

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ»

На правах рукописи

Баталов Роман Ефимович

«КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В
ИНТЕРВЕНЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ»

на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
С.В. Попов

Томск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1 (обзор литературы)	20
Глава 2 Материалы и методы	86
2.1 Общая структура клинического материала.....	86
2.2 Лабораторно-инструментальные методы исследования	91
2.3 Внутрисердечное электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция аритмий.....	94
2.4 Биохимические методы исследования	110
2.5 Статистическая обработка	118
Глава 3 Результаты интервенционного лечения фибрилляции предсердий.....	119
3.1 Эффективность интервенционного лечения пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.....	120
3.2 Эффективность интервенционного лечения пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий.....	138
3.3 Эффективность интервенционного лечения пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий	166
Глава 4 Результаты электрофизиологического картирования левого предсердия и гистологического исследования межпредсердной перегородки	184
Глава 5 Результаты гистологического, иммуногистохимического исследований, полимеразной цепной реакции и эффективность интервенционного лечения пациентов с фибрилляцией предсердий	193
Глава 6 Биохимические исследования	207
6.1 Динамика маркеров воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий после интервенционных вмешательств.....	207

6.2 Динамика натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий после интервенционных вмешательств	219
6.3 Динамика показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса и факторов роста у пациентов с фибрилляцией предсердий после интервенционных вмешательств	227
Глава 7 Сопоставление результатов эндомиокардиальной биопсии, эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий и биохимических методов исследования.....	243
Глава 8 Обсуждение результатов исследования	276
Ограничения проведенного исследования.....	295
Заключение	296
Выводы	299
Практические рекомендации	303
Список сокращений	305
Список литературы	308

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

«Быстрый», «хаотичный», и «неуловимый» – определения, которые используются, чтобы описать ритм при возникновении фибрилляции предсердий (ФП). Этими же терминами можно описать эффект ФП на людей, общество и здравоохранение. Эпидемия – термин, которым обычно описывают быстро распространяющееся инфекционное заболевание, последние два десятилетия используется для описания всевозрастающей распространенности ФП [182, 403]. Эпидемия ФП – «тикающая бомба замедленного действия». ФП поражает приблизительно 2,5 миллиона людей в Соединенных Штатах Америки, и, по оценкам специалистов, эта цифра увеличится до 15 миллионов к 2050 г. Распространенность ФП увеличивается по причинам, которые до конца не известны. Всевозрастающий уровень этиологических факторов ФП, таких как стареющее население, увеличивающаяся распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, только частично объясняют развитие эпидемии ФП.

Зарегистрированная на ЭКГ ФП – это только вершина айсберга, понять определить и оценить размеры всего айсберга чаще всего не берется ни один врач, в том числе и интервенционный аритмолог. «Под водой» скрывается множество процессов, которые уже прошли свою эволюцию, часто задолго до появления жалоб и зарегистрированной аритмии. Часть из этих процессов необратимы, на остальные можно повлиять, используя медикаменты или интервенционные вмешательства. С конца 50 – 60-х годов XX века продолжаются исследования, посвященные патофизиологии развития ФП, однако каждое новое открытие только частично приоткрывает завесу тайны, при этом ставит несколько новых задач перед исследователями. Так, считается, что аритмии – это всегда следствие первичного заболевания. И долгое время ФП также являлась симптомом того, или иного заболевания. Однако, по мнению многих исследователей, «ФП необходимо рассматривать как самостоятельное заболевание, которое другими словами можно назвать электрической болезнью предсердий», которая, в свою очередь, через

механизмы ремоделирования приводит к появлению кардиопатии предсердий [168]. Пусковым механизмом могут быть любые кардиальные или некардиальные причины, которые могут дать всего лишь небольшой толчок к появлению ФП, после чего запускается огромный каскад электрических, морфологических, гемодинамических, нейрогуморальных механизмов, которые не только позволяют появиться аритмии, но и способствуют ее прогрессированию, что, в свою очередь, усугубляет изменения, приведшие к ее появлению. Использование антиаритмических препаратов, а затем и появление интервенционных методов лечения ФП, несомненно, позволили решить часть проблем, одной из которых, без сомнения, является снижение аритмической нагрузки на пациентов и улучшение качества жизни [385]. Однако отсутствие полного понимания процессов, вызывающих появление ФП, ведет к тому, что эффективность медикаментозной и интервенционной терапии ограничена в ближайшем и отдаленном периодах, что, по всей видимости, и связано с сохранением и продолжением прогрессирования процессов, способствующих возникновению и поддержанию аритмии. Устранение одного пути патофизиологического процесса лишь временно устраняет аритмию, но находится альтернативный путь, по которому процесс перезапускается. К таким процессам можно отнести септическое и асептическое воспаление в миокарде, которое, в свою очередь, изменяет состояние внеклеточного матрикса и клеточное взаимодействие кардиомиоцитов и приводит к электрофизиологическим нарушениям, дилатации камер, изменению внутри- и внесердечной гемодинамики и реологии крови.

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных выявлению механизмов развития и поддержания ФП, их связи с электрическими нарушениями, формирования и проведения импульса в ткани предсердий, выявить ключевой фактор, позволивший бы «выключить» первопричину электрических изменений так и не удалось. По этой же причине не найден универсальный антиаритмический препарат, который бы дал возможность на продолжительное время устранить ФП. Известно, что широко используемые

препараты, в основном влияющие на электрическую составляющую мембран кардиомиоцитов, имеют ограниченную эффективность во времени [256].

Оптимизм исследователей, возникший после появления радиочастотной абляции (РЧА) эктопической активности в устьях легочных вен, довольно быстро сменился разочарованием, что было связано с возникновением рецидивов ФП и низкой эффективностью процедур при более продолжительных формах аритмии. Разработка более экстенсивных вмешательств также не позволила найти универсальную процедуру, подходящую для всех пациентов и форм аритмии, поэтому многие исследователи вернулись к пересмотру патофизиологических механизмов, способствующих сохранению аритмии до и после РЧА. Так, до настоящего времени остаются окончательно неизвестными критерии для отбора пациентов на вмешательство, их клинические и анатомо-физиологические характеристики или их сочетание, способствующие успешности вмешательства, а самое главное – необходимого объема вмешательства для устранения аритмии у конкретного пациента. Также не понятным остается влияние результатов и эффективности РЧА на процессы ремоделирования миокарда предсердий и метаболических изменений, таких как эндокринная функция сердца, накопление и деградация экстрацеллюлярного матрикса, течение воспаления как собственно в миокарде, так и концентрации его маркеров, повышение которых может способствовать развитию кардиального фиброза.

В особую группу можно выделить пациентов с идиопатической формой ФП, которые не имеют заболеваний, способных привести к развитию аритмии, что соответственно, должно увеличивать успешность вмешательств. Однако этого не происходит. Причиной этого могут быть как генетически детерминированные электрические нарушения, так и нераспознанные заболевания, в частности хронический миокардит и вирусная инвазия. Однако детального изучения состояния миокарда пациентов с идиопатической формой аритмии не проводилось.

Решение перечисленных вопросов и предопределило актуальность нашего исследования.

Цель исследования

Изучить клинико-патогенетические аспекты, влияющие на эффективность катетерного лечения различных форм фибрилляции предсердий, а также разработать способы и рекомендации, позволяющие увеличить эффективность интервенционных вмешательств.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность различных методик катетерного лечения фибрилляции предсердий.
2. Оценить влияние анатомо-физиологических параметров на эффективность лечения фибрилляции предсердий.
3. Изучить показатели давления в полостях предсердий, измеренных инвазивным способом, на эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий.
4. Разработать способ лечения длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий с объемом левого предсердия более 120 мл.
5. Сопоставить электрофизиологические изменения и данные эндомиокардиальной биопсии межпредсердной перегородки у пациентов с идиопатической формой фибрилляции предсердий, а также при сопутствующей артериальной гипертензии и оценить их влияние на эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий.
6. Изучить вклад воспалительных заболеваний миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий по результатам эндомиокардиальной биопсии.
7. Оценить влияние различных форм фибрилляции предсердий на концентрацию предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, маркеров воспаления (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок) и повреждения (сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты) и проследить динамику их изменений при проведении катетерного лечения фибрилляции предсердий.

8. Определить влияние различных форм фибрилляции предсердий на концентрацию показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) и факторов роста (тканевой фактор роста- β 1, фактор роста фибробластов), а также оценить их динамику при проведении катетерного лечения фибрилляции предсердий.
9. Сопоставить данные эндомиокардиальной биопсии, концентраций натрийуретических пептидов, маркеров воспаления и повреждения, показателей системы протеолиза и факторов роста с результатами катетерного лечения фибрилляции предсердий.
10. Разработать рекомендации для катетерного лечения различных форм фибрилляции предсердий.

Научная новизна исследования:

- В ходе исследования на большом объеме клинического материала проведен анализ и дана оценка сравнительной эффективности методов радиочастотной абляции различных форм фибрилляции предсердий.
- Впервые сопоставлены данные электрофизиологического картирования левого предсердия и эндомиокардиальной биопсии межпредсердной перегородки, выявлена взаимосвязь между фиброзными и воспалительными изменениями, наличием участков электрических «рубцов» и эффективностью радиочастотной абляции фибрилляции предсердий.
- Впервые сопоставлены данные гистологических, иммуногистохимических исследований и полимеразной цепной реакции с результатами катетерного лечения фибрилляции предсердий, дана оценка эффективности вмешательства в зависимости от гистологических изменений.
- Впервые проведен анализ динамики концентраций предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, маркеров воспаления (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок) и повреждения (сердечная форма

белка, связывающего жирные кислоты) в зависимости от эффективности радиочастотной аблации фибрилляции предсердий и гистологических изменений по данным эндомиокардиальной биопсии.

