

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ КАТЕТЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

Рассматриваются анатомический субстрат и электрофизиологические механизмы, лежащие в основе возникновения фибрилляции предсердий, обсуждаются современные стратегии ее немедикаментозного лечения.

Ключевые слова: левое предсердие, легочные вены, фибрилляция предсердий, радиочастотная катетерная абляция, вегетативные ганглии, сложные фракционированные предсердные электрограммы

The anatomic substrate and electrophysiological mechanisms causing the atrial fibrillation development are considered; up-to-date strategies of non-medical treatment of atrial fibrillation are discussed.

Key words: left atrium, pulmonary veins, atrial fibrillation, radiofrequency catheter ablation, autonomic ganglia, complex fractionated atrial electrograms.

Анатомия легочных вен (ЛВ) и задней стенки левого предсердия (ЛП) играет критическую роль в возникновении и поддержании фибрилляции предсердий (ФП); электрическая изоляция ЛВ образует краеугольный камень катетерной абляции ФП. Небрежное нанесение радиочастотной (РЧ) энергии в ЛВ может привести к стенозу ЛВ, но риск стеноза может быть минимизирован нанесением РЧ энергии в области устьев ЛВ, и прежде всего в антральную часть ЛВ [25]. Понимание анатомии ЛВ особенно важно в предупреждении осложнений и повышении эффективности операции.

Расположение предшественников проводящей системы определяется в течение эмбриологического развития сердца образованием петли из сердечной трубки [11]. Специализированная проводящая ткань, которая развивается из сердечной трубки и предназначена иметь пейсмейкерную активность, определяется и в мышечных муфтах ЛВ [11]. Наличие Р-клеток, транзиторных клеток и клеток Пуркинье в ЛВ обуславливает возникновение электрической активности в ЛВ [29].

Наличие миокардиальных мышечных муфт, продолжающихся из ЛП в ЛВ, выявлено много лет назад, при этом, они рассматривались только как часть механизма для регуляции потока крови в ЛВ. Миокардиальные мышечные волокна продолжают из ЛП во все ЛВ на глубину 1-3 см со значительными индивидуальными различиями. Мышечные муфты толще в проксимальном конце ЛВ (1-1,5 мм) и утончаются дистально. Обычно муфты толще в нижней части верхних ЛВ и верхней части нижних ЛВ [9]. Часто мышечные волокна находятся циркулярно вокруг соединения ЛВ и ЛП, но мышечная архитектура их сложна, с частыми сегментными перерывами и внезапными изменениями в ориентации волокон [27]. Кроме того, имеются адренергические и холинергические нервы в ганглионарных сплетениях вблизи ЛВ [27]. Эти структуры преимущественно расположены в левой верхней ЛВ - в месте соединения с крышей ЛП, - задне-нижнем соединении нижних ЛВ и переднем крае правой нижней ЛВ.

Оптическое картирование в предсердиях собак показало, что продолжительность потенциала действия больше в эндокарде, чем в эпикарде ЛВ [1]. Было отмечено замедление проведения в проксимальной части ЛВ по сравнению с ЛП. При быстрой стимуляции предсердий наблюдался блок проведения в вене в соотношении 2:1. Авторы предположили, что ФП является результатом появления фокусного триггера в ЛВ, который может поддерживаться быстрой re-entry циркуляцией в ЛВ. М.Носини с соавт. исследовали электрофизиологические характеристики ЛВ в перфузируемых кровью сердцах, используя внутри- и внеклеточные записи [8]. Зоны замедления проведения были найдены во всех ЛВ с фракционированными потенциалами в местах замедленного проведения. Наличие данных зон коррелировало с резкими изменениями в гистологической ориентации волокон, которые могли проявляться свойствами re-entry. J.Kalifa с соавт. сообщили, что при увеличении давления в ЛП в среднем на 10 см водн. ст. соединение ЛП-ЛВ становится источником основного ротора, помогающего объяснить клиническую связь между ФП и возрастающим предсердным давлением [13].

