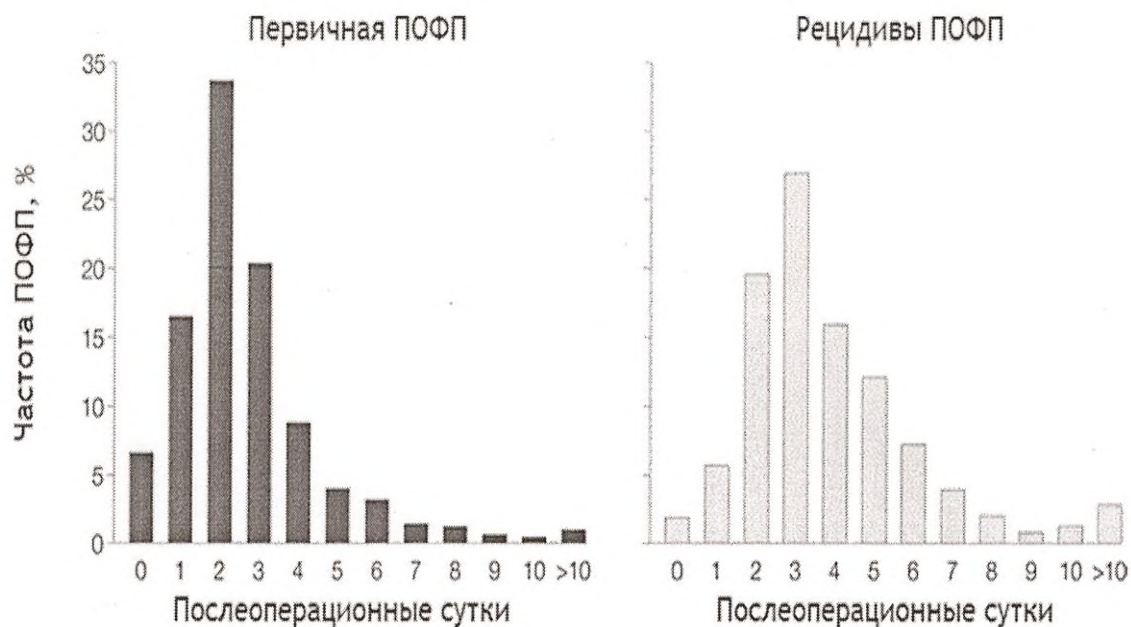


Рисунок 1.1. Распределение частоты возникновения первичной ПОФП (а) и частота рецидива ПОФП (б) в зависимости от времени (суток) послеоперационного вмешательства (n = 1503) [47].

Как гласят данные современных исследований, в 15-75% случаях ,после хирургических вмешательств, возникает ПОФП. К которым относится: АКШ, одноклапанная либо многоклапанная корректирующая операция, в том числе и проводимые сочетанные вмешательства [24, 27,28, 32-34, 47, 69,150,199].

При исследовании, который включил данные; 5436 пациентов из 70 клиник 17 стран мира, нуждавшихся в АКШ; ПОФП выявили у 32,3% из них. Данное многоцентровое когортное исследование принадлежит Mathew J.P. и соавторам [30,47].

При исследовании, который включил данные 1191 пациентов, нуждавшихся в изолированном хирургическом протезировании клапана аорты; ПОФП выявили у 342 из них (28,7%) . Данное одноцентровое исследование принадлежит Piescu A.C. и его соавтором [123,178].

Необходимо подчеркнуть тот факт; что ключевым моментом, в определении ПОФП, служит длительность мониторинга и технические особенности мониторинга каждого пациента, в каждом конкретном случае исследования[90,131,154].

Например, Johann Auer и его соавторы в своих исследованиях [133,206], дали определение ПОФП так: это любой эпизодический ритм фибрилляции предсердий продолжительностью более 5 минут. В последствии было обнаружено возникновение и/или развитие ПОФП у 99 из 253 пациентов. В процентном соотношении составил 39,1%. В тоже время аналогичное исследование иными авторами определили ПОФП, как ФП длительностью более 10 минут [91,183], соответственно частота развития уже показывала 20,6%. Логичным является и тот факт, что жёсткие критерии оценки ПОФП, повышает частоту его выявления.

Диагностические методы также могут существенно повлиять на частоту выявления ФП, поскольку суточное ЭКГ мониторирование характеризуется большей частотой выявления, чем рутинная ЭКГ в 12 отведениях [62]. Наиболее точной диагностической ценностью являются системы многосуточного (до 14 дней) мониторирование ЭКГ, которые появляются в настоящее время на рынке [30, 31].

ПОФП как основное послеоперационное осложнение приводит к увеличению стоимости лечения и многочисленным осложнениям, включая инсульт, острый инфаркт миокарда, инфаркты почек, застойную сердечную недостаточность и смерть [47].

1.2.1. Постоперационная фибрилляция предсердий и его патофизиологические аспекты

Хотя патогенетические особенности ПОФП не установлены, всё равно существуют, отличительные признаки от пароксизмальной ФП [103]. Существуют органические триггеры, служащие субстратом ФП; воспалительный процесс; оксидативный стресс и вегетативная дисфункция-представляющие собой основные этиологические факторы ПОФП [86,87,88]. Наиболее важное значение имеют предрасполагающие факторы, которые способствуют развитию ПОФП. К ним относятся: биологический возраст [112, 148], этническая принадлежность [49] и КВ факторы риска. К последним можно причислять гипертонию [78, 187], застойную сердечную недостаточность [160] и синдром- метаболический [160,172].

Всё выше изложенное является доказательством того, что выявление в предоперационном периоде предрасполагающих и провоцирующих факторов, служат вспомогательным звеном реализации мер как превентивной, так и терапевтико-реабилитационной медицины.

1.2.1.1. Воспалительный процесс.

Самым важным и ведущим патогенетическим звеном в развитии ПОФП является воспалительный процесс [160]. Этот процесс представляет собой упрощающий механизм reentry [130, 131]. Исследования, проведенные на животных указали, что предрасполагающим фактором замедления скорости проведения импульса и приведение к повторному входу, служит индуктирование острого воспаления арахидоновой кислотой.

О существенной роли воспалительного процесса в развитии ПОФП, гласит тот факт; что при использовании противовоспалительных медикаментов: колхицина, статины и гормонов снижается частота встречаемости ПОФП [122]. К тому же, увеличенное количество лейкоцитов сопровождается повышением частоты возникновения ПОФП [50] где уровень первого значительно повышался у пациентов с ПОФП, чем у пациентов без выше упомянутого осложнения [93] (Рисунок 1.2.).

Электрическая активность меняется в зависимости от воспалительных медиаторов, играющих важнейшую роль в возникновении ПОФП.

Существуют таковые исследования, где продемонстрировано негативное влияние искусственного кровообращения (ИК): высвобождается фактор некроза опухоли, интерлейкины и С-реактивный белок (СРБ) - приводящие к нарушению выделения оксида азота постоперационно. [65, 70, 100, 106].

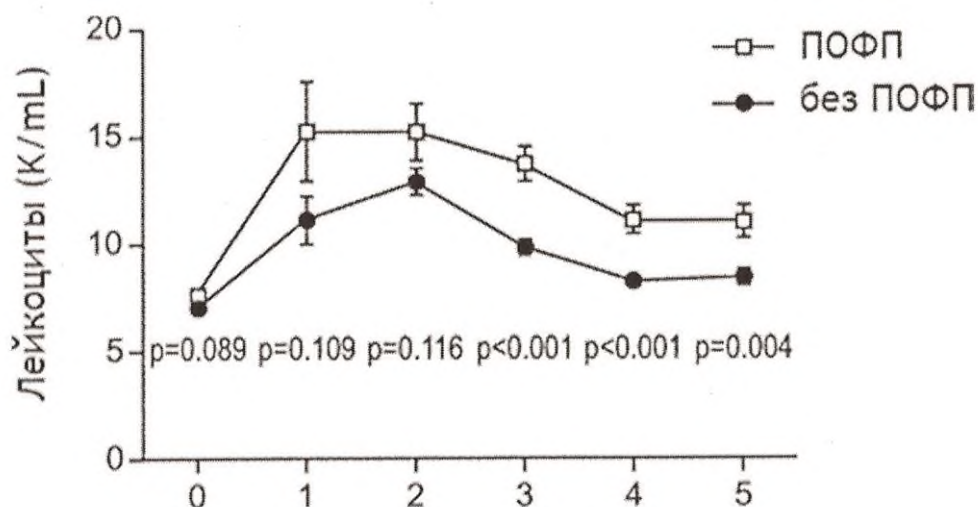


Рисунок 1.2. Динамические уровни лейкоцитов (среднее значение) посуточно после АКШ в группах с/без ПОФП (n = 181) [52]. Постоперационные посуточные расчёты показаны на графическом изображении.

Но ряд противоречащих исследований, изучали кардиохирургические вмешательства без применения ИК и установили отсутствие снижения развития ПОФП [61, 65, 93]. Например, проспективное когортное исследование Janusz Siebert и его соавторов [88] проанализировали 1067 пациентов: из них 891, перенесли АКШ с ИК; а 176- без ИК (off-pump). У 164 пациентов в группе АКШ с ИК развилась ПОФП в 18,43% случаях. А в группе АКШ без ИК у 28 пациентов (16%), ОШ = 1,18; при 95% ДИ (0,75-1,85); p=0,451. Схожие результативные данные получены в исследованиях T. Turk и его соавторов. В двух группах пациентов: АКШ on-pump (n=136) и АКШ off-pump (n=131) продемонстрирована схожая частота ПОФП – 26% и 22% соответственно [75].

Клинические исследования Ishida K. [170,190] установили прогностическим параметром-предиктором в возникновении ПОФП после АКШ, без применения ИК, считается предоперационный маркер воспаления интерлейкин-6 и СРБ. Из этого следует что, «хирургическая травматизация» способствует влиятельный фактором развития ПОФП, нежели чем системное воспаление.

Прямая корреляционная связь предоперационно повышенного уровня СРБ и повышенной частотой ПОФП указывала и на то, что пик уровня СРБ у ранее оперированных с ПОФП, высокий чем у пациентов без нее. Это доказало, что СРБ-маркер воспалительного процесса[193].

При проведении операции на сердце, исследования мета-анализа, позволили обнаружить влияние статинов на развитии ПОФП. Частота последнего вместе с СРБ снижались с под действием статинов [187].

Цитокин, в частности IL-8 активируя лейкоциты и накапливая нейтрофилы- служит повреждающим агентом КВС [22,40,55]; активируя при этом проапоптотический путь. Последний в свою очередь приводит к запрограммированной гибели клеток эндотелия [80,91]. Коррелировалась частота возникновения ПОФП и постоперационных уровней IL-8 у пациентов перенесших АКШ [135]. Предполагающим фактором являются воспалительные биомаркеры, повышающие электрическую активность сердца и приводящие к развитию сердечных нарушений ритма.

1.2.1.2.Оксидативный стресс

Ишемия миокарда и последующая его реперфузия являются обуславливающими факторами оксидативного стресса на операциях сердца. Антиоксидантная способность организма, приводящая к повреждению тканей, является последствием выработки активных форм кислорода [126]. Активация нейтрофилов в миокарде, которое приводит к выработке активных форм кислорода и литических ферментов; в то время как уменьшается выработка митохондриальной энергии, воздействующая на митохондриальный аденозин-5'-трифосфат (АТФ) -зависимые калиевые каналы [115,129] происходит при использовании ИК. Далее происходит запуск каскадной реакции: активными формами кислорода стимулируются определенные транскрипционные пути и факторы: ядерный фактор каппа-В (NF-kB) и фактор транскрипции NRF2. Активируется митоген-активируемая протеинкиназа (МАПК), приводящая к воспалительному процессу и гибели клеток [110, 140, 163].

Повышение уровней активных форм кислорода в миоцитах, способствуют аритмии четырьмя каскадами: (1) изменение проведения Na 1.5 каналу; (2) патологическая выработка Ca²⁺ (3) дисфункция митохондрий (4) ремоделирование щелевого контакта, служащим межклеточным соединением [157,161].

Ко всему этому, ещё и у пациентов с ФП сравнительно с пациентами без ФП, активность оксидазы никотинамидаденин- динуклеотидфосфата (NADPH) в предсердии высокие. Ким и соавторы [40,52] установили,

обусловленные NADPH активные формы кислорода, высвобождаемые из ушки правого предсердия; значительно увеличились у пациентов с ПОФП. Данное открытие свидетельствует о роли оксидативного стресса в патогенетическом аспекте ПОФП. NADPH- основной источник окисления, при возникновении ФП. Существуют факторы, способствующие развитию оксидативного стресса интраоперационно. Периоперационное переливание крови служит усиливающим фактором оксидативного стресса, через истощение запаса АТФ и 2,3-дифосфоглицерата; увеличивая перекисное окисление липидов [87]. Также наличие в анамнезе сахарного диабета и/или атеросклероза, после операции на сердце служит фактором, повышающий оксидативный стресс [116].

Экспериментальные исследования на животных показали что, оксидативный стресс предиктор: электрического и структурного ремоделирования [72, 83]. Clermont и его соавторы [103] оценили оксидативный стресс во время ИК, где использовали непосредственно обнаруженные алкильные и алкоксильные радикалы в образцах крови. Последние были взяты из периферической артерии и коронарного синуса во время ИК. Был выявлен высокий системный показатель высвобождения свободных радикалов, в то время, когда проводились открытые кардиохирургические вмешательства.

Исследования Ramlawi B. и его соавторов, были взяты биоптаты правого предсердия и сыворотка крови пре/постоперационно, чтобы оценить степень окисления при проведении ИК. В результате выявили, у пациентов с ПОФП повышение уровня пероксида в сыворотке, которое способствовало повышению окислительных процессов в миокарде и дифференциальным окислительно-геномным путям ответа, после ИК [164].

В исследовании OPERA [180] оценивались некоторые окислительные биомаркеры, приводящие к окислительному стрессу: F2-изопропан, изофуран и F3-изопропан плазмы и мочи пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию на сердце. Уровень F2-изопропанов и изофуранов, в моче постоперационно в раннем периоде, повысился у

пациентов, кто относился к группе с развившейся ПОФП. По сравнению с пациентами без нее.

1.2.1.3. Дисфункция вегетативной нервной системы

Стимулированный симпатический отдел вегетативной нервной системы, во время открытых операций сердце, приводит к повышению возбудимости и автоматизма [143] предсердий [27].

Некоторые исследования изучили блокировку симпатической нервной системы (то есть денервацию сердца), и его влияние на частоту возникновения ПОФП [30, 36, 50]. Melo и его соавторы в своих исследованиях [134] показали, что у пациентов с низким риском, переносящие АКШ, денервация сердца снижает тяжесть и частоту ПОФП. Тогда как, некоторые другие исследования не обнаружили положительный эффект от рутинного использования денервации сердца [163, 172].

Выявили, что некоторые препараты, имеющие симпатомиметические действия; приводят к увеличению частоты ПОФП [100, 140], и наоборот бета-блокаторы, значительно снижают частоту возникновения ПОФП [140]. Именно это и указывает, что в настоящее время бета-блокаторы- это препараты 1А класса доказанности для превентивной медицины при развитии ПОФП.

Повышаясь активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, способствует сокращению продолжительности потенциала действия. В свою очередь повышенная активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, приводит к изменению рефрактерности предсердий, как последствия повышенного притока внутриклеточного переносчика Ca^{2+} [110].

Обнаружение, как повышенной, так и пониженной вариабельности сердечного ритма ассоциируется с ПОФП, указывает на важность вегетативного баланса в работе КВС [67,80].

1.2.1.4.Ионно-мостиковые каналы

Потоки ионов, также играют важную патогенетическую роль в развитии ПОФП. Но многие трудности и ограничения проведения таких

исследований, только в нескольких случаях позволили изучить влияние ионных каналов и их изменения, как инициаторов аритмии. Причем эти работы и их данные неоднозначные.

В исследованиях Van Wagoner и его соавторов [71] продемонстрировано, как Ca^{2+} -каналы L-типа в миоцитах предсердий были больше у пациентов с ПОФП, по сравнению с пациентами без нее. Это указывает на аспекты перегрузки кальцием в возникновении ПОФП. Которое связано с постоперационным активированием симпатического тонуса и увеличением притока кальция на каналы Ca^{2+} L-типа. Следующие результаты, которых получили Workman A.J. и соавторы, в своем исследовании [116] показало сопоставление тока Ca^{2+} канала L-типа, у пациентов с и без ПОФП постоперационно.

Калийные каналы участвующие в патогенезе нехирургического ФП, не дали никаких данных по поводу патогенетической роли K^+ каналов в развитии ПОФП. Исследование Swartz и его с соавторов [132] не установил отличия в экспрессии транскриптов K каналов в предсердиях и его тканях, у пациентов с ПОФП, сравнительно с пациентами без нее [22]. Важно понять многофакторную природу ПОФП, которая препятствует определенным заключениям; относительно клеточных кальциевых и калиевых каналов и их влияний на патогенез ПОФП.

1.2.1.5. Аспекты генетических особенностей

Генетическую предрасположенность в развитии ПОФП исследовали ассоциация GWAS [112]. Которые выявили у пациентов, перенесших операцию АКШ, генетически полиморфизм в интронной области лимфоцитарного антигена 96 (LY96) сопровождается уменьшением риска возникновения ПОФП. Ген LY96 кодирует важным белок, являющимся корецептором, передающий сигналы толл-подобного рецептора-4. Данное открытие подчеркнул предиктор воспалительных процессов, способствующие развитию ПОФП.

Ко всему вышеперечисленному ещё и, обнаружили гены G-белка-связанные рецептором киназы 5 (GRK5) взаимосвязаны с ПОФП у населения

США и Китая [98, 99]. Группа из 110 пациентов, перенесла изолированное АКШ [22], и установили что вариант гена промотора 174G/C IL-6, смодулировал воспалительный ответ и повлиял на возникновение ПОФП постоперационно. Тогда как, полиморфизм PITX2 (rs2200733) и IL6 (rs1800795) не имели отношения с ПОФП у детей, которые перенесли коррекционные операции врожденных пороков сердца [65].

Исследования Jeff JM и его соавторов обнаружили, что полиморфизм Gly389 бета-1 адренорецептора имеет прямопропорциональную связь с ПОФП[156].

Другое популяционное исследование в США, установил некодирующих однонуклеотидных полиморфизмов в локусе хромосомы 4q25, как предикторов ПОФП после АКШ [23,79,90]. Учитывая данные результатов нескольких исследований, в том числе и исследования GWAS; необходимым фактом является широкомасштабное исследование в области изучения вариантов, значительно связанных с возникновением ПОФП. Всё вышеперечисленное способствовало бы установлению потенциальных целей для современных методов как лечения, так и профилактики ПОФП.

1.2.1.6.Аспекты анатомических особенностей сердца

Провоцирующими факторами предсердий, приводящим к развитию ПОФП относятся: структурная, функциональная или электрофизиологическая особенность изменений ткани. В частности расширенное левое предсердие и его фиброз [94, 139]. Возрастные ремоделирования предсердий пациентов, вызывается фиброзом и анизотропностью скорости проводимости [112].

При гистологическом исследовании ткани предсердий обнаружили, предоперационный миолиз в правом предсердии [50], предоперационную вакуолизацию миокарда предсердий и повышение апоптоза миокарда [93]; также фиброзированный участок ушка правого предсердия [95], которые значимо связаны с возникновением ПОФП.

Роль субстратов в возникновении ПОФП изучалась в исследованиях Ahlsson A. и его соавторов [25] Которые наблюдали восьмикратный

повышенный риск рецидивов ФП, когда провели 5-летнее наблюдение пациентов с ПОФП.

Lowres N. И его соавторы [108,112] также обнаружили, что рецидив ФП после ПОФП составляет 24,3% при использовании самостоятельной записи ЭКГ на мобильном приложении у пациентов, выписавшихся домой с синусовым ритмом. Данный вывод служит подтверждением гипотезы о предоперационных субстратах, таких как структурные сердечные заболевания. Последние, в свою очередь, приводят к развитию нехирургической формы ФП, при дальнейших наблюдениях. Что также подчеркнул влияние ПОФП на клинический исход. Также гетерогенность ремоделирования предсердий иногда вызывается такими факторами, как вегетативная дисфункция, изменения объема давления или воспалением перикарда, т.е. перикардитом [9,81].

1.2.2. Предикторы постоперационной фибрилляции предсердий

Безусловно ПОФП это многофакторное осложнение открытых кардиохирургических вмешательств. Где условно, существующие и известные факторы риска ПОФП разделяются на три группы: дооперационные, интраоперационные и постоперационные факторы (рисунок 1.3.)

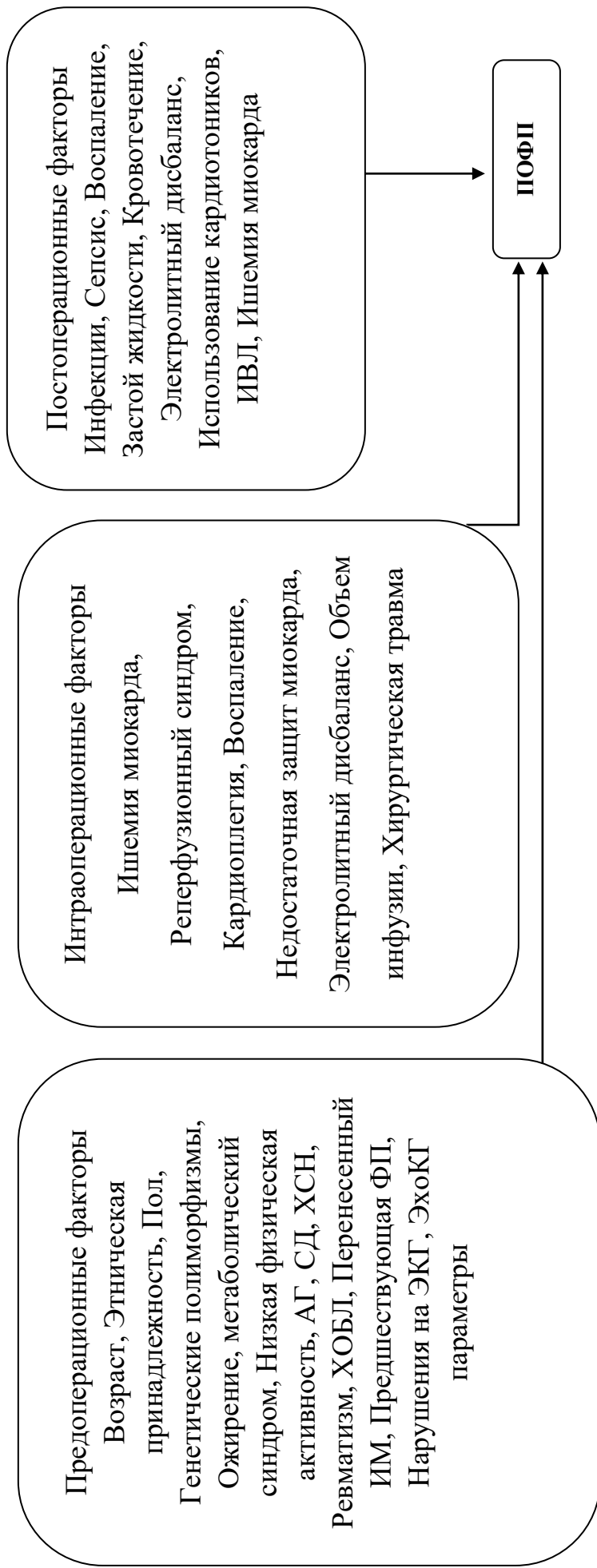


Рисунок 1.3. Основные предрасполагающие факторы ПОФП постоперационно. АГ - артериальная гипертензия, СД - сахарный диабет, ХСН - Хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ - Хроническая обструктивная болезнь сердца, ИМ - Инфаркт миокарда, ФП - Фибрилляция предсердий, ИВЛ - искусственная вентиляция легких.