- Впервые изучено изменение концентрации показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) и факторов роста (тканевой фактор роста- β 1, фактор роста фибробластов) у пациентов с фибрилляцией предсердий, данные сопоставлены с результатами катетерного лечения и гистологических исследований.
- Изучены клинические, анатомо-физиологические, биохимические и гистологические данные, а также параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов, подвергшихся радиочастотной аблации, после чего проведен многофакторный регрессионный анализ и определены факторы риска развития рецидивов фибрилляции предсердий.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны и предложены к применению более эффективные научно обоснованные рекомендации для врачей клинической практики по проведению интервенционных вмешательств, определению их объема у пациентов с фибрилляцией предсердий с учетом клинических и анатомо-физиологических особенностей.

Разработан способ лечения длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий с объемом левого предсердия более 120 мл, заключающийся в расширенной аблации в левом предсердии.

Определены факторы риска рецидива у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации, включающие в себя клинические – наличие гипертонической болезни, сердечной недостаточности, низкой фракции выброса левого желудочка; анатомо-физиологические показатели – индекс отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела,

объема и размера левого предсердия; данные инвазивного измерения давления в полостях предсердий.

Разработана стратегия подхода к диагностике воспалительных заболеваний миокарда у пациентов с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий, включающая в себя эндомиокардиальную биопсию, иммуногистохимическое исследование и полимеразную цепную реакцию.

Разработаны рекомендации по оценке динамики концентраций предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, маркеров воспаления (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок) и повреждения (сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты), показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) и факторов роста (тканевой фактор роста- β 1, фактор роста фибробластов) у пациентов с неясной этиологией фибрилляции предсердий, а также для оценки факторов риска развития рецидивов аритмии после катетерного лечения.

Методология и методы исследования

За время наблюдения обследовано 1997 пациентов, включенных в исследование. В качестве методологической и теоретической основы диссертационного исследования были использованы труды отечественных и зарубежных ученых по кардиологии, интервенционной аритмологии, посвященные проблемам диагностики и лечения фибрилляции предсердий, способам, методам и особенностям аблации ее различных форм. В проведенном исследовании в качестве базиса использовалось комплексное морфологическое исследование, включающее: гистологическое, иммуногистохимическое исследования, полимеразную цепную реакцию. Предметом изучения являлся миокард межпредсердной перегородки и правого желудочка, полученный при эндомиокардиальной биопсии сердца. Для оценки нарушений внутрисердечной гемодинамики использовался метод инвазивного измерения давления. Для изучения вклада воспаления и фиброза в структурное ремоделирование методом

иммуноферментного анализа определялись концентрации маркеров воспаления (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок) и повреждения (сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты), а также показатели системы протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) и факторы роста (тканевой фактор роста- β 1, фактор роста фибробластов). В качестве интервенционного лечения пациентам, включенным в исследование, выполнялась катетерная абляция фибрилляции предсердий и аритмогенных зон предсердных тахиаритмий с использованием электрофизиологических и навигационных систем картирования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Радиочастотная антральная изоляция легочных вен с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода является наиболее эффективной процедурой у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции, а при дополнении изоляции задней стенки левого предсердия – у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами аритмии.
2. Электрическая изоляция ушка, крыши и части передней стенки левого предсердия как дополнение к антральной изоляции легочных вен и задней стенки повышает эффективность катетерного лечения у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий и при объеме левого предсердия более 120 мл.
3. Независимо от формы фибрилляции предсердий, критерием отбора пациентов для проведения радиочастотной абляции является индекс отношения объема левого предсердия, измеренный по результатам томографического исследования, к площади поверхности тела, который не должен превышать 52,4 мл/м².
4. Дополнительными факторами, требующими оценки перед вмешательством, у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий являются наличие сердечной недостаточности, сниженная фракция выброса левого

желудочка, скорость изгнания из ушка левого предсердия менее 52,9 см/с, объем левого предсердия более 124,7 мл, а также увеличение давления в левом и правом предсердиях, измеренные инвазивным способом.

5. Для выявления этиологии и определения тактики лечения пациентам с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий целесообразно проводить эндомиокардиальную биопсию межпредсердной перегородки и желудочков с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями и полимеразной цепной реакции.
6. Проведение радиочастотной абляции в правом предсердии, за исключением типичного трепетания предсердий, должно быть ограничено необходимостью устранения инцизионных тахикардий, связанных с рубцом, эктопической активности в верхней или нижней полых венах, или коронарном синусе.
7. Высокое содержание маркеров воспаления и повреждения миокарда (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , и сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты) у пациентов с различными формами и этиологией фибрилляции предсердий может быть результатом наличия воспалительного процесса в миокарде.
8. Динамика концентраций показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) и факторов роста (тканевой фактор роста- β 1, фактор роста фибробластов) отражает процессы структурного ремоделирования и воспаления у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий, подвергшихся радиочастотной абляции.

Личный вклад автора. Личное участие автора заключалось в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; формировании групп исследования и сравнения; проведении катетерного лечения фибрилляции предсердий; заборе биопсийного и биологического материалов; формировании электронных таблиц и баз данных; статистической обработке

материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, монографий, глав в коллективных монографиях и отчетах отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии; оформлении патентов Российской Федерации и технологий, новых методов обследования и лечения; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и зарубежных кардиологических и аритмологических конгрессах; внедрении в практику результатов по теме диссертационной работы.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции «НИИ кардиологии» ФГБНУ Томского НИМЦ РАН, отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «ФЦССХ» (г. Хабаровск), используются в педагогическом процессе при обучении студентов на кафедре госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии терапии, кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, кафедре терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

По результатам исследования зарегистрировано 2 патента Российской Федерации на изобретение: «Способ лечения постоянной формы фибрилляции предсердий трансвенозным эндокардиальным доступом.» (№2437688 от 23.03.2010 г.); «Способ отбора пациентов на проведение процедуры скинтиграфии миокарда.» (№ 2581717, 02.02.2015 г.),

С использованием материалов диссертации предложены новые медицинские технологии: «Способ диагностики воспалительных заболеваний миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий», акт внедрения №2п от 02.04.2015 г.; «Эндомиокардиальная биопсия межпредсердной перегородки у

пациентов с фибрилляцией предсердий при проведении интервенционных вмешательств, как метод дифференциальной диагностики», акт внедрения №6п от 02.04.2015 г.; «Способ прогнозирования эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий на основе оценки динамики симпатического и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы», акт внедрения №14 от 28.06.2016 г.; «Способ оценки трансмуральности повреждения по результатам оценки скорости тканевой деформации устьев легочных вен при внутрисердечной эхокардиографии у пациентов, подвергающихся эндоваскулярному лечению фибрилляции предсердий», акт внедрения №7 от 28.06.2016 г.

Полученные результаты включены в отчеты о научно-исследовательской работе по теме «Роль диссинхронии сердца в развитии сердечной недостаточности» (номер гос. регистрации 0120.0801495), «Разработка новых способов диагностики и лечения нарушений ритма и проводимости сердца» (номер гос. регистрации 01201351078).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным числом внутрисердечных и неинвазивных методов обследований, различными стратегиями эндокардиальных операций на проводящей системе сердца, длительными периодами наблюдений у всех объектов исследования, проведением адекватного обследования по стандартным методикам. Анализ полученных результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки, на основании которых сформулированы полученные выводы и практические рекомендации.

Материалы диссертации были доложены и обсуждались на:

- Пятой ежегодная сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва 13-15 мая 2001 г.

- IV Всероссийской научно-практической конференции «Современные методы диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы», Новосибирск, 2001 г.
- Региональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», Томск, 2001 г.
- Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, 2001 г.
- VII Сибирской научно-практической конференции по актуальным вопросам в кардиологии, Красноярск, 2002 г.
- V Международном славянском конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца, электрофизиологии сердца, «Кардиостим- 2002», Санкт-Петербург, 2002 г.
- VIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2002 г.
- EUROPACE 2003, "The European Working Groups of Cardiac Pacing and Arrhythmias, Paris, France December 14-18, 2003 г.
- Canadian Cardiovascular Congress (IACC) Toronto, 2003 г.
- VI Международном славянском конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца.) «Кардиостим- 2004», Санкт-Петербург, 2004 г.
- Школе-семинаре им. академика РАМН В.В. Пекарского «Современные методы интервенционной аритмологии», Томск, 2004 г.
- 14th World congress in cardiac electrophysiology and cardiac techniques. Cardioslim 2004, Nice, France, 2004 г.
- Российском национальном конгрессе кардиологов, Томск, 2004 г.
- ESC Congress 2004, Munich, Germany, 2004 г.
- 10 Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2004 г.
- Первом съезде кардиологов Сибирского федерального округа, Томск, 2005 г.
- Heart Failure 11 – 14 June, Lisbon, 2005 г.
- Первом Всероссийском съезде аритмологов, Москва 2005 г.
- XI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2005 г.

- VII Международном славянского конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим- 2006», Санкт Петербург, 2006 г.
- 2nd Annual Congress of European Cardiac Arrhythmia Society, Marseille, France, April 2-4, 2006 г.
- V Региональной научно-практической конференции «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология», Томск, 2006 г.
- Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Ташкент, Узбекистан 2007 г.
- Втором Всероссийском съезде аритмологов, Москва, 2007 г.
- Международном Симпозиуме по интервенционной аритмологии Европейского аритмологического общества (ECAS) «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения суправентрикулярных тахиаритмий», Москва, 2007 г.
- XIII International Symposium on Progress in Clinical Pacing, Rome, Italy. 2008 г.
- VIII Международном славянского конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2008», Санкт-Петербург, 14-16 февраля 2008 г.
- III Всероссийском съезде аритмологов, Москва, 2009 г.
- Объединенном съезде кардиологов и кардиохирургов Сибирского федерального округа, Томск, 2009 г.
- 15 Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2009 г.
- 5th Annual Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society, Paris, France, April 19-21, 2009 г.
- Mediterranean Cardiology Meeting, Taormina, Italy, 2009 г
- Heart Failure 2009, Nice, France, 2009 г
- 10th International Dead Sea Symposium (IDSS) on cardiac Arrhythmias and Device therapy, Tel-Aviv, Israel, 2010 г.
- Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций», Томск, 2010 г.