Большая часть ЛП, включая септальную составляющую, имеет относительно гладкие стенки и неровное, с гребенчатыми мышцами ушко. Стенки ЛП образуют перекрывающиеся слои различно направленных миокардиальных волокон - таких слоев может быть один-три или более. Имеются явные региональные вариации в толщине стенок. Верхняя стенка толще (3,5-6,5 мм), а задняя - тоньше, особенно между верхними венами, что объясняет риск появления здесь предсердно-пищеводного свища при проведении абляции в этой области [23].

Соединение между ЛП и ЛВ гладкое, без выраженного перехода. Вено-предсердное соединение менее всего индивидуально, вход в ЛВ похож на воронку. Анатомические исследования, а также наблюдения с использованием магнитно-резонансной и компьютерной томографии показали значительные вариации в размерах, форме и вариантах ветвей ЛВ [14]. Типичная анатомия ЛВ, с четырьмя отдельными

устьями, представлена у 20-60% субъектов [14]. Устья левых ЛВ расположены выше, чем правых. Устья правых ЛВ находятся непосредственно рядом с предсердной перегородкой. Правые и левые верхние ЛВ выдаются вперед и вверх, тогда как правые и левые нижние ЛВ - вниз и назад. Правая верхняя ЛВ лежит сразу за верхней полой веной или правым предсердием, а левая верхняя расположена между ушком ЛП и нисходящей аортой. Устье ушка ЛП лежит в непосредственной близости к устью левой верхней ЛВ. Два устья разделены складкой в предсердной стенке, которая является переходом эндокардиальной поверхности [4]. Устья ЛВ продолговатые, вытянутые в верхне-нижнем направлении - как у пациентов с ФП, так и в контроле [14]. Сравнивая размеры устьев ЛВ у пациентов с ФП и в группе контроля, R.Kato с соавт. не нашли различий, при этом в контрольной группе диаметр левой нижней ЛВ был меньше, чем правой нижней [14]. Диаметр ЛВ у пациентов с ФП был больше, чем в контроле ($p < 0,05$).

ФП может быть результатом как структурного, так и электрического ремоделирования предсердий. Считается, что она может вызывать ритмо-зависимую предсердную кардиомиопатию [30]. Молекулярные, клеточные изменения и архитектурные перестройки в предсердном миокарде, так же как электрофизиологические нарушения, являются предшественниками ФП.

Существуют две основные теории патогенеза ФП: эктопическая фокусная активность и механизм «re-entry». Однако универсальная теория отсутствует. Понятно, что патогенез ФП многогранен и аритмия может развиваться как в патологических условиях, так и в здоровых сердцах. Хорошо известно, что возрастающая предсердная масса, уменьшение скорости проведения и снижение предсердной рефрактерности с увеличением дисперсии являются профибрилляторными факторами. Для появления и поддержания ФП, независимо от лежащих в основе механизмов, требуются возникновение триггера, который инициирует аритмию, и наличие предрасполагающего субстрата, поддерживающего ее. Дополнительные факторы (например, воспаление или повышенный вегетативный тонус) также могут способствовать возникновению или поддержанию ФП.

Субстрат

Несмотря на то что в среднем 10% пациентов с ФП не имеют доказанных сердечных заболеваний (при изолированной, или так называемой lone ФП), аритмия обычно появляется у пациентов со структурными заболеваниями сердца. Гипертензия, ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, дилатационная кардиомиопатия и сердечная недостаточность - наиболее частые патологические состояния, связанные с ФП. Во многих случаях у пациентов с ФП обнаруживается увеличение предсердий, однако сложно установить, является ли оно предшественником или следствием аритмии.