1.2.2.1. Дооперационные факторы

Возраст- это важный предиктор ПОФП. Частота ПОФП в возрасте старше 69-70 лет у пациентов, около 5-ти раз выше пациентов возрастом до 54-55 лет [86]. В влиянию возраста на частоту развития ПОФП играет важную роль, повышенная восприимчивость кардиомиоцитов к ишемии и реперфузионным повреждениям [110, 159], в том числе и к более выраженным с возрастом фиброзным изменениям предсердий, вызванных нарушением проводимости [91, 117].

Villareal R. и его соавторы, когортно исследовали [17] пациентов, перенесших изолированно, только АКШ. Результат исследования 6475 пациентов выявил, что возраст старше 64-65 лет это независимый фактор риска возникновения ПОФП (относительный риск составил 2,41, при 94,9% Доверительный интервал (ДИ) 2,07-2,78, $p < 0,0001$).

Касательно гендерного фактора, изучанные результаты многочисленных исследований противоречат друг другу. Некоторые исследования сообщают, что мужской пол фактор риска ПОФП [71, 180], а другие подобные клинические испытания не смогли установить такую связь [42, 56, 86, 122].

Этническую принадлежность пациентов оценили несколько работ. Самых высоких и самых низких показатели ПОФП установили среди населения Ближнего Востока и Азии, соответственно [37]. Два популяционных исследований, которые проводились в США, установила кавказскую этническую принадлежность, как с более высокой заболеваемостью ПОФП после операций на сердце, сравнительно с некавказской популяцией и негроидной в том числе [130, 193].

Обнаружено, что сопутствующая артериальная гипертония, и наличие ФП в анамнезе, предшествующая застойная сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, пневмония, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких и ревматические болезни сердца являлись независимыми предикторами развития ПОФП, после перенесенной операции на сердце [37, 57, 73, 111, 123, 161, 188, 189, 190].

Также обнаружили, что особенности предоперационных некоторых электрофизиологических электрокардиограмм (например, продолжительность зубца P, морфология зубца P, интервал PR и интервал QRS) взаимосвязаны с риском возникновения ПОФП [24, 64, 106].

Увеличение левого предсердия, слабая сократительная его способность или нарушенная функция левого желудочка, в частности у пациентов со аортальным стенозом [101] и застойной СН [51], приводят к возникновению ПОФП. Также большинство дооперационных предикторов ФП, в частности низкая физическая активность, высокий уровень дооперационного мозгового натрийуретического пептида [54], дисбаланс электролитов [63], ожирение [69], и метаболический синдром [68], доказательно влияют на развитие ПОФП.

Важное значение имеет, в частности, и дооперационное применение медикаментозной терапии. Проспективное исследование Auer J. И его соавторов показал, отсутствие в анамнезе пациента прием бета-блокаторов повышала вероятность возникновения ПОФП [86], тогда как, непосредственно дооперационное прекращение применения бета-блокаторов сопровождалась двукратным увеличением риска ПОФП после АКШ [87].

Существующие эхокардиографические параметры продемонстрировали прогностические значения в определении риска возникновения ПОФП, после перенесенной операции на сердце. Основываясь на данных двумерной speckle-tracking эхокардиографии (2D-STE) объема левого предсердия и повышенного индекса максимального снижения максимальной продольной деформации левого предсердия, установили взаимосвязь их и высокий риск развития ПОФП. Кроме того, пациенты у кого возникла ПОФП сравнительно с пациентами без нее, также увеличивались скорость скручивания и пиковое раскручивание левого желудочка [18,39].

Дальнейшие исследования обнаружили, что в предоперационной оценке особенности механики, функции и анатомии левого предсердия существует высокое прогностическое значение касательно вероятности

возникновения ПОФП [140-143, 165, 185]. Учитывая дооперационные эхокардиографические параметры, можно получить данные стратификации риска пациентов, планирующих операцию на сердце [121, 130].

1.2.2. 2.Интраоперационные факторы

По частоте развития ПОФП варьируется в зависимости от вида, и объема оперативных вмешательств на сердце [56]. По данным литературы частота возникновения ПОФП при изолированном АКШ, изолированной коррекции патологии клапанов- колеблется в диапазоне от 22% до 42%, а при комбинированных кардиохирургических вмешательствах значительно возрастает частота, составляя при этом от 51% до 69% случаев [63, 98, 157].

Данный факт указывал, что травматичное оперативное вмешательство напрямую зависит от дальнейшего возникновения ПОФП и его частоты. Которое свою очередь связано с выражением общего воспалительного ответа на объем травматичности вмешательств . Это подтвердили в работе, изучавшая эффективность приема статинов, в целях профилактики ПОФП, после изолированного АКШ. Регрессионная модель Кокса на 206 пациентах выявила, количество шунтированных артерий повышает вероятность возникновения ПОФП. В частности каждый последующий кондуит увеличит вероятность в - 2,15 раза (экспонента $V=2,15$) [46].

Обнаружили, что увеличенные размеры и объем предсердий служит основным предиктором ПОФП у пациентов, перенесших операцию на сердца , в частности клапанном аппарате [68]. В исследовании Anne W. И его соавторов [55] изучано, что высокая частота ПОФП после операций на двухстворчатом (митральном) клапане, вызывается структурными изменениями. Последние в свою очередь включают расширение предсердий; гипертрофию кардиомиоцитов; интерстициальный фиброз миокарда, которые в свою очередь являются признаками клеточной дегенерации.

Установлено, что частота развития ПОФП, после трансплантации сердца является самой низкой, среди всех кардиохирургических оперативных вмешательств. Данные мировой литературы – указывают, что составляет около 12%- 17% [91, 93].

В структурных анализах кардиохирургической операции врожденных пороков сердца (ВПС) у детей, частота развития ПОФП была вариабельной. Исследования Alp H. И его соавторов [56] изучили 229 детей в возрасте $4,8 \pm 0,4$ лет и 10 новорожденных после коррекции ВПС, хирургическим путём. Всего 43,56% пациентов имели разные нарушения в постоперационном периоде, из них лишь 2,96% исследований Sahu M.K. с нарушением ритма сердца, в частности ФП. В другом аналитическом данном установлено что[44], при коррекции ВПС, обнаруживается суправентрикулярная тахикардию с частотой 0,82%. Повторные вмешательства при ВПС , приводили к развитию ФП с частотой от 4,2% до 9,4% [62, 133].

Кроме того, немало важным прогностическим фактором, приводящим к развитию ПОФП, является техническая хирургическая особенность при операциях.

Так обнаружили прямую связь между временем пережатия аорты и частотой развития ПОФП, объясняется ишемически-реперфузионным повреждением [65, 85, 135].

Точка венозной катетеризации также служит важным звеном: правосторонняя верхняя катетеризация легочной вены имеет больший риск ПОФП, нежели чем левосторонняя катетеризация [85, 101]. Кроме того, бикавальной венозной катетеризацией увеличиваем риск возникновения ПОФП, по данным исследований Nair S.G. и его соавторов [160].

Перегрузка объемом инфузионной терапии различными растворами, интраоперационно соответственно повышает риск развития ПОФП [19,116].

Также обнаружено, что закрытое ушко левого предсердия связывается с увеличенной частотой развития ПОФП. Два крупнейших обсервационных исследований, которые включили в свое исследование свыше 86 000 пациентов [61, 181], обнаружили, что закрытое ушко левого предсердия интраоперационно повышают частоту ПОФП.

1.2.2.3. Постоперационные факторы

В основные факторы риска развития ПОФП в постоперационном периоде, в настоящем времени мировая литература, включает [183], длительную вентиляцию [59], нестабильную гемодинамику, пневмонию, использующую инотропную медикаментозную поддержку и вазопрессоров [115, 143], а также застой объема циркулирующей крови (ОЦК) [120].

Было установлено, что баланс жидкости в постоперационном периоде связано с ПОФП, поэтому объемная перегрузка во второй постоперационный день являлся предиктором ПОФП. Однако наблюдательные исследования не обнаружили связь между перегрузкой объемом и размером левого предсердия и/или давлением в полостях сердца [107].

Nardi F. И его соавторы продемонстрировали то, как увеличенный объем левого предсердия и постоперационное кровотечение, снижающий гемоглобин более 7,9 г/дл является независимыми прогностическим механизмом(предиктором) развития ПОФП, а статиноterapia, противоположно последнему играет протективную роль в превенции развития ПОФП [190-193] (Рисунок 1.4)

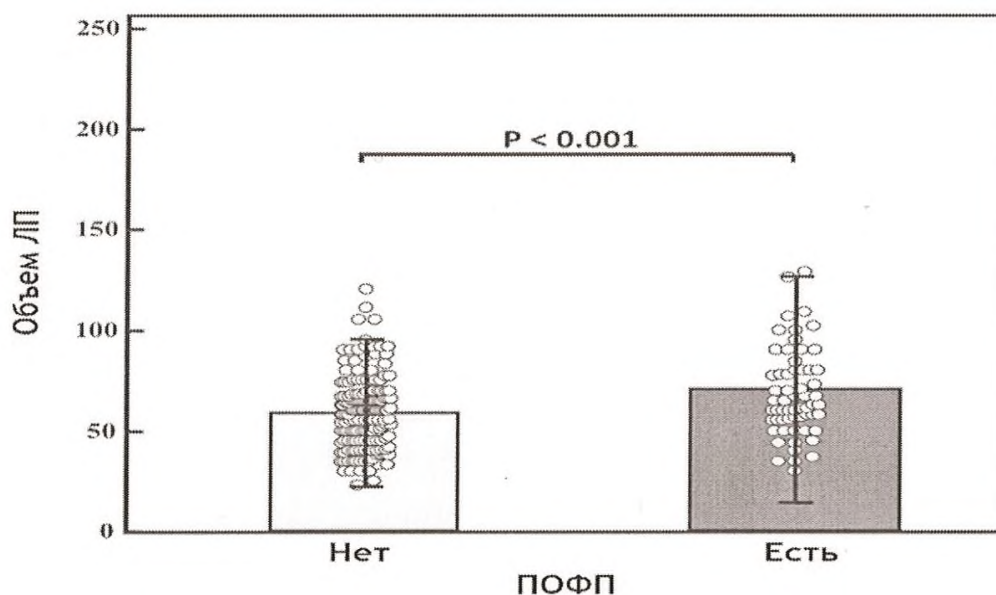


Рисунок 1.4. Объем левого предсердия (среднее ± стандартное отклонение) пациентов, перенесших АКШ с и без ПОФП.

Некоторые постоперационные состояния, на сердце могут также развивать ПОФП. Все они должны исключаться, особенно в тех случаях, когда есть рецидивирующий или рефрактерный путь течения ПОФП. К этим

состояниям относятся: легочная эмболия, пневмоторакс, геморагия, проблемы с дыхательными путями, ишемия миокарда, инфекции или сепсис [40,51-56]. Все постоперационные факторы способны привести к длительной госпитализации и, как следствие, к экономическим затратам.

1.2.3. Медикаментозное лечение

Коррекция ПОФП после кардиохирургических вмешательств направляется прежде всего на достижение трёх ключевых терапевтических целей:

1. устранение симптомокомплексов,
2. поддержание стабильной гемодинамики,
3. предотвращение и избежание тромбоэмболических осложнений.

С данной целью, учитывается два основных аспекта: первое - длительность ПОФП, по времени и второе - постоперационная гемодинамическая стабильность пациентов.

В тех случаях когда, у пациента стойкая ПОФП, необходимо медикаментозная коррекционная терапия, в частности антикоагулянты, отсутствие хирургических вмешательств.

Гемодинамическая стабильность пациентов, учитывается при недавно возникшей ФП. При обнаружении гемодинамической нестабильности (то есть, когда у пациентов тяжелая гипотензия, ишемия, острый инфаркт миокарда, отек легких/сердечная недостаточность; предпочтительно использование электрической кардиоверсии и/или антиаритмических препаратов для ФП длительностью меньше 48 часов [40- 42,58].

Согласно данным последних рекомендаций, пациенты со стабильной ПОФП, должны контролировать частоту и ритм, при ФП длительностью менее 48 часов. Кроме того, если недавно возникшая ПОФП имеет характерную стабильность, с продолжительностью более 48 часов, следует назначить антикоагулянтную терапию, а затем достигнуть контроля частоты и ритма [40-41,52].

В последнем многоцентровом клиническом исследовании установлено, что нет клинических преимущественных факторов восстановления синусового ритма, сравнительно с контролем ритма при терапии ПОФП

постоперационно на сердце [94]. Несмотря на классический базисный препарат- амиодарон, во многих руководствах лечения некоторые ПОФП, основное значение уделяют β -адреноблокаторам или новым лекарственным средствам, так называемым «препарат опережающей терапии», с многообещающими результативными данными клинических исследований. К ним относятся: колхицин и статины, возможно еще и некоторые другие лекарственные средства [16-27].

1.2.3.1. β -адреноблокаторы

β -адреноблокаторы часто используют профилактических целях при ПОФП. В мета-анализе [36] β -адреноблокаторы значительно снижают частоту развития ПОФП постоперационно (OR = 0,334, 95,1% ДИ 0,27-0,44, /2 = 55,3%). Учитывая многообещающий эффект β -адреноблокаторов, использовать эти препараты считается рекомендацией класса I В рекомендаций Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA), Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской ассоциации торакальной хирургии (AATS) [40-45,52].

Хотя руководящие принципы не предлагали ничего относительно типа β -адреноблокатора, но есть исследования, где обнаружены их различия в эффектах терапии [140]. Так в мета-анализе, включавший исследование 601 пациента [17], карведилол значительно снизил частоту развития ПОФП у пациентов, перенесших АКШ, сравнительно с метопрололом (OR = 0,51, 95,3% ДИ 0,33-0,81, $p = 0,0031$). Различные эффекты β -адреноблокаторов объясняются антиоксидантным и противовоспалительными эффектами [87]. Кроме того, предоперационная отмена приема β -адреноблокаторов, вызывая синдром отмены- увеличивает частоту возникновения ПОФП [96].

Хотя исследованы и установлены другие данные. Например, проведение большого ретроспективного национального анализа показал, что применение β -адреноблокатора в течение 24 ч после операции, увеличивает частоту ПОФП среди пациентов, перенесших АКШ [18-21].

В том или ином случае, в современных рекомендациях установлено: не прекращение предоперационного приема β -адреноблокаторов и продолжение постоперационной терапии среди пациентов, регулярно принимавших β -адреноблокаторы [47].

1.2.3.2. Блокаторы кальциевых каналов

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) рекомендуются как I класс в руководствах ACC/AHA [41], но AATS рекомендуют как II класс [46].

БКК сохранили эффективность по отношению к снижению частоты ПОФП постоперационно: дилтиазем (ОР (ОР = 0,68, 95,2% ДИ 0,43-1,17) = 0,53, 95,1% ДИ 0,29-1,05) и верапамил снизил частоту развития суправентрикулярной тахикардии [149]. Недигидропиридиновые БКК возможно использовать безопасным и эффективным путём, но важно соблюдать осторожность в назначении их пациентам с брадикардией или сердечной недостаточностью, являющихся следствием систолической дисфункцией. В связи с отсутствием крупномасштабных испытаний в этой сфере, рутинное использование БКК изучено в прошлом.

1.2.3.3. Дигоксин

В целом, использование дигоксина не рекомендуется, по современным данным. Мета-анализ доказательных исследований обнаружил, что неэффективно использовать дигоксин в периоперационном периоде [61]. AATS использует в рекомендациях дигоксин, как средство профилактики ПОФП постоперационно [43].

1.2.3.4. Амiodарон

В руководствах ACC/AHA, ESC и AATS [41-43] амиодарон рекомендуется как IIa класс, с уровнем доказательности A, в целях профилактики ПОФП.

Рандомизированные исследования установили различную эффективность нескольких доз амиодарона на частоту развития ПОФП [51, 89]. Например, использовав ударную дозу (свыше 5г амиодарона) характеризуется абсолютное снижение риска на 15,4% сравнительно с низкой

дозой амиодарона (доза < 3 г) (OR = 0,45, 95,1% ДИ 0,34-0,59 и OR = 0,58, 95,4% доверительный интервал 0,44-0,78 соответственно) [54,81].

Необходимо не забывать о присутствии побочных эффектов амиодарона при системном использовании последнего в высоких дозах. Поэтому перспективно-направленной целью служит возможное локальное использование амиодарона в кардиохирургической практике. Преимущество такой методики заключается в использовании минимальной эффективной дозы амиодарона, предотвращающие системные побочные эффекты и локальную доставку амиодарона интраоперационно.

Две больших исследований [100, 141] обнаружили высокую эффективность и безопасность в использовании амиодарона в профилактических целях ПОФП, открытых операциях КВС. Авторы продемонстрировали биатриальную аппликацию гидрогелевого материала с амиодароном, удерживающий его в предсердиях и эффективно в предупреждении развития ПОФП. Частота развития ПОФП в исследуемой группе составлял всего 3,36% против 37,4% контрольной группы. Результат многофакторных регрессионных анализов показал, что возраст пациентов и биатриальная аппликация гидрогеля с амиодароном в статистической корреляция значительно связан с риском возникновения ПОФП ($p=0,0091$ и $p=0,0113$ соответственно). Использование гидрогеля с амиодароном снижает вероятность возникновения ПОФП в 18,93 раза (Risk index Exp, B) [14, 41,97].

1.2.3.5.Магний

Назначение магния может привести к предсердной рефрактерности, и как следствие, последующему антиаритмическому эффекту. В мета-анализе с 6037 участниками магний значительно уменьшал ПОФП после операции на сердце (OR = 0,69, 95% ДИ 0,56-0,86, $p=0,002$), преимущественно при использовании в послеоперационном периоде дольше, чем 24 часа (OR 0,51, 95% ДИ 0,34-0,77, $p = 0,003$) [107].

Недавние исследования показали, что значимо высокие дозы магния (80,5 и 100,5 мг/кг против 59,6 мг/кг) в качестве раствора кардиopleгии снижают частоту развития ПОФП [49].

Тогда как, ретроспективные исследования, включившие 2041 пациента, перенесших АКШ в сочетании и без вмешательств на клапанный аппарат, показало, что более высокие дозы послеоперационного приема магния и магниевых добавок были связаны с повышенным риском ПОФП.

Способностью магния является снижение частоты развития ПОФП, однако в дальнейших исследованиях нужно учитывать предоперационные уровни магния и пути его введения.

Таким образом, если учитывать современные данные всех исследований, то использование магния не рекомендуется всем пациентам.

1.2.3.6.Статины

Установили, что ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (HMG-CoA) редуктазы, называют статинами. Они обладатели плеiotропного антиаритмического возникновения характерных свойств. Доказано уменьшают частоту развития ПОФП после кардиохирургических вмешательств[13], в частности АКШ и операций на клапанном аппарате [73]. Патологическая особенность заключается в его противовоспалительном влиянии на развитие ПОФП.

В последние годы большое внимание уделяется применению «опережающей терапии», где ведущее место занимают статины. Которые имеют способность снижения уровня липидов и клинической пользы для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [173].

Тем не менее, недавно проводился крупномасштабный исследовательский проект, который сообщил о незначимом влиянии розувастатина при снижении риска развития ПОФП постоперационно (исследование STICS) [17-20]. Кроме того, было обнаружено негативное влияние - острое почечное повреждение, после приеме розувастатина. Это исследование было рандомизированное, хорошо двойным спланированным

статистическим данным слепого дизайн плацебо и в тоже время контролируемого испытания. Исследовались 1922 пациента. Данное исследование считается самым масштабным на настоящий момент. Его результаты повлияли на клинические рекомендации данного аспекта.

Поэтому в настоящее время рекомендации Европейского общества 2017 EACTS Guidelines On Perioperative Medication In Adult Cardiac Surgery по периоперационному медикаментозному лечению - не рекомендует статины (III A лечению B кардиохирургии класс доказательности) в качестве предоперационной терапии при вмешательствах на открытом сердце. В рекомендациях ACC/AHA и AATS применение статинов имеет класс II B уровня доказательности.

В другом крупномасштабном исследовании, включавший 199 периоперационных методов терапии аторвастатином (сравнительно с пациентами, с плацебо) повышалась частота развития ПОФП у пациентов, не принимавших статины (42,6% против 28,8%, $p = 0,053$), одновременно результаты сравнены с таковыми у пациентов, получавших статины (35,3% против 35,6% $p=0.93$) [87,96].

Мета-анализе продемонстрировал, без данных этих больших испытаний, значительное снижение частоты ПОФП ($OR = 0,51$, 95,2% ДИ 0,42-0,63, $p < 0,000011$) при приеме статинов [43]. А в другом мета-анализе, где участвовали 4338 пациента, данные обеих крупных исследований включительно, установили отрицательный результат, т.е. выявили сниженную частоту развития ПОФП на 50,3% ($p < 0,0011$) и уменьшение длительности пребывания в стационаре (средневзвешанная разница = -0,42 дня, $p = 0,0021$), в частности среди пациентов, использовавших аторвастатин и перенесших изолированную операцию АКШ [44-47].

Касательно острого почечного повреждения в двух больших исследованиях [87] - результаты также противоречат друг другу. В недавнем исследовании [92], на 1783 пациентах после АКШ - статины не увеличивали частоту развития острого почечного повреждения.

Все это подчеркивает необходимую дальнейшую перспективу в исследованиях, которые оценивали бы точное время, дозу и тип статинов для профилактики развития ПОФП [41-44]. Учитывая уже имеющиеся доказательства, использование статинов не отнесется ни к более высокому классу рекомендаций, ни к более высокому уровню доказательств сравнительно с последними рекомендациями.

1.2.3.7. Полиненасыщенные жирные кислоты

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) изучаны в качестве антиаритмической группы препаратов, в нескольких исследованиях в целях профилактики развития ПОФП. Влияние ПНЖК на ПОФП было разнообразным [41, 112, 166, 189]. В исследованиях OPERA рандомизированно исследовались 1516 пациента, перенесшие операцию на сердце; установили что добавление ПНЖК не снижает частоту развития ПОФП (30,8% и 30,2% в плацебо и n-3-ПНЖК соответственно; ОР = 0,94, 95,4% ДИ 0,76-1,23, $p = 0,73$) [11-16,77,83].

Другими небольшими исследованиями было продемонстрировано противоречивость результатов касаясь профилактики развития ПОФП [69, 114-119].

Последний мета-анализ, который оценил результаты исследований 3570 пациентов, заключил что ПНЖК, снижает частоту развития ПОФП после операции на сердце (ОР = 0,86, 95,1% ДИ 0,74-0,96, $p = 0,031$), однако на такой эффект часто влияет соотношение эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) к докозагексаеновой кислоте (ДГК), причем соотношение менее 1 это предпочтительный уровень [39].

Таким образом, в настоящее время, ПНЖК не рекомендуются для предоперационной профилактики развития ПОФП при операциях на сердце.

1.2.3.8. Кортикостероиды

Учитывая воспалительный патогенез ПОФП, кортикостероиды активно изучаются для профилактики развития ПОФП, даже по сей день. Влияния кортикостероидов на ПОФП указан противоречивым в некоторых исследованиях [160, 174].

Два больших исследования, которые исследовали 12000 пациентов, продемонстрировали уровень применения кортикостероидов, которые не снижали частоту развития ПОФП постоперационно [37, 59]. К тому же, их использование привело к постоперационному повышению уровня глюкозы в крови [37-40,61].

Недавно в мета-анализе из 16013 пациентов, перенесших операцию на сердце, установили частое повреждение миокарда, получавших стероиды, сравнительно с контрольной группой (8,2% против 6,8%; ОР = 1,18, 95,1% ДИ 1,06-1,33, $p = 0,0082$). Возникновение ПОФП значимо ниже в группе стероидов, чем в контрольной группе (25,8% против 28,6%; ОР = 0,93, 95,1% ДИ 0,87-0,99, $p = 0,00052$), однако последний результат установлен в небольших исследованиях ($p < 0,000021$) [15,119,161].

Стероиды возможно полезны для снижения развития ПОФП, но данные преимущества должны сопоставлены с риском других нежелательных эффектов у пациентов, перенесших операцию КВС.

1.2.3.9. Колхицин

Колхицин, обладающий как противовоспалительным, так и симпатолитическим свойством, активно изучается в целях профилактики развития ПОФП.