- IX Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ 2010», Санкт-Петербург, 18-20 февраля 2010 г.
- IV Всероссийском съезде аритмологов, Москва, 2011 г.
- V съезде кардиологов Уральского федерального округа, Екатеринбург, 17-18 февраля, 2011 г.
- IV Съезда кардиологов СФО «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике», Кемерово, 2011 г.
- Научно-практической конференции с международным участием «Проблемы развития кардиохирургии в Дальневосточном федеральном округе», Владивосток, 2012 г.
- X Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2012», Санкт-Петербург, 16-18 февраля 2012 г.
- Отчетной научной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, Томск, 13-14 марта 2012 г.
- 11th International Dead Sea Symposium (IDSS) on Cardiac Arrhythmias and Device Therapy. Jerusalem, February 26-29, 2012 г.
- VII Региональной научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология, Томск, 2012 г.
- XVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2012 г.
- V Съезде аритмологов, Москва, 13-15 июня 2013 г.
- Московском Международном форуме кардиологов Москва, 26-28 марта 2013 г.
- VI Международном Невском радиологическом форуме, Санкт-Петербург, 5-7 апреля 2013 г.
- 11th International Conference of Non-Invasive Cardiovascular Imaging, Berlin, Germany, May 5-8, 2013 г,
- V Съезде кардиологов Сибирского федерального округа, Барнаул, 2013 г.

- XI Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2014», Санкт-Петербург, 27 февраля – 1 марта 2014 г.
- 12th International Dead Sea Symposium (IDSS) on Innovations in Cardiac Arrhythmias and Device Therapy, Jerusalem, Israel, 2014 г.
- Отчетной научной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, Томск, 13-14 марта 2014 г.
- V Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук», Тюмень, 21-23 мая 2014 г.
- IX Региональной научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология», Томск, 2014 г.
- IX Международной научно-практической конференция «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике», Санкт-Петербург, 11-13 сентября 2014 г.
- Российском национальном конгрессе кардиологов, Казань, 24-26 сентября 2014 г.
- III Международном конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней», Санкт-Петербург, 21-23 мая 2015 г.
- VI Всероссийском съезде аритмологов, Новосибирск, 11-13 июня 2015 г.
- VI Съезде кардиологов Сибирского федерального округа, Томск, 24-26 июня 2015 г.
- IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», Самара, 16-17 октября 2015 г.
- 13th International Dead Sea Symposium (IDSS) on Innovations in Cardiac Arrhythmias and Device Therapy, Tel Aviv, Israel, 6-9 March 2016 г.
- XII Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2016», Санкт-Петербург, 18 – 20 февраля 2016 г.
- Cardioslim 2016, Nice, France, 8-11 June 2016 г.

- X Региональной научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология», Томск, 2016 г.
- Санкт-Петербургском аритмологическом форуме, Санкт-Петербург, 23-25 июня 2016 г.
- Российском национальном конгрессе кардиологов, Екатеринбург, 20 – 23 сентября 2016 г.

Апробация диссертации проведена на заседании Экспертного совета «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН 27 декабря 2016 г.

Публикации

По результатам работы опубликовано 38 статей, в том числе одна статья в зарубежном издании. Из них 30 работ в периодических изданиях, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук». Результаты работы опубликованы в виде 2 отдельных монографий, отдельной главы в коллективной монографии.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 354 страницах машинописного текста, состоит из введения, восьми глав описания результатов собственного исследования и их обсуждения, заключительной главы, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 68 рисунками и графиками, содержит 59 таблиц. Список литературы включает 15 работ отечественных и 390 иностранных авторов.

ГЛАВА 1 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Фибрилляция предсердий (ФП) – наджелудочковая аритмия, которая характеризуется хаотическим сокращением предсердий. Рекомендации Европейского общества кардиологов [184] дают определение ФП как аритмии, представляющей собой частые осцилляции или фибрилляторные волны, которые различны в размере, форме и продолжительности. Ответ желудочков при ФП зависит от электрофизиологических свойств атриовентрикулярного (АВ) узла, эффектов препаратов и баланса между симпатическим и парасимпатическим звеном вегетативной нервной системы. Обычно RR-интервал нерегулярен, если пациент не имеет АВ блокады или имплантированного электрокардиостимулятора (ЭКС). Для диагностики обязательно необходима запись ЭКГ, на которой регистрируются: (1) «абсолютно» нерегулярные интервалы RR, (при отсутствии полной АВ блокады; (2) отсутствие Р-волн и различные волны f, и (3) длина цикла предсердной активации (при возможности определения), различна и составляет менее 200 мс [184]. Аритмия, имеющая описанные характеристики и длящаяся как минимум 30 с является эпизодом ФП [211].

Среди предсердных тахиаритмий ФП – это наиболее распространенная устойчивая аритмия, которая регистрируется у 1,5% населения [182, 403]. Исследования Framingham Heart Study и Cardiovascular Heart Study показали, что число случаев ФП у субъектов моложе 64 лет составляет 3,1 у мужчин и 1,9 случаев – у женщин на 1000 человек в год, увеличиваясь резко до 19,2 на 1000 человек в год у людей в возрасте от 65 до 74 лет, и достигает 31,4 – 38,0 промилле у 80-летних пациентов [221, 226]. Похожие результаты опубликованы в исследовании Manitoba Follow-up Study у жителей Канады и в 25-летнем европейском популяционном исследовании, проведенном в Швеции [373, 399]. Расчетные данные из перекрестного исследования AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) у людей старше 20 лет, проведенного в Калифорнии, показали, что количество пациентов с ФП в США увеличится в 2,5

раза с 2,3 млн. до 5,6 млн. в течение последующих 50 лет, причем более чем на 50% – у индивидуумов старше 80 лет [305]. За последние 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП возросла на 66% в результате постарения населения, увеличения распространенности хронических заболеваний сердца, более частой диагностики при амбулаторном мониторинге ЭКГ [19]. Кроме этого, ФП является причиной значительных затрат для системы здравоохранения [370], основными из которых являются госпитализации (52%), фармакотерапия (23%), консультации врачей (9%), дополнительные исследования (8%), нетрудоспособность (6%) и парамедицинские вмешательства (2%). Ежегодные затраты на пациента составляют примерно 3000 евро или 3600 долларов [370]. В Европейском союзе общие затраты, связанные с ФП, достигают 13,5 млрд евро (или 15,7 млрд долларов).

Классификация ФП, предложенная Европейским обществом кардиологов и Всероссийским научным обществом по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции, включает впервые выявленную, пароксизмальную, персистирующую, длительно персистирующую и постоянную форму аритмии [15, 18, 184]

Впервые выявленная. Первое появление ФП – это первое клиническое проявление аритмии, как правило, симптоматичное и купирующееся самостоятельно, чаще всего неизвестна продолжительность и наличие предыдущих незафиксированных эпизодов. Первично выявленная ФП может не восстанавливаться спонтанно и может быть рефрактерна к кардиоверсии, в этом случае, аритмия может считаться длительно персистирующей или постоянной.

Пароксизмальная ФП, длительность которой может достигать 7 суток, характеризуется самопроизвольным прекращением, обычно в течение первых 48 ч. При пароксизмальной ФП, длящейся более 48 ч, вероятность спонтанного прекращения аритмии низкая, однако существенно возрастает риск системных тромбоэмболий, что требует проведения антитромботической терапии. Под пароксизмальной формой ФП понимается также аритмия, устраненная с помощью

медикаментозной или электрической кардиоверсии в первые 7 суток после ее возникновения.

Если пациент перенес два и более эпизода аритмии, то ФП считается рецидивирующей.

При сохранении приступа в течение 7 дней ФП называется **персистирующей**, причем даже если аритмия купирована медикаментозной или электрической кардиоверсией, название не меняется.

При наличии аритмии более одного года ФП считается **длительно персистирующей** и в случае последующего решения о восстановлении синусового ритма с применением медикаментозной или электрической кардиоверсии.

Постоянная ФП определяется как аритмия, при которой врачом и пациентом принято решение не восстанавливать синусовый ритм. Однако в пределах контекста любой стратегии управления ритмом, включая катетерную абляцию, диагноз постоянной ФП не является окончательным. Решение может измениться после переоценки клинического состояния пациента.

Имеются смешанные формы, когда повторные приступы аритмии могут не восстанавливаться спонтанно, возникать часто, но не всегда при этом происходит прогрессирование заболевания от пароксизмальной к персистирующей и особенно к постоянной форме ФП.

Немая ФП определяется, как бессимптомная ФП часто диагностированная при случайной записи ЭКГ. Любой из вышеупомянутых типов ФП может быть немой (то есть бессимптомным).

Эта классификация используется в том случае, если продолжительность аритмии составляет более 30 с, и не является вторичной и обратимой по отношению к другим заболеваниям (острый инфаркт миокарда, перикардит, миокардит, пневмонии, тиреотоксикоз и др.), при которых устранение причинного фактора может устранить предпосылки к возникновению аритмии.

Кроме перечисленных вариантов аритмии выделяют идиопатическую, «изолированную» или «lone» ФП, которая имеет множество определений, но

применяется к ФП, возникшей у лиц молодого и среднего возраста (до 60 лет) без признаков сердечно-легочных заболеваний, включая гипертонию [71]. Эти пациенты имеют благоприятный прогноз в отношении тромбоэмболических осложнений и смертности. Однако при появлении в дальнейшем органического поражения сердца, такого как увеличение левого предсердия (ЛП) или снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), возрастает риск появления осложнений.