Предсердный фиброз и потеря миокардиальной ткани - обычные находки у пациентов с ФП. Фиброз явно, отчетливо содействует ФП в силу того, что он снижает скорость проведения и возможность создания

областей блока проведения. Фиброз может быть как субстратом ФП (при существующем заболевании сердца), так и результатом фибриллирующих предсердий и частью так называемого структурного ремоделирования. Продемонстрировано, что активация ренин-ангиотензиновой системы с увеличением уровня ангиотензина II усиливает образование коллагена. Поэтому фармакологическое ингибирование этой системы может быть представлено как новый способ противодействия развитию фиброза и рецидивированию ФП [24]. Это может объяснять видимые преимущества в предотвращении ФП во множестве ретроспективных анализов рандомизированных контролируемых исследований, в которых ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов сравнивались с плацебо.

Имеются новые доказательства того, что изолированная ФП может быть результатом мутаций в различных генах, контролирующих сердечную возбудимость, таких как *KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *SCN5A* и *KCNA5* [3]. Конечный эффект мутаций ионных каналов, уменьшающий длительность потенциала действия, ведет к развитию ФП. Следовательно, носители генетических каналопатий имеют короткий предсердный рефрактерный период, который создает субстрат для развития ФП. Интересно, что доказательство соматических мутаций (например, ДНК-мутаций, которые появляются после зачатия и не передаются детям) в гене, кодирующем коннексин 40, объясняет, почему многие случаи lone ФП не имеют семейной распространенности [6]. Предполагается, что дефекты в коннексине 40 ведут к возрастанию склонности к ФП из-за повреждения электрических связей между клетками и снижения предсердной скорости проведения. Выявлена также роль митохондриальной ДНК как «динамического» генетического фактора, накапливающегося с возрастом, который позволяет прогнозировать появление аритмии [12].

Электрофизиологические механизмы

Возрастание автоматизма, одиночные и множественные круги re-entry могут вызывать ФП. Эти механизмы не исключают друг друга и могут изменяться соответственно лежащему в основе патогенезу. Например, механизмы ФП у пациентов с *KCNQ1*-мутацией и структурно нормальным сердцем отличаются от причин ФП у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. При этом очевидно, что появление и поддержание аритмии требуют наличия как триггера, так и субстрата.

В некоторых исследованиях сфокусировано внимание на ЛВ как источнике эктопической активности, обуславливающей появление ФП [5]. Другие анатомические структуры, а именно верхняя полая вена, вена Маршалла, мышечная часть коронарного синуса и задняя стенка ЛП, также могут поддерживать эктопическую активность, вызывающую ФП. Иногда, чтобы ФП стала устойчивой, необходимо наличие предсердного субстрата - достаточной массы миокарда, восприимчивой к поддержанию re-entry циркуляции. Соединение ЛП-ЛВ и задняя стенка ЛП считаются критическими структурами для этого.

Роль парасимпатического и симпатического тонуса как инициатора ФП была серьезно исследована в прошлом. Вагальная стимуляция укорачивает рефрактерный период, а изопротеринол увеличивает автоматизм и индуцирует триггерную активность. Эти находки предполагают потенциальную роль и парасимпатического, и симпатического тонуса в появлении и поддержании ФП. Показано, что электрическая стимуляция вегетативных ганглиев в соединении ЛП-ЛВ может трансформировать фокусную электрическую активность ЛВ в ФП [26]. Более того, вагусная денервация, полученная нанесением РЧ энергии на места, где расположены вегетативные ганглии, оказывает благоприятный эффект в терапии ФП [20].

Процесс самоподдержания ФП назван ремоделированием. Как структурное, так и электрическое ремоделирование проявляется в силу того, что ФП несколькими путями серьезно влияет на предсердную ткань, тем самым способствуя поддержанию аритмии [30]. На макроскопическом уровне ФП вызывает дилатацию предсердий, увеличение податливости и снижение сократимости. Ультраструктурные изменения миоцитов включают увеличение размеров клетки, накопление гликогена, миолиз, нарушения в экспрессии коннексинов, изменение митохондриального размера и фрагментацию саркоплазматического ретикулума. Интересно, что такие изменения необычны для предсердий, а потому они могут большей частью содействовать электрической нестабильности, создавая последующую гетерогенность электрических свойств. Электрическое ремоделирование, вызванное ФП, идет параллельно структурным изменениям; основными изменениями считаются укорочение и возникновение дисперсии рефрактерного периода.