В рекомендациях ACC/AHA колхицин содержится в рекомендациях как представитель класса Ib [40], но в руководствах ESC не включают в рекомендацию данный препарат [41].

Два последовательно проведенных исследований COPPS-1 и COPPS-2 оценили эффект колхицина на частоту развития ПОФП после операций на сердце (COPPS-1) и возникновение посткардиотомного синдрома (COPPS-2).

В COPPS-1 пациенты ($n=336$), получавшие колхицин 3 дня; постоперационно в течении месяца показывали значительно сниженную частоту развития ПОФП после операции на сердце, за целый период наблюдения [82,88].

В исследование COPPS-2 были оценены 360 пациентов [80]. Частоту развития ПОФП между группами колхицина и плацебо сопоставили, хотя

колхицин значительно уменьшает синдром постперикардитомии. Основным ограничением в исследовании COPSS-2 считался высокий уровень прекращения кардиохирургического вмешательства (19,6% участников), что значительно повлияло на исход испытания.

Основываясь на последних данных мета-анализа, влияния колхицина на развитие ПОФП, было получено, что все таки он снижает развитие ПОФП по сравнению с контрольной группой (OR = 0,68, 95,3% Ди 0,55-0,81, $p = 0,00022$) и длительность пребывания в стационаре сократилось на 1,23 дня (95,4% ДИ -1,88 до -0,45, $p = 0,0021$); однако частота встречаемости неблагоприятного желудочно-кишечного события значимо увеличился (OR = 2,53, 95,3% ДИ 1,60-3,90, $p < 0,00011$) [61,117].

Несмотря на высокий уровень показателей побочного эффекта, значимое снижение развития ПОФП превышает чашу весов в пользу использования данного препарата. Тем самым, необходимо сосредоточиться на дополнительные данные исследований, чтобы снизить побочные эффекты оптимизируя режим приема колхицина, в целях уменьшения частоты желудочно-кишечного побочного эффекта. Считается необходимостью дальнейших исследований, в изучении эффективности и безопасности колхицина в возможных условиях.

1.2.4.0.N-ацетилцистеин (НАС)

N-ацетилцистеин (НАС) снижает клеточно-окислительное повреждение и системное воспаление у пациентов, перенесших операцию на КВС.

Ozaydin M. И его соавторы рандомизированно исследуя, указала НАС, как препарат, который сочетаясь с карведилолом значимо превосходит метопролол или карведилол в целях профилактики развития ПОФП (8,74% против 36.1% и 8,85% против 24,4%, соответственно; в обоих исследованиях $p < 0,053$). Также прием данного комбинированного режима уменьшает продолжительность пребывания в стационаре сравнительно с метопрололом (среднее значение 7,62 против 9,64 дней) [90,152,188].

Другое рандомизированное исследование Kazemi и его соавторов сравнили НАС и плацебо. Результаты в отношении снижения развития

ПОФП (11,82% по сравнению с 15,96%, $p = 0.36$), сокращение длительности госпитализации ($7,36 \pm 1.2$ против $7,31 \pm 0,88$ дней, $p = 0,63$), и послеоперационная смертность (0,84% против 1,69% $p = 0,59$) были сопоставлены в группах [91,180,193-197].

Схожее недавнее исследование NAC и плацебо, указал частоту развития ПОФП при использовании NAC значительно снижался сравнительно с плацебо (OR = 0,22, 95,2% ДИ 0,09-0,86, $p = 0,023$) [23].

В последнем мета-анализе, продемонстрировано участие 1026 пациентов, где NAC эффективен в профилактике развития ПОФП (OR = 0,58, 95,1% ДИ 0,43-0,79, $p = 0,0014$) [26,135,140-142]. Но несмотря на всё это, в настоящее время, в связи с противоречивыми результатами небольших исследований, данный препарат не рассматривается, как средство профилактики.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Научная работа охватывает когортно-ретроспективные данные, включающие в себя выявление причины заболеваний; установление связи между факторами риска смерти, последствия для здоровья. Которые представляют из себя прогностические или перспективные исследовательские данные, запланированные заранее и проведенные за определенный отрезок времени. Из архива СФ РСНПЦК были изучены истории болезней отделения кардиохирургии, которые перенесли протезирование аортального клапана механическим протезом, за период с 2020 года по 2023 год включительно.

Исследование включала в себя сбор следующих данных: анамнестические; до/постоперационные результаты лабораторно-инструментальных исследований. В таблицу 1.1. включены первично-базовые анализируемые элементы и параметры всех этапов госпитального лечения пациента. Тогда как, таблица 2.1. База данных первичных элементов.

Элемент	Формат данных	Единицы измерения/статус
<i>- Клинические данные -</i>		
Пол	выбор категории	мужчина/женщина
ИМТ	числовое	Ед.
Вес	числовое	кг
Рост	числовое	см
Возраст	числовое	лет
Курение	логическое	имеется/отсутствует

ИБС	логическое	имеется/отсутствует
Стенокардия III-IV	логическое	имеется/отсутствует
Перенесенный ИМ	логическое	имеется/отсутствует
Перенесенный МИ	логическое	имеется/отсутствует
ФК ХСН (NYHA)	числовое	класс
ДМПП	логическое	имеется/отсутствует
ДМЖП	логическое	имеется/отсутствует
Врожденный порок АК	логическое	имеется/отсутствует
Приобретенный порок АК	логическое	имеется/отсутствует
Сахарный диабет	логическое	имеется/отсутствует
ХОБЛ	логическое	имеется/отсутствует
ХБП	логическое	имеется/отсутствует
<i>- Инструментальные данные исходно-</i>		
Пиковый градиент на АК	числовое	мм рт ст
Площадь отверстия АК	числовое	см ²
Средний градиент на АК	числовое	мм рт ст
Недостаточность АК, ст	числовое	степень
ФК АК	числовое	мм
ФВ ЛЖ	числовое	%
КДР, см	числовое	см
КСР, см	числовое	см
КДО, мл	числовое	мл
КСО, мл	числовое	мл
Объем ЛП, млЗ	числовое	мл ³
<i>- Медикаментозная терапия-</i>		
Бета-блокаторы	логическое	имеется/отсутствует
Инг АПФ	логическое	имеется/отсутствует

АРА	логическое	имеется/отсутствует
БКК дигидроперидиновые	логическое	имеется/отсутствует
БКК недигидроперидиновые	логическое	имеется/отсутствует
Статины	логическое	имеется/отсутствует
АСК	логическое	имеется/отсутствует
Клопидогрель	логическое	имеется/отсутствует
Нитраты	логическое	имеется/отсутствует
Диуретики тиазидные	логическое	имеется/отсутствует
Диуретики петлевые	логическое	имеется/отсутствует
Диуретики калийсберегающие	логическое	имеется/отсутствует
Антикоагулянты (Варфарин)	логическое	имеется/отсутствует
Антикоагулянты (прямые ингибиторы тромбина)	логическое	имеется/отсутствует
Антикоагулянты (ингибиторы факторы Ха)	логическое	имеется/отсутствует
<i>- Лабораторные данные исходно-</i>		
Гемоглобин	числовое	г/л
Гематокрит	числовое	%
Лейкоциты	числовое	10 ⁹ /л
Нейтрофилы	числовое	10 ⁹ /л
Нейтрофилы	числовое	%
Креатинин	числовое	мкмоль/л
Глюкоза	числовое	ммоль/л
Фибриноген	числовое	г/л
<i>- Операционные данные -</i>		
АКШ	логическое	имеется/отсутствует
Пластика ТК	логическое	имеется/отсутствует
Протезирование МК	логическое	имеется/отсутствует

Стентирование	логическое	имеется/отсутствует
Пластика МК	логическое	имеется/отсутствует
Протезирование ТК	логическое	имеется/отсутствует
ЭАЭ	логическое	имеется/отсутствует
Длительность операции	числовое	мин
Длительность искусственного кровообращения	числовое	мин
Длительность пережатия аорты	числовое	мин
<i>- Инструментальные данные на 3-4 и 7-8 сутки-</i>		
Пиковый градиент на АК	числовое	мм рт ст
Площадь отверстия АК	числовое	см ²
Средний градиент на АК	числовое	мм рт ст
Недостаточность АК, ст	числовое	степень
Фиброзное кольцо АК	числовое	мм
ФВ ЛЖ	числовое	%
КДР, см	числовое	см
КСР, см	числовое	см
КДО, мл	числовое	мл
КСО, мл	числовое	мл
Объем ЛП, мл ³	числовое	мл ³
Жидкость в перикарде	логическое	имеется/отсутствует
<i>- Лабораторные данные на 3-4 и 7-8 сутки-</i>		
Гемоглобин	числовое	г/л
Гематокрит	числовое	%
Лейкоциты	числовое	10*9/л
Нейтрофилы	числовое	10*9/л
Нейтрофилы	числовое	%

Креатинин	числовое	мкмоль/л
Глюкоза	числовое	ммоль/л
Фибриноген	числовое	г/л
<i>- Госпитальные осложнения -</i>		
Без осложнений	логическое	имеется/отсутствует
ПОФП	логическое	имеется/отсутствует
Кардиоверсия	логическое	имеется/отсутствует
ОСН	логическое	имеется/отсутствует
ДН	логическое	имеется/отсутствует
Кровотечение	логическое	имеется/отсутствует
ИМ	логическое	имеется/отсутствует
МИ/ТИА/ОНМК	логическое	имеется/отсутствует
Имплантиция ЭКС	логическое	имеется/отсутствует
Летальный исход	логическое	имеется/отсутствует
<i>- Продолжительность госпитализации -</i>		
Койко-день в ОРИТ	числовое	сутки
Койко-день после операции	числовое	сутки

За данный период времени количество операций по протезированию клапана аорты проводилось 75 раз. Каждая история болезни прошла отбор по удовлетворению требований включения/ исключения, данная методология схематично представлена на рисунке 2.1.

Критерии исключения:

- Любая форма фибрилляции предсердий и/или трепетания предсердий,
- Наджелудочковая тахикардия в анамнезе,
- Синдром слабости синусового узла,
- Наличие ЭКС,
- Желудочковая тахикардия в анамнезе,
- Кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная).

Наличие аритмии является наиболее доказанным и патофизиологически обоснованным фактором риска развития постоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП). Поскольку механизмы аритмогенной Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что отсутствие в анамнезе кардиомиопатии снижает риск возникновения ПОФП в 15-20 раз, чем параксизмальная форма предшествующей фибрилляции, вытекающие как последствия последнего в виде выраженного поаритмогенного эффекта [9, 47, 75, 205]. При подтверждении наличия в анамнезе аритмии, активность вегетативной регуляции кардиоваскулярной системы значительно повышается : сокращается продолжительность потенциала действия и активируется рефрактерное свойство кардиомиоцитов предсердий соответственно. Здесь наиважнейшим элементом считается повышение притока внутриклеточных переносчиков Ca^{2+} .

Анамнестическое присутствие аритмии служат предиктором-наиважнейшим, риска развития ПОФП, который многофакторным анализом влияет на результативность и нивелировать значимость менее мощных, и в то же время важностно-значимых параметрических данных и факторов. Все вышеперечисленные факторы в связи с тем, что могут влиять

на результаты исследований с истории болезней были исключены.

Таким образом, данная работа включила в себя разбор 50 историй болезней пациентов с протезированным аортальным клапаном, без предшествующей ФП и сопутствующих патологий, которые могли бы повлиять на исход обработки данных. В таблице 2.2 представляются характеристики клинически исследованных данных пациентов.

Таблица 2.2.клинико-инструментальных и лабораторных данных, которые включены в исследование пациентов- характеризуются по следующему:

Параметр	Значение (n=50)
Возраст, лет	57 ± 13,6
Пол	
- Мужчины, n(%)	33 (62)
- Женщины, n(%)	19 (38)
ИМТ, Ед	29 ± 9
АГ, n(%)	46 (88)
Курение, n(%)	7 (13)
ИБС, n(%)	24 (47)
Перенесенный ИМ, n(%)	4 (8)

Перенесенный МИ, n(%)	2 (3,69)
ХСН 1-2 ФК, n(%)	15 (32,1)
ХСН 3-4 ФК, n(%)	35 (68,7)
ДМПП, n(%)	1<1%
ДМЖП, n(%)	1<1%
ВПС АК, n(%)	12 (23,9)
ППС АК, n(%)	39 (75,8)
Недостаточность МК 3-4 ст, n(%)	3 (6,43)
Недостаточность ТК 3-4 ст, n(%)	1 (2,2)
СД, n(%)	5 (10,7)
ХОБЛ, n(%)	2 (5,8)
ХБП, n(%)	3 (6,3)
Стеноз, n(%)	40 (78,78)
Недостаточность, n(%)	11 (20,93)

Примечание: Все выраженные в процентных соотношениях приведенные количественные показатели исследования, состоят воедино соединенные следующие исследования:

- в виде среднего и стандартного отклонения $M \pm SD$ или медианы Me ;
- интерквартильного диапазона $Me (Q1; Q3)$;
- абсолютное число - n и доля.

Средний возраст исследованных составил $58 \pm 13,76$ лет. Мужчин было больше-32(63%), против- 18 (37%)женщин.

Полиморбидные и коморбидные состояния пациентов представлены как кардиоваскулярными заболеваниями, так и патологиями эндокринной,мочевыделительной и дыхательных систем. В частности артериальная гипертония (около 91,5% пациентов), ИБС (около 53,2%), ХСН (около 82,6%). Последние в свою очередь в основном составляли выраженную степень ХСН 3-4 ФК, почти 69,4%. Важно также указать

наличие в анамнезе перенесенного ИМ -у 7% , сахарного диабета у-10%, хронические обструктивные заболевания лёгких (ХОЗЛ) у-5% и хроническая болезнь почек у -6% пациентов.

Этиологическими факторами в исследуемой подборке послужили: врождённое поражение аортального клапана в 23,8%, приобретенное поражение аортального клапана 75,2% случаях.

По особенностям внутрисердечной гемодинамики пациенты были В зависимости от гемодинамических внутрисердечных изменений все исследуемые пациенты перераспределены в такие основные группы, как: сочетанные или комбинированные пороки с превалированием стенозированного клапан аорты и превалированием признаков недостаточности аортального клапана- 38 и 12 пациентов соответственно. Среди них изменения в гемодинамике с преобладанием стеноза аортального клапана наблюдались у 4/5 пациентах, тогда как изменения в гемодинамике с преобладанием недостаточности аортального клапана наблюдались у 1/5 пациентов. Это и послужило основой для деления данных ЭХОКГ характеристик исследуемых пациентов.

В нижеуказанных таблицах 2.6 и 2.7 соответственно , указаны данные медикаментозной терапии исследуемых пациентов с аортальным стенозом и недостаточностью аортального клапана.

Таблица 2.6. Медикаментозная терапия пациентов со стенозированным АК.

Медикаментозная группа	Частота приема (n=50)
Бета-блокаторы	48,91%
Инг АПФ	32,72%
Статины	31,82%
АСК	25,91%

Диуретики калийсберегающие	18,72%
АРА	15,61%
БКК дигидроперидиновые	13,81%
Диуретики тиазидные	9,82%
Диуретики петлевые	9,61%
Нитраты	8,72%
Клопидогрель	4,71%
Антикоагулянты (Варфарин)	3,29%
Антикоагулянты (прямые ингибиторы тромбина)	2,3%
БКК недигидроперидиновые	0%
Антикоагулянты (инг факторы Ха)	0%

Вышеизложенная и нижеследующая таблицы , наглядно показывают сходство терапевтического метода терапии двух различных групп. Также важно отметить превышающую частоту диуретической терапии при недостаточности клапана аорты, в отличии от стеноза аортального клапана.

Таблица 2.7. Медикаментозная терапия у пациентов с недостаточностью АК.

Медикаментозная группа	Частота приема (n=11)
Бета-блокаторы	37,2%
Инг АПФ	29,3%
Диуретики калийсберегающие	24,2%
Диуретики петлевые	20,1%
АСК	17,1%
Статины	13,2%
АРА	9,4%
БКК дигидроперидиновые	9,6%
Диуретики тиазидные	9,4%
Нитраты	5,2%
Антикоагулянты (Варфарин)	5,1%
Клопидогрель	2,2%
Антикоагулянты (прямые инг тромбина)	1,2%
Антикоагулянты (инг факторы Ха)	1,3%
БКК недигидроперидиновые	0%

2.2. Методы исследования

Основой , при обследовании больного в дооперационном периоде с ИК, послужил стандартизированный протокол; который был принят и подтвержден в нашем учреждении- Самаркандского регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (СРФРСНПМЦК).

2.2.1 Трансторакальное эхокардиографическое исследование

Трансторакальное эхокардиографическое исследование (Транс ЭХОКГ) выполнялась на аппарате Sonoline Si-450, (Siemens, Германия) всем исследуемым при первом же обращении и/или поступлении; на 3-4 и 7-8 сутки планово в постоперационном периоде. Данный метод представляет из себя двухмерно-доплеровское исследование, определяющие следующие параметры : размер; объем сердечных камер; диаметр фиброзных колец сердца, измерение градиента давления клапанов, оценивание сократительной функции миокарда и т.д.

2.2.2.Электрокардиографическое исследование

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) также выполнялась при первом же обращении и/или поступлении, в раннем постоперационном периоде каждый день в плановом порядке. Для необходимого подтверждения или исключения у пациентов аритмии , при появлении жалоб на перебои в работе сердца, ощущениях сердцебиения и т.п. проводили повторное ЭКГ исследование. Последний в свою очередь является документальным подтверждением послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП). ЭКГ исследование также является подтверждающим методом, указывающий восстановление синусового ритма медикаментозной кардиоверсией.

2.2.3 Мониторирование ЭКГ по Холтеру

Данный вид методического мониторинга, выполнялось исследуемым пациентам, при первом же обращении и/или поступлении в догоспитальном периоде, который был необходим как скрининг исключения нарушения ритма сердца. Данная диагностика проводилась и в том случае,

когда в госпитальном периоде требовалась данная методика исследования.

Общий анализ крови (*ОАК*) выполнялся пациентам в дооперационном и на 1, 3-4 и 7-8 сутки в раннем постоперационном периоде. Данный метод исследования использовался для оценивания уровня гемоглобина, показателей гематокрита и лейкоцитарной формулы.

Биохимический анализ крови (*БАК*) выполнялся пациентам в дооперационном и на 1, 3-4 и 7-8 сутки в раннем постоперационном периоде. Этот метод оценивал уровень глюкозы, креатинина, фибриногена.

Селективная коронароангиография (*КАГ*) выполняется в ФРСНПМЦК, исследуемым пациентам старше 40 лет дооперационно, с искусственным клапаном (*ИК*) в скрининговом порядке. Данный метод необходим в целях исключения значимых гемодинамических поражений кардиоваскулярной системы. При наличии последних, необходимо рассмотреть дополнительные сочетания плановой процедуры с операцией по реваскуляризации миокарда. В данном случае наше исследование охватывает аортокоронарное шунтирование (*АКШ*) в дополнение к протезированию аортального клапана.

2.3. Принципы операционного процесса.

Срединным стернотомическим методом, осуществляется сердечный доступ. Подключение к аппарату искусственного кровообращения (*АИК*) проводится по методике НМИЦССХ им А.Н. Бакулева; т.е. канюляцией аорты и отдельной канюляцией полых вен. Каждая операция проводится в гипотермических условиях; в частности кардиopleгия фармакологической гипотермией проводится ретроградным путем.

Постоперационная сердечная недостаточность выражается в различной степени, что требует компенсационные меры с помощью комбинированной поддерживающей терапии:

- кардиотониками,
- метаболики,
- вазопрессорами, а также в случае необходимости,
- внутриаортальной баллонной контрпульсацией (*ВАБК*).

2.3.1. Технические особенности хирургической операции по протезированию аортального клапана.

Последовательная операция включает в себя: срединную стернотомию; перикардиотомию; и перикардиопексию лавсановой нитью, в целях улучшенной визуализации, как правых, так и левых отделов сердца. Следующий схематичный стандарт представляет собой ряд манипуляций, таких как: подключение к аппарату ИК- канюляция аорты, отдельная канюляция полых вен, дренирование левых отделов сердца, установление которого производится через правую верхнюю легочную вену. Затем начинается своеобразная процедура охлаждения пациентов до 28 градусов Цельсия (28°C) in rectum. Чтобы достичь полного обхода сердечных полостей, требуется пережимание полых вен лавсановой тесьмой, которое исключает в целом, приток крови к сердцу.

Произведение разреза, обеспечивающий доступ к правому предсердию, параллельно атриовентрикулярной борозде, ближе к нижней полой вене и представляет собой атриотомию. В дальнейшем происходит накладывание кисетного шва на коронарный синус. В случае если пережать аорту ретроградно в коронарный синус 1,5 литром раствора Кустодиола, продолжительностью не менее 7 минут- возможен процесс кардиopleгии. После того, как кардиopleгический раствор эвакуируется из аорты, производятся: поперечное вскрытие аорты; ревизия клапана; иссечение; и при необходимости декальцинация. Имплантация протеза является таким процессом, к которому предшествует наложение необходимого количества П-образных швов. Восстановление целостности аорты обеспечивается двурядными непрерывными швами, нитью пролен 5/0. Необходимо начинать согревание пациента до нормотермии.

Восстановление целостности правого предсердия также производится двурядными непрерывными швами с помощью нити пролен 5/0. Снимать турникеты и лавсановую тесьму с полых вен; и заполнение камер сердца является частью превентивной кардиохирургии. Последняя

является профилактической мерой принятой в целях защиты от воздушной эмболии. Пункция верхушки левого желудочка иглой Дюфо, с последующим сшиванием места пункции нитью пролен 5/0- также производится в целях профилактики воздушной эмболии. Предпоследним этапом и служит снятие зажима с аорты. А последний этап это: пришивание двух временных электродов к эпикарду правого желудочка, которые служат временной стимуляцией.

Часто сердечная деятельность восстанавливается самостоятельным путем, но при необходимости электро-импульсная терапия (ЭИТ) приходит в помощь. Аппарат ИК завершает свою деятельность после того, как производится реперфузия; стабилизация гемодинамики; и достигается хирургический гемостаз.

Деканюляцией называется процесс нейтрализации гепарина, путём введения соответствующей дозы раствора протамина. Осуществление тщательного гемостаза; и накладывание нескольких лавсановых швов на перикард, в области восходящего отдела аорты; заканчивается установлением дренажа в полость перикарда и переднего средостения. Завершающим этапом операции является: остеосинтез грудины; послойное ушивание подкожной жировой клетчатки; кожи – с наложением асептической наклейки на рану.

2.3.2. Техника хирургической операции протезирования аортального, в сочетании с коррекцией недостаточности митрального и трикуспидального клапанов.

Последовательная операция включает в себя: срединную стернотомию; перикардиотомию; и перикардиопексию лавсановой нитью, в целях улучшенной визуализации, как правых, так и левых отделов сердца. Следующий схематичный стандарт представляет собой ряд манипуляций, таких как: подключение к аппарату ИК- канюляция аорты, отдельная канюляция полых вен, дренирование левых отделов сердца, установление которого производится через правую верхнюю легочную вену. Затем начинается своеобразная процедура охлаждения пациентов до

28 градусов Цельсия (28°C) in rectum. Чтобы достичь полного обхода сердечных полостей, требуется пережатие полых вен лавсановой тесьмой, которое в целом исключает приток крови к сердцу.

Произведение разреза, обеспечивающий доступ к правому предсердию, параллельно атриовентрикулярной борозде, ближе к нижней полую вене и представляет собой атриотомию. В дальнейшем происходит накладывание кисетного шва на коронарный синус. Кардиоплегия возможно пережатием аорты ретроградно в коронарный синус, 1,5 литром раствора Кустодиола- продолжительностью не менее, чем 7 минут. После того, как кардиоплегический раствор эвакуируется из аорты, производятся: поперечное вскрытие аорты; ревизия клапана; иссечение; и при необходимости декальцинация. Доступ к митральному клапану обеспечивается процессом удаления аортального клапана. Доступ к митральному клапану является двупредсердным и расширенным, представляющий собой продолжение разреза правого предсердия на купол левого предсердия и атриосептотомию.