Для возникновения ФП требуется два основных фактора. Во-первых, триггер или пусковой механизм, во-вторых, субстрат, то есть предсердный миокард, способный поддерживать фибрилляцию. В обычной клинической ситуации определить, что является триггером, и каковы механизмы возникновения ФП у пациента, чаще всего трудно, а иногда попросту невозможно. Кроме того, обычные исследования не дают информации о состоянии предсердного миокарда, в котором развивается и поддерживается фибрилляция.

Впервые в 1874 г., при стимуляции сердца животного была зарегистрирована ФП. Одним из первых в 1907 г., Н. Winterberg высказал догадку, что ФП возникает, благодаря наличию множества эктопических очагов, располагающихся в различных частях предсердий. Однако только в 1909 г. сопоставив клинические симптомы и экспериментальные находки, было дано определение ФП как «*delirium cordis*» - «бред сердца», при появлении которого отмечалось частое сокращение сердца без видимой регуляции.

В 1914 г. G. Mines усовершенствовал теорию круговой циркуляции – риентри. Впоследствии до конца пятидесятих годов XX века все эти гипотезы объясняли возникновение ФП как варианты риентри и эктопических очагов [272]. С последующим развитием электрокардиографии и методов исследования сердечной электрофизиологии появились три основные теории механизма ФП [275]: множественные круги риентри, одиночный круг риентри с фибрилляторным проведением, частая эктопическая активность с фибрилляторным проведением [144, 236, 283, 294, 325].

М. Haissaguerre с соавт. приписывают наблюдение того, что ФП может быть индуцирована эктопическим фокусом, и, что абляция этого фокуса может устранить ФП [22, 320, 358]. Эти данные были опубликованы в трех статьях, первая из которых появилась в 1994 г. и описывала наблюдение за тремя пациентами, которым была выполнена успешная катетерная абляция ФП [320]. У каждого из этих пациентов ФП являлась результатом «эктопического триггера». Успешное лечение этих троих пациентов с применением катетерной абляции определило возможность проведения радиочастотной абляции (РЧА) ФП и предопределило успех в ее лечении.

Однако впервые об эктопической этиологии возникновения ФП упоминал еще Т.W. Engelmann в 1894 г. [180], но работы Г. Мое на долгое время предали забвению труды других исследователей, подтвердивших своими работами эктопическую теорию ФП. Так, еще D. Scherf в 1948 г. вызывал стойкую ФП, воздействуя аконитином на синусовый узел, и сделал вывод, что за ФП ответственна высокочастотная гетеротропная фокальная активность [345]. Многими авторами впоследствии выявлялись очаги автоматической и триггерной активности в коронарном синусе (А. Wit, Р. Cranefield, 1977), в створках митрального (А. Wit с соавт., 1979) и трикуспидального клапанов (G. Rozanski, J. Jalife, 1986), в правом предсердии, верхней и нижней полых венах, в ЛП [343, 387, 400]. Но только М. Haissaguerre с соавт., связали наличие клеток с повышенным автоматизмом вокруг и в устье легочных вен (ЛВ) с возникновением ФП [22, 320, 358].

Пароксизмальная ФП в большинстве случаев появляется как результат возникновения частой предсердной эктопической активности. При проведении длительного мониторингирования ЭКГ с использованием двенадцатиканального регистратора С. Kolb с соавт. [273], показали, что 93% случаев спонтанных эпизодов пароксизмальной ФП были индуцированы предсердной экстрасистолией, а в 6,4% случаях этому предшествовало типичное трепетание предсердий (ТП). Для определения источника эктопической активности использовалась оценка морфологии Р-волны. Было показано, что 77,5%

эктопических сокращений появляется из ЛП, 2% – из правого предсердия (ПП) и 13,5% были неспецифичны. Было отмечено возрастание частоты предсердной эктопии в течение 30 с, предшествовавшее появлению ФП. Т. Лу с соавт. оценили электрофизиологические характеристики индукции ФП эктопической активностью и показали, что в 93% случаев источником эктопии служили ЛВ, а в остальных случаях верхняя полая вена (ВПВ) [171]. Эктопическое сокращение, которое индуцировало ФП, имело более короткий интервал сцепления по сравнению с теми, которые не могли индуцировать ФП, а более чем в половине эпизодов этому предшествовало изменение длины цикла.

В настоящее время описано несколько зон наиболее типичного расположения патологических эктопических очагов в предсердиях: в ПП – это синоатриальная область, устье коронарного синуса (КС), связка Маршалла и ушко, устья полых вен; в ЛП – это устья ЛВ. Наиболее часто (80–94%) расположение эктопических очагов выявляется в ЛП, в устьях ЛВ [22], на 2-4 см внутрь главной ЛВ или одной из ее проксимальных ветвей [72, 215, 358]. Эти эктопические очаги могут способствовать возникновению ФП, вызывая как предсердное риентри в представленном восприимчивом субстрате – предсердном миокарде, так и быстрые предсердные тахикардии (ПТ), которые вызывают электрическое ремоделирование предсердий и создают субстрат для развития ФП.

В исследованиях S. Saksena с соавт., проведенных у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонией, проанализированы модели предсердной активации, и электрофизиологические характеристики различных участков предсердий с использованием многополюсных катетеров, расположенных эндокардиально в ПП, и эпикардиально – в ЛП [133, 307]. Оценивались области наиболее раннего возбуждения при спонтанном развитии ФП; внутри- и межпредсердное проведение с определением длины волны повторного входа возбуждения для первого комплекса и при стабилизации ФП; воспроизводимость последовательных волн активации предсердий при развитии ФП [196]. Кроме того, выявлялась взаимосвязь между морфологическими особенностями предсердной электрической активации на ЭКГ и

внутрипредсердными электрограммами (ЭГ). Участки наиболее раннего возбуждения при спонтанном развитии ФП в 60,9% случаев были выявлены в *crista terminalis*, в 8,7% – в области АВ-соединения, в 4,3% – в межпредсердной перегородке (МПП), в 13% – в области устья верхней, в 8,7% – нижней полой вены (НПВ). Только в 5% случаев эктопические очаги, приводящие к развитию ФП, располагались в других областях. Дискретные, высокоамплитудные предсердные ЭГ с правильной или неправильной длиной цикла соответствовали крупноволновой ФП, регистрируемой на ЭКГ у 87% пациентов. При мелковолновой форме ФП в 88% случаев регистрировалась фрагментированная, хаотическая предсердная деятельность. Устойчивая, по крайней мере в 10 комплексах (с одинаковой или различной длиной цикла), ПТ, соответствующая крупноволновой ФП, регистрировалась только у 26% пациентов, затем она трансформировалась в мелковолновую форму. Индуцированная экстрасистолой, ФП начиналась как регулярная, организованная аритмия. Электрофизиологические характеристики первого индуцированного цикла ФП, сочетающиеся с локальным замедлением внутрипредсердного проведения и ригентри, регистрировались у 90% пациентов. Фрагментированные внутрисердечные ЭГ наиболее часто регистрировались в *crista terminalis*, КС МПП, что соответствовало экстремальным зонам для прохождения волн возбуждения по предсердиям [81, 178]. Таким образом, было показано, что у больных с органическим поражением сердечно-сосудистой системы и ФП эктопические очаги располагаются как в ПП, так и ЛП. При этом они, как правило, множественные, в отличие от пациентов с идиопатической формой аритмии и одиночными эктопическими очагами.

Независимо от места возникновения предсердной эктопии, РЧА этого очага может эффективно предотвращать развитие ФП. Первый опыт аблации эктопического очага и связанной с ним ФП представлен J. Wharton с соавт. Наблюдение за пациентом более 10 лет показало, что эктопическая активность вызывала монофокальные пароксизмы ФП, не трансформирующиеся в дезорганизованные формы [214].

В исследованиях, изучавших спонтанное развитие ФП, было показано, что пусковым механизмом аритмии являются предсердные экстрасистолы или их залпы [175, 329, 358]. Выявление источника эктопической активности в предсердиях привело исследователей к выводу, что наиболее интенсивными производителями эктопической активности являются ЛВ.

Первая публикация о наличии мышечных муфт в ЛВ принадлежит Н. Nathan и М. Eliakim [282]. Однако необходимости исследовать анатомические и электрофизиологические свойства не было, до того момента, пока не стало понятно, что мышечные муфты являются источником эктопических триггеров. Выявить причину появления эктопической активности из ЛВ пока не удалось. Однако, при регистрации потенциалов действия (ПД) мышечных волокон или муфт ЛВ можно предположить, что первая составляющая спайка отражает проведенную в эту область электрическую активность, а вторая – непосредственно автоматизм, который характеризуется непредсказуемой частотой активации с функциональной блокадой проведения к ЛП [100, 198]. Выявлено также, что мышечные волокна ЛВ являются продолжением миокарда предсердий [282]. Миокардиальные мышечные волокна продолжаются из ЛП во все ЛВ на глубину 1–3 см со значительными индивидуальными различиями. Мышечные муфты толще в проксимальном конце ЛВ (1–1,5 мм) и утончаются дистально. Обычно муфты толще в нижней части верхних и верхней части нижних ЛВ [53]. Часто мышечные волокна находятся циркулярно вокруг соединения ЛВ и ЛП, но мышечная архитектура их сложна, с частыми сегментными перерывами и внезапными изменениями в ориентации волокон [78]. Кроме того, имеются адренергические и холинергические нервы в ганглионарных сплетениях вблизи ЛВ [78, 162, 284]. Эти структуры преимущественно расположены в левой верхней ЛВ – в месте соединения с крышей ЛП – задне-нижнем соединении нижних ЛВ и переднем крае правой нижней ЛВ.