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИЯ АБЛАЦИИ ФП

В настоящее время разработано несколько техник катетерной абляции ФП, которые показывают высокую эффективность, особенно у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП. Все методики направлены на устранение механизмов, виновных в возникновении и поддержании ФП. Техники и конечные точки катетерной абляции ФП могут значительно различаться, а результирующее повреждение может быть одинаковым. В настоящее время используются следующие способы катетерной абляции ФП: изоляция ЛВ, абляция сложных фракционированных электрограмм, линейные абляции, абляция автономных ганглиев и последовательная стратегия абляции. Изоляция ЛВ включает в себя сегментарную/остиальную и циркулярную абляцию ЛВ, а также циркулярную/антральную изоляцию ЛВ.

Изоляция ЛВ

Истинная сегментарная изоляция ЛВ требует абляции внутри вены или очень близко к выходу ее в предсердие [7]. Однако считается, что абляции внутри ЛВ необходимо по возможности остерегаться. Следовательно, надо акцентировать внимание на том, что абляцию необходимо проводить в предсердной части устья ЛВ, этот способ требует более экстенсивной предсердной абляции, часто циркулярной. Циркуляр-

ный картирующий электрод различного диаметра (15-25 мм) вводится в ЛП через транссептальный доступ и помещается последовательно в устья четырех ЛВ [7]. Абляционный катетер позиционируется в устье вены с предсердной стороны, после чего наносится серия РЧ аппликаций вокруг циркулярного электрода, пока не будет достигнута изоляция ЛВ, что проявляется исчезновением потенциалов вен на циркулярном катетере. Абляция может проводиться как на синусовом ритме, так и при ФП.

При циркулярной изоляции ЛВ, как правило, используется пространственное (3D) электроанатомическое картирование, методика которого была впервые описана С.Рарроне с соавт. Процедура проведена более чем у 20000 пациентов во всем мире [19, 21]. Первоначально повреждение ограничивалось циркулярной полосой шириной около 0,5 см вне устья ЛВ, но со временем методика была модифицирована в более широкие (1-2 см вне устья ЛВ) циркулярные линии повреждения: в дополнение формировались линии повреждения по задней стенке ЛП, соединяющая изолированные ЛВ, линии на левом перешейке сердца и абляция мест вагальных рефлексов [20]. Успешным считается создание повреждения до снижения локальной электрограммы в каждой точке на 90% или до уровня не превышающего 0,05 мВ. Подобная схема требует не одного часа операции, в большинстве случаев она может быть использована при абляции пароксизмальной, персистирующей и перманентной ФП. Высокая эффективность этой процедуры показана во многих исследованиях.

Контроль за проведением циркулярной изоляции ЛВ можно проводить различными инструментами в соответствии с предпочтением оператора. Селективная легочная венография широко используется для определения анатомии ЛВ. С помощью внутрисердечной эхокардиографии можно позиционировать катетер и определять точную анатомию, а также выявлять образование микропузырьков, которые могут быть прелюдией разрыва миокарда и перегрева ткани. Компьютерная и навигационные технологии (Carto, NawX и др.) помогают определить анатомию и движение катетера. Эти подходы становятся анатомически более достоверными при их совмещении с магниторезонансной и компьютерной томографией.

Основная цель любой процедуры - это уверенность в том, что повреждение нанесено вне ЛВ. Картирование с использованием одного или двух циркулярных катетеров широко используется для более точного нанесения РЧ энергии [18]. Один или два циркулярных картирующих катетера располагают в односторонней верхней и нижней ЛВ или в верхней и нижней ветви общей ЛВ во время нанесения РЧ энергии. Энергия наносится до снижения максимальной локальной электрограммы на 90% и более. Абляция проводится на 0,5-1 см вне устья ЛВ. Конечной точкой считается отсутствие или диссоциация всех потенциалов ЛВ, регистрируемых на циркулярном катетере в соответствующих верхней и нижней ЛВ. Некоторые исследователи расширяют концепцию изоляции ЛВ до включения абляции антрума ЛВ, то есть изолируют всю заднюю стенку и часть передней стенки [2, 28].

