

VILNIAUS UNIVERSITETAS

DIANA KAIREVIČIŪTĖ

**ĮVAIRIŲ BIOMARKERIŲ REIŠMĖ PRIEŠIRDŽIŲ  
VIRPĖJIMO KILIMUI PO ŠIRDIES OPERACIJŲ**

Daktaro disertacijos santrauka

Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

Vilnius, 2014 metai

Disertacija rengta 2009 – 2013 metais Vilniaus universitete

**Mokslinis vadovas:**

Prof. dr. Audrius Aidietis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B).

**Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:**

**Pirmininkas** – prof. dr. Algirdas Utkus (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

**Nariai:**

1. Prof. dr. Dainius Haroldas Pauža (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, biologija – 01B)
2. Prof. dr. Skaidrius Miliauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)
3. Prof. dr. Nomeda Rima Valevičienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)
4. Dr. Giedrius Davidavičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

**Oponentai:**

5. Prof. dr. Marija Rūta Babarskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)
6. Prof. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2014 m. sausio 16 d. 14 val. Vilniaus universiteto ligoninės „Santariškių klinikos“ Konferencijų salėje.

Adresas: Santariškių 2, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2013 m. gruodžio mėn. 16 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje.

VILNIUS UNIVERSITY

DIANA  
KAIREVIČIŪTĖ

**THE SIGNIFICANCE OF DIFFERENT BIOMARKERS  
IN THE PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF  
ATRIAL FIBRILLATION AFTER CARDIAC SURGERY**

Summary of doctoral dissertation  
Biomedical science, Medicine (06B)

Vilnius, 2014

The study was carried out at Vilnius University during 2009 – 2013

**Scientific advisor:**

Prof. dr. Audrius Aidietis (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06B)

**Doctorate Committee:**

Chairman – prof. dr. Algirdas Utkus (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06B)

**Members:**

1. Prof. dr. Dainius Haroldas Pauža (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical sciences, Biology – 01B)
2. Prof. dr. Skaidrius Miliauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical sciences, Medicine – 06B)
3. Prof. dr. Nomeda Rima Valevičienė (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06B)
4. Dr. Giedrius Davidavičius (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06B)

**Opponents:**

1. prof. dr. Marija Rūta Babarskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical sciences, Medicine – 06B)
2. prof. dr. Dalius Jatužis (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06B)

Maintaining of the dissertation is scheduled at the open doctorate committee meeting on January 16, 2014 at 2 pm at the conference hall of Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos.

Address: Santariškių str. 2, LT-08661, Vilnius, Lithuania

Tel.: (+370) 5 236 5216, fax.: (+370) 5 236 5210

The summary of doctoral dissertation was mailed on December 16, 2013.

One can get acquainted with the dissertation at library of Vilnius University.

## **PADĖKA**

Dėkoju profesoriui Gregory Lip, padėjusiam suformuluoti mokslo hipotezes ir atlikti laboratorinius tyrimus, taip pat ir visam Birmingemo universiteto Hemostazės, trombozės bei kraujagyslių biologijos skyriaus kolektyvui už kantrų mokymą ir nuoširdžią pagalbą dirbant laboratorijoje.

## SANTRUMPOS

ADAM	– dizintegrinas ir metaloproteinazės
AF	– audinių faktorius
AVJO	– aorto-vainikinių jungčių operacija
Dj-CRB	– didelio jautrumo C reaktyvus baltymas
DKA	– dirbtinė kraujo apytaka
DP	– dešinysis prieširdis
DPA	– dešiniojo prieširdžio ausytė
EDTA	– etileno diamino tetraacto rūgštis
EKG	– elektrokardiograma
ERP	– efektyvus refrakterinis periodas
IF	– išstūmimo frakcija
IL-6	– interleukinas 6
KP	– kairysis prieširdis
KPA	– kairiojo prieširdžio ausytė
KS	– kairysis skilvelis
RAAS	– renino-angiotenzino-aldosterono sistema
MMP-9	– matrikso metaloproteinazė 9
TIMP-1	– matrikso metaloproteinazių audinių inhibitorius 1
vWF	– von Willebrand faktorius

## TURINYS

PADĖKA.....	5
SANTRUMPOS.....	6
1. ĮVADAS.....	9
1.1. Tyrimo tikslas.....	10
1.2. Uždaviniai.....	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	12
2.1. Paieškos metodai.....	12
2.2. Patofiziologiniai prieširdžių virpėjimo mechanizmai ir prieširdžių remodeliavimas.....	12
2.2.1. Elektrofiziologija.....	12
2.2.2. Struktūriniai pakitimai.....	13
2.2.3. Jonų kanalai ir elektrinis remodeliavimas.....	13
2.2.4. Koneksinai.....	14
2.2.5. Autonominė nervų sistema.....	15
2.2.6. Fibrozė ir struktūrinis remodeliavimas.....	15
2.2.7. Žmonių, sergančių prieširdžių virpėjimu, prieširdžių histologiniai pakitimai.....	16
2.2.8. Histologiniai prieširdžių pakitimai, aprašyti kaip morfolginis pooperacinio prieširdžių virpėjimo substratas....	18
2.2.9. Renino – angiotenzino – aldosterono sistema ir prieširdžių remodeliavimas.....	20
2.2.10. Oksidacinis stresas.....	20
2.2.11. Uždegimas.....	20
2.2.12. Ekstraląstelinio matriksa apykaita.....	22
2.2.13. Pooperacinis prieširdžių virpėjimas ir protrombozinė būklė....	23
2.3. Pooperacinio prieširdžių virpėjimo klinikiniai požymiai ir prediktoriai ...	24

2.3.1. Elektrokardiografiniai parametrai, susiję su pooperacinio prieširdžių virpėjimo kilimu.....	25
2.3.2. Echokardiografiniai pooperacinio prieširdžių virpėjimo prediktoriai .....	26
2.4. Pooperacinio prieširdžių virpėjimo prevencija.....	27
3. METODAI .....	31
3.1. Pacientų kontingentas, širdies operacijos metodas ir stebėseną .....	31
3.2. Kraujo plazmos tyrimai .....	32
3.3. Audinių tyrimai.....	32
3.4. Statistinė analizė.....	34
4. REZULTATAI .....	35
4.1. Pacientų klinikinis apibūdinimas.....	35
4.2. Kraujo plazmos tyrimų rezultatai .....	36
4.3. Audinių imunohistocheminių tyrimų rezultatai.....	39
4.4. Elektroninės mikroskopijos tyrimas .....	43
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	46
6. KLINIKINĖ TYRIMO SVARBA.....	51
7. TYRIMO NAUJUMAS .....	52
8. IŠVADOS .....	53
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	54
10. PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA .....	85
11. ABSTRACT IN ENGLISH.....	87
12. TRUMPA INFORMACIJA APIE AUTOREŲ .....	94



## 1. ĮVADAS

Prieširdžių virpėjimas (PV) yra dažna širdies operacijų komplikacija. Mokslo literatūra pateikia labai įvairių duomenų apie PV po širdies operacijų kilimo dažnį – 5 – 70% [1 – 2]. Tai priklauso nuo tyrime vartotų aritmijos apibrėžimo, širdies ritmo stebėsenos metodų, tirtų pacientų kontingento, širdies operacijos pobūdžio. Literatūros duomenimis, PV po aorto-vainikinių jungčių operacijos (AVJO) diagnozuojamas 26 – 32,2% [3 – 4].

Daugelis PV epizodų kyla per pirmąsias 6 paras po širdies operacijų, o daugiausiai jų nustatoma 2-ą – 3-ią parą [4 – 5]. Šis aritmijos epizodų pikas sutampa su sisteminiu uždegimo atsaku, kurį lemia pati chirurginė intervencija [6].

PV po širdies operacijų susijęs su didesniu ankstyvu ir vėlyvu pooperaciniu mirštamumu [4, 7–10], didesne insulto rizika [7, 9, 11–12], ilgesne hospitalizacija [7–9, 12–13]. Kitos mokslo literatūroje aprašytos komplikacijos, susijusios su pooperaciniu PV, yra širdies nepakankamumas, kvėpavimo nepakankamumas, infekcijos, inkstų funkcijos nepakankamumas, hipotenzija ir šokas, klinikinė mirtis [7, 9]. Be to, tai susiję ir su didesnėmis gydymo išlaidomis [7].

Tikslūs pooperacinio PV mechanizmai ir priežastys nėra iki šiol aiškūs. Daugelis tyrimų įrodė uždegimo svarbą pooperacinio PV išsivystymui [14 – 16]. Struktūriniai prieširdžių pakitimai, ekstraląstelinio matrikso apykaitos prieširdžiuose sutrikimai taip pat turi reikšmės PV kilimui po širdies operacijų [17 – 20]. Uždegimas teoriškai didina trombogeniškumą PV metu [21 – 22], tačiau yra duomenų, kad PV pats yra protrombozinis susirgimas [23]. Ši hipotezė remiasi mokslo tyrimais, kurie įrodė, kad pacientų, sergančių PV, periferinio kraujo plazmoje yra didesnės protrombozinių biožymenų koncentracijos, lyginant su sveikais asmenimis [21, 24]. Deja, trūksta įrodymų, kad periferinio kraujo pakitimai tiesiogiai atspindi situaciją pačiame endomiokarde. Be to, mokslo literatūroje trūksta duomenų apie uždegimo, protrombozinės būklės ir ekstraląstelinio matrikso apykaitos sutrikimų svarbą PV kilimui po AVJO.

Šiuo tyrimu buvo siekiama patikrinti kelias hipotezes. Pirma, kad pacientams, kuriems iki AVJO buvo sinusinis ritmas (SR), o po operacijos išsivysto PV, prokoaguliacinių, prouždegiminių ir endotelio funkciją atspindinčių žymenų bei ekstraląstelinio matrikso degradacijos produktų koncentracija kraujo plazmoje bei jų ekspresija prieširdžių endomiokarde yra didesnės nei pacientų, kuriems SR išlieka po AVJO. Antra, kad prokoaguliacinių/prouždegiminių citokinų bei ekstraląstelinio matrikso apykaitos žymenų koncentracija kairiojo prieširdžio (KP) kraujo plazmoje bei jų ekspresija kairiojo prieširdžio ausytėje (KPA) yra didesnės pacientams, sergantiems pooperaciniu PV.

### **1.1. Tyrimo tikslas:**

Išaiškinti prognostinę kraujo plazmoje ir prieširdžių audinyje nustatomų prokoaguliacinių, prouždegiminių citokinų ir ekstraląstelinio matrikso degradacijos žymenų vertę pooperacinio PV išsivystymui pacientams, kuriems atliekama izoliuota AVJO su dirbtine kraujo apytaka (DKA) bei aprašyti šių pacientų prieširdžių audinio ultrastruktūrinius pakitimus.

### **1.2. Uždaviniai:**

1. Ištirti ir palyginti pacientų, sergančių pooperaciniu PV po AVJO audinių faktoriaus (AF), von Willebrand faktoriaus (vWF), interleukino 6 (IL-6), didelio jautrumo C reaktyvaus baltymo (dj-CRB), matrikso metaloproteinazės 9 (MMP-9) ir matrikso metaloproteinazių inhibitoriaus 1 (TIMP-1) koncentracijas periferinio kraujo bei intraprieširdinio kraujo plazmoje su pacientų, kuriems išlieka SR po širdies operacijos.
2. Palyginti šių biožymenų kraujo plazmos koncentracijas periferiniame kraujyje bei skirtingose prieširdžių vietose (dešiniajame prieširdyje (DP), dešiniojo prieširdžio ausytėje (DPA), KP ir KPA).

3. Ištirti ir palyginti pacientų, sergančių pooperaciniu PV po AVJO, AF, vWF, IL-6, MMP-9 ir TIMP-1 ekspresiją endomiokarde su pacientų, kuriems išlieka SR po operacijos.
4. Palyginti šių biožymenų ekspresiją dešiniojo ir kairiojo prieširdžių ausyčių endomiokarde.
5. Ištirti pacientų, kuriems atliekama AVJO, dešiniojo ir kairiojo prieširdžių ausyčių endomiokardo ultrastruktūrinius pakitimus.

## **2. LITERATŪROS APŽVALGA**

### **2.1. Paieškos metodai**

Biomedicinos mokslų literatūros paieška atlikta MEDLINE, EMBASE, COCHRANE DATABASE elektroninėse bibliografijos duomenų bazėse. Naudoti terminai: „ prieširdžių virpėjimas“, „širdies operacija“, „prieširdžių remodeliavimas“, „uždegimas“, „citokinai“, „trombogenezė“, „paplitimas“, „prevencija“ ir kiti.

### **2.2. Patofiziologiniai prieširdžių virpėjimo mechanizmai ir prieširdžių remodeliavimas**

Didžiulis skaičius eksperimentinių ir klinikinių tyrimų nagrinėjo patofiziologinius pooperacinio PV mechanizmus, bet jie ligi šiol išlieka didelė medicinos mįslė. Šiandien mokslo tyrimai mums teigia, jog pooperacinio PV kilmė yra multifaktorinė. Kai kurie pooperacinio PV mechanizmai yra identiški PV, nesusijusio su širdies operacijomis, mechanizmams, ir PV kilimas po širdies operacijų glaudžiai susijęs su PV substrato egzistavimu širdyje iki operacijos.

#### *2.2.1. Elektrofiziologija*

Teoriškai pooperacinis PV kyla ir yra palaikomas tų pačių klasikinių elektrofiziologinių mechanizmų, kurie buvo aprašyti dar XX amžiaus pradžioje ir iki dabar sudaro mūsų supratimo apie PV patofiziologiją pagrindą (ektopinis aktyvumas, vieno rotoriaus teorija ir daugybinių mažų grįžtamojo sujudinimo ratų teorija) [25].

Tipiniai trigeriai, kurie gali sukelti ektopinį aktyvumą yra nenormalus autonominės nervų sistemos aktyvumas [26], prieširdžių perkrovimas tūriu ar spaudimu arba ektopijos židiniai plaučių venose [27].

Tam, kad aritmija kiltų ir persistuotų, dar reikia ir ypatingų funkcinių ir

struktūrinių prieširdžių audinio pakitimų, vadinamų prieširdžių remodeliavimu. Atliekant eksperimentus su gyvūnais, nustatytos dvi pagrindinės prieširdžių remodeliavimo formos: elektrinis (funkcinis) ir struktūrinis (anatominis) prieširdžių remodeliavimas [28].

### *2.2.2. Struktūriniai pakitimai*

Prieširdžių padidėjimas, kaip PV kilimo rizikos faktorius, buvo įvardytas jau prieš daug metų [29]. Eksperimentiniuose tyrimuose su gyvūnais [30 – 31] ir klinikiniuose tyrimuose su žmonėmis [32 – 33] buvo aprašyti fibroziniai perkrautų ir virpančių prieširdžių pakitimai. Dr. Li su bendradarbiais pirmieji susiejo elektrinį prieširdžių remodeliavimą su struktūriniu [30].

Su PV buvo susieti taip pat ir ultrastruktūriniai prieširdžių pakitimai (pvz., miolizė, glikogeno sankaupos, pakitusi mitochondrijų forma ir dydis, fragmentuotas sarkoplazminis tinklas ir išsklaidytas chromatinas) eksperimentiniuose modeliuose su gyvūnais [34].

### *2.2.3. Jonų kanalai ir elektrinis remodeliavimas*

Dr. Wiffels su bendradarbiais eksperimente su gyvūnais įrodė, kad PV epizodų sukeliama ir aritmijos stabilumas tiesiogiai susiję su prieširdžių efektyvaus refrakterinio periodo (ERP) sutrumpėjimu [28].

Dr. Yue ir bendra autoriai pademonstravo, kad prieširdžių ERP trumpėjimas labai dažnos prieširdžių elektrinės stimuliacijos metu susijęs su ląstelių ir jonų kanalų pakitimais [35]. Kalio jonų kanalų pakitimai buvo nustatyti ir žmonėms, sergantiems persistuojančiu PV [36]. Deja, atliktuose keliuose klinikiniuose tyrimuose statistiškai patikimų prieširdžių audinio kalio jonų kanalų pakitimų nebuvo nustatyta pacientams, kuriems išsivysto pooperacinis PV [36 – 37]. Žmonėms taip pat nustatyti ir Na/Ca siurblio, L tipo kalcio kanalų pakitimai prieširdžiuose PV metu [38 – 40]. Van Wagoner su bendra autoriais nustatė didesnę kalcio kanalų tankį prieširdžių

miocituose pacientų, kurie serga PV po širdies operacijų [41]. Teoriškai, didesnis adrenerginis aktyvumas po širdies operacijų [42] gali padidinti kalcio srovę per L tipo kalcio kanalus ir taip sąlygoti trigerinį aktyvumą (vėlyvą postdepolarizaciją), sukeltą PV po kardiochirurginių operacijų. Vis dėlto, kiti tyrimai nenustatė didesnio kalcio kanalų tankio prieširdžių miocituose pacientams, kuriems išsivysto pooperacinis PV [43]. Jonų kanalų pakitimų interpretaciją žmonių remodeliuotuose prieširdžiuose komplikuoja širdies patologijos įvairovė, lydinčios ligos ir vartojami vaistai.

Elektrinis prieširdžių remodeliavimas yra grįžtamoji ir trumpai trunkanti patologinė būklė, o PV sukeliama tęsiasi ilgai po vieno epizodo, todėl manoma, jog šis fenomenas susijęs ne su elektriniu, o su struktūriniu prieširdžių remodeliavimu.

PV kilimas susijęs su sutrumpėjusiu ERP, o persistavimas – su elektrinio impulso laidumo sutrikimu [44]. Šis elektrinio remodeliavimo fenomenas tiesiogiai susijęs su prieširdžių padidėjimu ir ultrastruktūriniais pakitimais (miocitų skersmens pakitimais, sarkomerų plyšimu, paplatėjusiais tarpais tarp miofibrilių, mitochondrijų dydžio ir struktūros pakitimais) [44]. Elektrinio laidumo sutrikimų prieširdžiuose sąsaja su struktūriniu prieširdžių remodeliavimu patvirtinta keliuose publikuotuose darbuose [45 – 46].

#### *2.2.4. Koneksinai*

Dr. Kostin su bendraautorais aprašė koneksino 40 tankio sumažėjimą virpančiuose žmogaus prieširdžiuose ir susiejo tai su padidėjusiu kolageno I kiekiu virpančiame DP [47]. Vis dėlto literatūroje paskelbta ir prieštaringų tyrimų duomenų [48 – 49]. Dr. Severino su bendraautorais nustatė sumažėjusią koneksino 43 ekspresiją prieširdžiuose, veikiant hipoksijai ir išemijai, ir iškėlė hipotezę, jog tai yra galimas pooperacinio PV išsivystymo mechanizmas [50].

Šią hipotezę paneigė Li su bendraautoriais, įrodę, jog uždegimas ir fibrozė, esantys prieš AVJO, o ne koneksinų pakitimai yra susiję su PV po širdies operacijos [51].

#### *2.2.5. Autonominė nervų sistema*

Nenormalus autonominės nervų sistemos aktyvumas gali skatinti ektopinių židinių susidarymą prieširdžiuose [26]. Pooperacinis periodas yra susijęs su padidėjusiu simpatinės nervų sistemos aktyvumu [52 – 53]. Didžiausias simpatinės nervų sistemos aktyvumas būna pirmąsias 24 val. po operacijos, o pooperacinis PV dažniausiai kyla 2-ą – 3-ią parą po širdies operacijos.

Įdomu, jog vienas svarbiausių pooperacinio PV išsivystymo rizikos faktorių yra vyresnis amžius, o vyresnių pacientų kraujyje nustatoma didesnė cirkuliuojančio noradrenalino koncentracija [54].

Remiantis šiais duomenimis apie pooperacinio PV patogenezę, buvo tikimasi užkirsti kelią aprašomai komplikacijai, taikant ventralinę širdies denervaciją [55]. Deja, vėlesni tyrimai nepatvirtino šios intervencijos naudos [56 – 57], ir netgi yra duomenų apie žalingą jos veikimą pooperaciniam PV [58].

#### *2.2.6. Fibrozė ir struktūrinis remodeliavimas*

Prieširdžių fibrozė laikoma pagrindiniu prieširdžių remodeliavimo požymiu ir yra tik iš dalies grįžtamasis procesas, kuris galiausiai sukelia lėtinį PV [51]. Prieširdžių fibrozė išsivysto dėl daugelio klinikinių būklių – vyresnio amžiaus, širdies nepakankamumo, vožtuvų patologijos, koronarinės širdies ligos [59 – 66].

Pastaraisiais dešimtmečiais atlikta daug darbų, kurie tyrė prieširdžių struktūrinį remodeliavimą. Nustatyta, kad be fibrozės, prieširdžių struktūrinis remodeliavimas apima tokius procesus kaip miocitų apoptozė arba nekrozė, ląstelių hipertrofija, sarkomerų lizė, mitochondrijų disfunkcija, prieširdžių

miokardo kontrakcijos sutrikimai, endokardo pažeidimas ir disfunkcija, miocitų dediferenciacija, amiloido kaupimas [61]. Struktūrinį prieširdžių remodeliavimą lemia intraląstelinio kalcio sanakaupa dėl dažnos ląstelių membranos depoliarizacijos ir struktūrinė širdies liga [62].

Kartu su padidėjusia kolageno gamyba prieširdžių struktūrinio remodeliavimo proceso metu, aptikta ir pakitusi ekstraląstelinio matrikso apykaita. Tai iliustruoja pakitęs MMP ir TIMP aktyvumas bei jų santykis [64].

Prieširdžių struktūrinį remodeliavimą lemia kompleksinė neurohumoralinių ir ląstelių mediatorių sąveika [67 – 74].

### 2.2.7. Žmonių, sergančių prieširdžių virpėjimu, prieširdžių histologiniai pakitimai

Prieširdžių struktūriniai pakitimai, susiję su PV, parodyti 1 lentelėje. Deja, iki šiol nežinoma, ar šie pakitimai patys lemia PV išsivystymą, ar PV sukelia prieširdžių miokardo morfologijos pakitimus.