Ревизия митрального клапана- это осмотр створок ; оценка их подвижности и структуры; осмотр хорд и папиллярных мышц; диаметра фиброзного кольца. Что даёт возможность принятия решения о возможности проведения реконструктивной операции, либо операции по протезированию клапана. Пластика выполняется иссечением вторичных хорд, ограничивающие мобильность тела створок, но при необходимости осуществление папиллотомии, предшествует завершение выполнения шовной аннулопластики. Которое в свою очередь производится нитью пролен 3/0. Началом шва аннулопластики считается основание передней створки митрального клапана, примерно на 1 см не доходя к задне-медиальной комиссуре. Как раз завершается линия шва у основания передней створки митрального клапана, примерно на 1 см после передне-латеральной комиссуры- продолжаясь вдоль фиброзного кольца. Далее наложение «прокладки» и линии шва продолжается в обратном направлении. Предотвращение прорезывания нитью ткани предсердия

требует использования трёх прокладок.

Установление канюли в полость левого желудочка, осуществляемый через аортц и аортальный клапан считается необходимостью для нагнетания кардиоплегического раствора, в полость левого желудочка через митральный клапан или ретроградно. Все вышеперечисленные процедуры служат завершением пластики, до которого необходимо выполнить гидропробу, считающийся оценителем эффективности замыкательной функции митрального клапана.

Далее восстановление целостности МПП и купола левого предсердия осуществляется непрерывным швом, нити- пролен 5/0 служат необходимым материалом. Необходимо выполнить восстановление сердечной деятельности, затем контролировать замыкательную функцию митрального клапана, в котором помогает чреспищеводное ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ). Когда невозможно выполнить данное вмешательство на митральном клапане, то производится его протезирование.

Наиболее важным элементом при протезирование митрального клапана считается, полное или частичное сохранение задней створки. Так как эта процедура является профилактикой сердечной недостаточности. После наложения, количества П-образных швов- необходимых во всех случаях. Далее производится имплантирование протеза. Непрерывным двурядным швом, нитью пролен 5/0, происходит восстановление целостности купола ЛП и МПП. Ревизия трёхстворчатого клапана осуществляется последовательными действиями. При ануллоэктазии пластика клапана требует двурядный непрерывный шов на 3х прокладках. Который берёт начало от коронарного синуса и завершается первая линия шва, примерно 1 см не доходя коронарного синуса. Контроль функции замыкания осуществляется гидропробой, с пережатым стволом легочной артерии. Далее следует процесс согревания пациента и восстановления целостности правого предсердия двурядным непрерывным швом- нитью пролен 5/0.

Снимаются турникеты и лавсановая тесьма с полых вен и заполняются камеры сердца, в целях профилактики воздушной эмболии. В данное число входит пункция правого желудочка, через свободную стенку в бессосудистой зоне; и верхушку левого желудочка иглой Дюфо. Пунктированные участки в последующем ушиваются нитью пролен 5/0. Конец вышеперечисленных процедур гласят о необходимости снятия зажима с аорты.

Все случаи требующие сочетанную хирургию аортального и митрального клапанов одновременно, тогда осуществлялась бифокальная электрическая кардиостимуляция. Эта процедура представляет из себя подшивание электродов к эпикарду как правого желудочка, так и правого предсердия.

В большинстве случаев процесс восстановления сердечной деятельности происходит самостоятельно, но важно отметить, что при необходимости выполняется ЭИТ. После реперфузии, стабилизации гемодинамики и достижения хирургического гемостаза важно завершить ИК. Производится деканюляция, после нейтрализации гепарина, введением необходимо-соответствующей дозой раствора протамина. Осуществление тщательного гемостаза и сразу накладывание нескольких лавсановых швов на перикард, в области восходящего отдела аорты является также залогом успешной операции в целом. Необходимо устанавливать дренаж: как в полость перикарда, так и переднего средостения. Завершающий этап операции состоит из остеосинтеза грудины; послойного ушивания подкожно-жировой клетчатки и кожи; и наложения асептической наклейки на рану.

2.4. Статистический анализ

Распределение данных в количественном соотношении были изучены с помощью теста Шапиро-Уилка, который устанавливает нормативы.

Далее для нормативного распределения использовались методы параметрической статистики. Тогда как при распределении, отличном от нормального, методы непараметрической статистики.

Нами были использованы такие непараметрические методы, как :

- сравнительный анализ двух независимых выборок- непараметрическим критерием Ману-Уитни (учитывает количественные данные);
- сравнительный анализ нескольких выборок, зависящих друг от друга - непараметрический критерий Фридмана ANOVA, с поправкой Бонферонни на количество групп (учитывает количественные данные);
- сравнительный анализ нескольких выборок, независящих друг от друга - непараметрический критерий Крускала-Уоллиса, с поправкой Бонферонни на количество групп (учитывает количественные данные).

Для сравнительного анализа качественных данных мы использовали точный критерий Фишера и расчет Хи-квадрата.

Для выявления эффективности диагностических точек отсечения («cut-off»), исследуемых показателей мы использовали ROC-анализ, с последующим построением ROC-кривых и оценкой AUC (площади по этой кривой).

Для оценки, многофакторного влияния на исход, был использован логистикой многофакторный регрессионный анализ.

Все данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD)- были округлены. В тех случаях, когда нормальное распределения или медианы и интерквартильного диапазона - Me (Q1; Q3) отличном от нормального, в целях описания количественных данных; тогда как абсолютное число и доли - n (%) представлялись при описании качественных параметров.

Использовались следующие пакеты программ: STATISTICA 10 (Statsoft, USA); Microsoft Office Excel, MedCalc (MedCalc Software Ltd, Belgium).

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Выявление частоты послеоперационной фибрилляции предсердий и предикторов ее развития у пациентов с аортальным стенозом

В связи с коморбидными состояниями у определенной части пациентов, включенных в анализ, приходилось проводить сочетанные и этапные вмешательства. Коморбидные состояние заключались в патологии аортального клапана с кардиоваскулярными заболеваниями различного характера.

В таблице 3.1. структурно представлена проведенные операций по видам, у пациентов с аортальным стенозом.

Вид операции	Частота (n=50)
Протезирование АК	100%
АКШ	13%
Пластика ТК	4%
Протезирование МК	3,3%
Стентирование	3,2%
Пластика МК	1,5%
Протезирование ТК	<1%
ЭАЭ	<1%

Этапное вмешательство представлено предварительным стентированием, которое было выполнено у 3% пациентов и эндартериэктомия значимого поражения брахиоцефальных артерий у <1% пациентов, перед открытым вмешательством на аортальном клапане. Оперативное вмешательство на МК (протезирование и пластика) в общем было выполнено 4,7% пациентам, а вмешательства на ТК перенесли около 5% пациентов. Сочетанные операции протезирования АК и АКШ выполнялись у 12% пациентов.

Операционные и ранние постоперационные данные пациентов с аортальным стенозом представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Операционные и ранние послеоперационные параметры пациентов с аортальным стенозом.

Параметр	Значение (n=50)
Время ИК, мин	135 (117;162)
Время пережатия аорты, мин	67 (61;83)
В ОРИТ □□2 суток, n(%)	48 (13)
Койко-день после операции, сутки	8,2 (7;9)
ПОФП, n(%)	51 (13,6)
Медикаментозная кардиоверсия, n(%)	33 (8,2)
ФП при выписке, n(%)	9,1 (2,4)
ЭКС в ранние сроки, n(%)	17,2 (4,6)
ОНМК, n(%)	4,1 (1,3)
ОИМ, n(%)	2,1 (0,7)
Летальность, n(%)	9,3 (2,6)

Примечание: данные представлены в виде медианы Me и интерквартильного диапазона Me (Q1; Q3), а также в виде абсолютного числа -n и долей, выраженных в процентах (%).

Из таблицы видно, что частота ПОФП в группе аортального стеноза составила 12,6% (50 пациентов), из которых у 8% пациентов ритм был восстановлен эффективной медикаментозной кардиоверсией, у 2,2% пациентов кардиоверсия была неэффективна. Летальность в данной группе составила 2,2% - 2 пациентов.

Для дальнейшего анализа мы сравнили группы с и без ПОФП у больных с аортальным стенозом по клиническим, лабораторно-инструментальным, операционным и послеоперационным параметрам (Таблицы 3.3 – 3.6).

Таблица 3.3. Исходные клинические данные, параметры ЭХОКГ и медикаментозной терапии.

Параметр	Группа без ПОФП (n=35)	Группа с ПОФП (n=50)	p
Возраст, лет	62±11,32	66±11,4	0,003
Мужской пол, n(%)	21 (58)	26(55)	0,706
ИМТ, Ед	27±8	28,7±45	0,758
АГ, n(%)	34(92)	46(91)	0,752
Курение, n(%)	4(11,6)	7(13)	0,804
ИБС, n(%)	19(53)	26(51)	0,884
Перенесенный ИМ, n(%)	3(6,6)	5(8,1)	0,861
Перенесенный МИ, n(%)	3(3,7)	6(11)	0,035
Патология МК, n(%)	2(3,2)	6(9,9)	0,025
Патология ТК, n(%)	5(1,3)	2(2,2)	0,618
СД, n(%)	4(12,5)	12(24)	0,038
ХОБЛ, n(%)	2(6,5)	3(6,2)	0,968
ХБП, n(%)	2(7,3)	3(6,1)	0,887
- ЭХОКГ -			
Пиковый градиент на АК, мм рт ст	101(83;117)	97(82;109)	0,507

Площадь отверстия АК, см ²	0,8(0,56;0,9)	0,9(0,9;0,7)	0,472
Средний градиент на АК мм рт ст	57(45;68)	52(43;66)	0,055
ФК АК, мм	24□7	22,7□3,8	0,457
ФВ ЛЖ, %	6(59;66)	62(57;65)	0,058
КДР, см	5(4,9;5,9)	5(4,7;5,9)	0,859
КСР, см	3,3(2,7;3,7)	3,2(2,8;5)	0,769
КДО, мл	11(101;155)	11(95;162)	0,487
КСО, мл	42(34;66)	44(34;71)	0,984
Объем ЛП, мл	11(88;134)	11(96;138)	0,209
- Медикаментозная терапия -			
Бета-блокаторы	48,96%	50,6%	0,835
Инг АПФ	32%	43%	0,133
АРА	15%	23%	0,092
БКК дигидроперидиновые	14%	19%	0,596
Статины	29%	27%	0,362
АСК	27%	24%	0,824
Клопидогрель	6%	9%	0,666
Нитраты	9%	16%	0,177
Диуретики тиазидные	11%	14%	0,976
Диуретики петлевые	11%	15%	0,614
Диуретики калийсберегающие	19%	16%	0,517
Антикоагулянты (Варфарин)	4%	9%	0,634
Антикоагулянты (прямые инг тромбина)	2,2%	2,3%	0,935
Антикоагулянты (инг факторы Ха)	0%	<1%	0,974

Примечание: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения $M \pm SD$ или медианы Me и интерквартильного диапазона Me ($Q1; Q3$), а также в виде абсолютного числа - n и долей, выраженных в процентах (%).

Нужно, как следствие сравнительного анализа, отметить статистически значимое отличие возрастной категории - пациенты с развившейся ПОФП были значимо старше, пациентов без ПОФП: 65-11,5 лет против 61-11,3 лет, $p=0,002$ (рисунок 3.1).

Рисунок 3.1. Возрастная категория пациентов с ПОФП и без нее при аортальном стенозе.

Ко всем имеющимся различиям, присоединились статистически значимые различия по частоте встречаемости патологии МК ($p= 0,022$), перенесенного инсульта ($p= 0,033$) и частоте СД ($p=0,039$).

Таблица 3.4. Исходные лабораторные показатели.

Параметр	Группа без ПОФП (n=355)	Группа с ПОФП (n=50)	p
- Исходно -			
Гемоглобин, г/л	136(127;148)	137(129;144)	0,876
Гематокрит, %	42(39;44)	41(39;44)	0,982
Лейкоциты, $10^9/л$	7,2(7;8)	7,5(5,8;9)	0,896
Нейтрофилы $10^9/л$	4,9(3,9;5,8)	4,8(4,9;5,6)	0,725
Нейтрофилы, %	59(57;67)	60(59;69)	0,524
Креатинин, ммоль/л	79,8(71;93)	88,9(76;115)	0,003
Глюкоза, ммоль/л	5,7(4,9;5,7)	5,8(4,7;6,9)	0,137
Фибриноген, г/л	6(3,8;4,8)	4,4(3,9;4,9)	0,324

Примечание: данные представлены в виде медианы Me и интерквартильного диапазона Me (Q1; Q3).

При сравнительном анализе данных исходных лабораторных параметров приходилось отметить статистически значимые различия

уровня креатинина: у пациентов с развившейся ПОФП уровень креатинина был значительно выше, чем у пациентов в группе без ПОФП: 88,5(74;110) ммоль/л и 79,5(70;92) ммоль/л ($p=0,001$) соответственно.

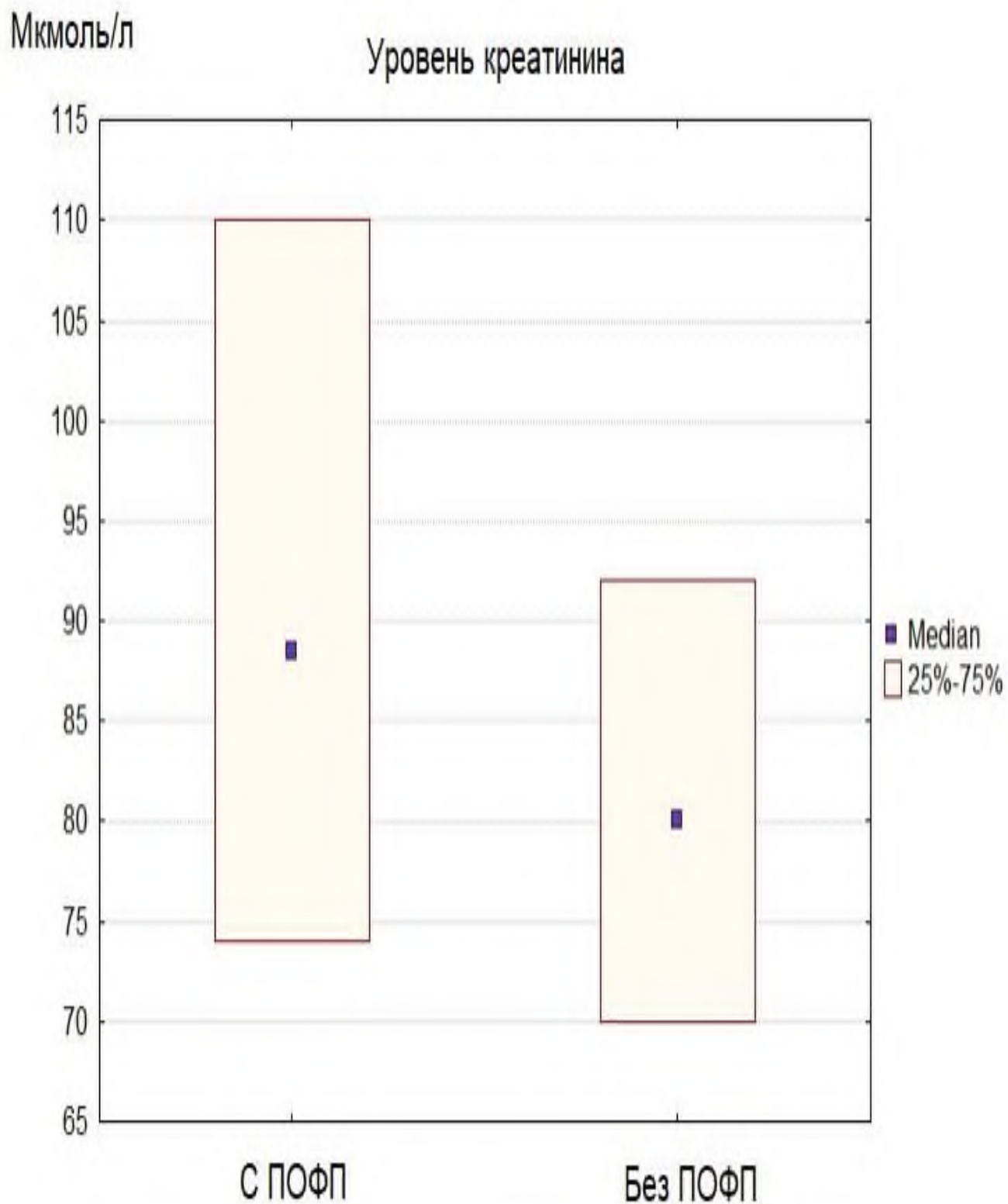


Таблица 3.5. Операционные и послеоперационные параметры.

Параметр	Группа без ПОФП (n=355)	Группа с ПОФП (n=50)	p
Протезирование МК, n(%)	11(4)	4(9)	0,044
Пластика МК, n(%)	4(2)	3(7)	0,006
Пластика ТК, n(%)	13(3,8)	7(15)	0,002
АКШ, n(%)	43(13)	6(13)	0,989
Стентирование, n(%)	11(4)	2(6)	0,662
ЭАЭ, n(%)	1(<1)	0(0)	0,593
Время ИК, мин	137 (118;161)	127 (112;154)	0,192
Время пережатия аорты, мин	68 (62;83)	69 (64;85)	0,969
В ОРИТ □ □2 суток, n(%)	36 (9,7)	12 (26)	0,003
Койко-день после операции, суток	8 (7;9)	8 (7;12)	0,024
ОНМК, n(%)	4(3)	0(0)	0,489
ОИМ, n(%)	0(0)	1(4)	0,007
Летальность, n(%)	6(1,8)	2(6)	0,003

Примечание: данные представлены в виде медианы Me и интерквартильного диапазона Me (Q1; Q3), а также в виде абсолютного числа - n и долей, выраженных в процентах (%).

Из распределения таблицы вытекает, что статистически значительно отличаются данные по частоте вмешательств на МК, ТК. Является крайне важным и то, что группы отличались по частоте задержки в ОРИТ, частоте

раннего ОИМ и летальности. В частности ¼ часть пациентов с ПОФП находились в ОРИТ более 2 суток.

Частота возникновения ОИМ составила 2%, а летальность 4% в группе с ПОФП против 0% и 1,9% у пациентов без ПОФП, соответственно.

Кроме того, наличие или возникновение ПОФП удлиняла срок постоперационного пребывания пациентов в стационаре ($p=0,023$).

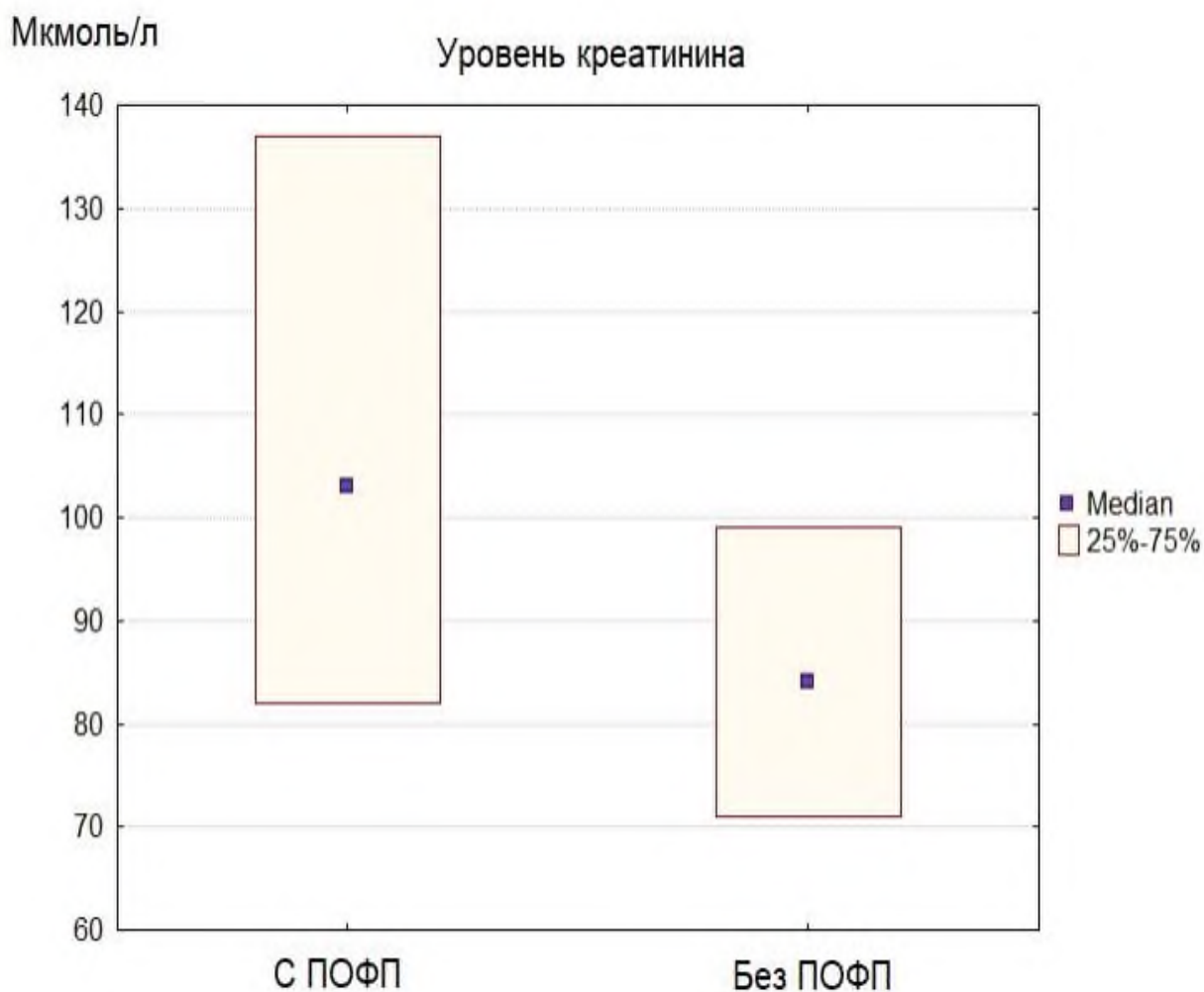


Рисунок 3.3. Уровень креатинина на 3-4 сутки после операции в группах с ПОФП и без ПОФП у пациентов с аортальным стенозом.

Таблица 3.6. Послеоперационные лабораторные параметры.

Параметр	Группа без ПОФП (n=355)	Группа с ПОФП (n=50)	p
- 3-4 сутки -			
Гемоглобин, г/л	104(93;111)	106(88;114)	0,749
Гематокрит	32(29;34)	32(28;35)	0,712
Лейкоциты	12(9,3;15,6)	12(10;16)	0,493
Нейтрофилы	9,4(8;14)	8,3(6,8;15)	0,773
Нейтрофилы%	76(66;85)	79(71;86)	0,215
Креатинин	80,7(71;103)	102,6(75;134)	0,003
Жидкость в перикарде	15,3%	15,9%	0,949
- 7-8 сутки -			
Гемоглобин, г/л	108(97;121)	105(88;116)	0,078
Гематокрит	33(28;35)	31,7(28;38)	0,243
Лейкоциты	10,9(8,8;15)	11,4(8,7;14)	0,647
Нейтрофилы	8(5,9;9,9)	8,4(6,7;8,9)	0,873
Нейтрофилы%	66(59,8;73)	69(66;74)	0,035
Креатинин	85(72;100)	104(83;138)	<0,002
Жидкость в перикарде	19%	25%	0,512

Примечание: данные представлены в виде медианы Me и интерквартильного диапазона Me (Q1; Q3), а также в виде долей, выраженных в процентах (%).

Лабораторные параметры после хирургического вмешательства также имели отличия по уровню креатинина (как и исходно): на 3-4 сутки в группе без ПОФП его уровень составил 80,5(70;102) ммоль/л против 102,5(74;133) ммоль/л в группе с ПОФП (p= 0,001); на 7-8 сутки в группе без ПОФП уровень креатинина составил 84(71;99) ммоль/л против 103(82;137) ммоль/л в группе с ПОФП (p<0,001).