Абляция сложных фракционированных предсердных электрограмм (СФПЭ)

В части исследований показано, что выявление, а затем абляция СФПЭ в течении устойчивой ФП могут восстановить синусовый ритм [16]. СФПЭ могут быть определены как: (1) фракционированные электрограммы, которые состоят из двух и более спайков и/или имеют множественные продолжительные низковольтные комплексы, и (2) предсердные электрограммы с короткой длиной цикла (<120 мс), с наличием или отсутствием множественных потенциалов. При сравнении мест регистрации СФПЭ с нормальными потенциалами предсердий обнаруживается увеличение продолжительности потенциала вдвое. Распространение СФПЭ в правом и левом предсердиях значительно варьируют. Картирование, проводимое при сохранении ФП, существенно увеличивает точность выявления СФПЭ. Кроме этого, созданы программы с алгоритмами, позволяющими выявить СФПЭ в обоих предсердиях. Однако преимущества этих программ над визуальным определением СФПЭ требуют уточнения. Когда места с СФПЭ полностью устранены, а аритмия продолжается как организованное трепетание или предсердная тахикардия, проводится абляция имеющейся аритмии.

Линейное повреждение

Линейное повреждение продемонстрировало свою эффективность в связи с восстановлением ФП непосредственно в синусовый ритм или в предсердную тахикардию во время нанесения РЧ энергии. Однако последующие исследования показали, что подобные повреждения в наименьшей степени модифицируют субстрат у некоторых пациентов [15]. У большинства пациентов восстановление в предсердную re-entry тахикардию наблюдается непосредственно во время абляции и ее устранение обязательно для восстановления синусового ритма, что требует длинных линейных повреждений. Эта ситуация часто наблюдается во время процедуры или в раннем послеоперационном периоде, приводя к необходимости проведения повторного вме-

шательства. Иногда создание множества линий повреждения приводит к проаритмогенному эффекту, так как линии могут быть незавершенными и ведущими к развитию инцизионных тахикардий [22]. Линейные повреждения обычно используются на крыше ЛП и/или на левом перешейке сердца [10]. Целью линейного повреждения является достижение двунаправленного блока проведения в этом месте.

Абляция вегетативных ганглиев

Многие клинические данные показали довольно высокую эффективность абляции ганглионарных сплетений, особенно у пациентов с пароксизмальной ФП [20]. Левопредсердные ганглионарные сплетения могут быть локализованы во время абляции при использовании высокочастотной стимуляции (50 Гц, 12-20 В), нанесенной картирующим электродом в ЛП. Ток может наноситься на каждую позицию вагусного ответа при высокочастотной стимуляции. Высокочастотная стимуляция повторяется, затем дополнительно наносятся РЧ аппликации до исчезновения ответа. Вагусной ответ может быть устранен в большинстве ганглионарных сплетений (обычно достаточно 2-10 аппликаций). Исключением может быть абляция в проекции пищевода по задней стенке ЛП.