**1 lentelė.** Prieširdžių histologiniai pakitimai ir prieširdžių virpėjimas

Literatūros šaltinis	Struktūrinė širdies liga, susijusi su PV; pacientų skaičius (N)	Tirti audiniai	Struktūriniai ir ultrastruktūriniai pakitimai, susiję su PV
[75]	Idiopatinis PV N=12	Tarpprieširdinė pertvara	Miokarditui būdingi pakitimai nustatyti 8 pacientams: ląstelių nekrozės židiniai, limfocitų sanakaupos, 5-iems pacientams – intersticinė fibrozė; 2-iems pacientams: miocitų hipertrofija, vakuolizacija, intersticinės fibrozės židiniai, EM tyrimu nustatyti miofibrilių lizė, paburkusios mitochondrijos su fragmentuotomis kristomis; 2-iems pacientams: žymi intersticinė fibrozė.
[76]	Idiopatinis PV, vožtuvinis PV, kontroliniai autopsijų atvejai N=118	KP	Žymi intersticinė fibrozė, miofibrilės, apsuptos jungiamuoju audiniu, miocitus atskiria fibrozinės skaidulos. III tipo kolageno ekspresija yra išreikšta KP pacientams, sergantiems vožtuviniu PV.



Literatūros šaltinis	Struktūrinė širdies liga, susijusi su PV; pacientų skaičius (N)	Tirti audiniai	Struktūriniai ir ultrastruktūriniai pakitimai, susiję su PV
[77]	Lėtinis vožtuvinis PV N=28	KPA KPUS	Miocitų hipertrofija, žymi intersticinė fibrozė, miocitai atskirti jungiamuoju audiniu. EM tyrime: perinuklearinė miolizė, ženklusnė KPUS, ploni, nereguliarūs miofilamentai su praplatėjusiom Z-jungtim nesuirusiuose sarkomeruose, glikogeno sankaupos, pailgos mitochondrijos su išilgine kristų orientacija.
[78]	Lėtinis vožtuvinis PV, N=57 ir 32 kontroliniai autopsijų atvejai	KPA	PV trukmė > 10 metų susijusi su keistos formos branduoliais (p<0,025) ir žymesne tarpląsteline fibroze (p<0,05). KP skersmuo – su padidėjusiais branduoliais (p<0,05), keistos formos branduoliais (p<0,05), ženklia tarpląsteline fibroze (p<0,05), riebalų intarpais (p<0,025).
[68]	PV su struktūrine širdies liga, N=245	DPA	Amiloido depozitai, kurie visiems pacientams imunoreaktyvūs prieširdžių natriuretiniam peptidui, o 10% - trantiretinui.
[79]	Lėtinis vožtuvinis PV, N=72	DPA KPA	Izoliuotas prieširdžių amiloidas. EM tyrime: amiloido fibrilės intersticiume kaip smulkūs, nesišakojantys siūlai.
[80]	PV, susijęs su MVS ar MVN, N=24	KPA	Tarpląstelinė fibrozė PV grupėje žymesnė (p=0,023). PV, susijusio su MVS, gr., lyginant su PV, susijusiu su MVN gr. : žymesnė tarpląstelinė fibrozė (p=0,043), didesnis I tipo kolageno kiekis (p=0,043), žymesnė MMP-2 ekspresija (p=0,001). EM tyrimas: PV su MVS: fibrozė; PV su MVN: lizosomos, miolizė su glikogeno sankaupomis, mitochondrijų formos pakitimai, branduolių sankaupos, miofibrilių irimas.
[81]	PV, susijęs su MVS ar MVN (N=24) ir autopsijų atvejai (N=4)	KPA	Vidutinis miocitų skersmuo mikronais: MVS+PV, MVS+SR, MVN+PV, MVN+SR ir kontrolinė gr. atitinkamai buvo 25,62±7,56, 20,20±9,34, 21,69±7,00, 13,93±4,32 ir 9,81±2,34 (p<0,05). Tarpląstelinė fibrozė buvo žymesnė PV sergantiems pacientams, lyginant su tais, kurie turėjo SR (p<0,05) ir taip pat MVN+PV gr., lyginant su MVS+PV gr. (p<0,05).
[82]	MV chirurgija N=8 (lėtinis PV N=5, SR N=3)	DPA Biopsijos iš PIV-KP jungties	PV gr., lyginant su SR gr. : limfonuklearų infiltratai (100% ir 33%, p=0,002), tarpląstelinė fibrozė (37±5,6% ir 7,4±2,8%, p=0,009, daugiau simpatinių nervų skaidulų (p=0,03).
[83]	Lėtinis vožtuvinis PV, N = 12	DPA KPA	Tarpląstelinė fibrozė labiau išreikšta abejuose prieširdžiuose PV gr., lyginant su SR gr.: KPA p=0,003, DPA p=0,017.

Literatūros šaltinis	Struktūrinė širdies liga, susijusi su PV; pacientų skaičius (N)	Tirti audiniai	Struktūriniai ir ultrastruktūriniai pakitimai, susiję su PV
[84]	Autopsijų atvejai be PV anamnezės, su paroksizminiu PV ir lėtiniu PV, N = 30	DP ir KP	Tarpląstelinė fibrozė ir riebalinė infiltracija buvo 2-3 kartus didesnė visose srityse PV gr. ir koreliavo su limfomononuklearų infiltracija. Tarpląstelinė fibrozė lėtinio PV gr. Buvo žymesnė nei paroksizminio PV gr..
[85]	Pacientai, kuriems atliekama Cox-maze procedūra dėl PV (N=86) ir kontroliniai autopsijų atvejai (N=45)	DPA KPA	Miocitų vakuolizacija, riebalų sankaupos, miocitų hipertrofija, tarpląstelinė fibrozė buvo labiau išreikšti PV gr..

DP – dešinysis prieširdis, DPA – dešiniojo prieširdžio ausytė, EM – elektroninė mikroskopija, gr. – grupė, KP – kairysis prieširdis, KPA – kairiojo prieširdžio ausytė, KPUS – kairiojo prieširdžio užpakalinė sienelė, MVN – mitralinio vožtuvo nesandarumas, MVS – mitralinio vožtuvo stenozė, PIV – plaučių vena, PV – prieširdžių virpėjimas, SR – sinusinis ritmas. Reikšmingumo lygmuo, kai  $p < 0,05$ .

### 2.2.8. Histologiniai prieširdžių pakitimai, aprašyti kaip morfologinis

#### *pooperacinio prieširdžių virpėjimo substratas*

Dr. Ad su bendradarbiais pirmieji tyrė histologinius DP pakitimus, galbūt lemiančius pooperacinio PV išsivystymą [86]. Vėliau ir kiti mokslininkai nagrinėjo histologinius prieširdžių pakitimus kaip galimą pooperacinio PV substratą (2 lentelė). Publikuoti duomenys prieštaringi, daugelis tyrimų apsiribojo tik DP morfologijos ištyrimu, ir daugiausiai tyrė vožtuvų operacijų metu paimtą medžiagą.

### 2 lentelė. Histologiniai prieširdžių tyrimai ir pooperacinis prieširdžių virpėjimas

Literatūros šaltinis	Pacientų skaičius N	Širdies operacija	Tirti audiniai	Histologiniai pakitimai, susiję su pooperaciniu PV, (p reikšmė)	Klinikiniai požymiai, susiję su pooperaciniu PV, (p reikšmė)	Klinikiniai požymiai, susiję su histologiniais pakitimais, (p reikšmė)
[86]	N=60	Izoliuota AVJO	DPA	Lipofuscino granulės, (p <0,02); Miolizės laipsnis, (p <0,02)	LOPL (p <0,04)	

Literatūros šaltinis	Pacientų skaičius N	Širdies operacija	Tirti audiniai	Histologiniai pakitimai, susiję su pooperaciniu PV, (p reikšmė)	Klinikiniai požymiai, susiję su pooperaciniu PV, (p reikšmė)	Klinikiniai požymiai, susiję su histologiniais pakitimais, (p reikšmė)
[87]	N=259	Atviroji širdies operacija	DPA	Fibrozės laipsnis kartu su P bangos trukme, (p<0,01)	Amžius >60 m. (p<0,05); P bangos trukmė ≥ 100 ms (p<0,05)	Amžius (r=0,165; p<0,01); P bangos trukmė ≥ 100 ms (r=0,249; p<0,01)
[88]	N=100	Izoliuota AVJO	DPA	Didesnės miolizės vakuolės (p = 0,001); Ženklesnė apoptozė (p=0,000)	LOPL (p=0,014)	
[89]	N = 33	Izoliuota AVJO, AVJO su AoVP, AoVP	DPA	Mažesnis kolageno III/I tipų santykis (p<0,05)		
[90]	N = 70	AVJO su DKA ir AVJO be DKA	DPA	Miocitų vakuolės (p=0,002); Pakitę branduoliai (p=0,016), fibrozė (p=0,092)	KP dydis (p=0,008); Simptomimetikų poreikis (p=0,001)	Amžius > 65 m. – su fibroze (p<0,001), fibroelastoze (p=0,002), hipertrofija (p=0,01); KP padidėjimas (0,37 mm) – su pakitusiais branduoliais (p=0,001), fibroze (p=0,004), miocitų vakuolėmis (p=0,035)
[91]	N = 94	Izoliuota AVJO	DPA	Miolizės laipsnis (p=0,745)		
[92]	N = 61	Izoliuota AVJO	DPA	Fibrozės laipsnis (p=0,08)	Vyresnis amžius (p=0,017)	
[46]	N = 60 (histologiniai tyrimai N = 33)	Atviroji širdies operacija	DPA	Didesnis fibrozės išplitimo laipsnis (p<0,001)	Ilgesnis laidumo laikas prieširdžiuose (p<0,001)	Ilgesnis laidumo laikas prieširdžiuose koreliavo su fibrozės laipsniu (r=0,73, p<0,01)
[93]	N = 170	Izoliuota AVJO	DPA	EM tyrime ženklios autofaguojančių pūslelių sankaupos ir lipofuscino granulės		

AVJO – aorto-vainikinių jungčių operacija, AoVP – aortos vožtuvo protezavimas, DKA – dirbtinė kraujo apytaka, DPA – dešiniojo prieširdžio ausytė, EM – elektroninė mikroskopija, KP – kairysis prieširdis, LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga. Reikšmingumo lygmuo, kai  $p < 0,05$ .

### *2.2.9. Renino – angiotenzino – aldosterono sistema ir prieširdžių remodeliavimas*

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad renino–angiotenzino–aldosterono sistema (RAAS) dalyvauja prieširdžių remodeliavimo patofiziologiniame mechanizme ir susijusi su PV išsivystymu pacientams, sergantiems arterine hipertenzija, širdies nepakankamumu, persirgusiems miokardo infarktu, ir taip pat susijusi su PV atkryčiais po sėkmingos elektrinės kardioversijos [94 – 95]. Literatūroje yra duomenų apie RAAS blokavimo naudą pooperacinio PV prevencijai [96]. Deja, vėlesni didelės apimties tyrimai šios naudos neįrodė [97 – 99].

### *2.2.10. Oksidacinis stresas*

Širdies chirurginė intervencija sukelia uždegimą, ir dirbtinė kraujo apytaka (DKA) padidina laisvųjų radikalų gamybą, taip pagilindama oksidacinį stresą, kuris gali būti susijęs su pooperacinio PV kilimu [100 – 103].

Antioksidantų skyrimas perioperaciniu laikotarpiu sumažino PV kilimo dažnį po širdies operacijų [104 – 108].

Be to, gerai žinoma, kad pooperacinis PV yra dažnesnis vyresniems pacientams [7], o jų širdys yra labiau jautrios išemijos/reperfuzijos pakenkimui [109].

### *2.2.11. Uždegimas*

Dr. Frustaci su bendraautoriais pirmieji pademonstravo uždegiminius pakitimus prieširdžių audinyje pacientams, sergantiems idiopatinio PV [75]. Deja, iki šiol nėra ištirta, ar PV sukelia endomiokardo uždegimą, ar uždegiminis procesas prieširdžių audinyje sukelia struktūros remodeliavimą ir PV išsivystymą. Be to, uždegimo vaidmuo pooperacinio PV patogenezėje nėra išsamiai ištirtas, ir skelbti duomenys yra prieštaringi (3 lentelė). Kol kas nežinoma, kodėl pooperacinio uždegiminio atsako laipsnis skiriasi pacientams, kuriems atliekama tokia pati širdies operacija. Egzistuoja hipotezė, kad genetinė predispozicija į pooperacinį uždegiminį atsaką lemia PV išsivystymą po širdies operacijos [110].

### 3 lentelė. Uždegimo žymenys ir pooperacinis prieširdžių virpėjimas

Literatūros šaltinis	Pacientų skaičius N, širdies operacijos tipas	IL-6, pooperacinio PV gr. lyginant su SR gr.	CRB, pooperacinio PV gr., lyginant su SR gr.	Kiti uždegimo žymenys, pooperacinio PV gr. lyginant su SR gr.
[111]	N=72, atviroji širdies operacija su DKA	SN	p=0,06 (tirtas prieš operaciją)	Padidėjęs monocitų skaičius iš karto po DKA sustabdymo (p=0,007); padidėjęs monocitų CD11b operacijos metu ir iš karto po jos (p=0,01); padidėjęs neutrofilų skaičius iš karto po DKA sustabdymo (p=0,005)
[112]	N=141, atviroji širdies operacija su DKA moterims	SN	p=0,847 (tirtas prieš operaciją)	
[113]	N=524, atviroji širdies operacija su DKA	SN	p=0,99 (tirtas po operacijos)	
[114]	N=49, AVJO	SN (tiriant prieš operaciją) p<0,001 (tiriant 1-ą parą po operacijos)	p<0,005 (tiriant prieš operaciją); p<0,001 (tiriant 1-ą parą po operacijos)	
[115]	N=39, AVJO be DKA	p=0,0047 (po 3 val. Po jungčių sudarymo); p=0,0005 (po 6 val. Po jungčių sudarymo)		Alfa NNF, CRB ir IL-8 koncentracijos prieš operaciją, jos metu ir po chirurginės intervencijos patikimai nesiskyrė
[116]	N=253, atviroji širdies operacija su DKA			Leukocitų skaičius prieš operaciją: p=0,95; Leukocitų skaičius po operacijos: p=0,048.
[117]	N=253, atviroji širdies operacija su DKA	p=0,019 (tirtas po operacijos); p=0,098 (tirtas prieš operaciją)	SN	Tiriant prieš operaciją: PAI-1 p=0,014; Tiriant po operacijos: PAI-1 p=0,044

Literatūros šaltinis	Pacientų skaičius N, širdies operacijos tipas	IL-6, pooperacinio PV gr. lyginant su SR gr.	CRB, pooperacinio PV gr., lyginant su SR gr.	Kiti uždegimo žymenys, pooperacinio PV gr. lyginant su SR gr.
[118]	N=73, AVJO su DKA ; N=79, AVJO be DKA		Tiriant prieš operaciją: p=0,01 (su DKA), p=0,002 (be DKA)	
[110]	N=110, AVJO	p<0,001 (tirtas po operacijos)	p=0,11 (tirtas po operacijos)	IL-6 geno promotoriaus 174 C/G polimorfizmas susijęs su IL-6 koncentracija po operacijos ir PV, p<0,001; Fibrinogeno koncentracija po operacijos, p<0,001
[119]	N=2214, AVJO su DKA vyrams	SN	SN	Juosmens apimtis > 102 cm and CRB > 1,5 mg/L arba IL-6 >2,2 pg/mL susiję su didesne pooperacinio PV rizika (atitinkamai, p=0,02 ir p=0,03).
[120]	N=54, AVJO su DKA	p<0,05 (tirtas prieš operaciją)	SN	
[121]	N=104, AVJO be DKA		p=0,03 (tirtas prieš operaciją)	
[122]	N=60, AVJO su DKA		SN	Du kartus didesnis leukocitų skaičius prieš operaciją buvo susijęs su beveik 7 kartus didesne pooperacinio PV kilimo rizika (p=0,01).
[123]	N=683, AVJO be DKA		p=0,001 (tirtas prieš operaciją)	
[124]	N=275, AVJO su DKA		SN	Didesnis neutrofilų/limfocitų santykis prieš operaciją buvo susijęs su pooperaciniu PV (p=0,001).

AVJO – aorto-vainikinių jungčių operacija, CRB – C reaktyvus baltymas, DKA – dirbtinė kraujo apytaka, gr. – grupė, IL – interleukinas, NNF – navikų nekrozės faktorius, PAI 1 – plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius 1, PV – prieširdžių virpėjimas, SN – statistiškai nepatikima, SR – sinusinis ritmas. Reikšmingumo lygmuo, kai  $p < 0,05$ .

### 2.2.12. Ekstraląstelinio matrikso apykaita

Matrikso metaloproteinazės – fermentai, dalyvaujantys ekstraląstelinio matrikso apykaitoje. Jie dalyvauja naikinant intersticinį ir bazinės membranos kolageną, proteoglikanus ir fibronektinus [125]. Matrikso metaloproteinazės ir jų inhibitoriai (TIMP) medijuoja ląstelių adheziją, migraciją, invaziją, proliferaciją ir apoptozę, taip pat dalyvauja angiogenezėje, vystantis kardiovaskulinei sistemai

[126]. Pastaraisiais metais daugėja duomenų apie šių fermentų vaidmenį širdies ir kraujagyslių ligų patogenezėi [127 – 128].

Padidėjęs dizintegrino ir metaloproteinazių (ADAM) aktyvumas gali būti molekulinis mechanizmas, paaiškinantis struktūrinį virpančių prieširdžių remodeliavimą ir lemiantis jų dilataciją [65, 129 – 130].

Literatūroje publikuoti darbai pateikia įrodymų apie ekstraląstelinio matrikso degradacijos produktų sąsają su PV [131 – 134], be to, yra duomenų apie įvairių MMP ir TIMP pasiskirstymo skirtumus tarp skirtingų širdies kamerų [130]. Deja, trūksta duomenų apie ekstraląstelinio matrikso apykaitos sutrikimų reikšmę pooperacinio PV patogenezėi.

### *2.2.13. Pooperacinis prieširdžių virpėjimas ir protrombozinė būklė*

Insultas ir kognityvinė disfunkcija, nepaisant medicinos technologijų progreso, išlieka didelė problema – galvos smegenų kraujotakos sutrikimai įvyksta 6,1% pacientų po AVJO [135]. Insulto rizika pacientams su PV įrodyta jau anksčiau, ir rizika didėja, kai išpildomos visos Virchovo triados (kraujo stazė, kraujo krešėjimo sistemos pakitimai, kraujo indų sienelės pakitimai) sąlygos trombo susiformavimui [136]. Be individualios paciento klinikinės charakteristikos trombogeniškumą šiuo atveju didina struktūrinė širdies liga, pati chirurginė intervencija ir DKA procedūra.

Prieširdžiuose yra kraujo sąstovis PV metu, nes nėra prieširdžių sistolės, be to, stazė didėja esant didelei tachikardijai dėl labai sutrumpėjusios skilvelių diastolės, ypač, jei kartu yra sumažėjęs skilvelių prisipildymas dėl struktūrinės širdies ligos. Pacientai, kuriems atliekama širdies operacija, visada jau yra su žymia struktūrine širdies liga.

Pacientams, sergantiems PV nustatyti krešėjimo sistemos pakitimai tiek periferiniame kraujyje, tiek endokarde [137 – 143]. Širdies operacija ir DKA didina krešėjimo sistemos aktyvumą [144 – 146]. Be to, krešėjimo sistemą aktyvuoja ir sisteminis uždegimo atsakas, kuris visada pasireiškia po širdies operacijų su DKA [147].

Širdies operacijų metu trombogeniškumą skatina ir didelė audinių trauma. Prieširdžių endokardo pažeidimas nustatytas elektroninės mikroskopijos būdu pacientams, kuriems buvo atliekama mitralinio vožtuvo koregavimo operacija, ir endokardo pažeidimas buvo labiau išreikštas, jei kartu buvo ir PV [148]. Daugelis kitų tyrimų pademonstravo endokardo pažeidimą/disfunkciją pacientams, sergantiems PV [149 – 154]. Kol kas mažai ištirta, ar endotelio pažeidimo žymenys, nustatomi periferiniame kraujyje, atspindi endokardo pažeidimą/disfunkciją, juolab, kad endokardo pakitimai būna skirtingi įvairiose širdies kamerose.

Taigi, pooperacinio PV patofiziologiniai procesai yra dauginiai ir vienas su kitu tarpusavy labai susiję. Svarbiausi, į kuriuos yra taikomos prevencijos priemonės, yra jonų kanalų, koneksinų pakitimai, fibrozė ir ekstraląstelinio matrikso apykaitos sutrikimai, uždegimas ir oksidacinis stresas, RAAS, autonominės nervų sistemos pakitimai. Nė vieno iš šių mechanizmų negalima nagrinėti atskirai, siekiant sukurti efektyvių ir saugių pooperacinio PV prevencijos priemonių.

### **2.3. Pooperacinio prieširdžių virpėjimo klinikiniai požymiai ir prediktoriai**

Pacientai, sergantys pooperaciniu PV, dažnai nepatiria jokių simptomų, ir aritmija jiems diagnozuojama, kai sukelia komplikacijas [155].

Daugiausia pooperacinio PV epizodų diagnozuojama ilgalaikėse elektrokardiogramos (EKG) stebėsenos metodais (76,8%), 17,5% diagnozuojama naudojant 12-os derivacijų EKG ir tik 12,8% atvejų nustatoma fizinės apžiūros metu [4].

Literatūroje paskelbta daug įvairių klinikinių pooperacinio PV kilimo rizikos faktorių (4 lentelė). Šių faktorių reikšmė pooperacinio PV išsivystymui varijuoja tarp daugybės publikuotų darbų. Vienintelis neabejotinai reikšmingas klinikinis pooperacinio PV kilimo rizikos faktorius yra vyresnis amžius [4 – 5, 7, 9, 14, 46, 156]. Pavyzdžiui, Almassi su bendraautoriais nustatė, kad pailgėjęs aortos perspaudimo laikas ir DKA trukmė yra susiję su pooperacinio PV kilimo rizika [156], tuo tarpu kiti tyrėjai tai paneigė [4].