Кроме того, уровень нейтрофилов% в группе с ПОФП к 7-8 суткам значимо повысился, относительно группы без ПОФП: 68 (64;73) против 65 (59,5;71), $p= 0,034$.

Далее, для выявления пороговых значений среди количественных параметров, которые могли быть ассоциированы с развитием ПОФП мы провели ROC анализ с построением ROC-кривых и определением площади под этими кривыми. В качестве «исходов» мы учитывали развитие ПОФП. Полученные точки «cut-off» представлены в таблице 3.7.

В таблице дана полная информация, распределенная по следующим данным критерий:

- площадь под кривой;
- доверительный интервал;
- чувствительность;
- специфичность.

Таблица 3.7. Результаты ROC анализа для исходных количественных клинических, инструментальных и лабораторных параметров.

Параметр	Точка «cut-off»	AUC (ДИ)	Se	Sp	p
Возраст, лет	>63	0,639 (0,589-0,686)	81,0	49,7	<0,002
Пиковый градиент на АК, мм рт см	≤105	0,532 (0,477-0,582)	75,7	36,7	0,474
Средний градиент на АК, мм рт ст	≤65	0,543 (0,475-0,619)	81,0	32,7	0,514
ФК АК, мм	≤24	0,589 (0,537-0,649)	76,1	41,6	0,037
ФВ ЛЖ, %	≤59	0,586 (0,543-0,643)	48,0	73,8	0,083
КДР, см	>5,9	0,493 (0,451-0,553)	22,6	85,8	0,873

КСР, см	>5,9	0,514 (0,473-0,573)	27,7	81,9	0,779
КДО, мл	≤95	0,531 (0,499-0,582)	28,0	79,2	0,518
КСО, см	>68	0,511 (0,453-0,556)	26,7	81,9	0,986
Объем ЛП, мл	>137	0,599 (0,516-0,662)	42,3	83,2	0,216
Креатинин исходно, ммоль/л	>101	0,649 (0,588-0,688)	38,4	86,4	0,003

Примечание: AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

Статистические значения, которые были получены для следующих параметров: возраст >61,9 лет ($p < 0,001$), фиброзное кольцо аортального клапана $\leq 22,7$ мм ($p = 0,037$); креатинин исходно >99,8 ммоль/л ($p = 0,002$). На рисунке 3.1 представлены ROC-кривые для некоторых вышеперечисленных показателей.

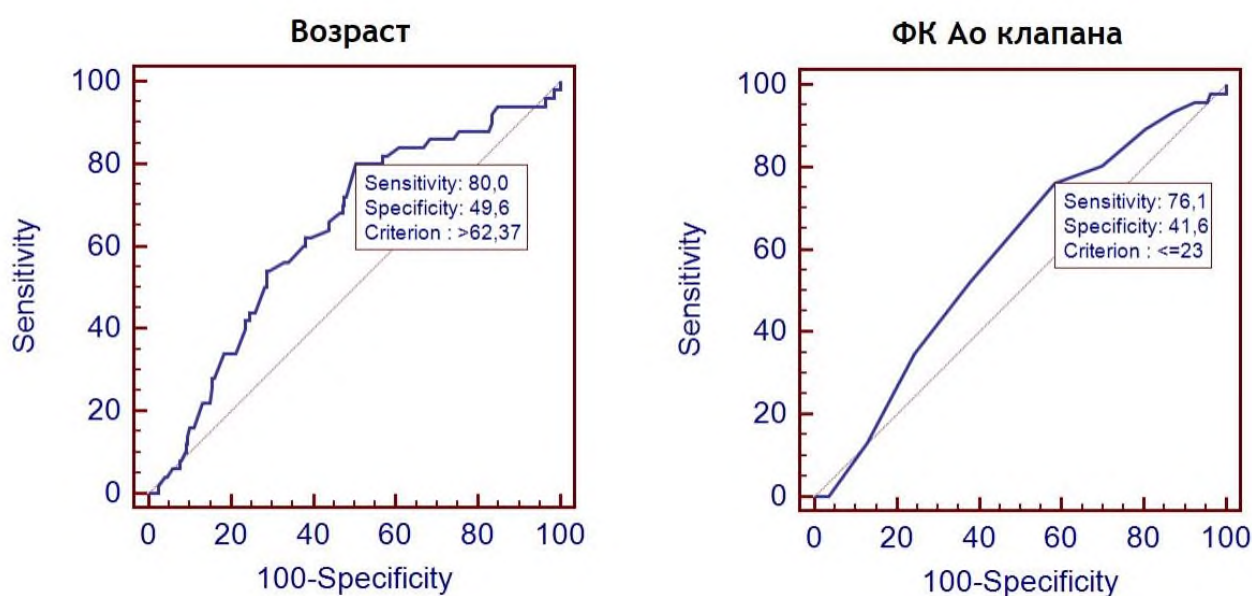
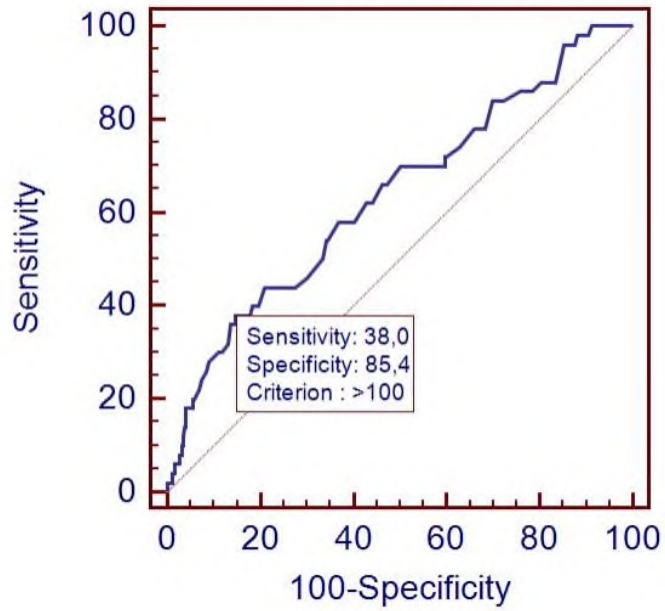
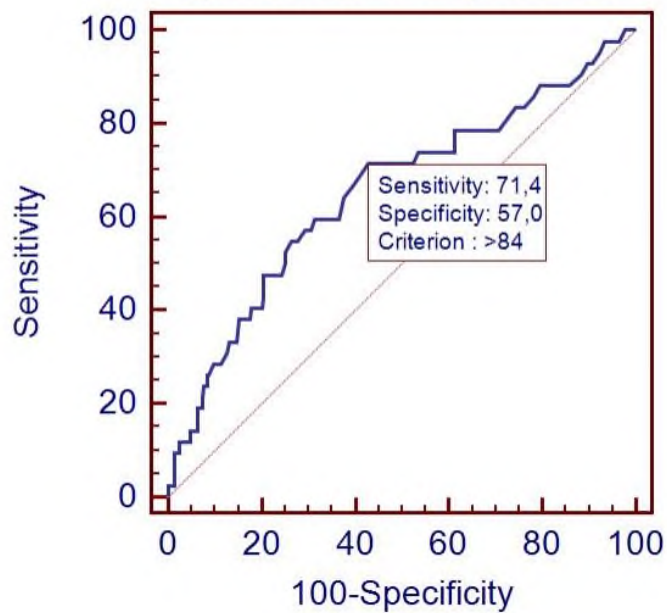


Рисунок 3.5. ROC-кривые возраста, фиброзного кольца аортального клапана.

Креатинин исходно



Креатинин 3-4 сутки п/о



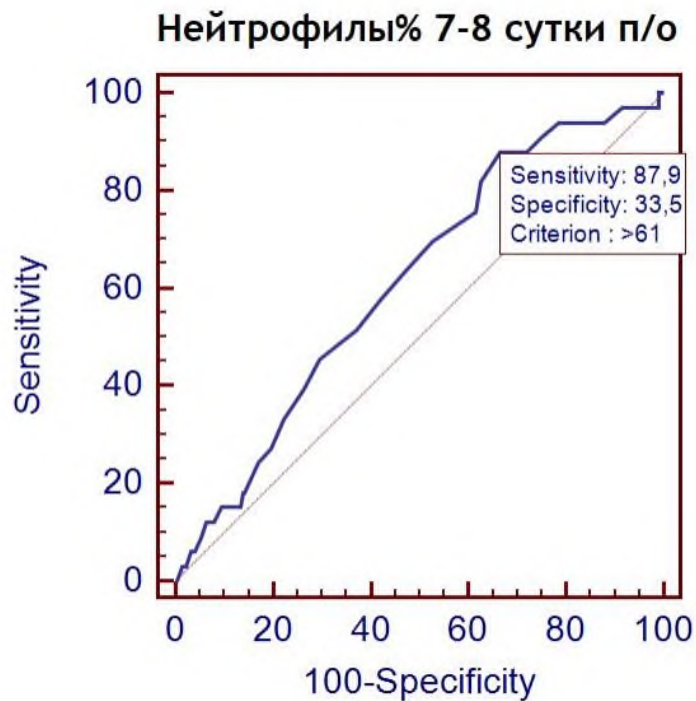
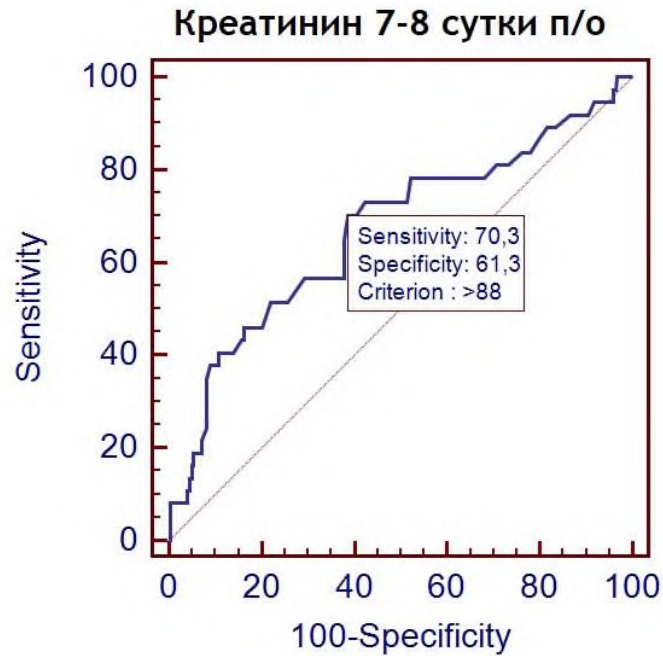


Рисунок 3.6. ROC-кривые следующих параметров: «креатинина исходного», «креатинина на 3-4 сутки», «креатинина на 7-8 сутки»; а постоперационно «нейтрофилы на 7-8 сутки»

Учитывая статистическую значимость уровня креатинина как исходно, так и в постоперационном, нами было решено введение двух новых расчетных показателей. В частности: клиренса креатинина и

скорости клубочковой фильтрации. Все эти данные показателей были рассчитаны по формулам Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault) и данными, полученными из исследований MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [213-215].



Поскольку эти индексированные показатели, которые включают в себя учитывание, кроме абсолютного уровня креатинина еще и дополнительно: вес; пол; возраст и т.д. Именно поэтому велика вероятность того, что они имели бы большую точность и значимость.

При ROC анализе, на рисунке 3.7. показаны, полученные статистические необходимо важные значения точек «cut-off» для клиренса креатинина $\leq 83,5$ мл/мин ($p < 0,001$) и скорости клубочковой фильтрации $\leq 76,1$ мл/мин/1,73 м³ ($p = 0,003$).

Рисунок 3.7. ROC-кривые для параметров: «клиренс креатинина» и «скорость клубочковой фильтрации».

Полученные при ROC-анализе бинарные показатели были использованы для построения многофакторной логистической регрессионной модели для предсказания риска развития ПОФП. Мы использовали только исходные

клинические, инструментальные и лабораторные факторы, которые ассоциировались с развитием ПОФП.

Ниже представлены 3 модели, которые отличаются тем что в первой мы использовали уровень креатинина исходно > 100 ммоль/л, а во второй и третьей вместо него использовали индексированные показатели - клиренс креатинина ≤ 83 мл/мин и скорость клубочковой фильтрации ≤ 76 мл/мин/1,73 м³.

Скорость клубочковой фильтрации

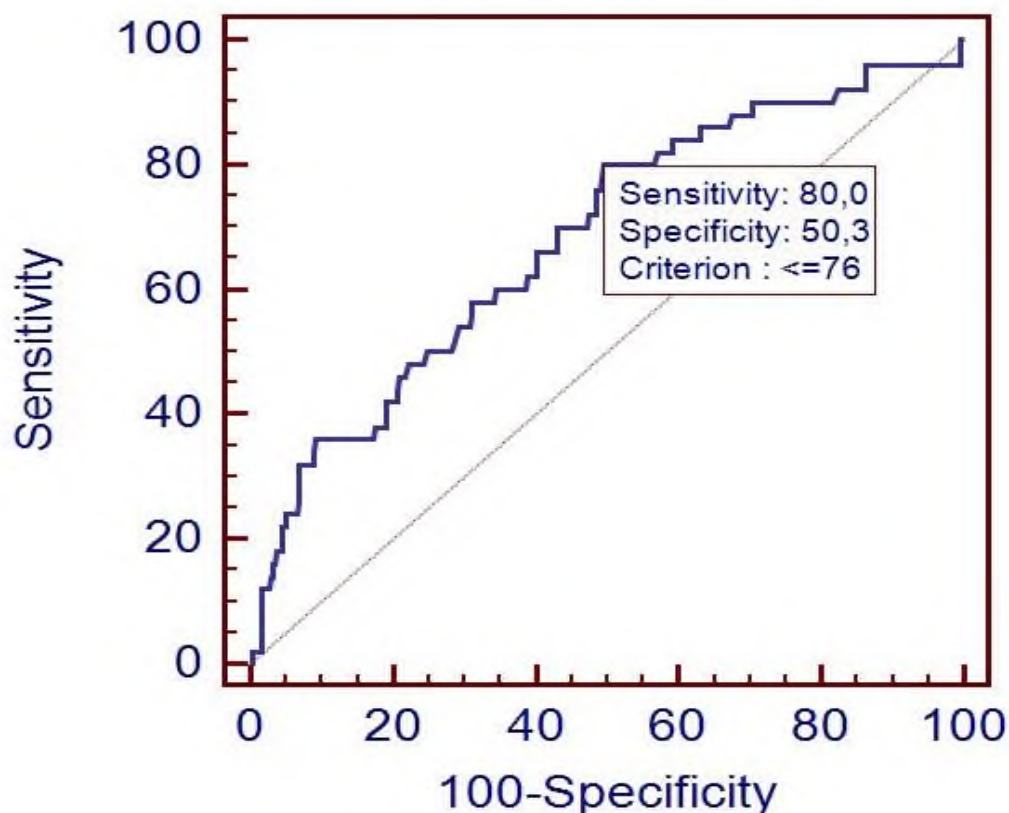


Таблица 3.8. Характеристики логистической регрессионной модели для ПОФП (Chi-square = 37,870; $p < 0,001$), где учитывается абсолютное значение исходного креатинина.

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	P
Возраст > 62 лет	1,116	0,407	0,006
Креатинин исходно > 100 ммоль/л	1,087	0,388	0,005
ФК АоК \leq 23 мм	0,621	0,387	0,122
Процедура на МК	1,287	0,639	0,041
МИ	1,428	0,656	0,033
СД	0,882	0,434	0,029
и др.			

Интерпретация значения коэффициента всех показателей отличается линейностью в логистической регрессии.

В данной модели, необходимо умножить коэффициенты положительного результата на коэффициент Exp. Например, если возраст пациента старше 61,5 лет, то вероятность развития ПОФП у него привышается ($\text{Exp}(1,115) = 3,05$) 3-кратно, по сравнению с пациентом младше этого порога возраста. Но для этого, необходимым условием является то, что все остальные входные переменные остаются неизменно.

Таким образом, остальные предикторы, также увеличивали вероятность развития изучаемого нами исхода ПОФП в $\text{Exp}(k)$ раз:

- Креатинин исходно > 99,9 ммоль/л – в 2,9 раза,
- Процедура на МК – в 3,72 раза,
- МИ – в 4,13 раза,
- СД – в 2,40 раза.

Таблица 3.9. Характеристики логистической регрессионной модели для ПОФП (Chi-square = 35,697; p <0,001), при учёте клиренса креатинина.

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка 0,4	P
Возраст > 62 лет	0,854	0,747	0,049
Клиренс креатинина $\square \square 83$ мл/мин	0,939	0,362	0,019
ФК АоК ≤ 23 мм	0,389	0,638	0,311
Процедура на МК	1,243	0,658	0,049
МИ	1,437	1,0429	0,028
СД	0,983	1,233	0,023
и др.			

Таблица 3.10. Характеристики логистической регрессионной модели для ПОФП (Chi-square = 36,629; p <0,001) с учетом скорости клубочковой фильтрации.

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	P
Возраст > 62 лет	0,989	0,693	0,017
Скорость КФ ≤ 76 мл/мин/1,73 м ³	0,984	0,715	0,015
ФК АоК ≤ 23 мм	0,528	0,870	0,188
Процедура на МК	1,318	0,933	0,043
МИ	1,369	0,982	0,046
СД	0,783	1,054	0,086
и др.			

Полученные данные гласили что в целом, все модели имели статическую значимость (p <0,001) с высоким Chi-square. При котором во всех моделях значительную роль играли такие параметры, как: «возраст > 61,5 лет», уровень исходного креатинина и его индексированные аналоги. В частности «хирургические вмешательства на МК», «перенесенные

ОИМ», и «СД» (кроме последней модели – статистическая значимость СД в данной модели была на пограничном уровне ($p=0,066$)).

3.2. Частота послеоперационной фибрилляции предсердий и предикторы ее развития у пациентов с аортальной недостаточностью

При аортальной недостаточности, также как при аортальном стенозе, у пациентов присутствовала другая кардиоваскулярная патология. А это в свою очередь требовало хирургической коррекции.

В таблице 3.11. представлена структура видов проведенных операций, у данной группы пациентов.

Таблица 3.11. Структура оперативных вмешательств у пациентов с аортальной недостаточностью.

Вид операции	Частота (n=50)
Протезирование АК	100%
Пластика ТК	12,8%
Протезирование МК	8,3%
Пластика МК	6,5%
АКШ	6,5%
Стентирование	4,45%
ЭАЭ	<1%
Протезирование ТК	0%

Примечание: представленные процентные (%) соотношения долевых данных.

Предварительное стентирование коронарных артерий выполняли у 4,51% пациентов. Вмешательства на МК (протезирование и пластика) в общей сложности были выполнены у 14,63% пациентов, а вмешательства на ТК у 12,77% пациентов. Сочетанные операции протезирования АК и АКШ выполнялись у 6,46% пациентов.

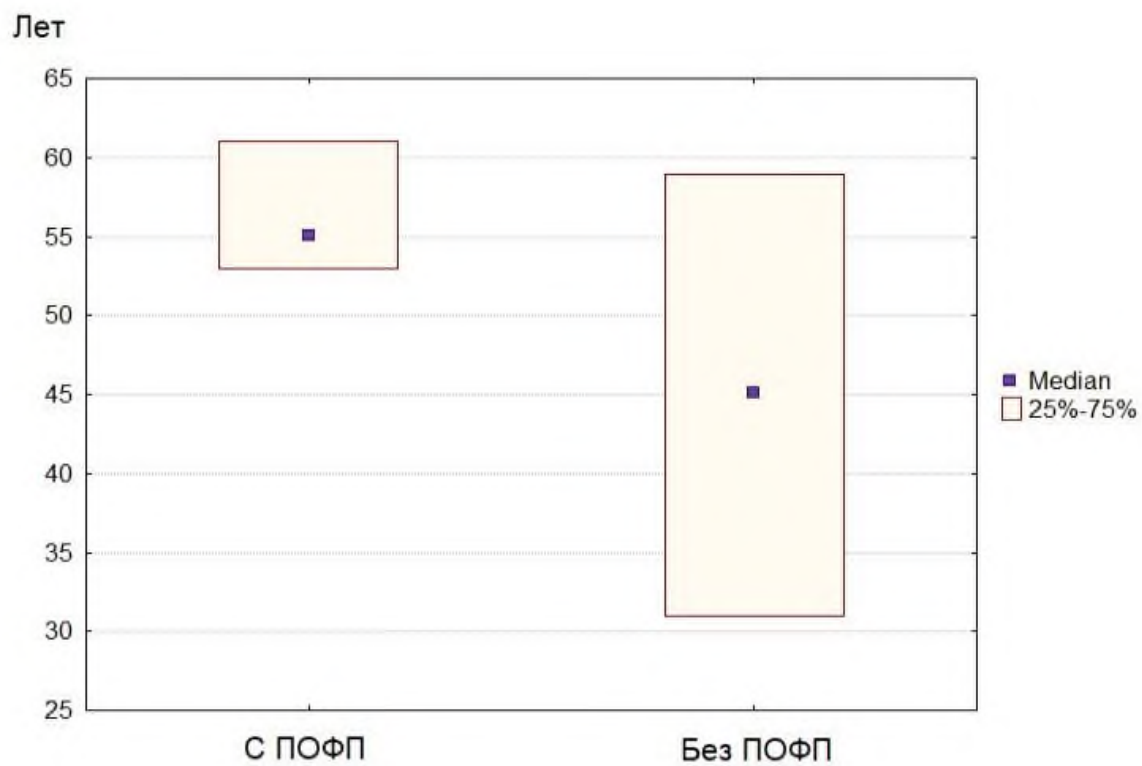
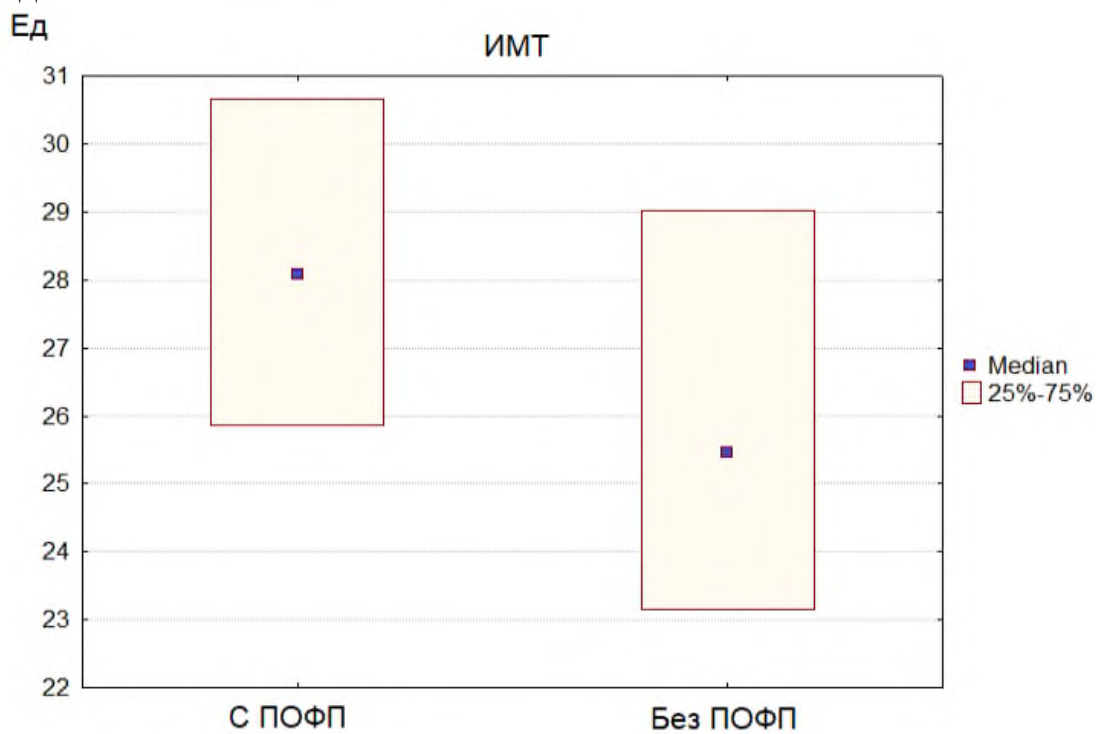


Рисунок 3.8. Возраст пациентов с/ без ПОФП в группе аортальной недостаточности.