Эктопическая активность в устьях ЛВ может вызвать ФП или действовать как триггер, постоянно поддерживающий аритмию [359]. Механизмы этой активности полностью остаются непонятными. Местоположение

предшественников проводящей системы определяется во время эмбриологического развития сердца процессом перекручивания сердечной трубки [177, 374]. Клеточные маркеры специализированной проводящей ткани были найдены в мышечных муфтах [187]. Наличие Р-клеток, переходных клеток, и клеток Purkinje было выявлено в ЛВ человека [99, 200]. В муфтах ЛВ кардиомиоциты имеют дискретные ионные каналы и свойства ПД, которые predisполагают их к аритмогенезу [99, 200]. Имеется маленький базовый I_{K1} ток, который может способствовать развитию спонтанного автоматизма [99]. В работе Н. Nonjo определена связь аритмии с обменом Ca^{2+} , что, возможно, связано с тем, что клетки ведут свое начало от меланоцита [271, 290]. Изолированные кардиомиоциты из ЛВ кролика и собаки показывают патологический автоматизм и триггерную активность во время манипуляций, которые увеличивают Ca^{2+} -нагрузку [157, 271, 290, 352]. Эти свойства могут объяснить электрическую активность в ЛВ, которая обычно наблюдается после их электрической изоляции от предсердия [142].

Оптическое картирование в предсердиях собак показало, что продолжительность ПД больше в эндокарде, чем в эпикарде ЛВ [55]. Было отмечено наличие замедления проведения в проксимальной части ЛВ по сравнению с ЛП. При быстрой стимуляции предсердий наблюдался блок проведения в вене в соотношении 2:1. Авторы предположили, что ФП является результатом появления фокусного триггера в ЛВ, который может поддерживаться быстрой риентри циркуляцией в ЛВ. Другие исследования представили доказательства того, что ЛВ и задняя стенка (ЗС) ЛП являются местами предпочтительного развития риентри аритмий [170, 360].

М. Nosini с соавт. исследовали электрофизиологические характеристики ЛВ в перфузируемых кровью сердцах, используя внутри- и внеклеточные записи [170]. Зоны замедления проведения были найдены во всех ЛВ с фракционированными потенциалами в местах замедленного проведения. Наличие данных зон коррелировало с резкими изменениями в гистологической ориентации волокон, которые могли проявляться свойствами риентри. Одним из важных

факторов является наличие более короткой продолжительности ПД ЛВ в сравнении с предсердиями из-за большего задержанного прямого K^+ -тока и меньших входящих Ca^{2+} -токов в ЛВ [55, 99, 157, 220, 337]. Кроме того, в ЛВ выявляется нарушение проведения, которое вызывает появление риентри из-за резких изменений в ориентации волокна так же как инактивация Na^+ -каналов, снижение потенциала покоя из-за маленького I_{K1} [99, 170]. В нескольких клинических исследованиях показано, что в ЛВ по сравнению с ЛП имеется более короткий рефрактерный период, с декрементным проведением в ЛВ, и возможностью легко индуцировать риентри тахикардию программируемой стимуляцией из ЛВ. Соответственно, быстрая риентри активность с феноменом «вхождения» описаны в ЛВ после успешной ее изоляции [102, 143]. Электрофизиологическое исследование ЛВ с применением многополюсного электрода типа «корзина», выявило гетерогенность эффективного рефрактерного периода и наличие свойств анизотропного проведения в ЛВ и в месте соединения ЛВ с ЛП, которое может обеспечить субстрат для возникновения риентри [172]. Активность ЛВ на применение аденозина у больных с пароксизмальной ФП согласуется с риентри механизмом, нежели с фокусным эктопическим типом [31, 355]. Анализ доминирующей частоты при развитии ФП указывает на то, что с течением эволюции ФП роль механизмов запуска и поддержания ФП из ЛВ становится менее преобладающей, что связано с прогрессированием ремоделирования предсердий [170]. J. Kalifa с соавт. сообщили, что при увеличении давления в ЛП в среднем на 10 см водн. ст. соединение ЛП – ЛВ становится источником основного ротора, помогающего объяснить клиническую связь между ФП и возрастающим предсердным давлением [233].

Разработка операции изоляции ЛВ M. Haissaguerre и C. Pappone еще раз подтвердила, что частичная или полная изоляция ЛВ или их коллекторов приводит к исчезновению ФП [174, 292].

Находясь под влиянием работ A. Mayer и G. Mines, W. Garrey впервые предположил, что механизмом ФП является «серия подобных кольцу циркуляций, меняющих положение и сложность», то есть продолжительная, нерегулярная

риентри активность, появляющаяся независимо друг от друга в различных отделах предсердия «множественное риентри» [252, 266].

Основываясь на наблюдениях погибающего сердца, сделанных без электрофизиологических или механических записей, W. Garrey в 1914 г. опубликовал признанную фундаментальной концепцию того, что для поддержания ФП требуется критическая масса ткани, которая нужна для сохранения необходимого количества нерегулярных фронтов волн возбуждения. Он индуцировал ФП стимуляцией одного из ушек предсердий фарадическим током. Когда он отделял ушко от основной части предсердия, ушко прекращало фибриллировать. Из этого наблюдения W. Garrey заключил, что «любая небольшая часть ушка может переставать фибриллировать даже несмотря на то что исключена часть его нормальных свойств».

В дальнейшем T. Lewis, также под влиянием A. Mayer и G. Mines предположил, что механизм ФП - это быстрая одиночная риентри циркуляция, где « ... центральная волна имела один и постоянный путь, который непрерывно немного меняется, причем, если путь меняется значительно, он может натолкнуться на своем пути на препятствие, и это прекратит существование ФП» [252, 266, 272]. Согласно T. Lewis, при ФП « ... центральная волна активации появлялась и двигалась вдоль по строго определенному каналу» [252]. Поэтому он предположил, что ФП была подобна трепетанию в этом одиночном риентри, когда существовал один круг циркуляции, а путь следования волны был необычен « ... в его деталях это постоянство изменяется и иногда кажется для короткого периода, путь меняется более избыточно, а в общем, используется тот же широкий путь снова и снова». Он также предположил, что в отличие от трепетания, при ФП циркуляция совершает свой путь за более короткое время, и он объяснял нерегулярность при ФП на основании короткого возбудимого участка. T. Lewis считал, что при ТП круг риентри больше по размеру, а участок возбудимого миокарда, находящийся в состоянии покоя на пути следования волны, – больше. При ФП круг риентри значительно меньше, скорость циркуляции больше, в связи с этим фронт волны практически следует за

«хвостом» предыдущего возбуждения. Проведение при этом более гетерогенное, а фронт волны фракционирован, что и является признаком ФП на поверхностной ЭКГ.

Однако Т. Lewis верил, что ФП возможна при наличии одиночного быстрого макрориентри, с фронтами волны, исходящими из циркулирующего первичного источника («драйвера», «driver»), и распадающимися перед участками с различной рефрактерностью, производящими «фибрилляторное проведение» и нерегулярную глобальную активность, характеризующую аритмию [37].

Исследования заставили пересмотреть гипотезу одиночного круга риентри предложенную Т. Lewis с соавт. [249, 252, 270, 354, 360]. Несмотря на это, некоторые качественные изменения, необходимые для сопоставления теории с экспериментальными фактами, и новейшие исследования показывают, что исходная концепция, предложенная Т. Lewis о природе ФП, требует скорее корректировки, чем полного отрицания.

Другие исследователи считали, что ФП вызывается очень частой активностью с одним эктопическим источником, дающим начало фибрилляторному проведению, или множественными эктопическими фокусами, производящими фибрилляцию преимущественно диссинхронной активностью и сталкивающимися фронтами волн. Через несколько лет были найдены доказательства наличия множественных кругов риентри как доминантного механизма лежащего в основе клинической ФП.

Г. Мое и J. Abildskov доказали, что как эктопический очаг, так и циркулирующее риентри не были адекватными теориями механизма ФП [275]. Им было сложно поверить, что оба эти механизма могут иметь необходимую стабильность для поддержания ФП многие годы. Потому они предположили, что спонтанно появившаяся у людей или экспериментально индуцированная ФП фундаментально отличается от ТП или эктопического очага.

В 1964 г. Г. Мое опубликовал свою классическую компьютерную модель ФП [274]. Основываясь на множестве исследований и собственных экспериментальных результатах, он показал, что ФП может существовать как

стабильное состояние и поддерживать себя независимо от иницирующего фактора, а также что независимое продолжительное существование аритмии возможно только при наличии негомогенной предсердной реполяризации [275]. Идея G. Мое была проста. Он рассматривал ФП как в основном турбулентный и самоподдерживающийся процесс, который имеет место в негомогенной возбудимой среде. Этот процесс может быть вызван прохождением импульса через эту среду в то время, когда некоторые компоненты находятся в стадии восстановления, а другие частично или полностью рефрактерны как результат предшествующей активации. Соответственно, некоторые элементы в среде могут быть активированы, тогда как другие нет [274, 275].

G. Мое детализировал концепцию множественных кругов риентри, предположив, что для поддержания ФП нет необходимости наличия постоянно имеющегося полного круга риентри циркуляции, начинающегося и заканчивающегося в одном месте. Одинаковые волны уничтожаются (не требуются для поддержания аритмии) или сменяют друг друга при случайной встрече в сократительной ткани и поддерживают аритмию. G. Мое рассматривал поддержание ФП как вероятностную функцию, зависящую от свойства и размера ткани, с минимальной временной плотностью необходимых риентри волн для устойчивой аритмии [275].

Теория множественных волн получила экспериментальное подтверждение через 20 лет, когда стало возможным выполнить высокоразрешающее многоэлектродное картирование миокарда предсердий во время ФП. В 1985 г, M. Allessie с соавт. смогли картировать предсердия собаки после индукции ФП и впервые продемонстрировали наличие множественных волн [189]. Более того, ими было показано, что для поддержания ФП требуется критическое количество волн от 4 до 6. Обеспечить наличие этих множественных волн должна локальная блокада проведения и длина волны, фронт которой достаточен для возможности восстановления проксимальной части миокарда.