#### 4 lentelė. Klinikiniai pooperacinio prieširdžių virpėjimo kilimo faktoriai

##### Iki operacijos esantys rizikos faktoriai

Vyresnis amžius [4 – 5, 7, 9, 14, 46, 156-157]  
Vyrishka lytis [7]  
Arterinė hipertenzija [4, 7, 156]  
Anksčiau buvęs PV [4]  
Anksčiau buvusi širdies operacija [158]  
Stazinis širdies nepakankamumas [4]  
LOPL [4, 9, 14, 157]  
DVA pakenkimas [159]  
Periferinių arterijų liga [9]  
Echokardiografiniai parametrai [4, 158, 160-172]  
EKG pakitimai [157, 160, 173-181]  
Inkstų funkcijos nepakankamumas [182]  
Vidutinė arba ženkli aortos aterosklerozė [4]  
Betaadrenoreceptorių blokatorių ar AKFI nutraukimas [4]  
Kūno paviršiaus plotas [160, 173]  
Nutukimas ir metabolinis sindromas [183-185]

##### Intraoperaciniai rizikos faktoriai

Aortos perspaudimo trukmė [156]  
Abiejų tuščiųjų venų kanuliavimas [4]  
Širdies operacijos pobūdis [4-5, 157-158]  
IABK poreikis perioperaciniu laikotarpiu [7, 9]  
DKA trukmė [156, 166]  
Sisteminė hipotermija [158]

##### Pooperaciniai rizikos faktoriai

Kvėpavimo nepakankamumas [7]  
Eritrocitų masės perpylimas [186]  
Didesnė TnI koncentracija [187]

---

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius; EKG – elektrokardiograma; DKA – dirbtinė kraujo apykaita; DVA – dešinioji vainikinė arterija; IABK – intraaortinė balioninė kontrapulsacija; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PV – prieširdžių virpėjimas; TnI – troponinas I.

#### 2.3.1. Elektrokardiografiniai parametrai, susiję su pooperacinio prieširdžių virpėjimo kilimu

EKG pakitimų, nustatomų iki širdies operacijos, reikšmė pooperacinio PV prognozavimui buvo tirta daugelio mokslininkų. P bangos trukmė atspindi elektrinio impulso laidumą prieširdžiuose. Kai kurie tyrimai įrodė, kad P bangos trukmė, išmatuota signalo vidurkio skaičiavimo EKG metodu prieš širdies operaciją, yra patikimas pooperacinio PV prediktorius [160, 186], tačiau literatūroje yra ir priešingų duomenų [173, 175 – 177].

P bangos dispersija yra netiesioginis prieširdžių refraktoriškumo požymis. Grįžtamojo sujaudinimo ratų formavimosi tikimybė didėja, kai prieširdžius depoliarizuojantis impulsas susiduria su skirtingo refrakteriškumo sritimis. Prognostinė prieširdžių refraktoriškumo reikšmė pooperacinio PV kilimui tirta įvairiuose elektrofiziologiniuose tyrimuose [180]. Pooperacinio prieširdžių refrakterinio periodo išsisklaidymo mechanizmas ir priežastys tiksliai nežinomi, bet manoma, kad gali būti nulemti prieširdžių perkrovimo tūriu ir išemijos.

### *2.3.2. Echokardiografiniai pooperacinio prieširdžių virpėjimo prediktoriai*

Dr. Leung su bendradarbiais tyrė 300 pacientų, kuriems buvo atliekama izoliuota AVJO, echokardiografinius parametrus prieš ir po operacijos, bei susiejo juos su pooperaciniu PV [161]. Mokslininkai nustatė, kad pooperacinio PV kilimo prediktoriai buvo didesnis KP plotas ir mažesnė kairiojo skilvelio (KS) išstūmimo frakcija (IF) prieš operaciją bei mažesnė KP prisipildymo frakcija ir diastolinė kairiojo skilvelio (KS) disfunkcija po operacijos [161]. Šis tyrimas parodė, kad pacientai, kurie turi didesnę pooperacinio PV išsivystymo riziką, turi jau KP architektūros pakitimus iki širdies operacijos.

Kituose mokslo tiriamuose darbuose buvo nustatyti šie echokardiografiniai pooperacinio PV išsivystymo prediktoriai: KS disfunkcijos laipsnis, diastolinė KS disfunkcija, KP funkcijos sutrikimas, KP tūris, prieširdžių elektromechaninis intervalas [162 – 172, 188]. Deja, šie tyrimai buvo mažos imties ir įtraukė pacientus su labai skirtingomis klinikinėmis charakteristikomis.

Apskritai pooperacinio PV pasireiškimo dažnis, skelbiamas mokslo tyrimuose, priklauso nuo pasirinktų aritmijos diagnozavimo būdų, iš kurių patikimiausi šiandien yra ilgalaikės EKG stebėsenos metodai. Vyresnis pacientų amžius yra patikimiausias klinikinis pooperacinio PV rizikos faktorius, kitų klinikinių požymių, taip pat ir elektrokardiografinių bei echokardiografinių parametų prognostinė vertė menka dėl mažo specifiškumo ir jautrumo.

## 2.4. Pooperacinio prieširdžių virpėjimo prevencija

Daug įvairių antiaritmiškai veikiančių vaistų buvo tirta, siekiant sumažinti pooperacinio PV kilimą. Dr. Zimmer su bendraautoriais savo metaanalizėje parodė, kad antiaritminių vaistų vartojimas PV profilaktikai, sumažino hospitalizacijos trukmę bei gydymo išlaidas, tačiau nesumažino insultų skaičiaus ir bendrojo mirštamumo [189]. Vėlesnė Burgess ir bendraautorių analizė teigė, kad tik amiodarono skyrimas sumažino hospitalizacijos trukmę bei insultų skaičių po širdies operacijų [190].

Be antiaritmiškai veikiančių vaistų pooperacinio PV prevencijai tirtos ir nemedikamentinės priemonės (pvz., laikinoji stimuliacija), taip pat ne antiaritmiškai veikiantys vaistai, kurių taikynys – galimi pooperacinio PV patofiziologiniai mechanizmai. Pooperacinio PV prevencija vaistais parodyta 5 lentelėje.

Apibendrinant paskelbtus tyrimus, galima teigti, jog tik betaadrenoreceptorių blokatoriai ir amiodaronas turi stiprų ir patikimą veikimą į pooperacinio PV epizodų skaičiaus sumažinimą.

**5 lentelė.** Vaistų tyrimai, skirti pooperacinio prieširdžių virpėjimo prevencijai

Literatūros šaltinis	Tyrimo dizainas, tiriamųjų skaičius (n)	Tirtas vaistas	Širdies operacijos pobūdis	PV epizodų sumažėjimas gydymo grupėje
[3]	Metaanalizė: 24 RKT		AVJO	
	1) N=1549 (13 tyrimų)	1) Įvairūs BAB		1) RS 0,28 95% PI 0,21-0,36
	2) n=507	2) Digoksinas		2) RS 0,97 95% PI 0,62-1,49
	3) n= 432	3) Verapamilis		3) RS 0,91 95% PI 0,57-1,46
[191]	Metaanalizė: 1) 27 RKT, n=3840	1) Įvairūs BAB	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	1) RS 0,39, 95% PI 0,28-0,52

Literatūros šaltinis	Tyrimo dizainas, tiriamųjų skaičius (n)	Tirtas vaistas	Širdies operacijos pobūdis	PV epizodų sumažėjimas gydymo grupėje
	2) 8 RKT, n=1294	2) Sotalolis		2) RS 0,35, 95% PI 0,26-0,49
	3) 9 RKT, N=1384	3) Amiodaronas		3) RS 0,48, 95% PI 0,37-0,61
	4) 4 RKT, N=900	4) Sotalolis vs. kt BAB		4) RS 0,50, 95% PI 0,34-0,74
[190]	Metaanalizė: 1) 31 RKT, N=4452	1) BAB	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	1) RS 0,36, 95% PI 0,28-0,47
	2) 7 RKT, N=1240;	2) Sotalolis vs. kt. BAB		2) RS 0,42, 95% PI 0,26-0,65
	3) 18 RKT, N=3295	3) Amiodarone		3) RS 0,48, 95% PI 0,40-0,57
	4) 22 RKT, N=2896	4) Magnis		4) RS 0,57, 95% PI 0,42-0,77
[192]	Metaanalizė: 118 RKT, N=17364	1) BAB	Įvairios širdies operacijos	RS 0,33, 95% PI 0,26-0,43
		2) Sotalolis		RS 0,34, 95% PI 0,26-0,43
		3) Amiodaronas		RS 0,43, 95% PI 0,34-0,54
		4) Magnis		RS 0,55, 95% PI 0,41-0,73
[193]	RKT, N=110	Amiodaronas	AVJO	RS 0,91, 95% PI 0,036-0,235
[194]	RKT (PAPABEAR), N=601	Amiodaronas	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,52, 95% PI 0,34-0,69
[195]	Metaanalizė: 17 RKT, N=2069	Magnis	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,77, 95% PI 0,63-0,93
[196]	Metaanalizė: 7 RKT, N=1028	Magnis	AVJO	RS 0,64, 95% PI 0,50-0,83
[197]	RKT, N=133	Dofetilide vs. placebo	AVJO	Absoliutus rizikos sumažėjimas 18%, p<0,017
[198]	RKT, N=160	PNRR	AVJO	Absoliutus rizikos sumažėjimas 18,1%, santykinis rizikos sumažėjimas 54,4%
[199]	Retrospektyvinis, N=530	PNRR	Įvairios širdies operacijos	RS 0,54, 95% PI 0,31-0,92

Literatūros šaltinis	Tyrimo dizainas, tiriamųjų skaičius (n)	Tirtas vaistas	Širdies operacijos pobūdis	PV epizodų sumažėjimas gydymo grupėje
[200]	Meta-analysis: 4 RCTs, N=538	PNRR	Įvairios širdies operacijos	RS 0,79, 95% PI 0,56-1,13, p=0,195
[201]	RKT (OPERA), N=1516	PNRR	Įvairios širdies operacijos	SN (p=0,74)
[202]	Retrospektyvinis, N=234	Statinai	AVJO su DKA	RS 0,52, 95% PI 0,28-0,96, p=0,038
[203]	RKT (ARMYDA-3) N=200	Atorvastatinas	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,39, 95% PI 0,18-0,85, p=0,017
[204]	RKT, N=555	Statinai	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,60, 95% PI 0,37-0,99
[205]	Retrospektyvinis, N=405	Statinai	AVJO	RS 0,58, 95% PI 0,37-0,91, p=0,017
[206]	Retrospektyvinis, N=362	Statinai	AVJO	Apsauginis veikimas Kaplan'o-Mejerio kreivėje (p=0,01)
[207]	Retrospektyvinis, N=4044	Statinai	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 1,13, 95% PI 0,98-1,31, p=0,08
[208]	Metaanalizė: 6 RKT, N=3557	Statinai	AVJO	RS 0,60, 95% PI 0,27-1,37
[209]	Retrospektyvinis, N=1936	Simvastatinas	Įvairios širdies operacijos	>20 mg per parą (RS 0,64, 95% PI 0,43-0,60, p=0,03)
[210]	Metaanalizė: 8 RKT, N=774	Statinai	Įvairios širdies operacijos	RS 0,57, 95% PI 0,45-0,72, p<0,0001
[211]	Retrospektyvinis, N=6728	Statinai	AVJO	RS 0,38, p=0,003
[212]	Metaanalizė: 11 RKT, N=984	Statinai	Įvairios širdies operacijos	RS 0,40, 95% PI 0,29-0,55, p<0,01
[213]	RKT, N=241	Hidrokortizonas į veną	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,63, 95% PI 0,45-0,87; p=0,003
[213]	Metaanalizė: 3 RKT, N=621	Kortikosteroidai	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,67, 95% PI 0,54-0,84, p=0,001
[214]	Metaanalizė: 9 RKT, N=990	Kortikosteroidai	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,55, 95% PI 0,39-0,78
[215]	Metaanalizė: 44 RKT, N=3205	Kortikosteroidai	Įvairios širdies operacijos	RS 0,71, 95% PI 0,59-0,87, p=0,001
[216]	Metaanalizė: 50 RKT, N=3323	Kortikosteroidai	Įvairios širdies operacijos	RS 0,74, 95% PI 0,63-0,86, p<0,01

Literatūros šaltinis	Tyrimo dizainas, tiriamųjų skaičius (n)	Tirtas vaistas	Širdies operacijos pobūdis	PV epizodų sumažėjimas gydymo grupėje
[217]	RKT, N=336	Kolchicinas	Įvairios širdies operacijos	RS 0,45
[218]	RKT, N=555	NVNU	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,54, 95% PI 0,32-0,90
[219]	RKT, N=161	Naproksenas	AVJO	SN
[106]	Metaanalizė: 8 RKT, N=578	N-acetilcisteinas	Įvairios širdies operacijos	RS 0,62, 95%PI 0,41-0,93, p=0,021
[220]	RKT, N=240	N-acetilcisteinas	Įvairios širdies operacijos	SN
[108]	RKT, N=100	Natrio nitroprusidas	AVJO	PV epizodų skaičius buvo mažesnis gydymo grupėje (p=0,005)
[221]	Retrospektyvinis, N=1025	Natrio nitroprusidas	Įvairios širdies operacijos	SN
[4]	Retrospektyvinis, N=4657	AKFI	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,62, 95%PI 0,48-0,79
[96]	RKT, N=338	AKFI arba ARB	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,71, 95%PI 0,42-1,20
[97]	Retrospektyvinis, N=1469	AKFI ar ARB	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,95, 95%PI 0,57-1,56
[222]	RKT, N=128	AKFI ar ARB	Įvairios širdies operacijos	PV: kontrolinė gr. vs. AKFI gr. (33,3% vs. 12%, p=0,02); kontrolinė gr. vs. AKFI ir ARB gr. (33,3% vs. 10,2%, p=0,01)
[223]	Retrospektyvinis, N=10552	AKFI ar ARB	Įvairios širdies operacijos	RS 1,05, 95% PI 0,96-1,16, p=0,38
[99]	RKT, N=445	Ramiprilis, spironolaktonas, placebo	Įvairios širdies operacijos	Nei AKFI, nei spironolaktonas nesumažino PV epizodų skaičiaus (p=0,95)
[224]	Retrospektyvinis, N=1050	AKFI ar ARB	AVJO be DKA	SN
[225]	RKT, N=184	Tiazolidinedionas	AVJO, vožtuvų operacijos su DKA	RS 0,80, 95% PI 0,32-1,99

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, ARB – angiotenzino receptorių blokatorius, AVJO – aorto-vainikinių jungčių operacija, BAB – betaadrenoreceptorių blokatorius, DKA – dirbtinė kraujo apytaka, NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, PI – pasikliautinis intervalas, PNR – polinesočiosios riebiosios rūgštys, PV – prieširdžių virpėjimas, RKT – randomizuotas, kontroliuojamas tyrimas, RS – rizikos santykis, SN – statistškai nepatikima. Reikšmingumo lygmuo, kai  $p < 0,05$ .

### **3. METODAI**

#### **3.1. Pacientų kontingentas, širdies operacijos metodas ir stebėseną**

Vilniaus universiteto ligoninėje „Santariškių klinika“ buvo atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 104 pacientai (amžius  $64,2 \pm 8,9$  metai, 15 moterų ir 89 vyrai), kuriems buvo atliekama planinė izoliuota AVJO, taikant DKA. Tyrimas prospektyvinis, pacientai buvo įtraukiami nuo 2006 metų spalio 1 d. iki 2007 metų gegužės 1 d.. Visi pacientai pasirašė informuoto sutikimo formą. Leidimą tyrimui atlikti suteikė Lietuvos Bioetikos komitetas (Nr. 2, išduotas 2006 m. vasario 3 d.).

Įtraukimo kriterijai: pacientai vyresni nei 18 metų amžiaus, kuriems dėl žymios koronarinės širdies ligos numatoma atlikti planinę AVJO su DKA, neturėję iki operacijos širdies ritmo sutrikimų ir pasirašę informuoto sutikimo formą. Neįtraukti pacientai, kuriems: anksčiau buvę širdies ritmo ir laidumo sutrikimai, implantuotas elektrokardiostimuliatorius, anksčiau atlikta širdies operacija, onkologinis susirgimas, lėtinė uždegiminė liga, žymus kepenų funkcijos sutrikimas, kreatinino koncentracija  $> 200$  mikromol/l, kraujo liga, vidutinio ar didelio laipsnio širdies vožtuvų yda, ūminis kardiovaskulinis įvykis ar ūminis uždegimas per 60 dienų iki operacijos, steroidų vartojimas per pastaruosius 6 mėnesius.

Visi pacientai buvo objektyviai fiziškai ištirti, aprašyta ligos ir gyvenimo anamnezė, atlikta koronarografija, paviršinė echokardiografija, užrašyta 12-os derivacijų EKG, atlikti bendraklinikinis ir biocheminis kraujo tyrimai prieš širdies operaciją. Visi pacientai iki operacijos vartojo betaadrenoreceptorių blokatorių, jie skiriami buvo ir po operacijos.

Anestezijos procedūra ir AVJO su DKA buvo atliekamos pagal tą patį protokolą visiems pacientams.

Visi pacientai po operacijos buvo stebimi Intensyvios terapijos ir reanimacijos skyriuje mažiausiai 24 valandas.

Nuolatinis EKG registravimas vyko tik Intesyvios terapijos ir reanimacijos skyriuje, vėliau visos hospitalizacijos metu kasdien buvo registruojama 12-os derivacijų EKG ir papildomai, jeigu pasireikšdavo aritmijos simptomai ar objektyvios apžiūros metu nustatytas nereguliarus pulsas. Visi pacientai iš ligoninės buvo perkelti į reabilitacijos centrą ir toliau stebimi dėl PV iki 30-os pooperacinės paros.

### **3.2. Kraujo plazmos tyrimai**

Kraujo mėginiai (po 10 ml į mėgintuvėlius su citratu) buvo imti iš 5 skirtingų vietų: periferinio kraujo, DP, DPA, KP prieš kardioplegiją, o iš KPA – iš karto po jos. Kraujo mėginiai per 15 min. nuo paėmimo buvo centrifuguojami 15 min. 4°C temperatūroje, ir atskirta plazma buvo užšaldyta ir laikoma -70°C temperatūroje iki ištyrimo. Plazmos mėginiai sausame lede buvo pervežti ištirti į Birmingham universiteto Hemostazės, trombozės ir kraujagyslių biologijos skyrių (Jungtinė Karalystė). Plazmos vWF, AF, IL-6, MMP-9 ir TIMP-1 buvo nustatyti imunofermentiniu ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) metodu, naudojant komercinius reagentus. vWF matavimo vienetas buvo TV/dL, kitų citokinų – pg/ml. Dj-CRB koncentracijos nustatytos turbodimetriiniu metodu, matavimo vienetas – mg/l.

### **3.3. Audinių tyrimai**

Tyrimui buvo paimti DPA ir KPA bioptatai operacijos metu: DPA biopsija buvo atliekama kanuliuojant ausytę, o KPA audinio gabaliukas buvo paimtas po kardioplegijos. Audinių bioptatai buvo talpinami į 10% formaldehido tirpalą ir per 48 val. užliejami parafinu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kardiologijos institute. Dvidešimčiai pacientų buvo atlikti prieširdžių ausyčių audinių elektroninės mikroskopijos tyrimai. Šiais atvejais biopatų dalis buvo talpinama į smulkintą ledą ir per 4 val. transportuojama toliau paruošti ir ištirti į Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutą.



Imunohistocheminiai audinių tyrimai buvo atlikti Birmingham universiteto Hemostazės, trombozės ir kraujagyslių biologijos skyriuje (Jungtinė Karalystė). Parafino blokeliai su audiniais buvo supjaustyti į 3 mikrono storio pjūvius ir uždėti ant silanizuotų objektinių stiklelių, vėliau deparafinizuoti ir rehidratuoti prieš dažymą. Visi imunohistocheminiai tyrimai atlikti automatiniu Ventana NexES aparatu, taikant standartinį streptavidino-biotino-peroksidazės metodą (iVIEW DAB rinkiniai, Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona, JAV). Vėliau pjūviai papildomai dar dažyti Mayerio hematoksilinu, dehidratuoti, praskaidrinti, padengti dengiamaisiais stikleliais ir vertinti šviesiniu mikroskopu Olympus BX51. 100x didinimu parinktos techninių artefaktų neturinčios vietos, tolesnei analizei naudotas 400x didinimas. Audiniuose antigeną turinčios struktūros nusidažydavo ruda spalva. Audinio neigiamos kontrolės tyrimas buvo atliekamas siekiant patvirtinti specifinio tiriamojo antigeno susirišimą su pirminiu antikūnu. Audinių nusidažymą ir jo intensyvumą vertino nepriklausomai vienas nuo kito du sertifikuoti patologai (U.Z. ir M.M.), kurie kiekvieno tiriamo pjūvio nusidažymo intensyvumą suskirstė į 4 laipsnius: 0 – nėra nusidažymo, 1 – silpnas, 2 – vidutinis, 3 – ryškus. Patologai neturėjo klinikinės informacijos apie tiriamus pacientus. Kai kurie biožymenys (IL-6, MMP-9 ir TIMP-1) buvo tiriami epikarde, miokarde ir endokarde, vWF ir AF tirti endokarde. Statistinė analizė buvo atlikta apskaičiavus abiejų patologų įvertinimo vidurkius ir įtraukus trečią nepriklausomą asmenį. Vidurkiai 0, 0,5 ir 1,0 buvo apibūdinti kaip mažo intensyvumo nusidažymas, 1,5 ir 2,0 – kaip vidutinio, o 2,5 ir 3,0 – kaip didelio intensyvumo nusidažymas.

Elektroninei mikroskopijai naudoti bioptatai fiksuoti paraformaldehide, vėliau – osmio tetraoksido. Audiniai dehidratuoti ir įlieti į epoksidines dervas. Audinių pjūviai (70 nm) buvo kontrastinami 2% uranilacetato ir švino druskų tirpalais. Tyrimas atliktas elektroniniu mikroskopu JEM-100B ir vertintas kartu su patologe (V.G.).