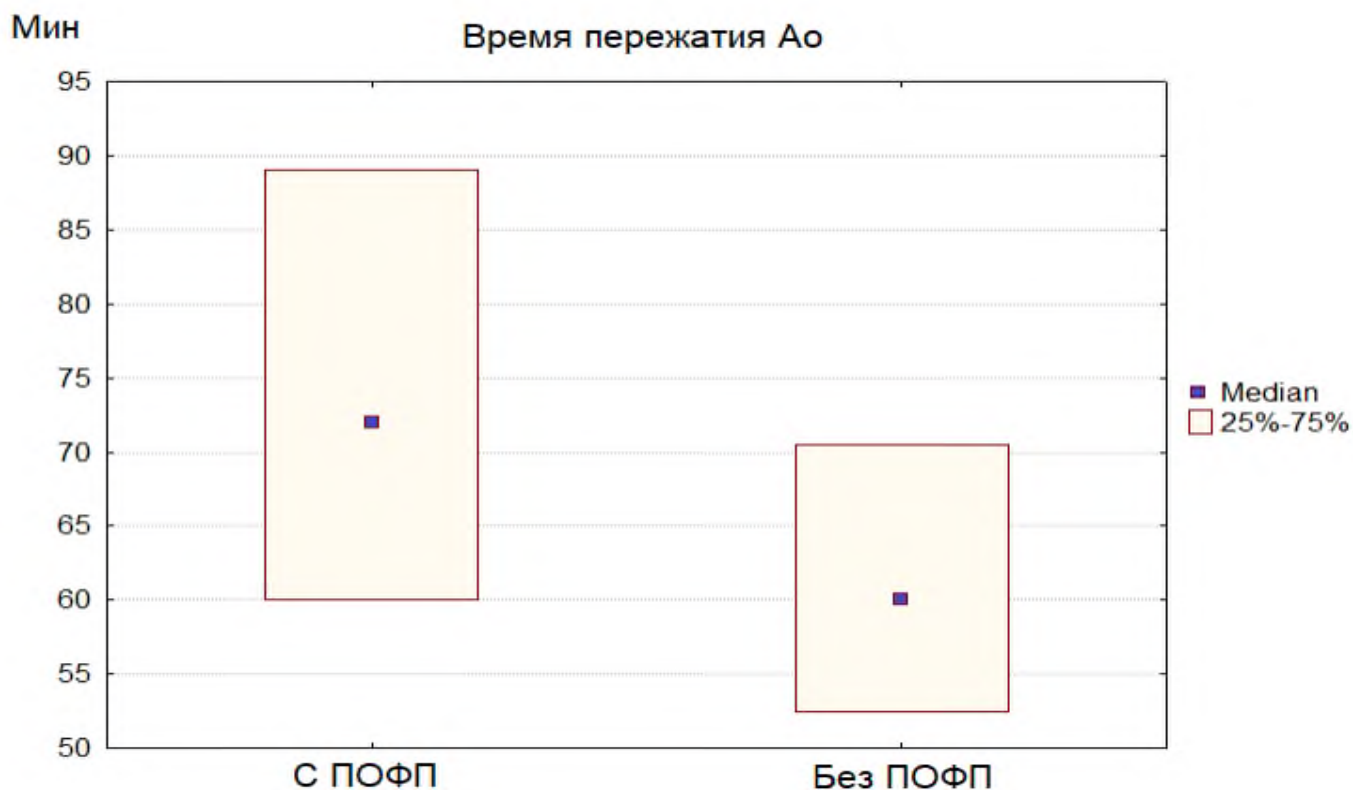


Рисунок 3.13. Время пережатия Ao у пациентов с ПОФП и без ПОФП в группе с аортальной недостаточностью.

Также развитие ПОФП удлиняло срок постоперационного пребывания в стационаре: 9,2 (7,1;18,3) дней в группе с ПОФП против 7,0 (6,3;8,4) дней в группе без ПОФП ($p=0,018$)

Примечание: данные представлены в виде медианы Me и интерквартильного диапазона Me (Q1; Q3), а также в виде долей, которые выражены в процентах (%).

Лабораторные параметры, после хирургического вмешательства, имели отличия уровня креатинина на 3-4 сутки: где в группе с ПОФП его уровень составил 97,3(93,3;122,4) мкмоль/л против 83,3(68,4;95,1) мкмоль/л в группе без ПОФП ($p= 0,011$) (рисунок 3.14); на 7-8 сутки в группе с ПОФП уровень креатинина составил 99,4(78,2;137,4) мкмоль/л против

83,1(69,3;97,4)

мкмоль/л

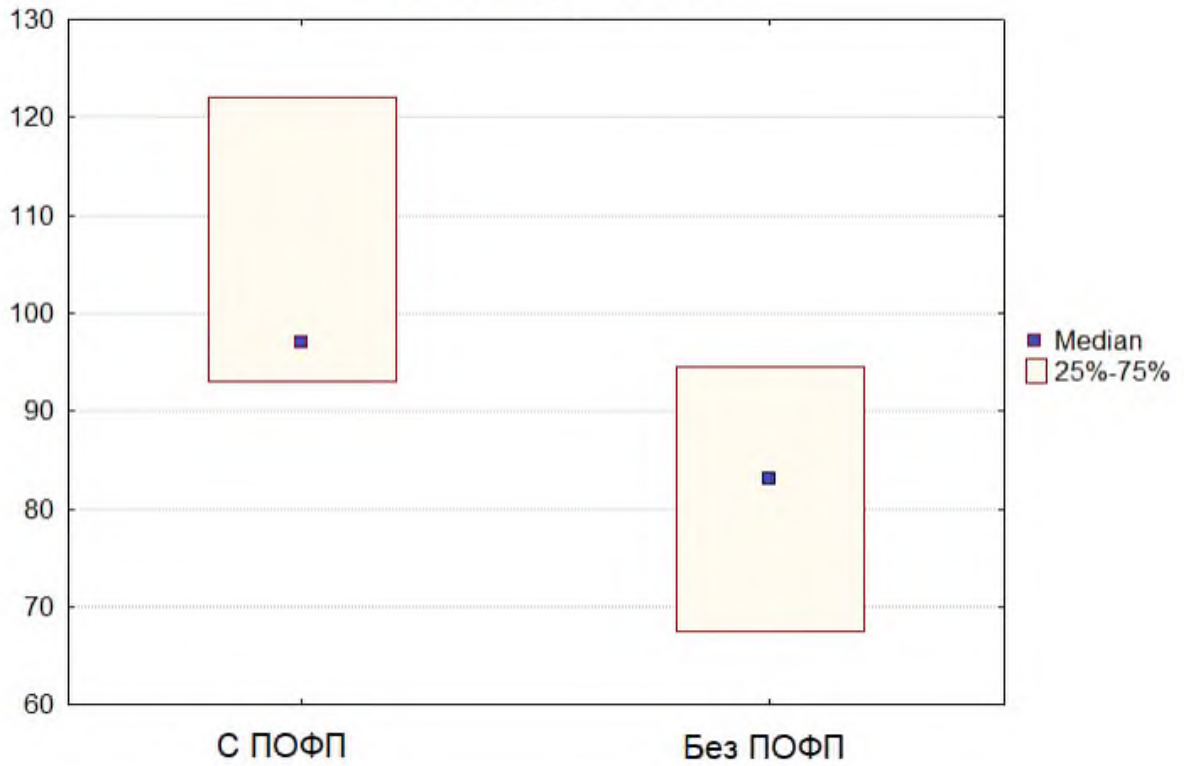
($p < 0,041$)

(рисунок

3.15).

Мкмоль/л

Уровень креатинина



Мкмоль/л

Уровень креатинина

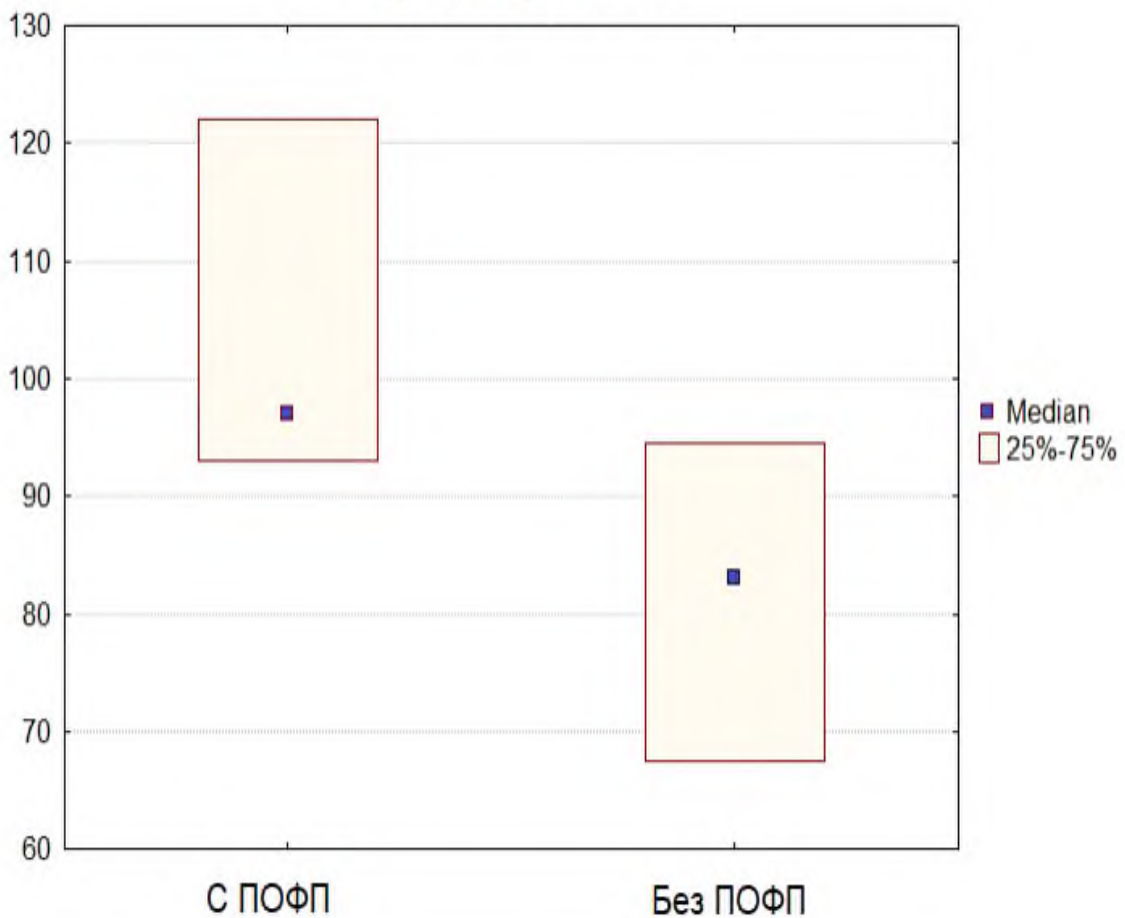


Рисунок 3.14. Уровень креатинина на 3-4 сутки после операции у пациентов с/ без ПОФП в группе аортальной недостаточности.

Рисунок 3.15. Уровень креатинина на 7-8 сутки после операции у пациентов с ПОФП и без нее в группе аортальной недостаточности.

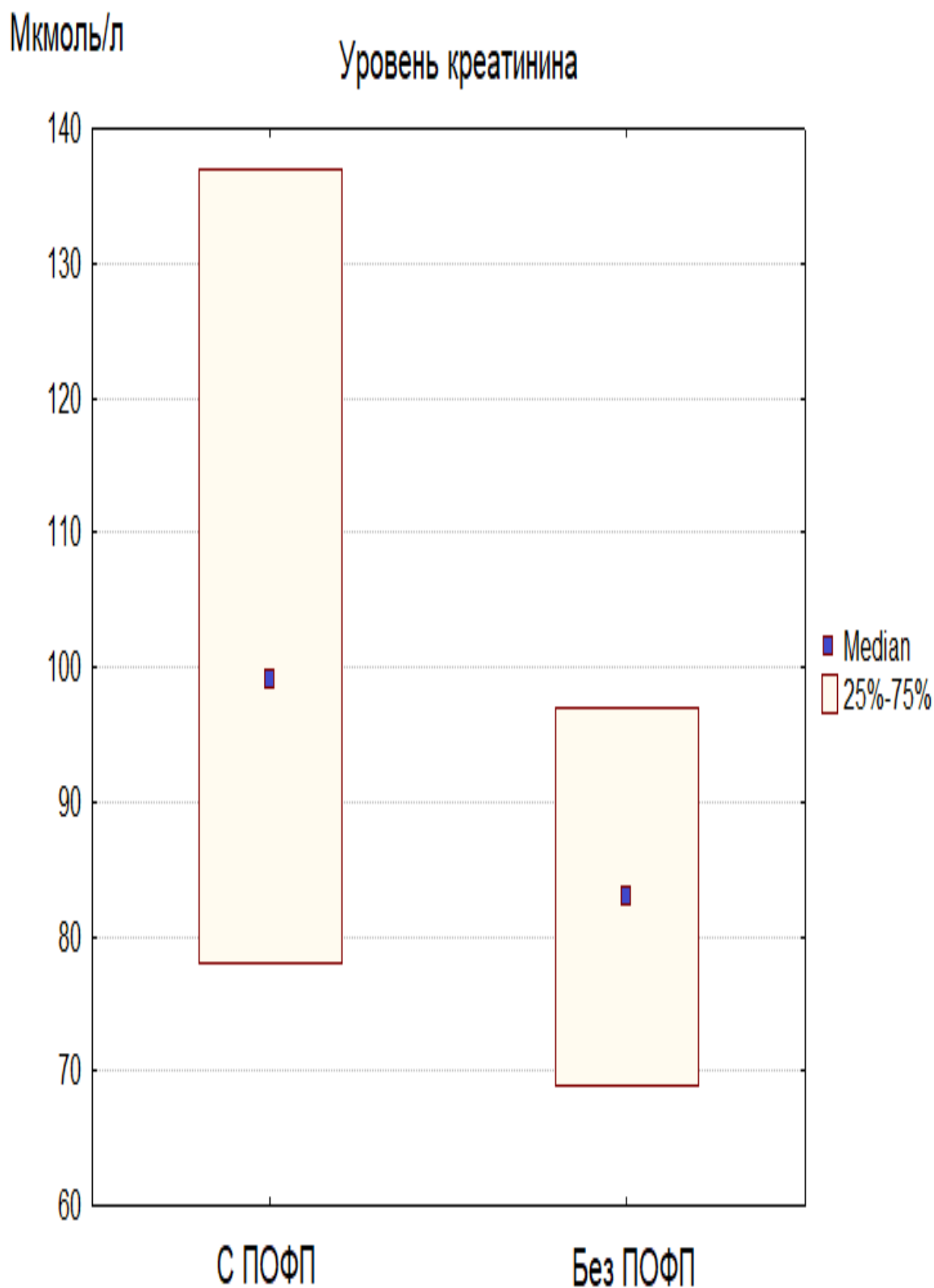


Рисунок 3.15. Уровень креатинина на 7-8 сутки постоперационно, у пациентов с ПОФП и без нее , в группе аортальной недостаточностью.

Также, было доказательно выявлено значительное отличие в частоте возникновения, либо наличия жидкости в перикарде: к 7-8 суткам у пациентов с ПОФП у 45% пациентов, с сепарацией листков перикарда, против 19% у пациентов в группе без ПОФП, $p=0,012$.

В последующем, также и для группы с аортальной недостаточностью был проведен ROC анализ. Полученные точки «cut-off» представлены ниже в таблице 3.7.

Таблица 3.17. Результаты ROC анализа для исходных количественных клинических, инструментальных и лабораторных параметров.

Параметр	Точка «cut-off»	AUC (ДИ)	Se	Sp	p
Возраст, лет	>53	0,698 (0,593-0,787)	85,7	60,6	0,001
ИМТ	>25,8	0,679 (0,573-0,757)	85,7	52,1	0,035
ФК Ао клапана, мм	>26	0,589 (0,486-0,682)	53,9	62,4	0,356
ФВ ЛЖ, %	>74	0,488 (0,389-0,589)	14,4	97,9	0,978
КДР, см	>7,7	0,688 (0,592-0,777)	46,3	87,1	0,041
КСР, см	>4,5	0,584 (0,473-0,676)	53,9	62,3	0,448
КДО, мл	>239	0,669 (0,588-0,796)	57,3	68,9	0,088
КСО, см	>78	0,647 (0,584-0,776)	85,9	48,5	0,092
Объем ЛП, мл	>118	0,699 (0,489-0,799)	80,8	63,9	0,412
Креатинин исходно, ммоль/л	>78	0,537 (0,436-0,637)	46,8	69,9	0,744
Время ИК, мин	>135	0,679 (0,577-0,765)	71,8	58,6	0,028
Время пережатия Ао, мин	>68	0,533 (0,436-0,631)	46,8	69,9	0,037

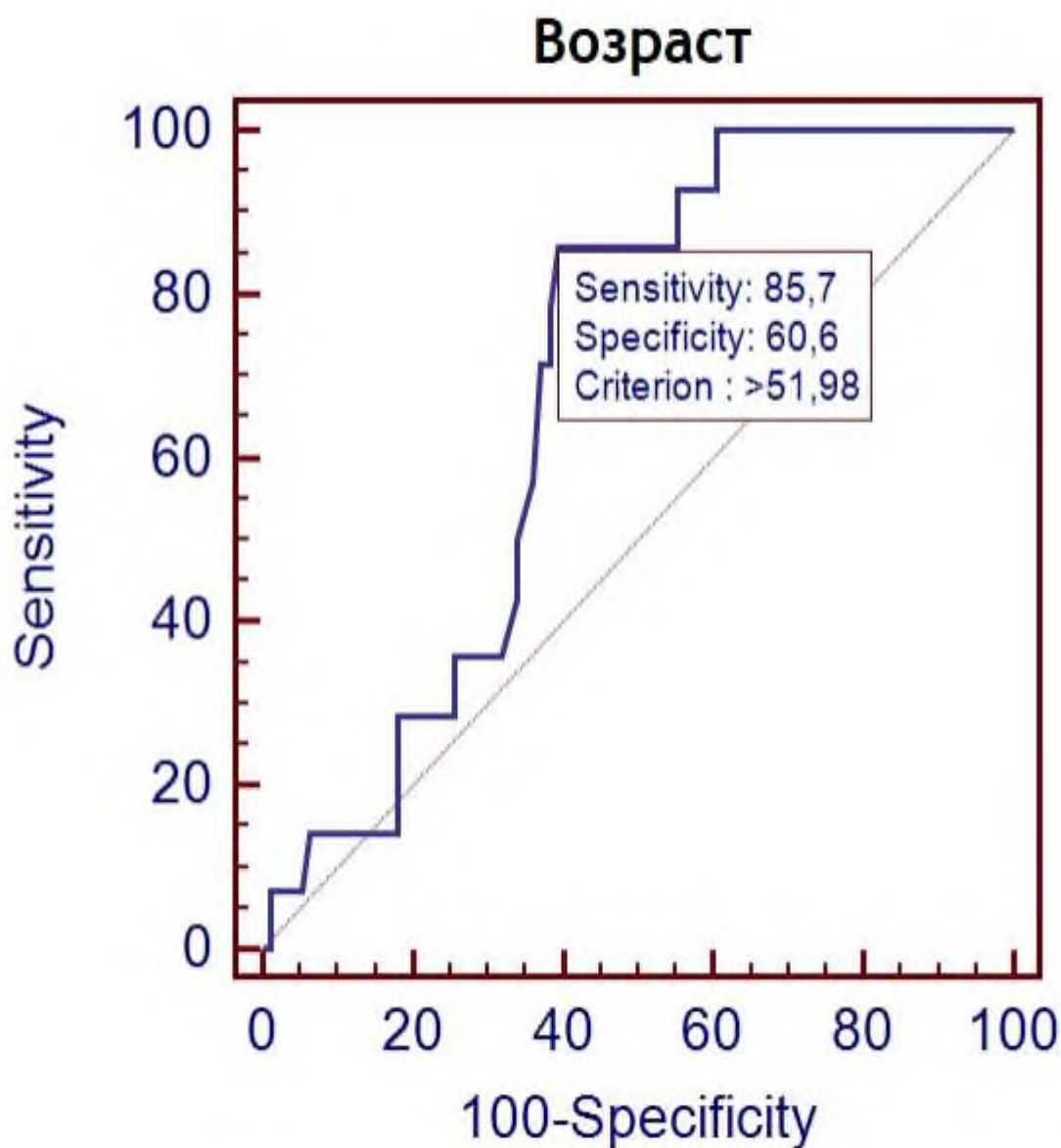
Примечание: AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал;

Se- чувствительность;

Sp-специфичность.

Статистически важные значения нашей работы для следующих параметров: возраст >51,8 лет ($p=0,001$), ИМТ >25,7 мм ($p=0,035$), КДР >7,4 см ($p=0,040$) (рисунок 3.3).

Необходимо указать у пациентов с аортальной недостаточностью, обнаружение статистически значимой точки «cut-off» для интраоперационных параметров: длительность ИК >132,7 мин, время пережата Ао >65,9 мин (рисунок 3.4).



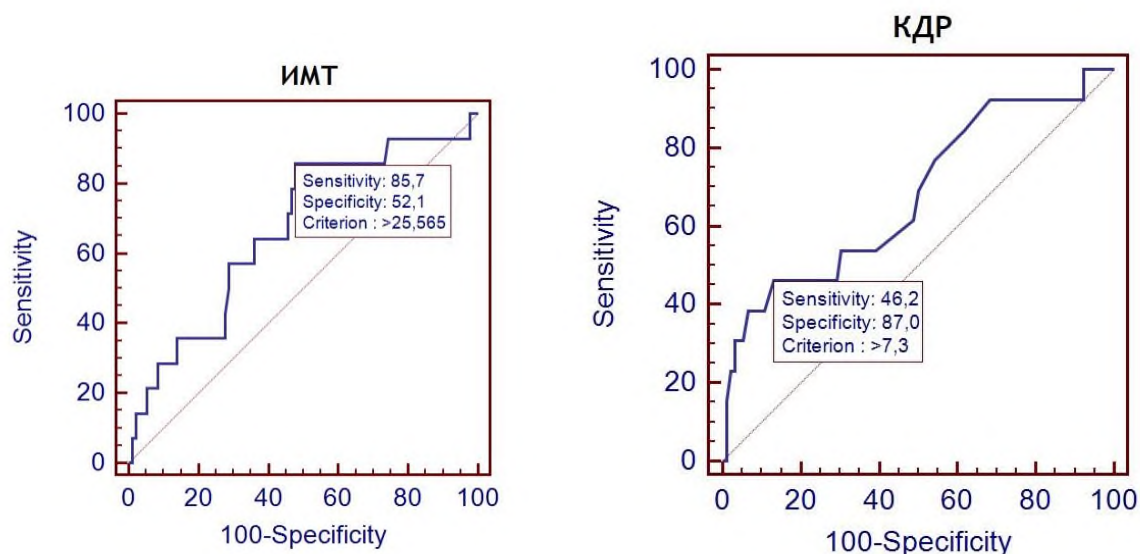


Рисунок 3.16. ROC-кривые для параметров: возраст, ИМТ и КДР у пациентов с аортальной недостаточностью.