M. Allessie добавил качественный элемент в рассуждение G. Мое, сделав акцент на важности длины волны. M. Allessie с соавт. определили основные

характеристики риентри без участия анатомического препятствия, которые заключались в следующем:

1. Размеры ведущего круга переменны и не являются фиксированными; длина замкнутой цепи равна длине волны возбуждения. Поскольку длина волны равна произведению скорости проведения и длительности функционального рефрактерного периода, изменение любого из этих электрофизиологических показателей приведет к изменению круга риентри с иными размерами. Если длина волны короче, то голова импульса будет «ударяться» во все еще рефрактерный хвост, после чего риентри исчезнет. Таким образом, при ФП одновременно могут существовать многочисленные непрерывно изменяющиеся цепи риентри типа «ведущего круга», которые постоянно меняют свои размеры, конфигурацию и локализацию (случайное риентри - random re-entry).

2. В пределах замкнутой цепи риентри отсутствует участок полной возбудимости, поэтому для изменения кругового движения требуется стимул, превышающий диастолический порог. Изменение скорости распространения волны возбуждения и ее стимулирующего воздействия на клетки, участвующие в круге риентри, приводит к замедлению волны возбуждения и увеличению рефрактерного периода и наоборот, что влияет на изменение круга риентри.

3. Частота циркулирующего ритма зависит от длительности рефрактерного периода. Его уменьшение позволяет циркулировать импульсу по цепи меньших размеров, повышая частоту ритма, и наоборот, увеличение рефрактерного периода заставляет импульс искать замкнутый путь большего размера, что приводит к замедлению ритма.

Таким образом, волновая концепция, предложенная М. Allesie (ведущего круга риентри - «leading circle re-entry») - круговое движение волны возбуждения вокруг зоны функциональной блокады, выделила такие изменения электрофизиологических параметров в качестве определяющих в возникновении ФП, как короткий рефрактерный период и медленное проведение электрического импульса по предсердиям [38, 39, 375].

Согласно теории «ведущего круга», предложенной M. Alessie, функциональное риентри циркулирует вокруг периметра, эквивалентного длине волны [250]. M. Alessie показал, что короткие волны способствуют поддержанию ФП при возрастании количества похожих функциональных риентри циркуляций, которые могут «уместиться» в предсердиях. Из этого следует, что для устранения множественных кругов риентри при возникновении ФП требуется увеличение рефрактерного периода и, следовательно, длины волны, тем самым уменьшая возможность сохранения риентри кругов и делая поддержание ФП невозможным [69]. Напротив, факторы, которые уменьшают длину волны (такие как короткий рефрактерный период и медленное проведение), способствуют поддержанию ФП [283]. Дилатация предсердий также содействует появлению и сохранению риентри. При возрастании размера предсердий увеличивается возможность для умножения количества кругов риентри. Гетерогенность рефрактерного периода также поддерживает ФП, способствуя фракционированию импульсов во множественные риентри волны.

Теория M. Alessie получила подтверждение в клинических исследованиях J. Cox, который осуществил одновременную регистрацию электрической активности предсердий во время операции прерывания дополнительных предсердно-желудочковых соединений на «открытом» сердце у 13 пациентов [377]. У всех этих пациентов ФП была индуцирована залпом импульсов. У шести пациентов во время фибрилляции характер активации предсердий позволял говорить о наличии риентри в ПП. Казалось, что функциональная блокада проведения у них была ассоциирована с предсердными структурами, такими как *crista terminalis*. Длина цикла риентри в ПП была относительно больше, варьируя от 180 до 210 мс. ЛП активировалось неоднородно фронтами волн, выходящими из круга риентри в ПП и/или из дополнительного АВ пути проведения. Редко удавалось документировать полное риентри в ЛП. Также было показано наличие множественных дочерних волн, блуждающих вокруг естественных анатомических препятствий, и наличие функциональных блокад проведения. В некоторых случаях волны оказались продуктами простого круга риентри –

материнской волны. Не было получено доказательств наличия микрориентри или эктопической активности.

В другом исследовании картирование ФП было проведено у 25 пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, подвергшихся оперативному лечению симптомной и/или рефрактерной к лекарственной терапии тахикардии. Высокоразрешающее эпикардальное картирование свободной стенки ПП выполнялось во время синусового ритма (СР), быстрой предсердной стимуляции и индуцированной ФП, которая была вызвана либо учащающей предсердной стимуляцией, либо нанесением от одного до трех преждевременных стимулов [201]. У 10 пациентов имелся широкий одиночный фронт волны, распространяющийся без значимой задержки. Были выявлены лишь небольшие зоны замедленного проведения или участки блокады проведения, не нарушающие главное направление ее распространения. У 8 пациентов обнаруживалась либо одна волна, с наличием распространенных и/или множественных участков блокады проведения и медленным проведением, либо наличие двух волн. У 7 пациентов существовало 3 волны в сочетании с зонами медленного проведения и множественными участками блокады проведения. Внутрипредсердное проведение при ФП было замедлено. Причем чем сложнее был механизм ФП, тем хуже было межпредсердное проведение. Также, увеличение сложности ФП укорачивало время, в течение которого в картируемой зоне отсутствовала электрическая активность, и уменьшалась длина цикла вол фибрилляции.

Во время ФП в свободной стенке ПП наблюдались две разновидности риентри: (1) случайное риентри (random re-entry) и (2) ведущий круг риентри (leading circle re-entry). Случайное риентри определено В. Hoffman и М. Rosen как «... зависящее от множественных зон однонаправленной блокады импульса (хотя места блокады меняются непрерывно) и от непрерывно распространяющегося импульса так, что отдельные группы волокон возбуждаются повторно» [206]. Как правило, ведущий круг риентри не был стационарным а непрерывно дрейфовал по предсердному миокарду, подобно вихрю по поверхности Земли.

Последующие эксперименты на собаках и исследования на людях показали важность понимания характеристик распространения фронта волны при ФП и подтвердили теорию G. Мое о том, что множественные волны распространяются случайно в предсердиях и создают впечатление кажущейся хаотической активации, наблюдаемой на ЭКГ у пациентов с ФП. В итоге, гипотеза G. Мое была подтверждена клиническими наблюдениями того, что хроническую ФП у некоторых пациентов можно вылечить, создавая множественные линии разрывов в предсердиях (MAZE), тем самым разделив предсердия на части, которые самостоятельно не могут поддерживать множественные волны [121, 377]. Этой теории придерживаются большинство клинических электрофизиологов.

В начале 90-х годов R. Schuessler с соавт. в экспериментах на изолированном предсердии собаки показали, что при изменении концентрации ацетилхолина виды активации изменяются от множественных риентри к одному относительно стабильному высокочастотному риентри с наличием фибрилляторного проведения [349]. Риентри формировалось вокруг гребенчатой мышцы. Анатомия предсердий со сложным пространственным строением гребенчатых мышц, устьями вен и АВ-кольцами - это хороший субстрат для поддержания риентри, описанного G. Mines и в дальнейшем T. Lewis [252, 272]. Однако, как было показано M. Allesie с соавт., риентри может функционировать и не требовать анатомически определенных путей. Последующие достижения в понимании функционирования риентри ритмов привели к концепции «ротора», который рождается от вихря электрической волны (спиральная волна). Такие роторы поддерживают сами себя и могут быть стационарными или дрейфовать, а затем «цепляться» за анатомические гетерогенности в миокарде предсердий.

Потому идея одиночного риентри, высказанная T. Lewis, находит свое подтверждение при наличии ротора, а не макрориентри. Относительно стационарные вихри вращаются вокруг возбудимого, но не возбужденного центра, от которых распространяются волны в возбудимой среде. В работах J. Jalife с соавт. ротор является ведущим механизмом ФП. Ими было показано, что ФП – это проблема самоорганизующихся, нелинейных электрических волн с

детерминированным и вероятностным компонентами [236]. Также выявлено, что пространственная и временная организация при ФП в структурно нормальном сердце имеет широкий спектр характеристик. На одном конце этого списка одиночный блуждающий ротор, который появляется в виде сложных моделей возбуждения, напоминающего ФП. На другом конце – устойчивая ФП, которая также зависит от непрерывной периодической активности стационарных роторов, которые активируют предсердия с очень высокой частотой.

J. Jalife с соавт. было показано, что при индукции ФП на изолированном сердце овцы источником является ротор в ушке ЛП. Причем ЭГ, записанные из ПП, МПП и устьев ЛВ, были нерегулярны, что соответствовало фибрилляторному проведению. Используя оптическое картирование, продемонстрировано, что вихрь циркулировал по часовой стрелке с периодом 67 мс. Это стало доказательством того, что в данном случае механизмом развития ФП является ротор с фибрилляторным проведением в другие отделы предсердий [236].

Спонтанное появление ФП – это результат «материнского ротора», который разбивается и фракционируется на множественные независимые «дочерние» волны. Однако не ясно, какие структурные и электрофизиологические характеристики, позволяющие им сосуществовать и сохраняться, необходимы, для поддержания волны. Модель G. Мое случайного распределения рефрактерного периода объясняет ФП в случае близко расположенных кардиомиоцитов, имеющих различный рефрактерный период. Но исследования электрофизиологических характеристик сердечной ткани показывают, что такое случайное распределение рефрактерных периодов невозможно. Очевидно, что прямое электрическое соединение между соседними кардиомиоцитами ведет к значительному уменьшению различий, которые могли бы существовать в продолжительности их ПД, если бы кардиомиоциты не были соединены друг с другом. Кажется возможным наличие дисперсии рефрактерности в массе миокарда, что, возможно, появляется как макроскопический пространственный градиент рефрактерности, а точнее, микроскопически случайно распределенная дисперсия рефрактерности [36].