### 3.4. Statistinė analizė

Patikrinus duomenų normalizaciją Kolmogorovo – Smirnovu testu, taikėme atitinkamus testus parametriniams ir ne parametriniams skirstiniams. VWF koncentracijos buvo normaliai pasiskirstę, todėl pateikti kaip vidurkiai (standartinis nuokrypis), tuo tarpu IL-6, dj-CRB, AF, MMP-9 ir TIMP-1 koncentracijos buvo ne parametriniai skirstiniai, todėl jie pateikti kaip mediana (tarpkvartilinis intervalas). Kiekybinių vidurkių lygybė tarp dviejų grupių (pooperacinio PV ir SR grupės) buvo vertinta Student'o t-testu, o vidurkiai tarp skirtingų kraujo paėmimo vietų buvo palyginti naudojant dispersinę ANOVA analizę. Esant skirtingai duomenų dispersijai (ne parametriniams skirstiniams), duomenų lygybė tarp dviejų grupių (pooperacinio PV ir SR grupės) buvo įvertinta Mann – Whitney U testu, o tarp daugiau nei 2 grupių – Friedman'o testu. Jei Friedman'o testo metu buvo nustatytas patikimas skirtumas – ne parametrinių skirstinių skirtumai tarp skirtingų kraujo paėmimo vietų buvo palyginti Kruskal – Wallis testu. Chi kvadratu kriterijų naudojome vardiniams ir ranginiams kintamiesiems (pvz., lytims, biožymenų ekspresijai audiniuose) palyginti. Spearman'o ranginės koreliacijos koeficientas buvo taikytas ranginių kintamųjų ryšiams apskaičiuoti. Reikšmingumo lygmuo buvo, kai  $p < 0,05$ .

Duomenys apdoroti statistinių programų paketais SPSS 14.0 (SPSS Inc., Čikaga, JAV) ir Minitab 14 (Minitab, State College, Pensilvanija, JAV).

## 4. REZULTATAI

### 4.1. Pacientų klinikinis apibūdinimas

Tyrimą baigė 100 pacientų (amžiaus vidurkis  $69 \pm 9$  metai) iš 104 įtrauktųjų. Keturi pacientai nebaigė tyrimo: 1 pacientas mirė ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu dėl masyvaus kraujavimo ir dauginio organų nepakankamumo, 3 pacientams dėl didelės kraujavimo rizikos nepavyko paimti KPA audinio biopsijos. Pooperacinis PV buvo diagnozuotas 30 pacientų, 70 pacientų aritmijos epizodų per 30 stebėjimo dienų nebuvo dokumentuota. Šis rezultatas yra panašus į duomenis, publikuotus mokslo literatūroje [3 – 6]. Tiriamojo kontingento klinikiniai duomenys pateikti 6 lentelėje. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas PV po AVJO, buvo vyresni, lyginant su tais, kuriems išliko SR ( $p = 0,047$ ). Kiti klinikiniai požymiai tarp grupių statistiškai patikimai nesiskyrė.

### 6 lentelė. Pacientų klinikinė charakteristika

	Pooperacinis PV		P reikšmė
	Ne (n=70)	Taip (n=30)	
Lytis:			
Vyrai, n (%)	58 (82,9)	28 (93,3)	0,166
Moterys, n (%)	12 (17,1)	2 (6,7)	
Amžius, metai $\pm$ SD	$63,2 \pm 9,0$	$67,0 \pm 8,3$	0,047
Persirgtas MI, n (%)	29 (41,4)	15 (50)	0,429
Arterinė hipertenzija, n (%)	59 (84,3)	25 (83,3)	0,905
CD arba sutrikusi gliukozės tolerancija, n (%)	13 (18,6)	5 (16,7)	0,820
Rūkymas, n (%)			
Echokardiografiniai duomenys [mm $\pm$ SD]	20 (28,6)	11 (36,7)	0,422
Tarpuskilvelinė pertvara	$12,4 \pm 1,8$	$12,7 \pm 1,4$	0,347
KS galinis diastolinis diametras	$52,8 \pm 5,0$	$55,0 \pm 5,2$	0,052
KP dydis	$52,7 \pm 4,6$	$53,7 \pm 5,7$	0,319
DP dydis	$48,2 \pm 4,4$	$49,3 \pm 6,1$	0,303
KS IF, % $\pm$ SD	$52,2 \pm 7,2$	$50,0 \pm 7,7$	0,189
Kreatininas, $\mu\text{mol/l} \pm$ SD	$93,8 \pm 22,3$	$100,0 \pm 21,2$	0,238

	Pooperacinis PV		
	Ne (n=70)	Taip (n=30)	P reikšmė
Hemoglobinas, g/l ± SD	144,0 ± 13,0	140,2 ± 14,9	0,201
Leukocitai, x10 <sup>9</sup> /l ± SD	6,8 ± 1,6	7,3 ± 1,6	0,106
Trombocitai, x10 <sup>9</sup> /l ± SD	236,2 ± 58,8	236,7 ± 57,8	0,973
DKA trukmė, min. ± SD	111,1 ± 22,4	118 ± 21,6	0,136
Aortos perspaudimo trukmė, min. ± SD	72,3 ± 20,0	80,8 ± 20,8	0,057
Jungčių skaičius ± SD	4,2 ± 0,8	4,4 ± 0,9	0,204
Nestabili hemodinamika, n (%)	15 (21,4)	9 (30)	0,358
Statinų vartojimas iki operacijos, n (%)	10 (14,3)	4 (13,3)	0,900

CD – cukrinis diabetas, DKA – dirbtinė kraujo apytaka, DP – dešinysis prieširdis, IF – išstūmimo frakcija, KP – kairysis prieširdis, KS – kairysis skilvelis, MI – miokardo infarktas, PV – prieširdžių virpėjimas, SD – standartinė deviacija. Reikšmingumo lygmuo, kai  $p < 0,05$ .

#### 4.2. Kraujo plazmos tyrimų rezultatai

Uždegimo žymenų (dj-CRB ir IL-6) koncentracijos ir jų palyginimas tarp tiriamųjų grupių bei kraujo paėmimo vietų parodyti 7 lentelėje. Dj-CRB koncentracijos buvo didesnės pooperacinio PV grupės mėginiuose, paimtuose iš periferinio kraujo, DPA ir KP, lyginant su pacientų, kuriems išliko SR, grupe. Be to, dj-CRB plazmos koncentracijos visose grupėse buvo patikimai skirtingos tarp įvairių kraujo paėmimo vietų; mažiausia koncentracija nustatyta KPA ( $p < 0,001$ ). IL-6 koncentracijos buvo didesnės pooperacinio PV grupėje, lyginant su SR grupe, DPA, KP ir KPA plazmos mėginiuose, tačiau IL-6 koncentracijos patikimai nesiskyrė tarp atskirų mėginių paėmimo vietų.

Ekstraląstelinio matrikso apykaitos žymenų plazmos koncentracijų duomenys parodyti 8 lentelėje. TIMP-1 koncentracijos plazmoje nesiskyrė tarp grupių nė vienoje kraujo paėmimo vietoje, tačiau skyrėsi visose grupėse tarp atskirų mėginių paėmimo vietų. Mažiausia TIMP-1 koncentracija visose grupėse buvo taip pat KPA. MMP-9 plazmos koncentracija KPA buvo nustatyta didesnė pacientams, kuriems išsivystė pooperacinis PV, lyginant su pacientais, kuriems aritmija nebuvo diagnozuota. MMP-9 koncentracijos

taip pat skyrėsi visoje tiriamųjų grupėje ir SR grupėje tarp įvairių kraujo paėmimo vietų.

Plazmos vWF ir AF koncentracijos parodytos 9 lentelėje. Nei plazmos vWF, nei AF koncentracijos patikimai nesiskyrė tarp pooperacinio PV ir SR grupių, tačiau patikimai skyrėsi visose grupėse tarp kraujo mėginių paėmimo vietų. Mažiausios vWF koncentracijos nustatytos KPA, o AF koncentracijos KPA buvo didžiausios, lyginant su kitomis kraujo paėmimo vietomis.

**7 lentelė.** Uždegimo žymenų kraujo plazmos koncentracijų tarp grupių ir atskirų kraujo paėmimo vietų palyginimas

	<b>Mėginio paėmimo vieta</b>	<b>PK</b>	<b>DP</b>	<b>DPA</b>	<b>KP</b>	<b>KPA</b>	<b>P reikšmė</b>
<b>dj-CRB</b> (mg/l) koncentracija, mediana (tarpkvarciliinis plotis)	Visa kohorta	1,9 (1,1-6,4)	1,7 (1,0-5,9)	2,0 (1,0-6,7)	1,8 (0,9-5,9)	1,4 (0,7-4,2)	<0,001
	SR grupė	1,6 (1,0-4,4)	1,5 (1,0-4,0)	1,5 (1,0-3,9)	1,4 (0,9-4,2)	1,0 (0,7-4,3)	<0,001
	Pooperacinio PV grupė	3,7 (2,1-8,4)	2,9 (1,3-8,3)	3,6 (1,8-8,7)	3,2 (1,4-7,1)	2,4 (0,7-6,6)	<0,001
	p reikšmė, pooperacinis PV vs. SR	0,018	0,074	0,029	0,026	0,123	
<b>IL-6</b> (pg/ml) koncentracija, mediana (tarpkvarciliinis plotis)	Visa kohorta	16,0 (4,0-65,0)	15,8 (4,5-61,3)	13,5 (4,0-66,3)	17,0 (4,0-62,5)	17,0 (4,4-54,3)	0,284
	SR grupė	9,8 (4,0-60,0)	13,0 (4,2-49,5)	10,5 (3,4-52,5)	13,5 (3,0-58,5)	13,0 (3,6-27,8)	0,334
	Pooperacinio PV grupė	32,0 (6,4-88,8)	40,0 (7,0-86,3)	47,0 (7,4-90,0)	35,0 (8,3-85,0)	38,0 (14,5-67,8)	0,177
	p reikšmė, pooperacinis PV vs. SR	0,075	0,076	0,031	0,042	0,006	

Dj-CRB – didelio jautrumo C reaktyvus baltymas, DP – dešinysis prieširdis, DPA – dešiniojo prieširdžio ausytė, IL-6 – interleukinas 6, KP – kairiojo prieširdžio ausytė, KPA – kairiojo prieširdžio ausytė, PK – periferinis kraujas, PV – prieširdžių virpėjimas, SR – sinusinis ritmas. Reikšmingumo lygmuo, kai  $p < 0,05$ .

**8 lentelė.** Ekstraląstelinio matrikso apykaitos žymenų kraujo plazmos koncentracijų tarp grupių ir atskirų kraujo paėmimo vietų palyginimas

	<b>Mėginio paėmimo vieta</b>	<b>PK</b>	<b>DP</b>	<b>DPA</b>	<b>KP</b>	<b>KPA</b>	<b>P reikšmė</b>
<b>TIMP-1</b> (pg/ml)	Visa kohorta	960 (720-1150)	980 (760-1200)	980 (755-1250)	930 (715-1100)	860 (635-1050)	<0,001
	SR grupė	940 (740-1150)	980 (757-1150)	930 (735-1212)	920 (650-1112)	830 (595-1000)	<0,001
	Pooperacinio PV grupė	1000 (700-1200)	990 (800-1337)	1100 (885-1287)	950 (790-1125)	930 (720-1125)	0,018
p reikšmė, pooperacinis PV vs. SR		0,686	0,418	0,073	0,337	0,088	
<b>MMP-9</b> (pg/ml)	Visa kohorta	745 (492-985)	700 (487-865)	710 (500-965)	600 (455-905)	650 (470-1062)	0,03
	SR grupė	700 (470-985)	710 (500-825)	720 (500-985)	590 (424-863)	600 (457-910)	<0,001
	Pooperacinio PV grupė	790 (580-1062)	680 (447-1050)	650 (485-960)	690 (460-1400)	810 (610-1812)	0,622
p reikšmė, pooperacinis PV vs. SR		0,526	0,885	0,746	0,159	0,007	

DP – dešinysis prieširdis, DPA – dešiniojo prieširdžio ausytė, KP – kairiojo prieširdžio ausytė, KPA – kairiojo prieširdžio ausytė, MMP-9 – matrikso metaloproteinazė 9, PK – periferinis kraujas, PV – prieširdžių virpėjimas, SR – sinusinis ritmas, TIMP-1 – matrikso metaloproteinazių audinių inhibitorius 1. Reikšmingumo lygmuo, kai  $p < 0,05$ .

**9 lentelė.** Prokoaguliacinių žymenų kraujo plazmos koncentracijų tarp grupių ir atskirų kraujo paėmimo vietų palyginimas

	Mėginio paėmimo vieta	PK	DP	DPA	KP	KPA	P reikšmė
<b>vWF</b> (TV/dl) koncentracija, vidurkis ± SN	Visa kohorta	127,2 ± 26,5	124,8 ± 23,4	126,7 ± 26,8	121,3 ± 25,4	112,4 ± 27,7	<0,001
	SR grupė	125,8 ± 26,9	124,6 ± 24,5	125,8 ± 27,6	119,3 ± 26,0	110,3 ± 28,4	<0,001
	Pooperacinio PV grupė	131,1 ± 26,3	125,7 ± 20,7	128,3 ± 24,5	126,0 ± 23,4	120,2 ± 23,0	0,007
p reikšmė, pooperacinis PV vs. SR		0,369	0,825	0,673	0,223	0,096	
<b>AF</b> (pg/ml) koncentracija, mediana (tarpkvartilinis plotis)	Visa kohorta	14,0 (10,8-19,0)	16,0 (13,0-21,3)	15,0 (12,0-23,0)	15,0 (11,0-21,0)	17,5 (12,5-26,3)	<0,001
	SR grupė	14,0 (10,8-19,0)	16,5 (13,8-22,3)	15,5 (12,0-13,3)	15,0 (11,8-21,0)	17,0 (12,5-26,0)	0,026
	Pooperacinio PV grupė	14,0 (9,8-18,5)	14,0 (11,0-20,0)	14,0 (11,0-23,0)	16,5 (10,0-22,3)	19,0 (13,0-27,0)	0,002
p reikšmė, pooperacinis PV vs. SR		0,501	0,201	0,489	0,969	0,316	

AF – audinių faktorius, DP – dešinysis prieširdis, DPA – dešiniojo prieširdžio ausytė, KP – kairiojo prieširdžio ausytė, KPA – kairiojo prieširdžio ausytė, PK – periferinis kraujas, PV – prieširdžių virpėjimas, SN – standartinis nuokrypis, SR – sinusinis ritmas, vWF – von Willebrand faktorius. Reikšmingumo lygmuo, kai  $p < 0,05$ .

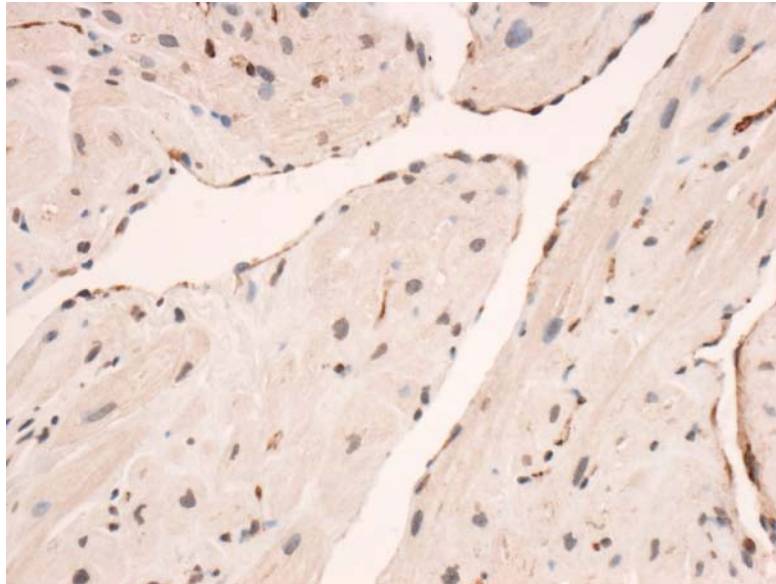
### 4.3. Audinių imunohistocheminių tyrimų rezultatai

Tirtų biožymenų (vWF, AF, MMP-9, TIMP-1 ir IL-6) ekspresija prieširdžių ausyčių audiniuose parodyta 10 lentelėje. Šių biožymenų ekspresija nesiskyrė DPA ir KPA. Skyrėsi tik IL-6, MMP-9, TIMP-1 ekspresija epikarde ir endokarde abiejų ausyčių bioplatuose – epikarde ji buvo didesnė ar žymesnė ( $p < 0,001$ ).

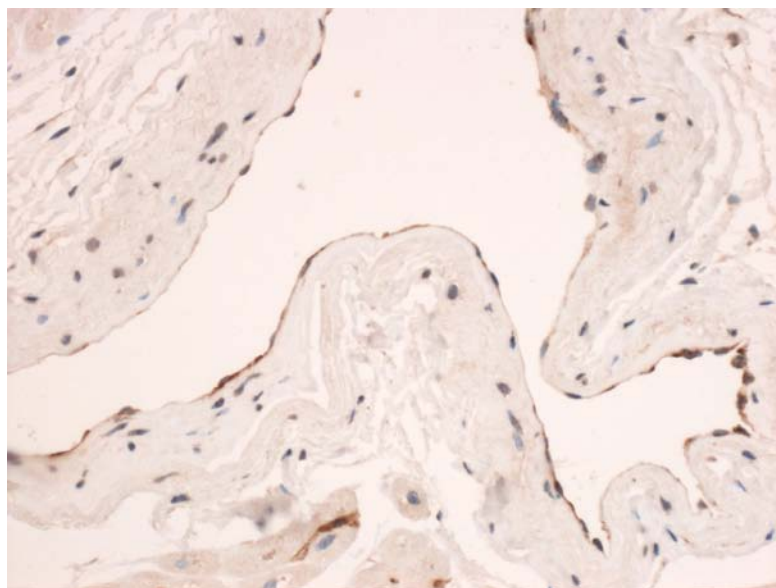
Tirtų biožymenų ekspresija palyginta DPA ir KPA bioplatuose tarp pooperacinio PV grupės ir pacientų, kuriems išliko SR grupės (11 lentelė). Vienintelio vWF žymesnė ekspresija KPA endokarde ( $p = 0,006$ ) buvo susijusi su pooperacinio PV išsivystymu. vWF nusidažymo intensyvumas endokarde pavaizduoti 1A-C paveiksle.

**1A – C paveikslas.** Skirtingo intensyvumo von Willebrand faktoriaus nusidažymas prieširdžių endokarde

**1A paveikslas.**

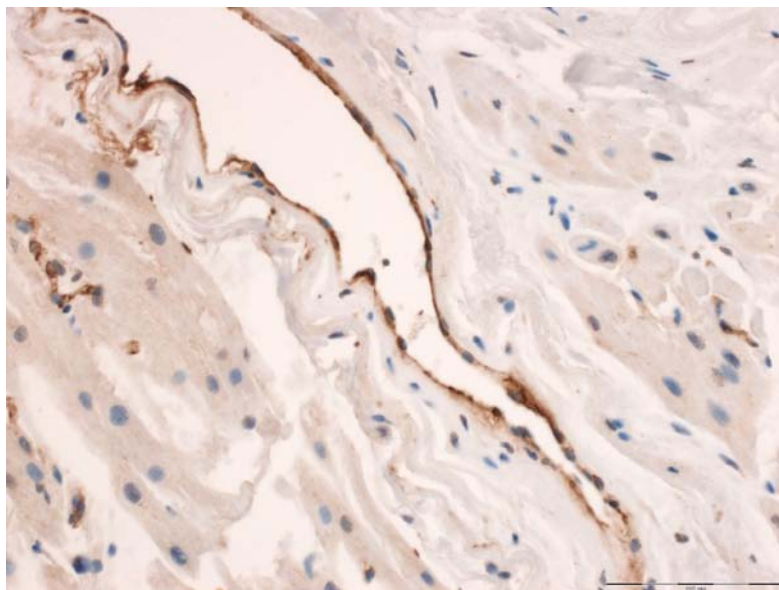


**1B paveikslas.**





### 1C paveikslas.



**10 lentelė.** Von Willebrand faktoriaus, audinių faktoriaus, interleukino 6, matrikso metaloproteinazės 9 ir matrikso metaloproteinazių audinių inhibitoriaus 1 ekspresija dešiniojo ir kairiojo prieširdžių ausytėse

Biožymuo	Santykinė ekspresija (%) KPA audinyje (maža – vidutinė – didelė)	Santykinė ekspresija (%) DPA audinyje (maža – vidutinė – didelė)	KPA/DPA p reikšmė
vWF endokarde	18 – 52 – 27	22 – 51 – 26	0,815
AF endokarde	64 – 31 – 1	58 – 38 – 3	0,375
IL-6:			
Endokarde	89 – 8 – 0	91 – 8 – 1	0,409
Kardiomiocituose	88 – 9 – 0	92 – 8 – 0	0,749
Epikarde	50 – 27 – 12	56 – 26 – 12	0,895
P reikšmė tarp audinių sluoksnių	< 0,001	< 0,001	
MMP-9:			
Endokarde	100 – 0 – 0	98 – 1 – 0	–
Kardiomiocituose	55 – 35 – 6	66 – 30 – 2	0,186
Epikarde	53 – 26 – 9	55 – 32 – 2	0,078
P reikšmė tarp audinių sluoksnių	< 0,001	< 0,001	

Biožymuo	Santykinė ekspresija (%) KPA audinyje (maža – vidutinė – didelė)	Santykinė ekspresija (%) DPA audinyje (maža – vidutinė – didelė)	KPA/DPA p reikšmė
TIMP-1:			
Endokarde	100 – 0 – 0	100 – 0 – 0	–
Kardiomiocituose	96 – 1 – 0	100 – 0 – 0	–
Epikarde	62 – 23 – 5	55 – 31 – 4	0,424
P reikšmė tarp audinių sluoksnių	< 0,001	< 0,001	

– statistinė analizė nepagrįsta. AF – audinių faktorius, DPA – dešiniojo prieširdžio ausytė, IL-6 – interleukinas 6, KPA – kairiojo prieširdžio ausytė, MMP-9 – matrikso metaloproteinazė 9, TIMP-1 – matrikso metaloproteinazių audinių inhibitorius 1, vWF – von Willebrand faktorius. Reikšmingumo lygmuo, kai  $p < 0,05$ .