Последовательная абляционная стратегия

Пошаговый способ разработан относительно недавно у пациентов с длительно персистирующей ФП; целью стратегии являются множество предсердных областей [17]. Конечная точка последовательной абляции - прекращение ФП, которое может быть достигнуто прямым переходом ФП в синусовый ритм или, чаще, в предсердную тахикардию, которая затем картируется и устраняется. Как только синусовый ритм восстанавливается, проводится проверка изолированности ЛВ и нанесенных линий повреждения, после чего, при необходимости, проводится повторная абляция. Этот способ представляет собой экстенсивную процедуру со значительным риском и требует осторожности и индивидуального подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arora R., Verheule S., Scott L. et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping // *Circulation*, 2003; 107: 1816-1821.
2. Arruda M., Prasad S. K., Kozeluhova M. et al. Combined spectral mapping guided AF-Nests ablation and pulmonary vein antrum isolation: A new approach to improve AF ablation success // *Heart Rhythm*, 2006; 4; S52.
3. Brugada R. Is atrial fibrillation a genetic disease? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005; 16: 553-556.
4. Chang S.J., Tsao H.M., Wu M.H. et al. Anatomic characteristics of the left atrial isthmus in patients with atrial fibrillation: Lessons from computed tomographic images // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2006; 17: 1274-1278.
5. Chen Y.J., Chen S.A. Electrophysiology of pulmonary veins // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2006; 17: 220-224.
6. Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D. et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 2677-2688.
7. Haissaguerre M., Shah D. C., Jais P. et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins // *Circulation*, 2000; 102: 2463-2465.
8. Hocini M., Ho S.Y., Kawara T. et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: Electrophysiological and anatomic correlation // *Circulation*, 2002; 105: 2442-2448.
9. Ho S. Y., Cabrera J.A., Tran V.H. et al. Architecture of the pulmonary veins: Relevance to radiofrequency ablation // *Heart*, 2001; 86: 265-270.
10. Jais P., Hsu L.F., Rotter M. et al. Mitral isthmus ablation for atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005; 16: 1157-1159.
11. Jongbloed M.R.M., Schalij M.J., Poelmann R.E. et al. Embryonic conduction tissue: A spatial correlation with adult arrhythmogenic areas // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2004; 15: 349-355.
12. Juang J.M., Chern Y.R., Tsai C.T. et al. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.*, 2007; 116: 107-112.
13. Kalifa J., Jalife J., Zaitsev A.V. et al. Intra-atrial pres-

- sure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation // *Circulation*, 2003; 108: 668-671.
14. Kato R., Lickfett L., Meininger G. et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging // *Circulation*, 2003; 107: 2004-2010.
 15. Kottkamp H., Hindricks G., Autschbach R. et al. Specific linear left atrial lesions in atrial fibrillation: Intraoperative radiofrequency ablation using minimally invasive surgical techniques // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 40: 475-480.
 16. Nademanee K., McKenzie J., Kosar E. et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of electrophysiologic substrate // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 43: 2044-2053.
 17. Oral H., Chugh A., Good E. et al. A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.*, 2006; 113: 1824-1831.
 18. Ouyang F., Bansch D., Ernst S. et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: New insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation // *Circulation*, 2004; 110: 2090-2096.
 19. Pappone C., Rosanio S., Oreto G. et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation // *Circulation*, 2000; 102: 2619-2628.
 20. Pappone C., Santinelli V., Manguso F. et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation // *Circulation*, 2004; 109: 327-334.
 21. Pappone C., Santinelli V. How to perform encircling ablation of the left atrium // *Heart Rhythm*, 2006; 3: 1105-1109.
 22. Raviele A., Themistoclakis S., Rossillo A. et al. Iatrogenic postatrial fibrillation ablation left atrial tachycardia/flutter: How to prevent and treat it? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005; 16: 298-301.
 23. S'anchez-Quintana D., Cabrera J.A., Climent V. et al. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation // *Circulation*, 2005; 112: 1400-1405.
 24. Sakabe M., Fujiki A., Nishida K. et al. Enalapril preserves sinus node function in a canine atrial fibrillation model induced by rapid atrial pacing // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005; 16: 1209-1214.
 25. Scanavacca M.I., Kajita L.J., Vieira M. et al. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000; 11: 677-681.
 26. Scherlag B.J., Yamanashi W., Patel U. et al. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 1878-1886.
 27. Tan A.Y., Li H., Wachsmann-Hogiu S. et al.: Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48: 132-143.
 28. Verma A., Marrouche N.F., Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2004; 15: 1335-1340.
 29. Weerasooriya R., Jais P., Scavee C. et al. Dissociated pulmonary vein arrhythmia: Incidence and characteristics // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003; 14: 1173-1179.
 30. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats // *Circulation*, 1995; 92: 1954-1968.