Проведенные исследования значительно расширили понимание участия межпредсердных путей в формировании фибрилляторного проведения и создания градиента между ЛП и ПП. Пучок Бахмана и нижнезадний межпредсердный путь лежащий вдоль КС – пути межпредсердной связи. Обе стороны МПП являются электрически изолированными. Межпредсердная электрическая связь имеется в верхних и нижних частях овальной ямки, области, которая остается интактной при перерезке пучка Бахмана и нижнезаднего пучка.

Работы J. Jalife по оптическому картированию предсердий продемонстрировали, что при ФП активация ЛП и ПП не одинакова. Это зависит от сложности и пространственного расположения блокады проведения. Было выявлено, что наибольшее снижение частоты определяется в непосредственной близости к соединению пучка Бахмана и ПП, что подтверждает сложную архитектуру связи гребенчатой мышцы, и может быть субстратом для фибрилляторного проведения на свободную стенку ПП. На макроскопическом уровне сложная трехмерная структура предсердий – это необходимый компонент, который отвечает за особенности проведения по предсердиям при ФП. Однако данных о том, как электрофизиологическая и анатомическая гетерогенность взаимодействуют между собой и соответственно приводят к возникновению, поддержанию и длительному сохранению ФП нет. Все исследователи поддерживают важность анатомических структур в определении частотнозависимого проведения и идею общего механизма для трепетания и ФП. Однако механизм перехода обычного ритма трепетания в ФП и обратно не ясен. G. Moe считал, что круг ритма ТП может приводить к ФП, а ФП к трепетанию, даже если вовлечены различные основные механизмы. Разногласия заключаются в том, что при ФП необходима интеграция множественных волн в одну широкую волну, фронт которой является результатом возникновения ТП, тогда как трепетание, вызывая изменения в дисперсии рефрактерности, может дегенерировать в ФП.

Несмотря на то, что механизмы развития ФП, описанные выше, считаются основными, нельзя исключать роль патологического субстрата в предсердиях.

Многие исследования указывают на значение уязвимости предсердий в патогенезе ФП [141, 191, 216, 251, 286]. В исследовании Н. Ramanna с соавт., было показано, что в отсутствии органического заболевания сердца у 18 из 43 пациентов с ФП значения дисперсии рефрактерности предсердий были значительно выше в сравнении с пациентами без ФП [216]. Кроме того, у большинства из этих пациентов устойчивая ФП вызывалась одним экстрастимулом, в то время как у пациентов без ФП требовались агрессивные виды стимуляции. Регистрация предсердных ЭГ показала, что непосредственно перед возникновением ФП, ЭГ удлиняются и фракционируются, что является проявлением внутрипредсердного замедления [191]. Также было показано, что после восстановления СР выявляется значительное замедление проведения по предсердиям и нарушения рефрактерности.

В исследовании Е. Daoud с соавт. показано, что непродолжительные эпизоды ФП укорачивают эффективный рефрактерный период (ЭРП), таким образом, укорачивая длину волны [152]. Ими же было выявлено, что уменьшение длины волны может предполагать увеличение склонности к ФП. Но отмечено, что ЭРП предсердий достоверно укорачивается после эпизодов ФП без значительного изменения скорости проведения по предсердиям [152, 207].

Укорочение ЭРП после ФП при ее индукции у здоровых добровольцев сохраняется до 5,5 мин. Индуцированная стимуляцией ФП значительно и достоверно укорачивает ЭРП ПП, и восстановление измененного ЭРП происходит через 5-8 мин после возобновления СР. В дополнение к этому следует сказать, что вслед за восстановлением СР после непродолжительной индуцированной ФП возрастает склонность к возникновению повторных эпизодов ФП, которая прогрессивно увеличивается, если уменьшается время между повторными эпизодами ФП [152].

В модели на козах М. Wijffels с соавт. показали, что, во-первых, искусственное поддержание ФП ведет к удлинению продолжительности последующих эпизодов аритмии; во-вторых, предсердная рефрактерность укорочена в течение первых 24 ч ФП; в-третьих, инверсия адаптации частоты

предсердной рефрактерности появляется при укорочении ЭРП при медленной частоте стимуляции [69].

Повышенная частота индукции повторных эпизодов ФП после первично индуцируемых стимуляцией эпизодов ФП поддерживает гипотезу о том, что ФП вызывает изменения в физиологии предсердий, тем самым способствуя сохранению ФП. Индуцируемое ФП укорочение ЭРП – это один из механизмов возможности ее повторного появления. Рефрактерный период предсердий после повторных эпизодов ФП достоверно не отличается от ЭРП, измеренного немедленно после ее прекращения повторно вызванной стимуляцией, что может быть объяснено различием в продолжительности повторных и вызванных стимуляцией эпизодов. При этом ФП, индуцированная стимуляцией, прекращалась через 7 мин, тогда как повторно вызванная ФП – через 1 мин. Это предполагает, что феномен укорочения ЭРП, вызываемый ФП, может требовать ее наличия в течение нескольких минут [151].

Нормализация электрофизиологических свойств предсердий после изменений, вызванных ФП, сводится к увеличению ЭРП предсердий, снижению уязвимости, к повторному возникновению аритмии и уменьшению продолжительности повторных эпизодов ФП. Эти данные подразумевают, что ФП, вызванная стимуляцией, транзиторно изменяет свойства предсердий, и этот эффект сохраняется после спонтанного восстановления СР и уменьшается во времени [207, 311].

Вероятные механизмы укорочения ЭРП, вызванного ФП, следующие: во-первых, физиологическое, частотно-зависимое укорочение длительности ПД. Этот феномен хорошо исследован в миокарде желудочков [295]. Активация и деактивация запираемых внешних калиевых каналов в течение фазы плато могут приводить к накоплению от сокращения к сокращению ионов калия и укорочению длительности ПД и ЭРП. Второй возможный механизм укорочения ЭРП предсердий после ФП – «память сердца» [246]. Экспериментальные исследования на миокарде желудочков показали, что изменения, вызванные учащающей стимуляцией, могут сохраняться до 20 мин после прекращения стимуляции и

корректируются блокаторами калиевых каналов. Эти изменения подразумевают, что механизмом сердечной памяти является изменение тока ионов калия [248]. Подобные изменения могут протекать и в клетках предсердий. Изменение тока ионов калия может объяснять постфибрилляторное изменение предсердной реполяризации, а именно – укорочение ЭРП через несколько минут после прекращения ФП [152, 207].

Третьим возможным механизмом преходящих изменений в электрофизиологических свойствах предсердий после эпизодов ФП служит анизотропия емкостной связи. Множественные волны, поддерживающие ФП, проникают одновременно параллельно и перпендикулярно осям предсердных волокон, и этот тип активации ткани может приводить к изменению клеточных связей и продолжительности потенциала действия. В норме смена связующих клетки белков (коннексонов и коннексинов) происходит каждые 4 мин. Стойкий эпизод ФП предсердий влияет на структурные изменения этих белков, сохраняя клеточную память к развитию и поддержанию ФП [246].

Механизмы развития ФП являются одним из ключевых моментов в понимании ее возникновения. Однако вторым не менее важным моментом является понимание изменений, происходящих в предсердном миокарде (субстрате) как до аритмии, так и после возникновения ФП. Как уже рассматривалось ранее, ФП сопутствует множеству заболеваний, которые непосредственно изменяют анатомические и физиологические свойства предсердного миокарда. Многими исследователями доказано, что результатом этих изменений является нарушение проведения по предсердиям (чаще его замедление), появление дисперсии рефрактерности, развитие фиброза. Подобные изменения характерны и для пациентов с ФП, причем по своим морфологическим результатам они идентичны. Ключевым моментом этих изменений является ремоделирование предсердного миокарда.

Ремоделирование ЛП – физиологический процесс адаптивной регуляции кардиомиоцитов в порядке поддержания гомеостаза против внешних стрессов [283]. Тип и объем ремоделирования зависят от растяжения и продолжительности

«стрессов». Адаптивный ответ может появиться как на ионном, так и геномном уровне через короткое время (в течение 30 мин воздействия стресса) [197]. Процесс может быть обратим. На клеточном уровне это обычно обратимая гибернация, средней продолжительности с возвращением к нормальному исходному состоянию в течение 1 недели. И, как правило, необратимые процессы на клеточном уровне или внеклеточном матриксе – апоптоз и фиброз. [380]. Обычный «стресс» для предсердных кардиомиоцитов – это тахикардия, протекающая с высокой частотой, а также перегрузка объемом или давлением, как это может проявляться при синдроме сердечной недостаточности (СН). Другие специфические стрессы, такие как диастолическая дисфункция ЛЖ, ишемия миокарда и клапанные пороки, как правило, сочетаются со значительным повышением давления и/или нагрузки на ЛП, что в ответ вызывает как адаптивные так и не способные к адаптации процессы [212]. Процессы адаптации включают в себя: рост и гипертрофию кардиомиоцитов, некроз и апоптоз; альтерацию в построении экстрацеллюлярного матрикса; повторную калибровку производства и расходования энергии; изменения в экспрессии клеточных ионных каналов и предсердных гормонов; а также возможен возврат к фетальной программе генов [114]. Эти изменения ускоряют каскад реакций, которые ведут к ремоделированию ЛП со структурными, функциональными, метаболическими и нейрогуморальными последствиями.

В экспериментальных исследованиях на животных ремоделирование ЛП, индуцированное СН, обычно воспроизводится с применением частой стимуляции правого желудочка или ПП с проведением 1:1 на ЛЖ. Ремоделирование, вызванное ПТ, может быть воспроизведено частой стимуляцией ПП при сформированной АВ блокаде, в связи с чем, ритм и давление в ЛЖ остаются постоянными.