**11 lentelė.** Von Willebrand faktoriaus, audinių faktoriaus, interleukino 6, matrikso metaloproteinazės 9 ir matrikso metaloproteinazių audinių inhibitoriaus 1 ekspresija dešiniojo ir kairiojo prieširdžių ausytėse ir pooperacinis prieširdžių virpėjimas

	SR grupė (n = 70)			Pooperacinio PV grupė (n = 30)			P reikšmė (1) vs. (3)	P reikšmė (2) vs. (4)
	(1) KPA	(2) DPA	P reikšmė (1) vs. (2)	(3) KPA	(4) DPA	P reikšmė (3) vs. (4)		
vWF	11–43–12	18–35–16	0,629	7–9–13	4–16–10	0,207	0,006	0,305
AF	44–22–1	41–27–2	0,113	20–9–0	17–11–1	0,514	0,826	0,410
IL-6:								
Endokarde	63–5–0	64–4–0	0,730	26–3–0	27–2–1	0,640	0,624	0,849
Kardiomiocituose	64–4–0	66–4–0	0,966	24–5–0	26–4–0	0,676	0,078	0,198
Epikarde	37–18–7	40–21–5	0,757	13–9–5	16–5–7	0,413	0,525	0,193
P reikšmė tarp audinių sluoksnių	< 0,001	< 0,001		< 0,001	0,004			

	SR grupė (n = 70)			Pooperacinio PV grupė (n = 30)					
	(1) KPA	(2) DPA	P reikšmė (1) vs. (2)	(3) KPA	(4) DPA	P reikšmė (3) vs. (4)	P reikšmė (1) vs. (3)	P reikšmė (2) vs. (4)	
MMP-9:									
Endokarde	68-0-0	70-0-0	-	29-0-0	28-1-0	-	-	-	
Kardiomiocituose	36-28-4	47-21-1	0,119	20-6-3	19-10-1	0,366	0,142	0,567	
Epikarde	36-21-5	38-22-2	0,502	18-5-4	18-9-1	0,232	0,273	0,678	
P reikšmė tarp audinių sluoksnių	<0,001	<0,001		0,016	0,021				
TIMP-1 on:									
Endokarde	68-0-0	69-0-0	-	29-0-0	30-0-0	-	-	-	
Kardiomiocituose	67-1-0	69-0-0	-	29-0-0	30-0-0	-	-	-	
Epikarde	42-18-3	35-26-2	0,318	20-4-3	20-5-2	0,856	0,252	0,097	
P reikšmė tarp audinių sluoksnių	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001				

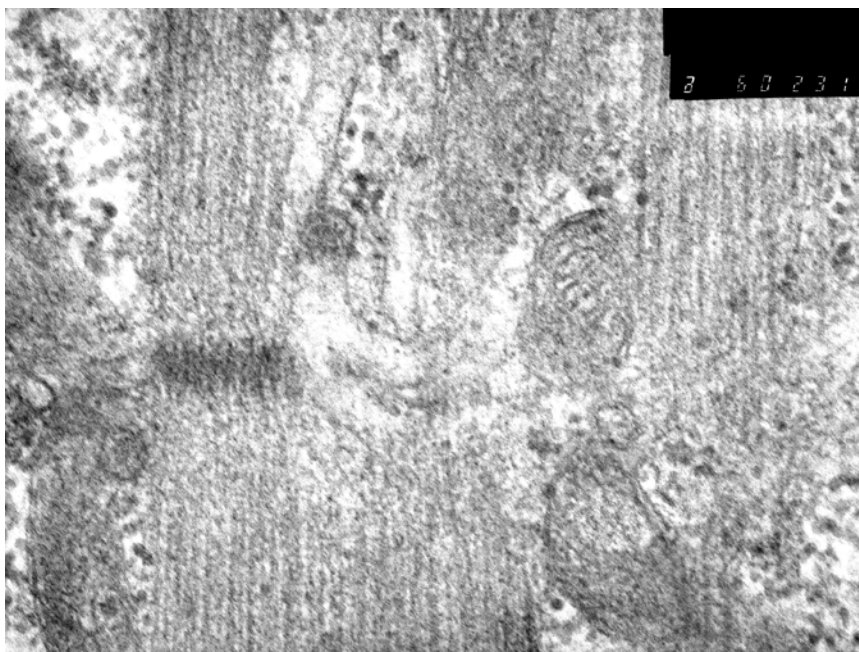
- statistinė analizė nepagrįsta. AF – audinių faktorius, DPA – dešiniojo prieširdžio ausytė, IL-6 – interleukinas 6, KPA – kairiojo prieširdžio ausytė, MMP-9 – matrikso metaloproteinazė 9, TIMP-1 – matrikso metaloproteinazių audinių inhibitorius 1, vWF – von Willebrand faktorius. Reikšmingumo lygmuo, kai  $p < 0,05$ .

#### 4.4. Elektroninės mikroskopijos tyrimas

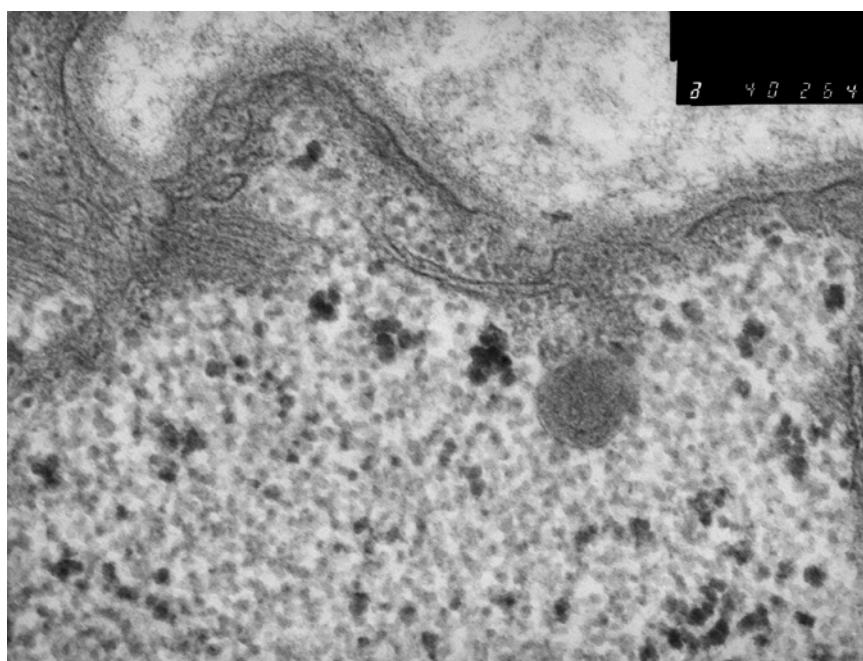
Elektroninės mikroskopijos tyrimo rezultatai pateikti kaip aprašomasis tyrimas, kuris nepasiekė statistinio patikimumo dėl mažo pacientų kiekio. Tyrimui buvo paimtos 20-ies pacientų KPA ir DPA audiniai (9 pacientams išsivystė pooperacinis PV, o 11 liko SR po AVJO). Ultrastruktūriniai pakitimai nustatyti beveik visiems pacientams: tiek DPA, tiek KPA audinyje, nepriklausomai nuo pooperacinio PV išsivystymo. Nustatyti šie prieširdžių ausyčių ultrastruktūros pakitimai: žymiai pažeisti miocitai su išreikštais sarkomerų irimo požymiais (miofilamentai dažniausiai buvo išplonėję su paplatėjusiomis Z jungtimis (2 paveikslas), miolizės sritys užpildytos sarkomerų liekanomis, glikogeno granulėmis ir baltymų detritu (3 paveikslas)), žymūs mitochondrijų pažeidimo požymiai (mitochondrijos pailgos formos su pakitusia

kristų orientacija, kristų irimas ir sutankėjimo zonos, mitochondrijų sienelės plyšimai (4 paveikslas)). Taip pat nustatyta įvairaus laipsnio tarpląstelinė fibrozė (5 paveikslas). Daugelyje biopsijų buvo aptikta plonų fibrilių ir baltymų medžiaga, primenanti amiloidą, bet tai nebuvo patvirtinta specifiniu dažymu.

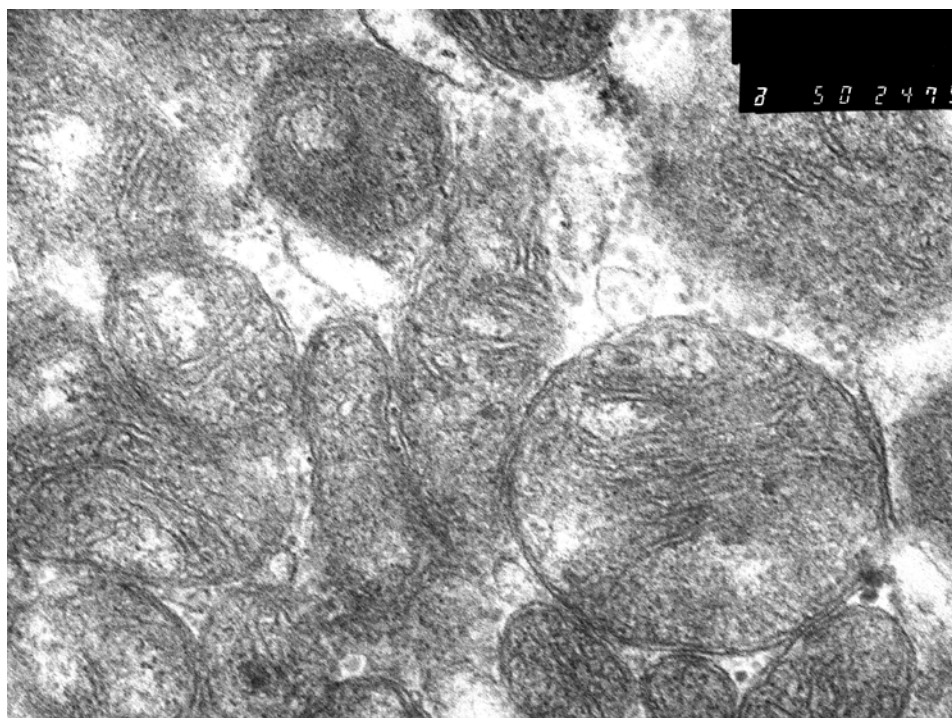
### **2 paveikslas. Pažeistas sarkomeras**



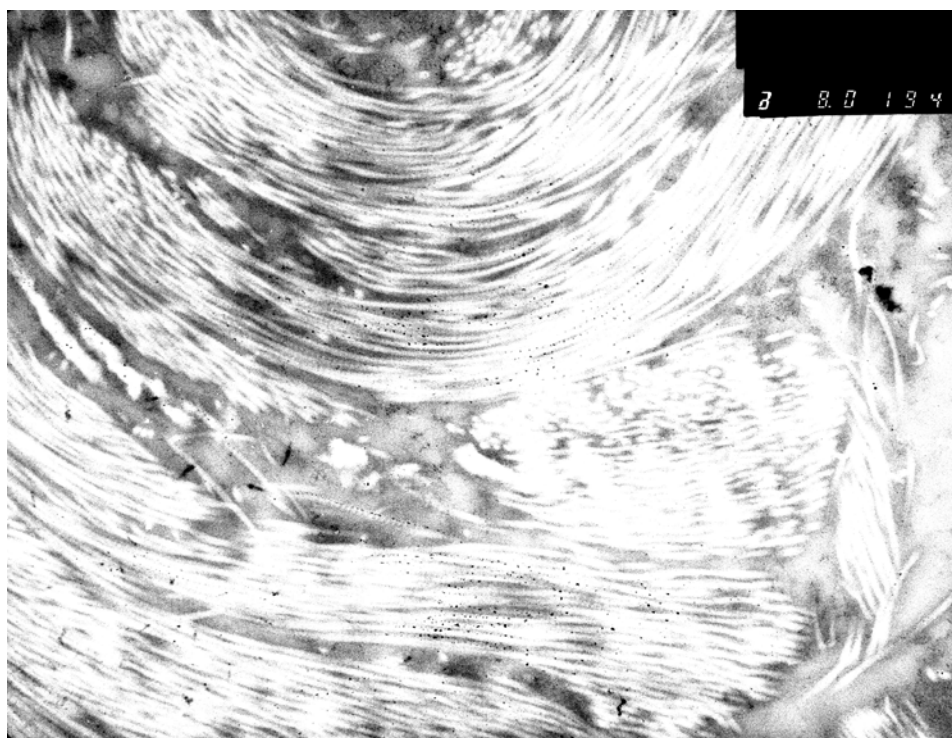
### **3 paveikslas. Suires sarkomeras**



**4 paveikslas.** Mitochondrijų pažeidimas



**5 paveikslas.** Tarpląstelinė fibrozė



## 5. REZULTATŲ APTARIMAS

Šis tyrimas yra didžiausias, susiejęs pooperacinį PV su uždegimo, ekstraląstelinio matrikso apykaitos ir prokoaguliaciniais žymenimis intraprieširdinio kraujo plazmoje. Darbe pateikiami šie nauji duomenys: 1) vWF koncentracija KPA kraujo plazmoje yra mažiausia, lyginant su kitomis kraujo vietomis, ir, priešingai, negu tikėjomės, plazmos vWF koncentracija visose tirtose širdies kamerose ir periferiniame kraujyje nesusijusi su PV išsivystymu po AVJO; 2) didesnės plazmos AF koncentracijos nustatytos KPA, lyginant su periferiniu krauju ir KP, ypač pooperacinio PV grupėje, bet nebuvo susiję su PV kilimu po AVJO; 3) didesnės plazmos dj-CRB koncentracijos periferiniame kraujyje ir didesnės plazmos IL-6 koncentracijos DPA, KP bei KPA yra susijusios su PV kilimu po AVJO; 4) TIMP-1 koncentracijos skyrėsi tarp įvairių širdies kamerų ir periferinio kraujo, bet nebuvo susijusios su pooperacinio PV išsivystymu. MMP-9 koncentracijos patikimai nesiskyrė tarp įvairių kraujo paėmimo vietų, tačiau didesnė MMP-9 koncentracija KPA buvo susijusi su PV kilimu po AVJO. Tai gali būti susiję su skirtingu vietiniu intraprieširdiniu substratu, kuris nulemia pooperacinio PV išsivystymą.

Literatūroje daugėja duomenų apie uždegimo svarbą pooperacinio PV patogenezei [17, 20 – 21, 122, 226]. Širdies operacija ir DKA taip pat sukelia uždegimo atsaką organizme ir oksidacinį stresą, bet tai ne visada siejama su pooperacinio PV išsivystymu [100]. Galbūt, egzistuoja vietinis nedidelio laipsnio uždegimas, kuris paūmėja po chirurginės intervencijos bei DKA ir palengvina PV kilimą po operacijos. Nors uždegimo žymenų (CRB, IL-6) koncentracijų padidėjimas, esant permanentiniam PV, bet duomenys apie jų reikšmę pooperacinio PV genezei prieštaringi [111 – 113, 114, 117 – 118]. Šiame tyrime nustatėme žymiai didesnes dj-CRB koncentracijas periferiniame kraujyje, DPA ir KP bei IL-6 DPA, KP ir KPA pacientams, kurie susirgo PV po AVJO. Šiuos rezultatus galima sieti su lokalia uždegimine aplinka, sudarančia sąlygas pasireiškti ritmo sutrikimui.

Publikuoti eksperimentai parodė, kad uždegimas yra susijęs su padidėjusiu elektrinio laidumo nehomogeniškumu prieširdžiuose ir ilgesne PV trukme, o gydymas vaistais nuo uždegimo sumažina šį nehomogeniškumą ir PV trukmę [227]. Mūsų rezultatai ne tik patvirtina jau aprašytus literatūroje, kad didesnės CRB koncentracijos periferiniame kraujyje iki operacijos [111, 114, 120 – 121, 123], bet ir intraprieširdiniame kraujyje susiję su didesne PV kilimo rizika po širdies operacijos. Didesnės IL-6 koncentracijos intraprieširdiniame kraujyje, bet ne periferiniame (publikuotuose mokslo darbuose taip pat nenustatytas ryšys tarp periferinio kraujo IL-6 koncentracijos ir pooperacinio PV [114], išskyrus vieną nedidelės imties tyrimą [120]) kraujyje susijusios su pooperacinio PV kilimu.

Aptariant šiuos rezultatus, reikia atsižvelgti dar ir į tai, kad visi šiame tyrime dalyvavę pacientai sirgo žymia koronarine širdies liga, o vainikinių arterijų aterosklerozė yra labai susijusi su uždegimu [228], bet ne visiems pacientams po operacijos išsivysto PV. Be to, ir pooperacinis uždegimo atsakas skiriasi tarp atskirų pacientų. Pastaruoju metu literatūroje pasirodė publikacijų apie skirtingą genetinę uždegiminio atsako į širdies operaciją predispoziciją [110].

Keliuose publikuotuose mokslo darbuose, tyrusiuose DPA histologinius pakitimus, mokslininkai nustatė, kad prieširdžių struktūros pakitimai predisponuoja PV kilimui po širdies operacijų [86 – 88, 90, 92], ir daugiausiai tyrimų buvo atlikta pacientams, kuriems buvo atliekama izoliuota AVJO [86, 88, 90, 92]. Žymi miolizė ir apoptozė buvo nustatytos prieširdžių miokarde pacientams su pooperaciniu PV [86, 88, 90], o dr. Mariscalco su bendradarbiais nustatė žymią fibrozę [25]. CRB dalyvauja pašalinant apoptozines ląsteles [229], žuvusias miokardo ląsteles pakeičia jungiamasis audinys, ir taip sukeliama struktūrinis prieširdžių remodeliavimas. Be to, plazmos CRB gali sukelti ir vietinį uždegimą, skatindamas komplemento aktyvavimą ir miokardo pažeidimą [230].

Gerai žinoma, jog KP yra idiopatinio PV ir PV, susijusio su struktūrine širdies liga, kilimo vieta [231], bet iki šiol nežinoma, ar tai galioja ir pooperaciniam PV.

Pooperacinio PV elektrofiziologija išsamiai neištirta, o struktūrinio pooperacinio PV substrato tyrimai atlikti daugiausiai DP audiniuose. Be to, netirtas tarpusavio ryšys tarp struktūrinių prieširdžių pakitimų ir plazmos biožymenų koncentracijų. Pagrindinės molekulės, dalyvaujančios audinių remodeliavimo procesuose yra MMP ir TIMP. Literatūroje aprašyta ir šių biožymenų svarba prieširdžių remodeliavimui bei PV kilimui [21, 129 – 130, 132 – 134]. Mes nustatėme MMP-9 ir TIMP-1 plazmos koncentracijų skirtumus skirtingose intraprieširdinio kraujo vietose, o tai atitinka ir mokslo literatūroje publikuotus duomenis [130]. Be to, neseniai buvo ištirta, jog padidėjusi MMP-9 geno ekspresija KPA lyginant su DPA susijusi su vožtuviniu PV [232]. Mes taip pat nustatėme didesnę MMP-9 plazmos koncentraciją KPA kraujyje pacientams, kuriems išsivystė PV po AVJO, lyginant su tais, kuriems išliko SR.

vWF yra gerai žinomas endotelio disfunkcijos ir pažeidimo žymuo, ir didesnės jo koncentracijos daugelio širdies bei kraujagyslių ligų atvejais prognozuoja blogas išėitis [233 – 235]. Mokslo literatūra pateikia įrodymų, kad padidėjusios vWF ir E-selektino koncentracijos bei endotelio funkcijos sutrikimas (diagnozuotas kaip sumažėjusi srovės nulemta dilatacija) būdingas pacientams, sergantiems PV [236]. Dr.Skridon su bendradarbiais nustatė sąsają tarp klinikinės PV eigos ir endotelio disfunkcijos progresavimo [237]. Šiandien nėra visai aišku, ar endotelio disfunkcija/pažeidimas egzistuoja dar iki PV išsivystymo, nors dr.Alonso su bendradarbiais paskelbė savo darbe, kad naujų PV epizodų rizika susijusi su padidėjusia vWF plazmos koncentracija (ištyrė 14858 asmenis ir stebėjo vidutiniškai 16,8 metus) [238], bet tyrimas turi trūkumą dėl nepakankamai tikslių PV epizodų diagnozavimo metodų. Endotelio bei endokardo disfunkcija ir pažeidimas nebuvo ištirti pooperacinio PV atžvilgiu. Mūsų tyrime vWF ir AF plazmos koncentracijos tiek periferiniame, tiek ir intraprieširdiniame kraujyje nebuvo susijusios su pooperacinio PV išsivystymu pacientams po AVJO.

Mūsų tyrimas turi trūkumų. Pirmiausiai, dėl aritmijos diagnozavimo metodų (daugelis PV epizodų būna be simptomų ir savaime praeina). Antra, kraujo



mėginiai iš skirtingų vietų paimti ne vienu metu, o tai galėjo lemti didesnę kraujo praskiedimą KPA ir mažesnes biožymenų koncentracijas joje. Mes nustatėme žymiai mažesnes vWF, dj-CRB, TIMP-1 ir MMP-9 koncentracijas KPA, tačiau IL-6 ir AF koncentracijos KPA buvo didesnės. Mes nežinome, kodėl KPA kraujyje rasti tokie žymūs biožymenų koncentracijų skirtumai. Vienas galimų paaiškinimų – galbūt, tai susiję su šių žymenų ekspresija KPA audinyje, tačiau tolesnis prieširdžių audinių tyrimas tai paneigė (išskyrus vWF atžvilgiu). Be to, kaip jau aprašyta anksčiau, mokslo literatūra pateikia labai skirtingų ir prieštaringų rezultatų apie įvairių biožymenų plazmos koncentracijas ir pooperacinio PV išsivystymą, tačiau tai gali būti susiję ir su kraujo paėmimo bei saugojimo metodais. Pavyzdžiui, yra nustatyta, kad didesnės MMP-9 koncentracijos randamos serume, o ne plazmoje [239] ir mėginiuose su EDTA, lyginant su citratu [240].