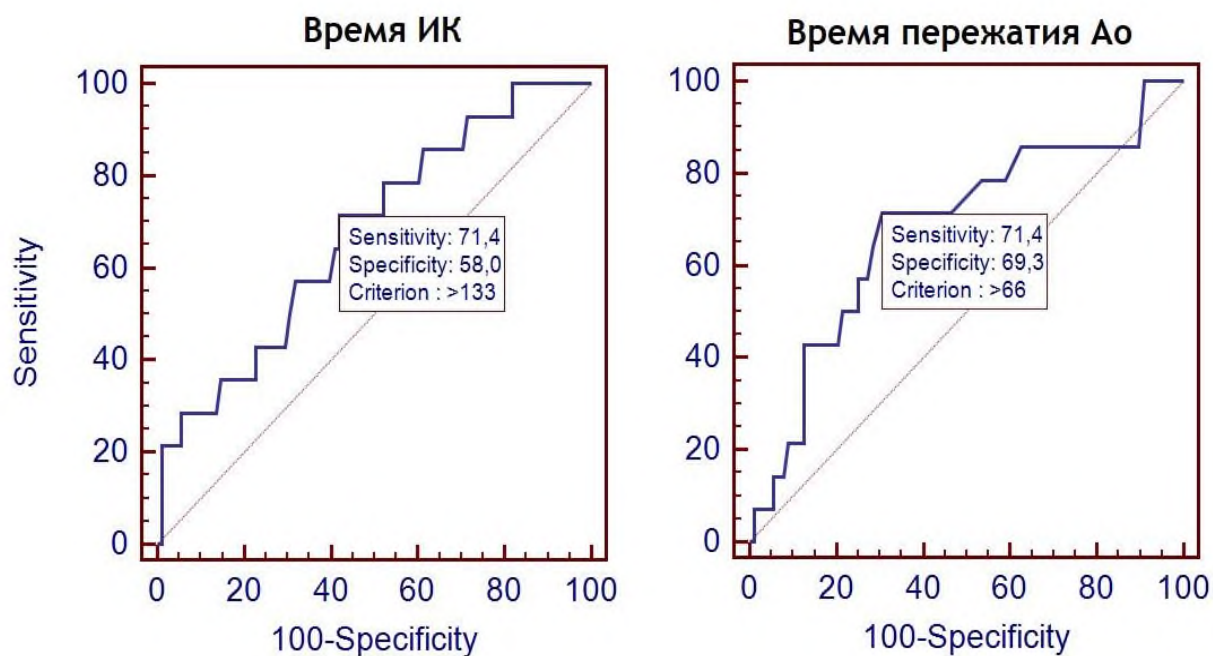


Рисунок 3.17. ROC-кривые для параметров: время ИК и время пережатия Ao у пациентов с аортальной недостаточностью.

Полученные при ROC-анализе бинарные показатели были использованы для построения логистики многофакторной регрессионной модели, в целях предсказания риска развития ПОФП. В нашей работе учитывались исходно и интраоперационно как

клинические, так и инструментальные и лабораторные факторы, ассоциированные с развитием ПОФП.

Таблица 3.18. Характерные данные логистической регрессионной модели для ПОФП (Chi-square = 29,221; $p < 0,001$), у пациентов с аортальной недостаточностью.

Таблица 3.18. Характеристики логистической регрессионной модели для ПОФП (Chi-square = 29,221; $p < 0,001$) у пациентов с аортальной недостаточностью.

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	P
Возраст > 52 лет	2,321	1,013	0,022
ИМТ > 25,5	2,579	1,077	0,017
КДР >7,3	2,874	1,023	0,007
Процедура на МК	1,398	1,149	0,225
Время ИК >133 мин	0,588	0,946	0,537
Время пережатия Ао >66 мин	1,055	0,962	0,277
и др.			

У всех пациентов с аортальной недостаточностью, при необходимости расчета коэффициента-увеличения вероятности развития ПОФП, также как в случае с регрессионной моделью аортальных стенозов, используется в нашей работе Exp (k): возраст > 52,4 лет увеличивал вероятность развития в 10 раз, ИМТ > 25,45 в 13 раз, КДР >7,34 в 17,73 раз, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Огромное место и роль в улучшении результатов хирургических операций, принадлежит систематизации и анализу причин, влияющих на них. Также наиболее важным аспектом для улучшения хирургических операций является совершенствование своих хирургических навыков. Этому способствует ежедневный набор опыта; стоя за операционным столом. Ни для кого не секрет, что не всегда идеально выполненная хирургическая операция, неимеющая гарантии на благоприятный исход и отсутствие возникновения осложнений после нее.

Проблемами изучения причин, патофизиологии и возможностей коррекции ПОФП, сейчас заняты многие исследователи во всем мире на протяжении долгих лет. И можно с уверенностью указывать на то, что актуальность и востребованность по изучению данной отрасли с каждым годом увеличивается. Подтверждением чему служит количество тех исследований, которые опубликованы за последние годы по данной тематике.

Первопричиной этого, как ни странно, является то, что частота развития ПОФП, за последние годы растет. Этот рост представляется как в кардиохирургии, так и в общей хирургии. И если раньше проблема ПОФП была сугубой проблемой кардиохирургов, то в настоящее время все больше и больше исследований, в которых ПОФП изучается в областях «non-cardiac» хирургии.

Причины роста ПОФП очень простые, которые связаны напрямую со геронтологическими особенностями населения. В настоящее время оперативные хирургические вмешательства выполняются пожилым пациентам в 4 раза чаще, чем всем остальным возрастным категориям. И по предварительным расчётам эта цифра увеличится на 25-30% в ближайшие 10 лет. Этому способствует постоянный рост числа пожилого населения вдвое. Вследствие данного немодифицируемого фактора, идет повышение среднего возраста оперируемых пациентов, повышение коморбидности и полиморбидности патологий у стареющего населения и т.п.

Поэтому, безусловно, мы должны также изучать область этой проблемы и накапливать свой опыт в данной сфере.

Данное исследование было и направлено, на изучении систематизации и анализацию наших результатов операций, по протезированию аортальных пороков сердца. Все эти операции были выполнены, по одной общей методике с ретроградной кардиopleгией, в одном клиническом отделении (отделении хирургического лечения интерактивной патологии). Анализ проводился ретроспективно, основой которому служила история болезни; больных за последние 6 лет, перенёвших кардиооперацию.

Были отобраны и проанализированы 50 историй болезни, выборочно.

Анализовались анамнестические; лабораторные; инструментальные данные; медикаментозная терапия; а также динамические состояния прооперированных пациентов в ранние сроки постоперационные сроки. Были применены современные и последние новейшие методы статистического анализа и получены валидные результаты.

Полученные результаты и опыт являются очень интересными, и имеют своё место и роль в процессе по улучшению качества оказываемой процедуры. Они согласуются с данными мировой литературы, и логично связаны с патофизиологией ПОФП.

ВЫВОДЫ

Вывод 1.

Пациенты, которым планируется выполнение протезирования аортального клапана, в большинстве случаев коморбидны и/или полиморбидны в реальной клинической практике. Наиболее частыми патологиями сопутствующими аортальному клапану являются артериальная гипертония, ИБС, ХСН, другая клапанная патологию сердца, сахарный диабет, ХОБЛ и ХБП.

Кроме того, около $\frac{1}{4}$ пациентов имеют показания для сочетанного вмешательства на клапанном аппарате сердца (ПАК и пластика/протезирование МК и/или пластика ТК); а также показания к реваскуляризации миокарда.

Коморбидность и/или полиморбидность пациентов и частая сочетанность открытых вмешательств на сердце обуславливают высокий риск осложнений, в том числе ПОФП у данной группы больных.

Вывод 2.

Частота ПОФП у пациентов с аортальным стенозом составила 12,57% случаев. Предоперационные факторы, которые в логистике многофакторной модели статистическим образом значительно были связаны с развитием ПОФП с такими показателями, как:

- возраст старше 61,5 лет,
- повышенный уровень креатинина более 99,9 мкмоль/л и расчетные показатели исходного креатинина: - его клиренс менее 82,7 мл/мин и скорость клубочковой фильтрации менее 76,8 мл/мин/1,74м³,
- дополнительные хирургические вмешательства на МК,
- перенесенный ОИМ
- СД

Повышенный уровень исходного креатинина более 99,9 мкмоль/л, увеличивал риск развития ПОФП в 2,94 раз, возраст старше 61,5 лет в 3 раза, вмешательство на МК в 3,75 раз, перенесенный в анамнезе ОИМ в 4,21

раз и СД в 2,36 раза.

Вывод 3.

У пациентов с аортальной недостаточностью, перенёвшие протезирование аортального клапана, сталкивались с развитием ПОФП идентичной пациентами со стенозом АК, и составляла 12,7%.

Статистически значимыми предоперационными предикторами ПОФП являлись:

-Возраст старше 51,5 лет,

-ИМТ более 25,57 Ед,

-КДР более 7,35 см.

Возраст старше 51,5 лет увеличивал вероятность развития ПОФП в 10,4 раз, ИМТ более 25,57 Ед – в 13,2 раз, а КДР более 7,35 см – в 17,78 раз.

Вывод 4.

Общими предикторами риска развития ПОФП у пациентов после протезирования аортального клапана, являются такие факторы как : возраст, повышенный ИМТ, сниженная экскреторная функция почек, увеличение КДР более 7,35 см, дополнительные вмешательства на МК и сахарный диабет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В целях минимизации неблагоприятных событий, связанных с развитием ПОФП при операциях протезирования аортального клапана, как изолированных, так и сочетанных, в предоперационном периоде необходимо провести систематическую стратификацию риска развития ПОФП.

У пациентов имеющих модифицируемые факторы риска развития ПОФП (абдоминальное ожирение, нарушение функции почек), необходимо рассмотреть возможность коррекции данных состояний в предоперационном периоде: т.е., уменьшение массы тела, коррекцию экскреторной функции почек с привлечением специалиста.

Пациентов имеющих немодифицируемые факторы риска и их сочетание: пожилой возраст, перенесенный мозговой инсульт (или ТИА/ОНМК),сахарный диабет; необходимо рассматривать как контингент, имеющий высокий риск развития ПОФП.

Пациентов, которым планируется проведение сочетанного вмешательства (протезирование аортального клапана и пластика/протезирование МК) – также необходимо рассматривать, как имеющие высокий риск развития ПОФП.

Всем пациентам высокого риска необходимо проводить превентивные методы кардиологии в предоперационном, интраоперационном и раннем постоперационном периоде- согласно требованиям и указаниям современных клинических рекомендаций.Которые служат для периоперационного ведения больных, при открытых хирургических вмешательствах:-Назначить оптимальную рекомендованную медикаментозную терапию, с учётом индивидуальных особенностей;-В интраоперационном периоде, по возможности минимизировать время ИК и время пережатия аорты, а также контролировать водный баланс;-В раннем постоперационном периоде необходимо продолжить контролировать экскреторную функцию почек. При повышении уровня креатинина или снижении скорости клубочковой фильтрации – проводить своевременную ее коррекцию, включающий в себя также нефропротекцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексин А.А., Хороненко В.Э. Влияние продленной грудной эпидуральной анальгезии на развитие послеоперационной фибрилляции предсердий в торакальной онкохирургии // Анестезиология и реаниматология. 2014. Т. 59. № 6. С. 10-14.
2. Алексин А.А., Хороненко В.Э. Послеоперационная фибрилляция предсердий при хирургических вмешательствах на лёгких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2014. Т. 11. № 2. С. 71-78.
3. Аортальный стеноз. Методические рекомендации. 2016 г. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Всероссийское научное общество кардиологов. 41 Стр.
4. Аспекты патогенеза послеоперационной фибрилляции предсердий / Колесников В.Н., Боева О.И., Булгакова Н.Е. [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 10-4. С. 638-642.
5. Ассоциированная с фибрилляцией предсердий тяжелая митральная и трикуспидальная недостаточность на фоне аннулодилатации / Бокерия Л.А., Мироненко М.Ю., Мироненко В.А. [и др.] // Анналы аритмологии. 2016; 13(1): 23-28.
6. Бабешко С.И., Муратов Р.М., Амирагов Р.И. Факторы развития посткардиотомного синдрома после коррекции патологии клапанов сердца // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020. Т. 21. № S6. С. 30.
7. Бокерия Л.А., Канаметов Т.Н. Альтернативные методы доставки амиодарона в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования // Анналы аритмологии. 2016. Т. 13. № 1. С. 14-22

8. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С. Внезапная сердечная смерть и пороки митрального и аортального клапанов // *Анналы аритмологии*. 2013; 10(3): 162-170.
9. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования // *Анналы аритмологии*. 2014; 11(3): 160-169.
10. Величина систолического давления в легочной артерии как фактор риска органной дисфункции у больных, оперируемых по поводу приобретенных пороков сердца / Юдин Г.В., Гончаров А.А., Рыбка М.М. [и др.] // *Клиническая физиология кровообращения*. 2020. Т. 17. № 2. С. 107-115.
11. Влияние временной биатриальной электрокардиостимуляции на профилактику фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фатулаев З.Ф., [и др.] // *Анналы аритмологии*. 2018; 15(2): 123-132.
12. Джиева О.Н., Абдурозиков Э.Э., Драпкина О.М. Периоперационные факторы, ассоциируемые с послеоперационной фибрилляцией предсердий у пациентов, умерших после внесердечных хирургических вмешательств // *Анналы аритмологии*. 2020. Т. 17. № 1. С. 4-11.
13. Джиева О.Н., Драпкина О.М. Послеоперационная фибрилляция предсердий как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19. № 4. С. 112-118.
14. Замена аортального клапана у детей: операция Ross или протезирование механическим клапаном? / Шаталов К.В., Абдуразаков М.А., Муратов Р.М. [и др.] // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020. Т. 62. № 4. С. 318-324.
15. Иванов С.Ю., Наймушин А.В., Кадышкина Е.Б., Бондаренко Б.Б. Послеоперационная пароксизмальная фибрилляция предсердий у больных

ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование, по данным шестисуточного мониторинга ЭКГ // Трансляционная медицина. 2005. Т. 3. № 1. С. 81.

16. Качество жизни и результаты хирургического лечения порока аортального клапана в сочетании с сопутствующей коронарной патологией с помощью эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных старше 70 лет / Гончарук Ю.В., Олофинская И.Е., Никонов С.Ф. [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т. 62. № 5. С. 432-438.

17. Колесников В.Н., Боева О.И., Иваненко А.С., Ягода А.В. Прогнозирование фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда: проспективное сравнительное исследование // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. Т. 9. № 4. С. 320-325.

18. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А., Бобошко В.А. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики (часть 2) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 14. № 2. С. 64-71.

19. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А., Бобошко В.А. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 14. № 1. С. 58-66.

20. Мироненко В.А., Макушин А.А., Данилов Г.В., Караматов А.Ш. Способ имплантации каркасных протезов клапанов сердца в аортальную позицию при одномоментном протезировании митрального и аортального клапанов. Патент на изобретение RU 2626318 С, 25.07.2017.

21. Мироненко В.А., Макушин А.А., Данилов Г.В., Сосян А.С. Способ протезирования аортального клапана при узком фиброзном кольце аортального клапана. Патент на изобретение RU 2622450 С, 15.06.2017.

22. Мироненко В.А., Рычин С.В., Чинов Е.Ю., Тевосов Д.Р. Ложная аневризма восходящего отдела аорты после протезирования аортального

клапана с окутыванием аорты // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. Т. 59. № 1. С. 60-63.

23. Муратов Р.М., Бабенко С.И., Соболева Н.Н., Титов Д.А. Отдаленные результаты протезирования аортального клапана ксеноперикардальным бескаркасным протезом "БИОЛАБ КБ/А" // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020. Т. 21. № S6. С. 36.

24. Наумова О.А., Эфрос Л.А., Лукин О.П., Ленева В.О. Распространенность фибрилляции предсердий у больных ибс, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, в гендерном аспекте // Уральский медицинский журнал. 2020. № 5 (188). С. 25-37.

25. Новые возможности профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий / Боева О.И., Колесников В.Н., Иваненко А.С. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 134.

26. Острая сердечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца / Юдин Г.В., Гончаров А.А., Рыбка М.М. [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. 2020. Т. 17. № 3. С. 212-221.

27. Оценка конструктивного стеноза механических клапанов сердца у взрослых в аортальной позиции: преимущество полнопроточного протеза клапана сердца / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фадеев А.А. [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013; 68(3):51-58.

28. Оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования / Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю., Гельцер Б.И. [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020. Т. 35. № 4. С. 128-136.

29. Результаты применения механических протезов у детей и подростков с врожденной патологией аортального клапана / Подзолков В.П., Муратов Р.М., Самсонов В.Б. [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020. Т. 21. № 6. С. 684-690.

30. Результаты радиочастотной абляции устьев легочных вен как метода профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий / Леднев П.В., Белов Ю.В., Комаров Р.Н. [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 6. С. 16-21.
31. Сокольская М.А., Шварц В.А., Бокерия О.Л. Опыт использования беспроводной системы «Spyder» для многосуточного мониторинга электрокардиограммы // Анналы аритмологии. 2018; 15(4): 213-219.
32. Сравнительный анализ мини-тораотомии и стернотомии при патологии митрального клапана - опыт одного центра / Энгиноев С.Т., Козьмин Д.Ю., Магомедов Г.М. [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. Т. 61. № 4. С. 323-327.
33. Татарский Б.А. Использование ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т. 6. № 2. С. 52-58.
34. Тодуров Б.М., Жаринов О.И., Епанчинцева О.А., Надорак О.П. Фибрилляция предсердий после аортокоронарного шунтирования: предикторы возникновения и рецидива на протяжении шестимесячного послеоперационного периода // Сердце и сосуды. 2015. № 2 (50). С. 37-42.
35. Трехмерная эхокардиография в диагностике осложнений, ассоциированных с механическими протезами клапанов сердца / Бокерия Л.А., Косарева Т.И., Макаренко В.Н. [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2016. Т. 17. № 4. С. 12-20.
36. Успешное репротезирование аортального клапана и легочного ствола у пациента через 14 лет после операции Росса-Ронно / Муратов Р.М., Титов Д.А., Федосейкина М.И. [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020. Т. 21. № 3. С. 253-260.

37. Успешное хирургическое лечение папиллярной фиброэластомы аортального клапана / Мироненко В.А., Макушин А.А., Кокоев М.Б. [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2020; 21 (4): 442-445.
38. Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. 2012. Т. 9. № 2. С. 5-13.
39. Эффективность задней перикардиотомии в профилактике фибрилляции предсердий и перикардального выпота после протезирования аортального клапана: рандомизированное клиническое исследование / Каледа В.И., Болдырев С.Ю., Белаш С. [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. Т. 21. № 2. С. 60-67.
40. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования / Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А. [и др.] // Вестник РАМН. 2015. Т. 70. № 3. С. 273–278.
41. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures / Frenzl G, Sodickson AC, Chung MK, [et al.] // J Thoracic Cardiovasc Surg. 2014; 148: e153–93.
42. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society / January CT, Wann LS, Alpert JS, [et al.] // Circulation. 2014; 130: 2071–104.
43. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, [et al.] // Eur Heart J. 2016; 37: 2893–962.
44. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. [et al.] // Eur. Heart J. 2017; 38 (36): 2739–91.
45. A double-blind randomized clinical trial comparing different doses of magnesium in cardioplegic solution for prevention of atrial fibrillation after

- coronary artery bypass graft surgery / Gholipour Baradari A, Emami Zeydi A, Ghafari R, [et al.] // *Cardiovasc Ther.* 2016; 34: 276–82.
46. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, [et al.] // *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
47. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery / Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, [et al.] // *JAMA.* 2004; 291(14): 1720–1729.
48. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation / Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, [et al.] // *Circ Res.* 2005; 97: 629–36.
49. A prospective randomized controlled trial on the incidence and predictors of late-phase postoperative atrial fibrillation up to 30 days and the preventive value of biatrial pacing / Bidar E, Maesen B, Nieman F, [et al.] // *Heart Rhythm.* 2014; 11: 1156–62.
50. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease / Lung B., Baron G., Butchart E.G. [et al.] // *Eur. Heart J.* 2003; 24 (13): 1231–43.
51. A randomized, placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for inhibition of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery: the FISH trial / Sandesara CM, Chung MK, Van Wagoner DR, [et al.] // *J Am Heart Assoc.* 2012; 1: e000547.
52. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively // *Am J Cardiol.* 2004; 93: 1176–8.
53. Accumulation of risk factors enhances the prothrombotic state in atrial fibrillation / Ohara K, Inoue H, Nozawa T, [et al.] // *Int J Cardiol.* 2008; 126: 316-321.

54. Ad N, Snir E, Vidne BA, Golomb E. Histologic atrial myolysis is associated with atrial fibrillation after cardiac operation // *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 688–93.
55. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37: 1353–9.
56. Alex J, Guvendik L. Evaluation of ventral cardiac denervation as a prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 517–20.
57. Ali IM, Sanalla AA, Clark V. Beta-blocker effects on postoperative atrial fibrillation // *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997; 11:1154–7.
58. Alp H, Narin C, Baysal T, Sarigul A. Prevalence of and risk factors for early postoperative arrhythmia in children after cardiac surgery // *Pediatr Int.* 2014; 56: 19–23.
59. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation / Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK, [et al.] // *Pharmacotherapy.* 2007; 27: 360–8.
60. Analysis of clinical and candidate genetic risk factors for postoperative atrial tachycardia after congenital heart surgery in infants / O'Connor AM, Smith AH, Crum K, [et al.] // *Am Heart J.* 2018; 202: 1–4.
61. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery / Asher CR, Miller DP, Grimm RA, [et al.]. // *Am J Cardiol.* 1998; 82: 892–5.
62. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials // *Circulation.* 1991; 84: Iii236–44.
63. Archbold R.A., Curzen N.P. Off pump coronary artery bypass graft surgery. The incidence of postoperative atrial fibrillation // *Heart,* 89 (2003), pp. 1134-1137

64. Arrhythmias in children in early postoperative period after cardiac surgery / Sahu MK, Das A, Siddharth B, [et al.] // *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2018; 9: 38–46.
65. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomised controlled trial / Zamvar V, Williams D, Hall J, [et al.] // *BMJ (Clin Res ed).* 2002; 325: 1268.
66. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery / Yao X, Gersh BJ, Holmes DR Jr, [et al.] *JAMA* // 2018; 319: 2116–26.
67. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? / Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, [et al.] // *Ann Surg.* 1997; 226: 501.
68. Atrial fibrillation after conventional and off-pump coronary artery bypass grafting: two opposite trends in timing of atrial fibrillation occurrence? / Siebert J, Lewicki L, Mlodnicki M [et al.] // *Med Sci Monit* 2003; 9: Cr 137–41.
69. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation / Kalman JM, Munawar M, Howes LG, [et al.] // *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 1709–15.
70. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification / Zaman AG, Archbold RA, Helft G, [et al.] // *Circulation.* 2000; 101: 1403–8.
71. Atrial fibrillation after off-pump coronary artery surgery: a prospective, matched study / Turk T, Vural H, Eris C, [et al.] // *J Int Med Res.* 2007; 35: 134–42.
72. Atrial fibrillation after surgical revascularization: is there any difference between on-pump and off-pump? / Enc Y, Ketenci B, Ozsoy D, [et al.] // *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2004; 26: 1129–33.
73. Atrial fibrillation and changes in serum and urinary electrolyte levels after coronary artery bypass grafting surgery / Svagzdiene M, Sirvinskas E, Benetis R, [et al.] // *Med (Kaunas, Lithuania).* 2009; 45: 960–70.

74. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival / Helgadottir, S., Sigurdsson, M.I., Ingvarsdottir, I.L. [et al.] // *J Cardiothorac Surg* 2012; 19:7:87.
75. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group / Mathew JP, Parks R, Savino JS, [et al.] // *JAMA*. 1996; 276: 300–6.
76. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation / Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, [et al.]. // *Circ Res*. 1999; 85: 428–36.
77. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery / Greenberg MD, Katz NM, Iuliano S, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1416–22.
78. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score / Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, [et al.] // *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e000752.
79. Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study / Heidt MC, Vician M, Stracke SK, [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 57: 276–80.
80. Biancari F, Mahar MA. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of posterior pericardiotomy in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 1158–61.
81. Billings FTt, Hendricks PA, Schildcrout JS, Shi Y, [et al.] High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 877–88.
82. Blood banking-induced alteration of red blood cell flow properties / Relevy H, Koshkaryev A, Manny N, [et al.] // *Transfusion*. 2008; 48: 136–46.
83. Borer J.S., Bonow R.O. Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation // *Circulation*. 2003; 108 (20): 2432–8.

84. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization / Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, [et al.] // *Ann Thorac Surg*. 2005; 79: 1530–5.
85. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction / Lopez BL, Christopher TA, Yue TL, [et al.] // *Pharmacology*. 1995; 51: 165–73.
86. Chandrasekar B, Mitchell DH, Colston JT, Freeman GL. Regulation of CCAAT/enhancer binding protein, interleukin-6, interleukin-6 receptor, and gp130 expression during myocardial ischemia/reperfusion // *Circulation*. 1999; 99: 427–33.
87. Clinical utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scoring systems for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery / Chua SK, Shyu KG, Lu MJ, [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146: 919–26e1.
88. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study / Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, [et al.] // *Am Heart J*. 2009; 158(4): 629-636.
89. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron* 1976; 16: 31-41.
90. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial / Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, [et al.] // *JAMA*. 2014; 312: 1016–23.
91. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after openheart surgery: systematic review and meta-analysis / Lennerz C, Barman M, Tantawy M, [et al.] // *Int J Cardiol*. 2017; 249: 127–37.
92. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy / Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, [et al.] // *Circulation*. 2011; 124: 2290–5.

93. Comparison of posttransplant outcomes in patients with no, acute, or chronic amiodarone use before heart transplantation / Rivinius R, Helmschrott M, Ruhparwar A, [et al.] // *Drug Design Dev Therapy*. 2017; 11: 1827–37.
94. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump / Legare JF, Buth KJ, King S, [et al.] // *Circulation*. 2004; 109: 887–92.
95. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias // *Annals Thorac Surg*. 1993; 56: 539–49.
96. Dehghani MR, Kasianzadeh M, Rezaei Y, Sepehrvand N. Atorvastatin reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in statin-naive patients undergoing isolated heart valve surgery: a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *J Cardiovasc Pharmacol Therapeutics*. 2015; 20: 465–72.
97. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery / Goette A, Juenemann G, Peters B, [et al.] // *Cardiovasc Res*. 2002; 54: 390–6.
98. Determination of histopathologic risk factors for postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery / Ak K, Akgun S, Tecimer T, [et al.] // *Ann Thorac Surg*. 2005; 79: 1970–5.
99. Echahidi N, Pibarot P, O’Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery // *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 793–801.
100. Echocardiographic prediction of postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement for aortic stenosis: a two-dimensional speckle tracking left ventricular longitudinal strain multicentre pilot study / Levy F, Debry N, Labescat AL, [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis*. 2012; 105: 499–506.
101. Echocardiographic prediction of postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement for aortic stenosis: a two-dimensional speckle tracking left ventricular longitudinal strain multicentre pilot study / Levy F, Debry N, Labescat AL, [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis*. 2012; 105: 499–506.

102. Effects of preoperative statin on acute kidney injury after off-pump coronary artery bypass grafting / Park J, Lee JH, Kim KA, Lee SH, [et al.] // *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e010892.
103. Elahi MM, Flatman S, Matata BM. Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15: 735–41.
104. Epicardial Application of Hydrogel with Amiodarone for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting / Bockeria, O.L., Kanametov, T.N., Shvartz, V.A. [et al.] // *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2020; 13(2): 191-198.
105. Evaluation of right atrial and biatrial temporary pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / Gerstenfeld EP, Hill MR, French SN, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 1981–8.
106. Everett RJ, Clavel M, Pibarot P, Dweck MR. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies // *Heart.* 2018; 104:2067-2076.
107. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention // *J Crit Care.* 2017; 42: 69–77.
108. Feneck RO, Sherry KM, Withington PS, Oduro-Dominah A. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001; 15: 306–15.
109. Ferro CR, Oliveira DC, Nunes FP, Piegas LS. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery // *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93: 59–63.
110. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial / Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, [et al.] // *JAMA.* 2012; 308: 2001–11.
111. Fish oil supplementation for primary prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial / Vasheghani Farahani A, Yousefi Azar A, Goodarzynejad HR, [et al.] // *International journal of*

surgery (London, England). 2017; 42: 41–8.

112. Floras J.S. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22 (4 Suppl. A): 72A–84A.

113. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 97: 821–5.

114. G protein-coupled receptor kinase 5 gene polymorphisms are associated with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in patients receiving beta-blockers / Kertai MD, Li YW, Li YJ, [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet.* 2014; 7: 625–33.

115. Genetic and clinical risk prediction model for postoperative atrial fibrillation / Kolek MJ, Muehlschlegel JD, Bush WS, [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8: 25–31.

116. Genetic variation in the beta1-adrenergic receptor is associated with the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery / Jeff JM, Donahue BS, Brown-Gentry K, [et al.] // *Am Heart J.* 2014; 167 (101–08): e1.

117. Genome-wide association study of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery / Kertai MD, Li YJ, Ji Y, [et al.] // *Am Heart J.* 2015;170(580–90): e28.

118. Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D, Rossi R. Oxidative stress and human diseases: origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009;46:241–81.

119. GRK5 polymorphisms and postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery / Liu L, Zhang L, Liu M, [et al.] // *Sci Rep.* 2015; 5: 12768.

120. Grossmann M, Nakamura Y, Grumont R, Gerondakis S. New insights into the roles of Rel/NF-kappa B transcription factors in immune function, hemopoiesis and human disease // *Int J Biochem Cell Biol.* 1999; 31: 1209–19.

121. Hashemzadeh K, Dehdilani M, Dehdilani M. Postoperative atrial fibrillation following open cardiac surgery: predisposing factors and complications // *J Cardiovasc Thorac Res*. 2013; 5: 101–7.
122. Hashimoto K, Ilstrup DM, Schaff HV. Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass // *Thorac Cardiovasc Surg*. 1991; 101: 56–65.
123. High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery / Wu ZK, Laurikka J, Vikman S, [et al.] // *World J Surg*. 2008; 32: 2643–9.
124. Hill LL, Kattapuram M, Hogue CW Jr. Management of atrial fibrillation after cardiac surgery—part I: pathophysiology and risks // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002; 16: 483–94.
125. Hogue CW Jr, Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery // *Chest*. 2005; 128: 9s–16s.
126. Impact of antioxidant supplementations on cardio-renal protection in cardiac surgery: an updated and comprehensive meta-analysis and systematic review / Ali-Hasan- Al- Saegh S, Mirhosseini SJ, Tahernejad M, [et al.] *Cardiovasc Therapeutics* 2016; 34: 360–70.
127. Impact of fluid balance on incidence of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery / Kalus JS, Caron MF, White CM, [et al.] // *Am J Cardiol*. 2004; 94: 1423–5.
128. Impact of left atrial appendage closure during cardiac surgery on the occurrence of early postoperative atrial fibrillation, stroke, and mortality: a propensity score-matched analysis of 10 633 patients / Melduni RM, Schaff HV, Lee HC, [et al.] *Circulation* // 2017; 135: 366–78.
129. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement / Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, [et al.] // *Circulation*. 2003.108:983-8.

130. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects / Deo R, Katz R, Kestenbaum B, [et al.] // *J Card Fail.* 2010; 16: 55-60.
131. Ineffectiveness and potential proarrhythmia of atrial pacing for atrial fibrillation prevention after coronary artery bypass grafting // Chung MK, Augustini RS, Asher CR, [et al.] // *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 1057–63.
132. Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect? / Galea R, Cardillo MT, Caroli A, [et al.] // *Tex Heart Inst J.* 2014; 41: 461–8.
133. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation / Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, [et al.] // *J Surg Res.* 2006; 135: 68–75.
134. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation / Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, [et al.] // *Circulation.* 2005; 111: 2881–8.
135. Influence of race on atrial fibrillation after cardiac surgery / Rader F, Van Wagoner DR, Ellinor PT, [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4: 644–52.
136. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery / Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, [et al.] // *Cochrane Datab Syst Rev* 2013: Cd003611.
137. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial / Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, [et al.] // *JAMA.* 2012; 308: 1761–7.
138. Intravenous metoprolol versus biatrial pacing in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized open trial / Maaros M, Halonen J, Kiviniemi V, [et al.] // *Scand J Surg.* 2012; 101: 292–6.
139. Krayenbuehl H.P., Hess O.M., Schneider J., Turina M. Left ventricular function and myocardial structure in aortic valve disease before and after surgery // *Herz.* 1984;9(5):270–8.

140. Kuralay E, Ozal E, Demirkili U, Tatar H. Effect of posterior pericardiotomy on postoperative supraventricular arrhythmias and late pericardial effusion (posterior pericardiotomy) // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 118: 492–5.
141. Left atrial appendage velocity as a predictor of atrial fibrillation after cardiac surgery / Ngai J, Leonard J, Echevarria G, [et al.]. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30: 413–7.
142. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking / Gabrielli L, Corbalan R, Cordova S, [et al.] // *Echocardiogr (Mount Kisco, NY).* 2011 ;28: 1104–8.
143. Left atrial strain assessed by speckle tracking imaging is related to new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / Her AY, Kim JY, Kim YH, [et al.]. // *Can J Cardiol.* 2013; 29: 377–83.
144. Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation / Taniguchi K., Kawamaoto T., Kuki S. [et al.] // *Clin. Cardiol.* 2000; 23 (8): 608–14.
145. Left ventricular systolic function in aortic stenosis / Krayenbuehl H.P., Hess O.M., Ritter M. [et al.] // *Eur. Heart J.* 1988; 9 Suppl. E: 19–23.
146. Left versus right atrial difference in dominant frequency, K(+) channel transcripts, and fibrosis in patients developing atrial fibrillation after cardiac surgery / Swartz MF, Fink GW, Lutz CJ, [et al.] // *Heart Rhythm.* 2009; 6: 1415–22.
147. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 100: 338–42.
148. Leme G.A., da Silva P.G., Roscani M.G., De Gobbi J.I. Disrupted fluid balance and baroreflex sensitivity in acute aortic regurgitation // *J. Biomed.* 2019; 4:1–6.
149. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial K(ATP) channel / Grossini E, Molinari C, Caimmi PP, [et al.] // *Br J Pharmacol.* 2009; 156: 250–61.

150. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res.* 1971; 29: 437–45.
151. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort // *Circulation.* 1999; 100: 87–95.
152. Long-term predictors of mortality and functional recovery after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction / Flores-Marín A, Gómez-Doblas JJ, Caballero-Borrego J, [et al.] // *Rev Esp Cardiol* 2010;63:36–45.
153. Lower risk of postoperative arrhythmias in congenital heart surgery following intraoperative administration of magnesium / He D, Aggarwal N, Zurakowski D, [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156(763–70): e1.
154. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery // *Ann Intern Med.* 2001; 135: 1061–73.
155. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation / Anné W, Willems R, Roskams T, [et al.] // *Cardiovasc Res.* 2005; 67: 655–66.
156. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury // *N Engl J Med.* 1985; 312: 159–63.
157. Meta-analysis comparing carvedilol versus metoprolol for the prevention of postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting / Di Nicolantonio JJ, Beavers CJ, Menezes AR, [et al.] // *Am J Cardiol.* 2014; 113: 565–9
158. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia / Jeong EM, Liu M, Sturdy M, [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 52:454–63.
159. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial / Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, [et al.] // *Lancet (Lond, Engl).* 2015; 386: 1243–53.
160. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / Ozaydin M, Icli A, Yucel H, [et al.] // *Eur Heart J* 2013; 34: 597–604.

161. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery / Fleming GA, Murray KT, Yu C, [et al.] // *Circulation*. 2008; 118: 1619–25.
162. Mirhosseini SJ, Forouzannia SK, Sayegh AH, Sanatkar M. Effect of prophylactic low dose of methylprednisolone on postoperative new atrial fibrillation and early complications in patients with severe LV dysfunction undergoing elective off-pump coronary artery bypass surgery // *Acta Med Iran*. 2011; 49: 288–92.
163. Murphy GJ, Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Operative factors that contribute to postoperative atrial fibrillation: insights from a prospective randomized trial // *Cardiac electrophysiology review*. 2003; 7: 136–9.
164. N-3 polyunsaturated fatty acids reduces post-operative atrial fibrillation incidence in patients undergoing “on-pump” coronary artery bypass graft surgery / Sorice M, Tritto FP, Sordelli C, [et al.] // *Arch Chest Dis* 2011; 76: 93–8.
165. Nair SG. Atrial fibrillation after cardiac surgery // *Ann Card Anaesth*. 2010; 13: 196–205.
166. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guideline to define chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S266
167. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypasses grafting; an evaluation of mechanical left atrial function / Parsaee M, Moradi B, Esmailzadeh M, [et al.] // *Arch Iran Med*. 2014; 17: 501–6.
168. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery / Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, [et al.] // *Circulation*. 2007; 116: I213–9.
169. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery / Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, [et al.] // *Circulation*. 2005; 112: 3247–55.
170. Optimal beta-blocker for prevention of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery: carvedilol versus metoprolol / Haghjoo M, Saravi M, Hashemi MJ, [et al.] // *Heart Rhythm*. 2007; 4: 1170–4.
171. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case–control

study / Ramlawi B, Otu H, Mieno S, [et al.] // *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1166–72; (discussion 72–3).

172. Oxidative Stress Biomarkers and Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation in the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation (OPERA) Trial / Wu JH, Marchioli R, Silletta MG, [et al.] // *J Am Heart Assoc* 2015; 4(5): e001886.

173. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery / Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, [et al.] // *N Engl J Med*. 2016; 374: 1744–53.

174. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery / Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, [et al.] // *Circulation*. 2004; 110: 124–7.

175. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery / Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, [et al.]. // *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 742–8.

176. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, [et al.] *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020; 20(1): 19–49.

177. Postoperative atrial fibrillation is influenced by beta-blocker therapy but not by preoperative atrial cellular electrophysiology / Workman AJ, Pau D, Redpath CJ, [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17: 1230–8.

178. Postoperative atrial fibrillation prediction following isolated surgical aortic valve replacement / Iliescu AC, Salaru DL, Achitei I, [et al.] // *Anatol J Cardiol*. 2018; 19(6): 394–400.

179. Predicting new-onset post-coronary artery bypass graft atrial fibrillation with existing risk scores / Pollock BD, Filardo G, da Graca B, [et al.] // *Ann Thorac Surg*. 2018; 105: 115–21.

180. Predictive role of left atrial and ventricular mechanical function in postoperative atrial fibrillation: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study/ Basaran O, Tigen K, Gozubuyuk G, [et al.] // *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2016; 44: 45–52.

181. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high- sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / Ucar HI, Tok M, Atalar E, [et al.] // Heart Surg Forum. 2007; 10: E 131–5.
182. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources / Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, [et al.]. // Circulation. 1996; 94: 390–7.
183. Predictors of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery / Zangrillo A, Landoni G, Sparicio D, [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesthesia. 2004; 18: 704–8.
184. Predictors of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery / Haghjoo M, Basiri H, Salek M, [et al.]. // Indian Pacing Electrophysiol J. 2008; 8: 94–101.
185. Preoperative beta-blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: national database analysis / Brinkman W, Herbert MA, O'Brien S, [et al.] // JAMA Internal Med. 2014; 174: 1320–7.
186. Preoperative electrocardiogram score for predicting new-onset postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery / Gu J, Andreasen JJ, Melgaard J, [et al.]. // J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017; 31: 69–76.
187. Preoperative left atrial mechanical dys- function predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operation—a velocity vector imaging-based study / Tayyareci Y, Yildirimturk O, Aytakin V, [et al.] // Circ J. 2010; 74: 2109–17.
188. Preoperative n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with a decrease in the incidence of early atrial fibrillation following cardiac surgery / Mariscalco G, Sarzi Braga S, Banach M, [et al.] // Angiology. 2010; 61: 643–50.
189. Prevalence and correlates of aortic regurgitation in American Indians: the Strong Heart Study / Lebowitz N.E., Bella J.N., Roman M.J., [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36 (2): 461–7.
190. Prevalence, referral patterns, testing, and surgery in aortic valve disease: leaving women and elderly patients behind? / Bach D.S., Radeva J.I., Birnbaum H.G. [et al.] // J. Heart Valve Dis. 2007; 16 (4): 362–9.

191. Prophylactic high-dose oral-N-acetylcysteine does not prevent atrial fibrillation after heart surgery: a prospective double blind placebo-controlled randomized clinical trial / Kazemi B, Akbarzadeh F, Safaei N, [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013; 36: 1211–9.
192. Prophylactic ventral cardiac denervation: does it reduce incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting? / Omran AS, Karimi A, Ahmadi H, [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:1036–9.
193. Prospective external validation of three preoperative risk scores for prediction of new onset atrial fibrillation after cardiac surgery / Cameron MJ, Tran DTT, Abboud J, [et al.] // *Anesth Analg.* 2018; 126: 33–8.
194. Race/ethnicity and the incidence of new-onset atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass surgery / Nazeri A, Razavi M, Elayda MA, [et al.]. // *Heart Rhythm.* 2010; 7: 1458–63.
195. Raiten J, Patel PA, Gutsche J. Management of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients. 2015. In: Conference management of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients, pp. 122–29. SAGE Publications.
196. Randomized controlled study investigating the effect of biatrial pacing in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / Levy T, Fotopoulos G, Walker S, [et al.] // *Circulation.* 2000; 102: 1382–7.
197. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYo- cardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study / Patti G, Chello M, Candura D, [et al.] // *Circulation.* 2006; 114: 1455–61.
198. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery / Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, [et al.] // *N Engl J Med.* 2016; 374: 1911–21.
199. Rate-control versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized pilot study / Lee JK, Klein GJ, Krahn AD, [et al.]. // *Am Heart J.* 2000; 140: 871–7.
200. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate / Iguchi Y, Kimura

- K, Kobayashi K, [et al.] // *Am J Cardiol*. 2008; 102(8): 1056-1059.
201. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting / Ishida K, Kimura F, Imamaki M, [et al.] // *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2006; 29: 501–5.
202. Relationship between left atrial volume and atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting / Nardi F, Diena M, Caimmi PP, [et al.] // *J Card Surg*. 2012; 27: 128–35.
203. Rezaei Y, Samiei N, Hosseini S. Do statins attenuate postoperative atrial fibrillation in isolated heart valve surgery? // *Pharmacotherapy*. 2016; 36: e16–7.
204. Rezaei Y. Anti-inflammatory role of statins in preventing postoperative atrial fibrillation // *Am J Cardiol*. 2016; 117: 314.
205. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report / Banach M, Rysz J, Drozd JA, [et al.]. // *Circ J*. 2006; 70: 438–41.
206. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery / Auer J, Weber T, Berent R, [et al.] // *J Card Surg*. 2005; 20: 425–31.
207. Role of nitric oxide and oxidative stress in a sheep model of persistent atrial fibrillation / Lenaerts I, Driesen RB, Hermida N, [et al.] // *Europace* 2013; 15: 754–60.
208. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery / Hogue CW Jr, Domitrovich PP, Stein PK, [et al.] // *Circulation*. 1998; 98:429–34.
209. Self-monitoring for atrial fibrillation recurrence in the discharge period post-cardiac surgery using an iPhone electrocardiogram // Lowres N, Mulcahy G, Gallagher R, [et al.]. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 50: 44–51.
210. Shea J, Sodhi G, Najam F, Solomon AJ. Does the addition of atrial pacing to amiodarone reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation: a pilot study // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148: 1752–3.
211. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium / Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, [et al.] // *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e000102.

212. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age // *Circ Res* 1986; 58: 356–71.
213. Statin antiarrhythmic effect on atrial fibrillation in statin-naive patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / Rezaei Y, Gholami-Fesharaki M, Dehghani MR, [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* 2016; 21: 167–76.
214. Statin therapy in the primary prevention of early atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / Bockeria O. L., Shvartz V. A., Akhobekov A. A. [et al.] // *Indian heart journal*, Vol: 68, Issue: 6, Page: 792-797.
215. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / Dvirnik N, Belley-Cote EP, Hanif H, [et al.] // *Br J Anaesth.* 2018; 120: 657–67.
216. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease / Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, [et al.] // *N Engl J Med.* 2012; 367(7): 625-635.
217. Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ. Mitochondria: a target for myocardial protection // *Pharmacol Ther.* 2001; 89: 29–46.
218. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics // *Br J Pharmacol.* 2008; 153: 21–33.
219. Surgical treatment of elderly patients with severe aortic stenosis in the modern era – review / Kwiecień A, Hrapkowicz T, Filipiak K [et al.] // *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2018; 15(3):188–195.
220. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass / Clermont G, Vergely C, Jazayeri S, [et al.] // *Anesthesiology.* 2002; 96: 80–7.
221. Tetrahydrobiopterin depletion and NOS2 uncoupling contribute to heart failure-induced alterations in atrial electrophysiology / Nishijima Y, Sridhar A, Bonilla I, [et al.] // *Cardiovasc Res.* 2011; 91: 71–9.
222. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an

inflammatory complication? / Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, [et al.] // *Circulation* 2003; 108 Suppl 1: Ii 195–9.

223. The effect of intravenous N-acetylcysteine on prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial / Soleimani A, Habibi MR, Hasanzadeh Kiabi F, [et al.] // *Kardiologia Polska*. 2018; 76: 99–106.

224. The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective randomized trial / Prasongsukarn K, Abel JG, Jamieson WR, [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 130: 93–8.

225. The incidence of in-hospital atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting using ventricular and atrial pacing / Naghnaeian M, Samienasab M, Mirmohammadsadeghi M, [et al.] // *ARYA Atherosclerosis*. 2013; 9: 11–5.

226. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades / Shen J, Lall S, Zheng V, [et al.]. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141: 559–70.

227. The transcription factor Nrf2 promotes survival by enhancing the expression of uncoupling protein 3 under conditions of oxidative stress / Anedda A, Lopez-Bernardo E, Acosta-Iborra B, [et al.] // *Free Radical Biol Med*. 2013; 61: 395–407.

228. The ultrarapid and the transient outward K (+) current in human atrial fibrillation. Their possible role in postoperative atrial fibrillation / Brandt MC, Priebe L, Bohle T, [et al.] // *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1885-96.

229. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a network regression meta-analysis / Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013; 36: 1017–23.

230. Transoesophageal echocardiography for prediction of postoperative atrial fibrillation after isolated aortic valve replacement: two- dimensional speckle tracking for intraoperative assessment of left ventricular longitudinal strain / Hu J, Peng L, Qian H, [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 47: 833–9.

231. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery / Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, [et al.] //

Circulation. 1993; 88: 2618–22.

232. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery / Body SC, Collard CD, Sherman SK, [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2: 499–506.

233. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, [et al.] // *Am J Cardiol*. 1998; 82: 22–5.

234. Ventral cardiac denervation reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / Melo J, Voigt P, Sonmez B, [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127: 511–6.

235. Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables / Caretta Q, Mercanti CA, De Nardo D, [et al.] // *Eur Heart J* 1991; 12: 1107–11.

236. Vural, Ü., Ağlar, A.A. What is the role of metabolic syndrome and obesity for postoperative atrial fibrillation after coronary bypass grafting? // *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19, 147.

237. Waldo AL. Mechanisms of atrial fibrillation, atrial flutter, and ectopic atrial tachycardia—a brief review // *Circulation* 1987;75: 37–40.

238. Wan S, Yim AP. Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach // *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 16(Suppl 1): S107–11.

239. Wang H, Chen J, Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review // *J Intervent Cardiac Electrophysiol*. 2018; 51: 105–15.

240. Wang S.S. Aortic regurgitation. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/150490-overview> (accessed March 3, 2019).

241. Wang, W., Mei, Y., Yuan, X., Feng, X. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151(1): 80-5.

242. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Rao V, Karski J. Calcium antagonists reduce

cardiovascular complications after cardiac surgery: a meta-analysis // *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1496–505.

243. Workman AJ. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation // *Arch Pharmacol.* 2010; 381: 235–49.

244. Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials // *Int J Cardiol.* 2017; 228: 958–66.