Mūsų tyrimas yra vienas didžiausių, nagrinėjusių įvairių biožymenų ekspresiją prieširdžių audiniuose ir susiejusių tai su pooperacinio PV išsivystymu. Pirmą kartą buvo nustatyta, kad žymesnė vWF ekspresija KPA endokarde yra reikšmingas PV po AVJO prediktorius. Mūsų tyrime IL-6, MMP-9, TIMP-1 ekspresija prieširdžių ausyčių epikarde buvo didesnė nei kardiomiocituose ir endokarde, tačiau tai nebuvo susiję su pooperacinio PV išsivystymu. Imunohistocheminių prieširdžių ausyčių tyrimų rezultatai rodo, kad endotelio pažeidimas gali būti svarbus pooperacinio PV patogenezei.

vWF yra gerai žinomas endotelio disfunkcijos/pažeidimo žymuo [233], be to yra pakankamai daug įrodymų, kad PV yra susijęs su endotelio funkcijos pažeidimu [241 – 243]. Mūsų tyrime vWF ir AF plazmos koncentracijos nebuvo susijusios su pooperacinio PV kilimu, tačiau vWF ekspresija KPA audinyje patikimai koreliavo su PV po AOVJ. Šis neatitikimas tarp plazmos koncentracijos ir ekspresijos audiniuose gali būti susijęs su vWF susijungimu su endotelio ląstelėmis.

Literatūroje nepavyko rasti duomenų apie vWF ekspresiją prieširdžių audiniuose ir pooperacinio PV išsivystymo riziką. Galimas endotelio disfunkcijos/pažeidimo

vaidmuo pooperacinio PV patogenezėje šiame tyrime parodytas pirmą kartą. Šis mechanizmas gali būti pooperacinio PV prevencijos taikiny, ir pastaruoju metu tiriami vaistai (pavyzdžiui, RAAS blokatoriai, statinai), neturintys tiesioginio antiaritminio veikimo, PV prevencijai po širdies operacijų [226]. Vis dėlto, plazmos vWF koncentracija didėja, didėjant žmonių amžiui [233], o mūsų tirtiems pacientams pooperacinis PV išsivystė taip pat vyresniems. Įdomu, kad dr. Seljeflot su bendradarbiais tyrė vyresnius pacientus, sergančius PV ir nustatė jiems sutrikusią endotelio funkciją [244]. vWF yra žinomas kaip prokoaguliacinis faktorius [233], tačiau šiame darbe mes netyrėme tiesioginio ryšio tarp vWF ir trombozės.

Nepaisant to, kad mūsų darbas nedidelės apimties, vis dėlto, šis tyrimas yra didžiausias iki šiol publikuotas literatūroje darbas apie imunohistocheminius prieširdžių ausyčių tyrimus ir pooperacinį PV. Kaip jau minėjome, tyrime nebuvo naudotas ilgalaikės EKG stebėsenos metodas visą stebėjimo periodą, tad kai kurie asimptomi PV epizodai galėjo būti nedokumentuoti. Deja, darbo trūkumas ir yra tas, kad imunohistocheminis tyrimas yra kokybinis, bet ne kiekybinis tyrimas.

Darbe nustatėme, kad pacientai, kuriems buvo atliekama AVJO, turėjo žymių prieširdžių ausyčių ultrastruktūros pakitimų. Deja, dėl mažo pacientų, kuriems buvo atliktas šis tyrimas, skaičiaus negalėjome šių pakitimų patikimai susieti su pooperacinio PV išsivystymu. Be to, dėl etinių sumetimų, negalėjome šių pakitimų palyginti su panašaus amžiaus sveikų asmenų prieširdžių ultrastruktūros pakitimais.

## **6. KLINIKINĖ TYRIMO SVARBA**

Mūsų tyrimas parodė, kad intraprieširdinis uždegimas, kuris jau egzistuoja iki širdies operacijos, gali predisponuoti PV kilimą po AVJO. Uždegimo slopinimas tokiais pleotropinį veikimą turinčiais vaistais kaip steroidai [245], vitaminas C [104], omega-3 riebiosios rūgštys [198] ir statinai [203] gali būti taikomas kaip pooperacinio PV prevencijos priemonė.

## **7. TYRIMO NAUJUMAS**

Šis tyrimas yra didžiausias iš publikuotų mokslo literatūroje tyrimų. Jis susiejo pooperacinę PV su uždegimo, ekstraląstelinio matrikso apykaitos ir prokoaguliaciniais žymenimis intraprieširdinio kraujo plazmoje. Tyrimas yra vienas didžiausių, nagrinėjusių įvairių biomarkerių ekspresiją abiejų prieširdžių audiniuose ir susiejusių tai su PV kilimu po AVJO su DKA. Pirmą kartą nustatyta, kad didesnė vWF ekspresija KPA endokarde yra reikšmingas PV po AVJO su DKA prediktorius.

## 8. IŠVADOS

1. Von Willebrand faktoriaus, audinių faktoriaus, didelio jautrumo C reaktyvaus baltymo ir ekstraląstelinio matrikso apykaitos produktų (matrikso metaloproteinazės 9 bei matrikso metaloproteinazių audinių inhibitoriaus 1) plazmos koncentracijos yra skirtingos įvairiose prieširdžių vietose.
2. Didesnė didelio jautrumo C reaktyvaus baltymo koncentracija periferiniame bei intraprieširdiniame kraujyje (dešiniojo prieširdžio ausytėje ir kairiajame prieširdyje) iki širdies operacijos susijusi su prieširdžių virpėjimo kilimu po aorto-vainikinių jungčių operacijos su dirbtine kraujo apytaka.
3. Didesnė interleukino 6 plazmos koncentracija (nustatoma iki širdies operacijos) kai kuriose prieširdžių vietose (dešiniojo prieširdžio ausytėje, kairiajame prieširdyje ir kairiojo prieširdžio ausytėje), bet ne periferinėje kraujo apytakoje susijusi su prieširdžių virpėjimo kilimu po aorto-vainikinių jungčių operacijos su dirbtine kraujo apytaka.
4. Didesnė matrikso metaloproteinazės 9 plazmos koncentracija kairiojo prieširdžio ausytėje susijusi su prieširdžių virpėjimo išsivystymu po aorto-vainikinių jungčių operacijos su dirbtine kraujo apytaka.
5. Padidėjusi von Willebrand faktoriaus ekspresija kairiojo prieširdžio ausytės endokarde yra prieširdžių virpėjimo po aorto-vainikinių jungčių operacijos su dirbtine kraujo apytaka kilimo rizikos faktorius.
6. Von Willebrand faktoriaus, audinių faktoriaus, interleukino 6, matrikso metaloproteinazės 9 ir matrikso metaloproteinazių audinių inhibitoriaus 1 ekspresija nesiskiria tarp dešiniojo prieširdžio ir kairiojo prieširdžio ausyčių audinių.
7. Pacientų, kuriems atliekama aorto-vainikinių jungčių operacija su dirbtine kraujo apytaka, prieširdžių ausyčių audiniuose yra žymių ultrastruktūros pakitimų.

## 9. LITERATŪROS SARAŠAS

1. Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, DeSanctis RW. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 5: 367-368.
2. White HD, Antman EM, Glynn MA, Collins JJ, Cohn LH, Shemin RJ, Friedman PL. Efficacy and safety of timolol for the prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1984; 70: 479-484.
3. 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: III236-244.
4. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer DC, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 1720-1729.
5. Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber E. Postoperative atrial fibrillation independently predicts prolongation of hospital stay after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 2005; 46(6): 583-588.
6. Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijssman L, Trouwborst A, Hack CE. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542-3548.
7. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Vliet MV, Collins JJ, Cohn LH, Burstin HR. Predictors for atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Circulation* 1996; 94: 390-397.
8. Stamou SC, Dangas G, Hill PC, Pfister AJ, Dullum MK, Boyce SW, Bafi AS, Garcia JM, Corso PJ. Atrial fibrillation after beating heart surgery. *Am J Cardiol* 2000; 86(1): 64-67.

9. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee V-V, Elayda M, Lopez A, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 742-748.
10. Ahmadi H, Karimi A, Davoodi S, Marzban M, Movahedi N, Abbasi K, Omran AS, Sadeghian S, Abbasi SH, Yazdanifard P, Ardabili MS. 24-hour in-hospital mortality predictions in coronary artery bypass grafting patients. *Arch Med Res* 2007; 38(4): 417-423.
11. Stamou SC, Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MKC, Bafi AS, Corso PJ. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke* 2001; 32: 1508-1513.
12. Likosky DS, Leavitt BJ, Marrin CAS, Malenka DJ, Reeves AG, Weintraub RM, Caplan LR, Baribeau YR, Charlesworth DC, Ross CS, Braxton JH, Hernandez F, O'Connor GT, for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 428-435.
13. Tamis JE, Steinberg JS. Atrial fibrillation independently prolongs hospital stay after coronary artery bypass surgery. *Clin Cardiol* 2000; 23(3): 155-159.
14. Borzak S, Tisdale JE, Amin NB, Goldberg AD, Frank D, Padhi D, Higgins RSD. Atrial fibrillation after bypass surgery: does the arrhythmia or the characteristics of the patients prolong hospital stay? *Chest* 1998; 113: 1489-1491.
15. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-2891.

16. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95(6): 764-767.
17. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO, Shah TK, Wazni O, Jasper SE, Van Wagoner DR, Chung MK, Murray RD, Klein AL. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94: 805-807.
18. Hoit BD. Matrix metalloproteinases and atrial structural remodelling. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 345-347.
19. Marin F, Roldán V, Climent V, Garcia A, Marco P, Lip GYH. Is thrombogenesis in atrial fibrillation related to matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1? *Stroke* 2003; 34: 1181-1186.
20. Chen CL, Huang SK, Lin JL, Lai LP, Lai SC, Liu CW, Chen WC, Wen CH, Lin CS. Upregulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 742-753.
21. Nakano Y, Niida S, Dote K, Takenaka S, Hirao H, Miura F, Ishida M, Shingu T, Sueda T, Yoshizumi M, Chayama K. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodelling during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 818-825.
22. Roldán V, Marin F, Blann AD, Garcia A, Marco P, Sogorb F, Lip GYH. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24: 1373-1380.
23. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1926-1931.
24. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346: 1313-1314.



25. Garrey WE. Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 1924; 4: 215-250.
26. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol* 1997; 273: H805-H816.
27. Haissaguere M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.
28. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
29. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53: 273-279.
30. 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.
31. Boyden PA, Tilley LP, Albala A, Liu SK, Fenoglio JJ, Wit AL. Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: a study of feline hearts with primary myocardial disease. *Circulation* 1984; 69: 1036-1047.
32. Pham TD, Fenoglio JJ Jr. Right atrial ultrastructure in chronic rheumatic heart disease. *Int J Cardiol* 1982; 1: 289-304.
33. Ohtani K, Yutani C, Nagata S, Koretsune Y, Hori M, Kamada T. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(5): 1162-1169.
34. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96: 3157-3163.

35. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic emodelling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81: 512-525.
36. Brandt MC, Priebe L, Böhle T, Südkamp M, Beuckelmann DJ. The ultrarapid and the transient outward K<sup>+</sup> current in human atrial fibrillation, their possible role in postoperative atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1885-1896.
37. Swartz MF, Fink GW, Lutz CJ, Taffet SM, Berenfeld O, Vikstrom KL, Kasprowicz K, Bhatta L, Puskas F, Kalifa J, Jalife J. Left versus right atrial difference in dominant frequency, K(+) channel transcripts, and fibrosis in patients developing atrial fibrillation following cardiac surgery. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1415-1422.
38. Bénardeau A, Hatem SN, Rücker-Martin C, Le Grand B, Macé L, Dervanian P, Mercadier JJ, Coraboeuf E. Contribution of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+</sup> exchange to action potential of human atrial myocytes. *Am J Physiol* 1996; 271: H1151-H1161.
39. Bosh RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Köhlkamp V. Ionic mechanism of electrical emodelling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 121-131.
40. Dobrev D, Graf E, Wettwer E, Himmel HM, Hála O, Doerfel C, Christ T, Schüler S, Ravens U. Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K<sup>+</sup> current (IK<sub>ACh</sub>) in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced IK<sub>ACh</sub> and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials. *Circulation* 2001; 104: 2551-2557.
41. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999; 85: 428-436.
42. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, Tonkin AM. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1709-1715.

43. Workman AJ, Pau D, Redpath CJ, Marshall GE, Russell JA, Kane KA, Norrie J, Rankin AC. Postoperative atrial fibrillation is influenced by beta-blocker therapy but not by preoperative cellular electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(11): 1230-1238.
44. Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K, Kawanami F, Yamanouchi Y, Hiroki T, Arakawa K. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation* 1991; 84: 1662-1668.
45. Neuberger HR, Schotten U, Blaauw Y, Vollmann D, Eijsbouts S, van Hunnik A, Allessie M. Chronic atrial dilation, electrical emodelling, and atrial fibrillation in the goat. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 644-653.
46. Müller P, Hars C, Schiedat F, Bösche LI, Gotzmann M, Strauch J, Dietrich JW, Vogt M, Tannapfel A, Deneke T, Mügge A, Ewers A. Correlation between total atrial conduction time estimated via tissue Doppler imaging (PA-TDI interval), structural atrial remodeling and new-onset of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24(6): 626-631.
47. Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J. Structural correlate of atria fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002; 54(4): 361-379.
48. Nao T, Ohkusa T, Hisamatsu Y, Inoue N, Matsumoto T, Yamada J, Shimizu A, Yoshiga Y, Yamagata T, Kobayashi S, Yano M, Hamano K, Matsuzaki M. Comparison of expression of connexin in right atrial myocardium in patients with chronic atrial fibrillation versus those in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(4): 914-922.
49. Wilhelm M, Kirste W, Kuly S, Amann K, Neuhuber W, Weyand M, Daniel WG, Garlichs C. Atrial distribution of emodelli 40 and 43 in patients with intermittent, persistent, and postoperative atrial fibrillation. *Heart, Lung and Circ* 2006; 15(1): 30-37.
50. Severino A, Narducci ML, Pedicino D, Pazzano V, Giglio AF, Biasucci LM, Liuzzo G, Casella M, Bartoletti S, Dello Russo A, Pelargonio G,

- Santangeli P, Di Biase L, Natale A, Crea F. Reversible atrial gap junction remodeling during hypoxia/reoxygenation and ischemia: a possible arrhythmogenic substrate for atrial fibrillation. *Gen Physiol Biophys* 2012; 31(4): 439-448.
51. Li JY, Lai YJ, Yeh HI, Chen CL, Sun S, Wu SJ, Lin FY. Atrial gap junctions, NF-kappaB and fibrosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery: the relationship with postoperative atrial fibrillation. *Cardiology* 2009; 112(2): 81-88.
  52. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, van Nooten G, Clement DL, Jordaens L. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998; 82(1): 22-25.
  53. Amar D, Zhang H, Miodownik S, Kadish AH. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1262-1268.
  54. Hoeldtke RD, Cilmi KM. Effects of aging on catecholamine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 479-484.
  55. Melo J, Voigt P, Sonmez B, Ferreira M, Abecasis M, Rebocho M, Timóteo A, Aquiar C, Tansal S, Arbatli H, Dion R. Ventral cardiac denervation reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 511-516.
  56. Alex J, Guvendik L. Evaluation of ventral cardiac denervation as a prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The Ann Thorac Surg* 2005; 79(2): 517-520.
  57. Breda JR, Breda AS, Freitas AC, Meneghini A, Tavares CM, Abreu LC, Murad N, Pires AC. Effect of ventral cardiac denervation in the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2008; 23(2): 204-208.
  58. Omran AS, Karimi A, Ahmadi H, Yazdanifard P, Sheikh Fahtollahi M, Tazik M. Prophylactic ventral cardiac denervation: does it reduce incidence

- of atrial fibrillation after coronary bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(5): 1036-1039.
59. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* 2002; 105: 2672-2678.
  60. Burstein B, Qi XY, Yeh YH, Calderone A, Nattel S. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: A novel consideration in atrial emodelling. *Cardiovasc Res* 2007; 76(3): 442-452.
  61. Goette A, Lendeckel U. Morphological emodelling in atrial fibrillation. *Herz* 2006; 31(2): 101-107. (In German).
  62. Butt RP, Laurent GJ, Bishop JE. Collagen production and replication by cardiac fibroblasts is enhanced in response to diverse classes of growth factors. *Eur J Cell Biol* 1995; 68: 330-335.
  63. Goette A, Arndt M, Röcken C, Staack T, Bechtloff R, Reinhold D, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Calpains and cytokines in fibrillating human atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H264-H272.
  64. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, Odum J, Laks H, Sen L. Atrial extracellular matrix emodelling and maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 363-368.
  65. Arndt M, Lendeckel U, Röcken C, Nepple K, Wolke C, Spiess A, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Goette A. Altered expression of ADAMs (a disintegrin and metalloproteinase) in fibrillating human atria. *Circulation* 2002; 105: 720-725.
  66. Bishop JE. Regulation of cardiovascular collagen deposition by mechanical forces. *Mol Med Today* 1998; 4: 69-75.
  67. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial emodelling. *Physiol Rev* 1999; 79: 215-268.
  68. Röcken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A, Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 2091-2097.

69. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajwska S, Heimburger M, Aubier M, Mercadier JJ, Reed JC, Hatem SN. Myocardial cell death in fibrillating and dilated right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1577-1586.
70. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, Dittiè AS, Dembowsky K, Jing S, Field LJ. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart. *Circ Res* 2000; 86: 571-579.
71. Verheule S, Sato T, Everett T, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M, Nakajima HO, Nakajima H, Field LJ, Olgin JE. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res* 2004; 94(11): 1458-1465.
72. Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, Lewis W, Dudley SC Jr, Kasi VS, Hoit BD, Keshelava G, Zhao H, Capecchi MR, Bernstein KE. Mice with cardiac restricted angiotensin-converting emode (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death. *Am J Pathol* 2004; 165(3): 1019-1032.
73. Lin C-C, Lin J-L, Lin C-S, Tsai M-C, Su M-J, Lai L-P, Huang SKS. Activation of the calcineurin-nuclear factor of activated T-cell signal transduction pathway in atrial fibrillation. *Chest* 2004; 126: 1926-1932.
74. Bukovska A, Lendeckel U, Hirte D, Wolke C, Striggow F, Röhnert P, Huth C, Klein HU, Goette A. Activation of the calcineurin emodellin pathway induces atrial hypertrophy during atrial fibrillation. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 333-342.
75. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-1184.
76. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004; 90: 400-405.

77. Corradi D, Callegari S, Benussi S, Maestri R, Pastori P, Nascimbene S, Bosio S, Dorigo E, Grassani C, Rusconi R, Vettori MV, Alinovi R, Astorri E, Pappone C, Alfieri O. Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Hum Pathol* 2005; 36: 1080-1089.
78. Saito T, Tamura K, Uchida D, Saito T, Togashi M, Nitta T, Sugisaki Y. Histopathological features of the resected left atrial appendages as predictors of recurrence after surgery for atrial fibrillation in valvular heart disease. *Circ J* 2007; 71: 70-78.
79. Leone O, Boriani G, Chiappini B, Pacini D, Cenacchi G, Martin Suarez S, Rapezzi C, Bacchi Reggiani ML, Marinelli G. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1237-1241.
80. Qian Y, Meng J, Tang H, Yang G, Deng Y, Wei D, Xiang B, Xiao X. Different structural remodelling in atrial fibrillation with different types of mitral valvular diseases. *Europace* 2010; 12: 371-377.
81. Yongjun Q, Huanzhang S, Wenxia Z, Hong T, Xijun X. Histopathological characteristics and oxidative injury secondary to atrial fibrillation in the left atrial appendages of patients with different forms of mitral valve disease. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22(3): 211-218.
82. Nguyen BL, Fischbein MC, Chen LS, Chen P-S, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2009; 6(4): 454-460.
83. Zhang P, Wang W, Wang X, Wang X, Song Y, Han Y, Zhang J, Zhao H. Protein analysis of atrial fibrosis via label-free proteomics in chronic atrial fibrillation patients with mitral valve disease. *Plos ONE* 2013; 8(4): e60210.
84. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(21): 2225-2232.

85. Castonguay MC, Wang Y, Gerhart JL, Miller DV, Stulak JM, Edwards WD, Maleszewski JJ. Surgical pathology of atrial appendages removed during the cox-maze procedure: a review of 86 cases (2004 to 2005) with implications for prognosis. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(6): 890-897.
86. Ad N, Snir E, Vidne BA, Golomb E. Histologic atrial myolysis is associated with atrial fibrillation after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 688-693.
87. Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein HU, Roessner A, Huth C, Röcken C. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res* 2002; 54(2): 390-396.
88. Ak K, Akgun S, Tecimer T, Isbir CS, Civelek A, Tekeli A, Arsan S, Cobanoglu A. Determination of histopathologic risk factors for postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1970-1975.
89. Grammer JB, Böhm J, Dufour A, Benz M, Lange R, Bauernschmitt R. Atrial fibrosis in heart surgery patients. Decreased collagen III/I ratio in postoperative atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 288-294.
90. Mariscalco G, Engstrom KG, Ferrareze S, cozzi G, Bruno VD, Sessa F, Sala A. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1364-1372.
91. Cosgrave J, Foley JB, Flavin R, O'briain DS, Fitzpatrick E, Bennett K, Young V, Tolan M, McGovern E. Preoperative atrial histological changes are not associated with postoperative atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15: 213-217.
92. Nakai T, Chandy J, Nakai K, Bellows WH, Flachsbar K, Lee RJ, Leung JM. Histologic assessment of right atrial appendage myocardium in patients with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Cardiology* 2007; 108(2): 90-96.
93. Garcia L, Verdejo HE, Kuzmicic J, Zalaquett R, Gonzalez S, Lavandero S, Corbalan R. Impaired cardiac autophagy in patients developing



- postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(2): 451-459.
94. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-1839.
  95. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen Ch. Trandalopril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380.
  96. White CM, Kluger J, Lertsburapa K, Faheem O, Coleman CI. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation suppression trials II and III. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(5): 817-820.
  97. Coleman CI, Mekanji S, Kluger J, White CM. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on the frequency of post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 433-437.
  98. Shariff N, Zelenkofske S, Eid S, Weiss M, Mohammed M. Demographic determinants and effect of pre-operative angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the occurrence of atrial fibrillation after CABG surgery. *BMC Cardiovasc Disorders* 2010; 10:7.
  99. Pretorius M, Murray KT, Yu C, Byrne JG, Billings FT 4th, Petracek MR, Greelish JP, Hoff SJ, Ball SK, Mishra V, Body SC, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibition or mineralcorticoid receptor blockade do not affect prevalence of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 2012; 40(10): 2805-2812.
  100. Edmunds LH Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: S12-S16.

101. Ramlawi B, Out H, Mieno S, Boodhwani M, Sodha NR, Clements RT, Bianchi C, Sellke FW. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(4): 1166-1172.
102. Ferrari R, Alfieri O, Currello S, Ceconi G, Cargoni A, Marzollo P, Pardini A, Caradonna E, Visioli O. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. *Circulation* 1990; 81: 201-211.
103. Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM, Casadei B. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 68-74.
104. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, Nakayama H, Baliga RS, Piao S, Kanderian A, Pavia RL, McCarthy PM, Bauer JA, Van Wagoner DR. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001; 89(6): E32-38.
105. Ozaydin M, Peker O, Erdogan D, Kapan S, Turker Y, Varol E, Ozguner F, Dogan A, Ibrisim E. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Eur Heart J* 2008; 29: 625-631.
106. Gu WJ, Wu ZJ, Wang PF, Aung LHH, Yin R-X. N-acetylcysteine supplementation for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of eight randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Dis* 2012; 12:10.
107. Elahi MM, Worner M, Khan JS,, Matata BM. Inspired nitric oxide and modulation of oxidative stress during cardiac surgery. *Curr Drug Saf* 2009; 4: 188-198.
108. Cavolli R, Kaya K, Aslan A, Emiroglu O, Erturk S, Korkmaz O, Oguz M, Tasoç R, Ozyurda U. Does sodium nitroprusside decrease the incidence of atrial fibrillation after myocardial revascularization?: a pilot study. *Circulation* 2008; 118: 476-481.

109. Lesnefsky EJ, Lundergan CF, Hodgson JM, Nair R, Reiner JS, Greenhouse SW, et al. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis: the GUSTO-I angiographic experience. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 331-337.
110. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta Francesco, Iacoviello Licia, Donati Maria Benedetta, Schiavello Rocco, Maseri A, Possati G. The - 174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2003; 108(suppl II): II-195-II-199.
111. Fontes ML, Mathew JP, Rinder HM, Zelterman D, Smith BR, Rinder CS, and the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Atrial fibrillation after cardiac surgery/cardiopulmonary bypass is associated with monocyte activation. *Anesth Analg* 2005; 101: 17-23.
112. Hogue CW, Palin CA, Kailasam R, Lawton JS, Nassief A, Dávila-Román VG, Thomas B, Damiano R. C-reactive protein levels and atrial fibrillation after cardiac surgery in women. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(1): 97-102.
113. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund EG. Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(4): 1332-1337.
114. Ucar HI, Tok M, Atalar E, Dogan OF, Oc M, Farsak B, Guvener M, Yilmaz M, Dogan R, Demircin M, Pasaoglu I. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum* 2007; 10(2): E131-135.
115. Ishida K, Kimura F, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Kohno H, Sakurai M, Miyazaki M. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(4): 501-505.

116. Lamm G, Auer J, Weber T, Berent R, Ng C, Eber B. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20(1): 51-56.
117. Pretorius M, Donahue BS, Yu C, Greelish JP, Roden DM, Brown NJ. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2007; 116 (suppl I): I-1-I-7.
118. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(5): 1530-1535.
119. Girerd N, Pibarot P, Fournier D, Daleau P, Voisine P, O'Hara G, Després J-P, Mathieu P. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 1270-1278.
120. Ziabakhsh-Tabari S. Can perioperative C-reactive protein and interleukin-6 levels predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery? *Saudi Med J* 2008; 10: 1429-1431.
121. Mirhosseini SJ, Forouzannia SK, Ali-Hassan-Sayegh S, Ravan HV, Abdollahi MH, Mozayan MR. Preoperative C-reactive protein can predict early clinical outcomes following elective off-pump CABG surgery in patients with severe left ventricle dysfunction. *Saudi J Anaesth* 2012; 6(4): 327-331.
122. Fontes ML, Amar D, Kulak A, Koval K, Zhang H, Shi W, Thaler H. Increased preoperative white blood cell count predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23(4): 484-487.
123. Kinoshita T, Asai T, Takashima N, Hosoba S, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K. Preoperative C-reactive protein and atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(6): 1298-1303.

124. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, Hillis GS. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010; 105(2): 186-91.
125. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 2006; 11: 1696-1701.
126. Brauer PR. MMPs – role in cardiovascular development and disease. *Front Biosci* 2006; 11: 447-478.
127. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340(2): 115-126.
128. Knox JB, Sukhova GK, Whittmore AD, Libby P. Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation* 1997; 95: 205-212.
129. Boixel C, Fontaine V, Rücker-Martin C, Milliez P, Louedec L, Michel J-B, Jacob M-P, Hatem SN. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 336-344.
130. Mukherjee R, Herron AR, Lowry AS, Stroud RE, Stroud MR, Wharton JM, Ikonomidis JS, Crumbley III AJ, Spinale FG, Gold MR. Selective induction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in atrial and ventricular myocardium in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 532-537.
131. Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbüchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 67(4): 655-666.
132. Kalogeropoulos AS, Tsiodras S, Rigopoulos AG, Sakadakis EA, Triantafyllis A, Kremastinos DT, Rizos I. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 77.

133. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Ferrara D, Mangieri D, Alinovi R, Mozzoni P, Pinelli S, Goldoni M, Privitera YA, Bartoli V, Astorri E, Macchi E, Vaglio A, Benussi S, Alfieri O. Differential structural emodelling of the left-atrial posterior wall in patients affected by mitral regurgitation with or without persistent atrial fibrillation: a morphological and molecular study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23(3): 271-279.
134. Huxley RR, Lopez FL, MacLehose RF, Eckfeldt JH, Couper D, Leiendecker-Foster C, Hoogeveen RC, Chen LY, Soliman EZ, Agarwal SK, Alonso A. Novel association between plasma matrix metalloproteinase-9 and risk of incident atrial fibrillation in a case-cohort study: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. 2013; *PloS ONE* 8(3): e59052. doi:10.1371/journal.pone.0059052.
135. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman m, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Eng J Med* 1996; 335: 1857-1863.
136. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atria fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
137. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, Watson RD, Bareford D, Lowe GD, Beevers DG. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996; 94: 425-431.
138. Heppel RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in nonrheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77: 407-411.
139. Minamino T, Kitakaze M, Sanada S, Asanuma H, Kurotobi T, Koretsune Y, Fukunami M, Kuzuya T, Hoki N, Hori M. Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: role of nitric oxide. *Circulation* 1998; 98: 1721-1727.

140. Chung NAY, Belgore F, Li-Saw-Hee FL, Conway DSG, Blann AD, Lip GYH. Is the hypercoagulable state in atrial fibrillation mediated by vascular endothelial growth factor? *Stroke* 2003; 33: 2187-2191.
141. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation* 2002; 106: 1962-1967.
142. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 3141-3145.
143. Chello M, Spadaccio C, Patti G, Lusini M, Barbato R, Goffredo C, Di Sciascio G, Covino E. Simvastatin reduces platelet-endocardium adhesion in atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2008; 197(2): 588-595.
144. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, Smith KJ. Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82: 3350-3357.
145. Chung JH, Gikakis N, Rao AK, Drake TA, Colman RW, Edmunds LH Jr. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1996; 93: 2014-2028.
146. Chandler WL, Fitch JC, Wall MH, Verrier ED, Cochran RP, Soltow LO, Spiess D. Individual variations in the fibrinolytic response during and after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1293-1297.
147. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552-559.
148. Goldsmith I, Kumar P, Carter P, Blann AD, Patel RL, Lip GYH. Atrial endocardial changes in mitral valve disease: A scanning electron microscopy study. *Am Heart J* 2000; 140: 777-784.

149. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 422(1): 67-71.
150. Shirani J, Alaeddini J. Structural emodelling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: implications for thrombus formation, systemic embolism and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9(2): 95-101.
151. Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, Katori Y, Baba S, Fukuda K, Yagi T, Iguchi A, Yokoyama H, Miura M, Kagaya Y, Sato S, Tabayashi K, Shirato K. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5): 1436-1442.
152. Kumagai K, Fukuchi M, Ohta J, Baba S, Oda K, Akimoto H, Kagaya Y, Watanabe J, Tabayashi K, Shirato K. Expression of the von Willebrand factor in atrial endocardium is increased in atrial fibrillation depending on the extent of structural emodelling. *Circ J* 2004; 68(4): 321-32.
153. Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki Y, Sagara K, Hatano S, Iinuma H, Aizawa T, Fu L-T. Thrombomodulin and tissue factor pathway inhibitor in endocardium of rapidly paced rat atria. *Circulation* 2003; 108: 2450-2452.
154. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, Ohta K, Matsubara H, Hamuro T, Yutani C, Ohe T. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with non-valvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thromb Res* 2003; 111(3): 137-142.
155. Landymore RW, Howell F. Recurrent atrial arrhythmias following treatment for postoperative atrial fibrillation after coronary bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 436-439.
156. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer L, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Atrial



- fibrillation after cardiac surgery. A major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226: 501-513.
157. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative ischemia Research Group. *JAMA* 1996; 276: 300-306.
  158. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM 3<sup>rd</sup>, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol* 1998; 82: 892-895.
  159. Stafford PJ, Kolvekar S, Cooper J, Fothergill J, Schlindwein F, deBono DP, Spyt TJ, Garratt CJ. Signal averaged P wave compared with standard electrocardiography or echocardiography for prediction of atrial fibrillation after coronary bypass grafting. *Heart* 1997; 77: 417-422.
  160. Hayashida N, Shojima T, Yokokura Y, Hori H, Yoshikawa K, Tomoeda H, Aoyagi S. P-wave signal-averaged electrocardiogram for predicting atrial arrhythmia after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 859-864.
  161. Leung JM, Bellows WH, Schiller NB. Impairment of left atrial function predicts post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2004; 25: 1836-1844.
  162. Açil T, Cölkesen Y, Türköz R, Sezgin AT, Baltali M, Gülcan O, Demircan S, Yildirim A, Ozin B, Müderrisoğlu H. Value of preoperative echocardiography in the prediction of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1383-1386.
  163. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1636-1644.
  164. Melduni RM, Suri RM, Seward JB, Bailey KR, Ammash NM, Oh JK, Schaff HV, Gersh BJ. Diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac surgery:

- a pathophysiological mechanism underlying the initiation of new-onset post-operative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(9): 953-961.
165. Benedetto U, Melina G, Roscitano A, Ciavarella GM, Tonelli E, Sinatra R. Clinical utility of tissue Doppler imaging in prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 83-88.
166. Nakai T, Lee RJ, Schiller NB, Bellows WH, Dzankic S, Reeves J 3<sup>rd</sup>, Romson J, Ferguson S, Leung JM. The relative importance of left atria function versus dimension in predicting atria fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2002; 143: 181-186.
167. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR, Gersh BJ, Tsang TS, Zehr KJ, Seward JB. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 779-786.
168. Haffajee JA, Lee Y, Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Pandjan NG, Patel AR. Pre-operative left atrial mechanical function predicts risk of atrial fibrillation following cardiac surgery. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4(8): 833-840.
169. Gabrielli L, Corbalan R, Córdova S, Enríquez A, Mc Nab P, Verdejo HE, Godoy I, Zalaquett R, Lavandero S. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking. *Echocardiography* 2011; 28(10): 1104-1108.
170. Levy F, Debry N, Labescat AL, Meimoun P, Malaquin D, Marechaux S, Rusinaru D, Jeu A, Ennezat PV, Castel AL, Tribouilloy C. 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. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105(10): 499-506.
171. Her AY, Kim JY, Kim YH, Choi EY, Min PK, Yoon YW, Lee BK, Hong BK, Rim SJ, Kwon HM. Left atrial strain assessed by speckle tracking

- imaging is related to new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Can J Cardiol* 2013; 29(3): 377-383.
172. Ozlü MF, Erdem K, Kiris G, Parlar AI, Demirhan A, Ayhan SS, Erdem A, Oztürk S, Tekelioğlu UY, Yazici M. Predictive value of total atrial conduction time measured with tissue Doppler imaging for postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Interv Card Electrophysiol* 2013; 37(1): 27-33.
173. Chandy J, Nakai T, Lee RJ, Bellows WH, Dzankic S, Leung JM. Increases in P-wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 303-310.
174. Guidera SA, Steinberg JS. The signal-averaged P-wave duration: a rapid and noninvasive marker of risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 23: 549-550.
175. Gang Y, Hnatkova K, Mandal K, Ghuran A, Malik M. Preoperative electrocardiographic risk assessment of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1379-1386.
176. Amar D, Roistacher N, Zhang H, Baum MS, Ginsburg I, Steinberg JS. Signal-averaged P-wave duration does not predict atrial fibrillation after thoracic surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 16-23.
177. Hashemi Jazi M, Amirpour A, Zavvar R, Behjati M, Gharipour M. Predictive value of P-wave duration and dispersion in post coronary artery bypass surgery atrial fibrillation. *ARYA Atheroscler* 2012; 8(2): 59-62.
178. Roithinger FX, Karch MR, Steiner PR, SippensGroenewegen A, Lesh MD. The spatial dispersion of atrial refractoriness and atrial fibrillation vulnerability. *J Interv Card Electrophysiol* 1999; 3: 311-313.
179. Dogan SM, Buyukates M, Kandemir O, Aydin M, Gursurer M, Acikgoz S, Yavuzer R, Cam F, Dursun A. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 327-331.

180. Soyulu M, Demir AD, Ozdemir O, Soyulu O, Topaloglu S, Kunt A, Sasmaz A, Korkmaz S, Tasdemir O. Increased dispersion of refractoriness in patients with atrial fibrillation in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 28-31.
181. Dagdelen S, Toraman F, Karabulut H, Alhan C. The value of P dispersion on predicting atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: effect of magnesium on P dispersion. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 162-164.
182. Auer J, Lamm G, Weber T, Berent R, Ng CK, Porodko M, Eber B. Renal function is associated with risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2007; 23: 859-863.
183. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Despres JP, O'Hara G, Champagne J, Phillipon F, Daleau P, Voisine P, Mathieu P. Obesity and metabolic emodell are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2007; 116 (suppl I): I-213-I-219.
184. Bramer S, van Straten AH, Soliman Hamad MA, Berreklow E, van den Broek KC, Maessen JG. Body mass index predicts new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(5): 1185-1190.
185. Sun X, Boyce SW, Hill PC, Bafi AS, Xue Z, Lindsay J, Corso PJ. Association of body mass index with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting operations. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(6): 1852-1858.
186. Caravelli P, De Carlo M, Musumeci G, Tartarini G, Gherarducci G, Bortolotti U, Mariani MA, Mariani M. P-wave signal-averaged electrocardiogram predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002; 7(3): 198-203.
187. Leal JC, Petrucci O, Godoy MF, Braile DM. Perioperative serum troponin I levels are associated with higher risk for atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(1): 22-25.

188. Roshanali F, Mandegar MH, Yousefinia MA, Rayatzadeh H, Alaeddini F, Amouzadeh F. Prediction of atrial fibrillation via atrial electromechanical interval after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2007; 116(18): 2012-2017.
189. Zimmer J, Pezzullo J, Choucair W, Southard J, Kokkinos P, Karasik P, Greenberg MD, Singh SN. Meta-analysis of antiarrhythmic therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation and the effect on hospital length of stay, costs, cerebrovascular accidents, and mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1137-1140.
190. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2846-2857.
191. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation* 2002; 106: 75-80.
192. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo JS, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31; 1:CD003611.
193. Budeus M, Hennersdorf M, Perings S, Röhlen S, Schnitzler S, Felix O, Reimert K, Feindt P, Gams E, Lehmann N, Wieneke H, Sack S, Erbel R, Perings C. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation of high-risk patients after coronary artery bypass grafting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1584-1591.
194. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ, Kidd WT, Kieser T, Burgess JJ, Ferland A, MacAdams C, Maitland A. Prophylactic oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, valve Replacement, or Repair. PAPA Bear: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 3093-3100.

195. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R. Magnesium prophylaxis for arrhythmia after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 117: 325-333.
196. Gu WJ, Wu ZJ, Wang PF, Aung LHH, Yin RX. Intravenous magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 7 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. *Trials* 2012; 13: 41.
197. Serafimovski N, Burke P, Khawaja O, Sekulic M, Machado C. Usefulness of dofetilide for the prevention of atrial tachyarrhythmias (atrial fibrillation or flutter) after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2008; 101(11): 1574-1579.
198. Caló L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, Meo A, Pandozi C, Staibano M, Santini M. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1723-1728.
199. Mariscalco G, Sarzi Braga S, Banach M, Borsani P, Bruno VD, Napoleone M, Vitale C, Piffaretti G, Pedretti RF, Sala A. preoperative n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with a decrease in the incidence of early atrial fibrillation following cardiac surgery. *Angiology* 2010; 61(7): 643-650.
200. Armaganijan L, Lopes RD, Healey JS, Piccini JP, Nair GM, Morillo CA. Do omega-3 fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(11): 1923-1928.
201. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Sillelta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, Latini R, Libby P, Lombardi F, O'Gara PT, Page RL, Tavazzi L, Tognoni G, for the OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation. The omega-3 fatty acids for prevention of post-operative atrial fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA* 2012; 308(19): 2001-2011.
202. Marin F, Pascual DA, Roldán V, Arribas JM, Ahumada M, Tornel PL, Oliver C, Gómez-Plana J, Lip GY, Valdés M. Statins and postoperative

- risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006; 97: 55-60.
203. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455-1461.
204. Lertsburapa K, White CM, Kluger J, Faheem O, Hammond J, Coleman CI. Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 405-411.
205. Mariscalco G, Lorusso R, Klersy C, Ferrarese S, Tozzi M, Vanoli D, Domenico BV, Sala A. Observational study on the beneficial effect of preoperative statins in reducing atrial fibrillation after coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1158-1164.
206. Ozaydin M, Dogan A, Varol E, Kapan S, Tuzun N, Peker O, Aslan SM, Altinbas A, Ocal A, Ibrisim E. Statin use before by-pass surgery decreases the incidence and shortens the duration of postoperative atrial fibrillation. *Cardiology* 2007; 107: 117-121.
207. Virani SS, Nambi V, Razavi M, Lee V-V, Elayda M, Wilson JM, Ballantyne C. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *American Heart Journal* 2008; 155: 541-546.
208. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 828-835.
209. Mithani S, Akbar MS, Johnson DJ, Kuskowski M, Apple KK, Bonawitz-Conlin J, Ward HB, Kelly RF, McFalls EO, Bloomfield HE, Li J-M, Adabag S. Dose dependent effect of statins on postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery among patients treated with beta-blockers. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 61.

210. Chen WT, Krishnan GM, Sood N, Kluger J, Coleman CI. Effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: a duration- and dose-response meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(2): 364-372.
211. Girerd N, Pibarot P, Daleau P, Voisine P, O'Hara G, Després JP, Mathieu P. Statins reduce short- and long-term mortality associated with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: impact of postoperative atrial fibrillation and statin therapy on survival. *Clin Cardiol* 2012; 35(7): 430-436.
212. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18; 4:CD008493.
213. Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, Hippeläinen M, Juvonen T, Hartikainen J, Hakala T. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297; 1562-1567.
214. Baker WL, White CM, Kluger J, Denowitz A, Konecny CP, Coleman CI. Effect of perioperative corticosteroid use on the incidence of postcardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of stay. *Heart Rhythm* 2007; 4: 461-468.
215. Wichtlock RP, Chan S, Devereaux PJ, Sun J, Rubens FD, Thorlund K, Teoh KHT. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2592-2600.
216. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation* 2009; 119: 1853-1866.
217. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, Simon C, Zingarelli E, Barosi A, Sansone F, Patrini D, Vitali E, Trincherò R, Spodick DH, Adler Y and for the COPPS



- Investigators. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation* 2011; 124: 2290-2295.
218. Ruffin RT Jr, Kluger J, Baker WL, Wills SM, White CM, Coleman CI. Association between perioperative NSAID use and post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation, blood transfusions, and cardiovascular outcomes: a nested study from the AF Suppression Trials (AFIST) I, II, and III. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(4): 1131-1136.
219. Horbach SJ, Lopes RD, da C Guaragna JC, Martini F, Mehta RH, Petracco JB, Bodanese LC, Filho AC, Cirenza C, de Paola AA; NAFARM Investigators. Collaborators (7). Naproxen as prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: the NAFARM randomized trial. *Am J Med* 2011; 124(11): 1036-1042.
220. Kazemi B, Akbarzadeh F, Safaei N, Yaghoubi A, Shadvar K, Ghasemi K. Prophylactic high-dose oral-N-acetylcysteine does not prevent atrial fibrillation after heart surgery: a prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013 Jun 3, doi: 10.1111/pace.12190. (Epub ahead of print).
221. Bolesta S, Aungst TD, Kong F. Effect of sodium nitroprusside on the occurrence of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *Ann Pharmacother* 2012; 46(6): 785-792.
222. Ozaydin M, Dede O, Varol E, Kapan S, Turker Y, Peker O, Duver H, Ibrisim E. Effect of emode-angiotensin aldosterone system blockers on postoperative atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2008; 127(3): 362-367.
223. Rader F, Van Wagoner DR, Gillinov AM, Blackstone EH. Preoperative angiotensin-blocking drug therapy is not associated with atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am Heart J* 2010; 160(2): 329-336.
224. Chin JH, Lee EH, Son HJ, Kim WJ, Choi DK, Park SK, Sim JY, Choi IC, Hahm KD. Preoperative treatment with an angiotensin-converting enzyme

- inhibitor or an angiotensin receptor blocker has no beneficial effect on the development of new-onset atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Clin Cardiol* 2012; 35(1): 37-42.
225. Anglade MW, Kluger J, White CM, Aberle J, Coleman CI. Thiazolidinedione use and postoperative atrial fibrillation: a US nested case control study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2849-2855.
226. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2<sup>nd</sup> AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30: 2969-2977c.
227. Ishii Y, Schuessler BR, Gaynor LS, Yamada K, Fu BA, Boineau PJ, Damiano JR. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111(22): 2881-2888.
228. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
229. Mevorach D. Opsonization of apoptotic cells. Implications for uptake and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 926: 226-235.
230. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, Itoh M, Matsui M, Nakamura K, Tamada Y, Kubota I. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2005; 20: 45-49.
231. Jais P, Weerasooriya R, Shah DC, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Scavee C, Haissaguerre M, Clementy J. Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): past, present and future. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 337-347.

232. Zhu H, Zhang W, Zhong M, Zhang G, Zhang Y. Differential gene expression during atrial structural remodeling in human left and right atrial appendages in atrial fibrillation. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2011; 43(7): 535-541.
233. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb Haemost* 2006; 95: 49-55.
234. Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. *Heart* 2009; 95(2): 102-106.
235. Freynhofer MK, Bruno V, Jarai R, Gruber S, Höchtel T, Brozovic I, Farhan S, Wojta J, Huber K. Levels of von Willebrand factor and ADAMTS13 determine clinical outcome after cardioversion for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2011; 105(3): 435-443.
236. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, Lip GY. Impaired flow mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels. *Thromb Res* 2008; 122(1): 85-90.
237. Scridon A, Girerd N, Rugeri L, Nonin-Babari E, Chevalier P. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentrations in atrial fibrillation patients. *Europace* 2013 May 19 (Epub ahead of print). doi: 10.1093/europace/eut12.
238. Alonso A, Tang W, Agarwal SK, Soliman EZ, Chamberlain AM, Folsom AR. Hemostatic markers are associated with the risk and prognosis of atrial fibrillation: the ARIC study. *Int J Cardiol* 2012; 155(2): 217-222.
239. Manello F. Serum or plasma samples? The 'Cinderella' role of blood collection procedures: preanalytical methodological issues influence the release and activity of circulating matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors, hampering diagnostic trueness and leading to misinterpretation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 611-614.

240. Jung K, Klotzek S, Stephan C, Mannello F, Lein M. Impact of blood sampling on the circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, and 9. 2008; Clin Chem 54: 772-773.
241. Skalidis EI, Zacharis EA, Tsetis DK, Pagonidis K, Chlouverakis G, Yarmenitis S, Hamilos M, Manios EG, Vardas PE. Endothelial cell function during atrial fibrillation and after restoration of sinus rhythm. Am J Cardiol 2007; 99: 1258-1262.
242. Raviele A, Ronco F. Endothelial dysfunction and atrial fibrillation: what is the relationship? J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22: 383-384.
243. Krishnamoorthy S, Lim SH, Lip GY. Assessment of endothelial (dys) function in atrial fibrillation. Ann Med 2009; 41: 576-590.
244. Seljeflot I, Ulimoen SR, Enger S, Bratseth V, Arnesen H, Tveit A. Asymmetric dimethylarginine levels are highly associated with atrial fibrillation in an elderly population. Cardiol Res 2012; 3: 109-115.
245. Prasongsukarn K, Abel JG, Jamieson WR, Cheung A, Russell JA, Walley KR, Lichtenstein SV. The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 93-98.

## 10. PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA

1. Diana Kaireviciute, Audrius Aidietis and Gregory Y.H. Lip. Atrial fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventative strategies. *European Heart Journal* 2009; 30(4): 410-425.
2. Diana Kaireviciute, Audrius Aidietis, Gregory Y.H. Lip. Pathophysiological Insights into Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: Implications for Current Pharmaceutical Design. *Current Pharmaceutical Design* 2009; 15(29): 3367-3383.
3. Kaireviciute D, Blann AD, Balakrishnan B, Lane DA, Patel JV, Uzdavinys G, Norkunas G, Kalinauskas G, Sirvydis V, Aidietis A, Lip GY. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. *Thrombosis and Haemostasis* 2010; 104(1): 122-127.
4. D. Kaireviciute, G.Y.H. Lip, B. Balakrishnan, G. Uzdavinys, G. Norkunas, G. Kalinauskas, V. Sirvydis, A. Aidietis, U. Zanetto, H. Sihota, M. Maheshwari, A.D. Blann. Intra-Cardiac Expression of Markers of Endothelial Damage/ Dysfunction, Inflammation, Thrombosis and Tissue Remodeling, and the Development of Post-Operative Atrial Fibrillation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011; 9: 2345-2352.

### Tezės:

1. D. Kairevičiūtė, B. Balakrishnan, J. Patel, D. Lane, G. Uzdavinys, G. Norkūnas, G. Kalinauskas, V. Sirvydis, A. Aidietis, G. Lip. Abnormal intracardiac C-reactive protein and interleukin-6 levels predict the development of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery // *European heart journal*. 2008, vol. 29, suppl. 1 : ESC Congress 2008, Munich, Germany, 30 August - 3 September 2008 : abstracts, p. 296.

2. D. Kairevičiūtė, B. Balakrishnan, A. Blann, D. Lane, G. Uždavinys, G. Norkūnas, V. Sirvydis, A. Laucevičius, A. Aidietis, G. Lip. High matrix metalloproteinase-9 levels within the left atrial appendage are associated with the development of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery // *European heart journal*. 2008, vol. 29, suppl. 1 : ESC Congress 2008, Munich, Germany, 30 August - 3 September 2008 : abstracts, p. 711.
3. D. Kairevičiūtė, B. Balakrishnan, A. Blann, D. Lane, G. Uždavinys, G. Norkūnas, V. Sirvydis, G. Marinskis, A. Aidietis, G. Lip. Plasma von Willebrand factor levels and the development of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting: do intracardiac levels matter? // *European heart journal*. 2008, vol. 29, suppl. 1 : ESC Congress 2008, Munich, Germany, 30 August - 3 September 2008 : abstracts, p. 218.

## **11. ABSTRACT IN ENGLISH**

### **The significance of different biomarkers in the prediction of the development of atrial fibrillation after cardiac surgery**

Atrial fibrillation (AF) is a common complication of cardiac surgery, with an increasing incidence. The reported prevalence and incidence of AF after cardiac surgery varies among different studies [1 – 2], depending on population profile, type of surgery, arrhythmia definition and detection methods, design of study. The frequency of AF occurrence after coronary artery bypass grafting (CABG) surgery has been reported from 26% to 32.2% [3 – 4].

AF after CABG is associated with an increased early and late mortality rate after cardiac surgery [4, 7 – 10], stroke [7, 9, 11 – 12], and prolongation of hospital stay [7 – 9, 12 – 13]. Other complications include persistent congestive heart failure symptoms, respiratory failure, various infections, renal failure, hypotension and shock and cardiopulmonary arrest [7, 9]. Also, postoperative AF is associated with increased hospital and health care costs [7].

Despite the diversity of presentations, the precise mechanisms of AF related to cardiac surgery are not well understood. A wide variety of reasons has been proposed for the pathogenesis of this common arrhythmia. Inflammation has been implicated in the pathogenesis of post-CABG AF [14 – 16]. Structural alterations and changes in extracellular matrix turnover in atria in AF may be a consequence or predictor of this condition [17 – 20].

Nevertheless, the extent to which inflammatory and extracellular matrix remodeling processes influence the development of AF after CABG has not been adequately tested. In particular, it is not clear whether concentrations of plasma biomarkers obtained from peripheral blood are similar to levels of the same markers within chambers of the heart. Moreover, the extent to which the expression of inflammatory, remodeling and prothrombotic

molecules by the tissue of the heart is important in the development of AF is unknown.

The first hypothesis tested in the present study was that biomarkers indicative of the following pathophysiological processes, that are: 1) inflammation (hs-CRP and IL-6), 2) extracellular matrix remodeling (MMP-9 and TIMP-1), and 3) the prothrombotic state (tissue factor (TF) and vWF), were predictive of postoperative AF amongst patients undergoing CABG, and that differences in the variation of these biomarkers in the peripheral circulation would directly reflect those specific to intracardiac chambers. The second hypothesis was that the intracardiac tissue expression of the defined markers is indicative of the same pathophysiological processes that are predictive of postoperative AF after CABG surgery.

**The aim of the study:** To investigate the prognostic value of plasma and atrial tissue expression of prothrombotic, proinflammatory and extracellular matrix turnover indices for the development of AF after on-pump CABG surgery and to describe atrial ultrastructural changes in patients suffering from severe coronary artery disease.

**Objectives:**

1. To compare plasma cytokines (hs-CRP, IL-6, vWF, TF, MMP-9 and TIMP-1) levels between peripheral blood and different intracardiac chambers (right atrium, right atrial appendage, left atrium, and left atrial appendage).
2. To determine peripheral and intracardiac plasma levels of cytokines (hs-CRP, IL-6, vWF, TF, MMP-9 and TIMP-1) and relate them to the development of AF after CABG surgery.
3. To examine tissue expression of biomarkers (IL-6, vWF, TF, MMP-9 and TIMP-1) in both atrial appendages in patients undergoing CABG surgery and relate it to the development of postoperative AF.



4. To compare tissue expression of biomarkers (IL-6, vWF, TF, MMP-9 and TIMP-1) by the left atrial appendage (LAA) and right atrial appendage (RAA) tissue in patients undergoing CABG surgery.
5. To examine and describe atrial ultrastructural changes using transmission electron microscopy in patients undergoing CABG surgery.

## **Methods**

One hundred four consecutive patients (mean age  $64.2 \pm 8.9$  years, 15 female and 89 male) undergoing primary elective on-pump CABG surgery for clinical need at Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos were recruited into the prospective, cross-sectional study between October 2006 and May 2007. Patients were enrolled into the study after signing their written informed consent. The study was approved by the Lithuanian Bioethics Committee (Reference number – 2, issued on the 3<sup>rd</sup> of February 2006).

On-pump CABG was performed by identical surgical and anesthetic protocols for each patient. After the operation all the patients were monitored in the Intensive Care Unit (ICU) for at least 24 hours.

Continuous ECG monitoring was performed only in the ICU following by routine 12-lead ECG recording every morning or in case of clinical symptoms or irregular pulse at physical examination during all hospitalization period. All the patients were discharged to the rehabilitation clinic and followed-up for AF occurrence until the 30<sup>th</sup> postoperative day.

Ten milliliters of citrate blood samples were obtained from 5 different sites of each patient. Peripheral venous blood was taken just before the CABG surgery. Blood samples from the RA, RAA and LA were obtained immediately after the pericardiotomy, and from the LAA – after commencement to the CPB circuit. Plasma vWF, TF, IL-6, MMP-9 and TIMP-1 were measured by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) using commercially available reagents in the Haemostasis, Thrombosis and Vascular Biology Unit, City Hospital,

Birmingham, UK. Plasma hs-CRP levels were measured using a latex-enhanced immunonephelometric assay.

The RAA tissue samples were obtained during cannulation of the RAA just before the CPB, and the LAA tissue samples were excised immediately after the cardioplegia. The all tissues were tested for expression of vWF, TF, IL-6, MMP-9 and TIMP-1. Immunohistochemistry and its assessment were performed in the Haemostasis, Thrombosis and Vascular Biology Unit, City Hospital, Birmingham, United Kingdom. Tissues were examined independently by two board-certified consultant histopathologists, who both scored each slide as having no staining, weak focal staining, multifocal moderate staining, or diffuse strong staining, giving a score of 0, 1, 2, or 3, respectively. IL-6, MMP-9 and TINP-1 were assessed on endocardium, epicardium, and cardiomyocytes. vWF and tissue factor were assessed on endocardium. Staining and scoring were performed with the two independent investigators blinded to the AF status of the patients. The means of individual staining scores were used for analysis, and then adjusted by a third party so that pooled mean scores of 0, 0.5 and 1 were recorded as 1 (low-intensity staining), pooled mean scores of 1.5 and 2.0 were rescored as 2 (moderate-intensity staining), and pooled mean scores of 2.5 and 3.0 were rescored as 3 (high-intensity staining).

RAA and LAA tissue biopsies from twenty patients were blindly selected for electron microscopy. A small portion of each specimen was separated from the fresh tissue sample intended for immunohistochemistry analysis before fixation, cut into 1 mm<sup>3</sup> pieces, fixed in Karnovsky's solution, placed onto an ice and transported to the Institute of Experimental and Clinical Medicine (Centre of Inovative Medicine), Vilnius University, Vilnius, Lithuania, where further preparations and analysis were done.

Statistical analyses were performed using SPSS, 14.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Il, USA) and Minitab 14 (Minitab, State College, Pennsylvania, USA).

## Results

Four patients did not finish the study and were not included in further analysis. One hundred consecutive patients (mean age  $64 \pm 9$  years) were followed-up for the development of postoperative AF, which was documented in 30 days. This enabled a case-control comparison of those at 30 days with AF ( $n = 30$ ) compared to those who proceeded to 30 days in SR ( $n = 70$ ). This outcome is comparable to published data on the development of postoperative AF [1 – 4] and justified our recruitment strategy. Patients who developed AF were slightly older than those free of AF ( $p = 0.047$ ), other clinical variables did not differ between groups significantly.

Hs-CRP levels were higher in AF patients in peripheral blood (PB) and in blood taken from the RAA and LA compared to patients in SR. Across all groups, hs-CRP levels were significantly different between sampling sites, with the lowest levels of hs-CRP in the LAA ( $p < 0.001$ ). IL-6 levels were also higher in the AF than the SR group in samples obtained from the RAA, LA and LAA. IL-6 levels were not significantly different between the five sampling sites in the whole cohort, in the patients with postoperative AF, or in the patients in the SR group.

There were no differences in levels of plasma TIMP-1 in the samples from the AF versus the SR group patients in any of the five sampling sites. However, in the whole cohort, there were significant inter-site differences in plasma TIMP-1 levels. The lowest TIMP-1 levels were found in the LAA. Levels of MMP-9 were higher in the AF patients compared to the SR group patients only in the LAA blood samples ( $p = 0.007$ ). In the whole cohort and in the SR group, there were significant inter-site differences in plasma MMP-9.

Plasma vWF levels in patients who developed AF were not significantly different from those who remained in SR irrespective of sampling site. In all groups, vWF levels in blood from the LAA were significantly lower compared to other sampling sites. There were no significant differences in plasma TF in those who

had postoperative AF compared to those who remained free of AF. Overall, significantly higher plasma TF levels were found in the LAA blood.

There was no difference in the expression of the markers (vWF, TF, MMP-9, TIMP-1 and IL-6) between LAA and RAA tissues. Expression levels of the markers by the endocardium of the RAA and the LAA were as follows: vWF > TF > IL-6 > MMP-9 = TIMP-1 (both  $p < 0.001$ ).

More intense expression of vWF by LAA tissue was the only predictor of those patients who went on to have AF as compared with those who were free of AF ( $p = 0.006$ ).

The electron microscopy evaluation is presented as descriptive and illustrative study, which did not reach a statistical reliability due to a small amount of cases had been assessed. The ultrastructural changes were found almost in all studied specimens of both atrial appendages regardless of the development of postoperative AF. The electron microscopy examination showed highly remodeled myocytes characterized by widespread lysis of sarcomers: the myofilaments were often thin and irregular with widened Z bands. The empty spaces in the myolytic areas were filled with sparse sarcomers, glycogen granules or detritus containing proteins. There were different and pronounced changes of mitochondria: elongated shape with inconstant longitudinal orientation of the cristae, lysis and condensation of cristae, rupture of mitochondrial wall. Although an intercellular fibrosis of different degree was found almost in all tissue specimen. An intercellular insertion of substrate from thin fibrils and protein was determined in many of cases. This substrate was completely different from collagen by its structure and reminded amyloid, but it was not proven by staining with Kongo red.

All pathological findings were qualitatively similar in both the LAA and RAA tissue samples.

This is the largest study relating AF following cardiac surgery to intraatrial plasma proinflammatory, prothrombotic and extracellular matrix turnover markers. The present study is one of the largest investigating tissue expressions

of pathophysiologic markers in relation to the development of postoperative AF. It shows, for the first time, that more intense expression of vWF by LAA tissue was a significant predictor of AF after on-pump CABG.

Our observations on an intracardiac inflammatory state which was also reflected by increased peripheral hs-CRP levels in our patients would have implications for anti-inflammatory interventions, as supported by several small interventional studies.

### **Conclusions**

1. Levels of plasma vWF, TF, hs-CRP and indices of extracellular matrix turnover (MMP-9 and TIMP-1) differ inbetween various intracardiac sampling sites.
2. Higher preoperative plasma hs-CRP levels in the peripheral and intracardiac (the RAA and LA) blood predict the development of AF after on-pump CABG surgery.
3. Higher preoperative plasma IL-6 levels in some intracardiac chambers (the RAA, the LA and the LAA) but not in the peripheral circulation are associated with the occurrence of AF after on-pump CABG surgery.
4. Higher preoperative plasma MMP-9 concentration in the LAA is associated with the AF after on-pump CABG surgery.
5. An increased expression of vWF by the endocardium of the LAA is a risk factor for the development of AF after elective on-pump CABG surgery.
6. Tissue expression of vWF, TF, IL-6, MMP-9 and TIMP-1 by the LAA does not differ significantly from tissue expression of the same markers by the RAA.
7. Both atrial appendages of patients undergoing on-pump CABG show pronounced ultrastructural changes.

## **12. TRUMPA INFORMACIJA APIE AUTORE**

**Vardas:** Diana

**Pavardė:** Kairevičiūtė

**Gimimo data ir vieta:** 1972 m. rugpjūčio 28, Vilnius, Lietuva.

**Darbo vieta:** Vilniaus universiteto ligoninės „Santariškių klinikos“, Santariškių 2, LT-08661, Vilnius.

**E-paštas:** [diana.kaireviciute@santa.lt](mailto:diana.kaireviciute@santa.lt)

### **Išsilavinimas ir podiplominės studijos:**

1990 – 1997 Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, gydytojo diplomą.

1997 – 1998 Raudonojo kryžiaus ligoninė, Vilnius, pirminė rezidentūra, įgyta medicinos gydytojo kvalifikacija.

1998 – 2000 Vidaus ligų klinika, VUL „Santariškių klinikos“, vidaus ligų rezidentūra, vidaus ligų gydytojo kvalifikacija.

2000 – 2002 Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, VUL „Santariškių klinikos“, kardiologijos rezidentūra, gydytojo kardiologo kvalifikacija.

2009 – 2013 Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, doktorantūros studijos.

### **Kvalifikacijos kėlimas ir stažuotės:**

2006.10.16 – 2006.11.03 stažuotė „Intrakardinė echoskopija elektrofiziologinių procedūrų metu“ Koburgo ligoninėje, Vokietija.

2010.05.17 – 2010.11.12 stažuotė „Intervencinė elektrofiziologija“ klinikinės ir eksperimentinės medicinos institute, Praha, Čekijos Respublika.

### **Darbo patirtis**

2001 – 2002 Kardiologinės reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrius, VUL, „Santariškių klinikos“, gydytoja asistentė.

Nuo 2002 m. Širdies aritmijų ir rentgenochirurgijos skyrius, VUL „Santariškių klinikos“, gydytoja kardiologė – intervencinė kardiologė.

Nuo 2002 m. Kardiologinės reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrius, VUL, „Santariškių klinikos“, gydytoja kardiologė.

2005 – 2010 UAB „Širdies namai“, gydytoja kardiologė.

Narys visuomeninėse organizacijose:

Nuo 2000 m. Lietuvos Širdies asociacija.

Nuo 2002 m. Lietuvos Kardiologų draugija.

Nuo 2005 m. Europos Kardiologų draugija.

Nuo 2013 m. Lietuvos Hipertenzijos draugija.

#### **Visuomeninė veikla:**

2001 – 2005 Lietuvos Širdies asociacijos ir Lietuvos Kardiologų draugijos leidybinė veikla.

#### **Mokslinė veikla ir įvertinimai:**

Nuo 1999 metų dalyvauja VU Širdies ir kraujagyslių ligų klinikos mokslo veikloje. Vidaus ligų rezidentūros metais tyrė prognostinę C reaktyvaus baltymo vertę pacientams, sergantiems ūminiais koronariniiais sindromais. Nuo 2000 metų aktyviai dalyvauja VU Širdies ir kraujagyslių ligų klinikos Aritmijos grupės mokslo veikloje. Kardiologijos rezidentūros metais apibendrino intervencinio tipinio prieširdžių plazdėjimo gydymo VUL „Santariškių klinikose“ rezultatus. Nuo 2005 metų, vadovaujant prof. A. Aidiečiui, pradėjo domėtis pooperacinio prieširdžių virpėjimo patofiziologiniais mechanizmais. Europos kardiologų draugija 2007 m. suteikė Dianai Kairevičiūtei stipendiją mokslo tyrimams Jungtinėje Karalystėje, Birmingham universiteto padalinyje vieneriems metams. 2007 – 2008 metais autorė atliko mokslo tyrimus (vadovaujant profesoriui G. Lipui) disertacijos tema Birmingham universiteto Hemostazės, trombozės ir kraujagyslių biologijos skyriuje (Jungtinė Karalystė). 2011 metais mokslo darbas „Įvairių biomarkerių reikšmė prieširdžių virpėjimo kilimui po širdies operacijų“ buvo įvertintas Lietuvos Valstybinio mokslo ir studijų fondo stipendija, o 2012 metais – Lietuvos Mokslo tarybos doktoranto stipendija.

Diana Kairevičiūtė yra 27 straipsnių, publikuotų Lietuvos ir užsienio mokslo leidiniuose, bendraautorė.