Один из первых признаков структурного ремоделирования ЛП – это его дилатация, что часто сопровождается изменениями в его функции с прогрессивным возрастанием интерстициального фиброза. Ослабление вспомогательной насосной и резервуарной функции компенсируется

возрастанием «водопроводной» функции [208, 247]. У здоровых людей ЛП – это хорошо растяжимая камера с относительно низким давлением. При наличии острого или хронического стрессорного повреждения ЛП растягивается и становится более жестким [208, 247, 369]. При ремоделировании с воспроизводимой СН на ультраструктурном уровне выявляется пространственный интерстициальный фиброз и гипертрофия кардиомиоцитов [195, 369]. Дегенеративные изменения включают в себя клеточный отек, ядерный пикноз и некроз сократительных пучков, что приводит к видимой потере клеток. Происходит ухудшение сократительной функции ЛП из-за изменений в структурных протеинах и смещения из быстрых альфа-миоцитов тяжелых цепей в изомеры бета-миоцитов тяжелых цепей, что являет собой адаптацию к хронической перегрузке ЛП, которая максимизирует предсердную работу в ответ на снижение скорости сокращения [208]. При ремоделировании, вызываемом тахикардией, происходит миолиз и накопление гликогена [380]. Первые изменения при таком ремоделировании в клеточной ультраструктуре начинаются на первой неделе с увеличения количества митохондрий и их длины. При этом количество миоцитов и содержимое соединительной ткани значительно не изменяются [380]. Знаков клеточной дегенерации, апоптоза и фиброза обычно не наблюдается [380]. Внутри- и внеклеточные изменения запускают процесс электрического ремоделирования, что делает ЛП еще более уязвимым для развития ФП [248].

Если дилатация предсердия – это признак структурного ремоделирования, то предсердные аритмии, особенно ФП, – это признак электрического ремоделирования ЛП. При сравнении ремоделирования, протекающего при СН, и ремоделирования вызванного тахикардией, имеются значительные различия в электрофизиологических свойствах [169]. При наличии ПТ ЭРП укорачивается, длительность ПД уменьшается, а появлению ФП способствует формирование множественных волн риентри [362], тогда как при СН ЭРП и продолжительность ПД не изменяются [101, 159]. Предложенные механизмы, при которых ФП устойчива в этой ситуации, включают триггерную активность и задержанную

постдеполяризацию [101]. Разница в электрофизиологических свойствах между ремоделированием ЛП при ПТ и СН лежит в изменениях ионных каналов. Перегрузка кальциевых каналов – основной механизм укорочения ЭРП при ремоделировании, индуцированном тахикардией, что приписывается значительному снижению количества кальциевых каналов L-типа [159, 197]. А при ремоделировании, вызванном СН, количество кальциевых каналов L-типа только умеренно уменьшается, и это уменьшение замещается снижением калиевого тока и возрастанием натрий-кальциевого обменного тока без изменения в длительности потенциала действия [159].

Отдельно от изменений ионных каналов электрофизиологические изменения также зависят от клеточных и внеклеточных процессов в течение ремоделирования. Некоторые исследователи показали, что дилатация ЛП увеличивает электрическую нестабильность с укорочением ЭРП и предсердной проводимости [270]. Дилатация ЛП отражает нарастающий фиброз, который обеспечивает циркуляцию для риентри [333]. Пациенты со значительно дилатированными предсердиями имеют сниженный максимальный диастолический потенциал. Возрастание давления в ЛП, которое обычно сопровождает течение СН, может также способствовать появлению и поддержанию ФП [159, 333]. С нарастанием давления и объема в ЛП миоциты становятся более уязвимы для развития предсердной аритмии. Ишемия ЛП снижает проводимость импульса, содействуя риентри [73]. При ПТ, как правило, давление в ЛП не повышается, но появляются интерстициальные фиброзные изменения различного уровня, которые играют значительную роль в поддержании ФП [158, 159, 197, 333].

Очевидно, что через несколько лет устойчивой ФП электрические свойства предсердий изменяются. Предсердия становятся более восприимчивы к возникновению и поддержанию аритмии [190]. Первичный фактор, приводящий к ремоделированию, – это появление ПТ, и эти изменения могут быть запущены другими предсердными тахиаритмиями, такими как ТП и ПТ. Электрическое ремоделирование появляется во временной зависимости при появлении ФП и,

вероятно, вовлекает цепь адаптационных механизмов, запускаемых перегрузкой внутриклеточного кальция при возрастании частоты активации кардиомиоцитов [283].

Кратковременные изменения включают функциональные изменения, преимущественно инактивацией кальциевого тока (I_{Ca}), который снижает продолжительность ПД, рефрактерный период и длину волны и тем самым способствует ФП. Длительные изменения включают изменения в продукции белков ионных каналов, среди которых ключевые изменения проявляются в снижении регуляции тока L-типа Ca^{2+} каналов ($I_{Ca,L}$), которые поддерживают плато ПД и вызывают сердечное сокращение [159]. Снижение регуляции ($I_{Ca,L}$) уменьшает продолжительность ПД и истощает его длительность к частоте, которая значительна при тахикардии (в норме продолжительность ПД снижается при частом ритме). Натриевый ток также уменьшается, снижая скорость проведения. Кроме того, изменяется синтез белка, отвечающего за создание каналов межклеточного соединения, изменяя коннексин 40 и переводя его в гетерогенный тип.

Коннексины – группа протеинов, которые создают межклеточные каналы между кардиомиоцитами, позволяя перемещаться мелким молекулам и ионам. Эти плотно выстроенные каналы формируют щелевые контакты, которые являются структурами, преимущественно находящимися во вставочных дисках кардиомиоцитов, и ответственны за проведение электрического импульса. Коннексин 43 – наиболее распространенный как в предсердном, так и в желудочковом миокарде, а коннексин 40 избирательно находится в предсердиях и проводящей системе. В моделях на козах с хронической ФП распределение коннексина 40 в миокарде было прерывистым, а неоднородность его распределения со временем становилась более видимой. Общие уровни коннексина 40 снижались при персистирующей ФП, тогда как распределение и количество коннексина 43 оставалось стабильным все время [168, 314]. В исследовании на коннексин 40 дефицитных мышах нарушения синоатриальной электрофизиологии были связаны с возрастанием аритмогенности и предсердной

уязвимости после сверхчастой предсердной стимуляции [118]. Эффективное снижение в количестве, также как и изменения в пространственном расположении щелевых контактов, в которых коннексин – основной компонент, могут вызывать гетерогенность распространения импульса, что предшествует возникновению и поддержанию предсердных аритмий. В исследовании у 30 пациентов с ФП и без нее выявлен полиморфизм промотора гена коннексина 40, который приводил к снижению уровня коннексина 40 и был связан с развитием уязвимости для ФП, а также к возрастанию пространственной дисперсии рефрактерности [62]. В другом исследовании мутация в гене (GJA5), который ответственен за кодирование коннексина 40, была выявлена у 4 из 15 пациентов с идиопатической ФП [353]. Гетерогенное уменьшение длины волны делает ФП более способной поддерживать саму себя и увеличивает уязвимость предсердий к повторному возникновению.

Концепция электрического ремоделирования предсердий при ФП очень важна, так как объясняет, почему пароксизмальная ФП стремится стать персистирующей, а длительно персистирующая ФП более рефрактерна к лечению, и почему аритмия рецидивирует чаще в первые несколько дней после электрической кардиоверсии (ЭКВ). Иногда для появления электрического ремоделирования требуется продолжительное время наличия ФП. Однако вовлечение в процесс других механизмов ускоряет ремоделирование многократно.

В настоящее время существует распространенное мнение, что «ФП порождает ФП», часто наблюдается прогрессивный характер развития этой аритмии у пациентов, которые первоначально имели пароксизмальную, а затем перешли в персистирующую и, в конечном итоге, в постоянную форму ФП. Установлено, что и электрофизиологические изменения, и анатомический субстрат имеют решающее значение для инициации и поддержания ФП. Термин «электрическое ремоделирование» относится к изменениям в экспрессии генов ионных каналов, что приводит к укорочению ЭРП и потере скорости адаптации в ответ даже на краткий эпизод быстрой ПТ, способствуя тем самым появлению

множества волн риентри и повышению вероятности возникновения и поддержания ФП. Тем не менее, только электрическое ремоделирование не может в полной мере объяснить развитие устойчивой формы ФП. Так как индуцированные аритмией изменения ЭРП полностью восстанавливаются до того, как ФП становится устойчивой. Другие факторы вовлечены в процесс сохранения аритмии, поэтому считается, что структурное, а не ионное ремоделирование может быть основным фактором стабилизации предсердной аритмии.

Фиброз является отличительной чертой аритмогенного структурного ремоделирования. Фиброз ткани – это результат накопления фрагментов фибриллярного коллагена, которое происходит чаще всего вследствие процесса репаративного замещения дегенеративной миокардиальной паренхимы с сопутствующим реактивным фиброзом и способствует интерстициальному растяжению [5, 194, 235]. Фиброз представляет собой избыточное отложение протеинов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) как за счет повышения синтеза коллагена, так и отсутствия или уменьшения разрушения коллагена в результате механической перегрузки или повреждения тканей. Предсердный фиброз – многофакторный процесс, возникающий в результате сложных взаимодействий нейрогормональных и клеточных медиаторов, он является вторичным по отношению к основному органическому заболеванию сердца и выявляется в среднем у 70% пациентов, а при изолированной ФП, в отсутствие какой-либо найденной патологии, – в среднем у 30% пациентов [199]. Фиброз является результатом появления циркулирующих в крови и синтезируемых в миокарде предсердий профибротических факторов, которые влияют на миокардиальные клетки, увеличивая продукцию коллагена без компенсированного увеличения деградации коллагена. При гистологическом исследовании ткани предсердий у пациентов с ФП наблюдался очаговый фиброз, чередующийся с неизмененными предсердными волокнами, что может объяснять неоднородность проведения. Количество кардиомиоцитов в среднем составляет 45% объема предсердного миокарда, тогда как в желудочках их в среднем 76%. Считается, что по

количеству в среднем 70% клеток сердца не являются кардиомиоцитами. Разница между желудочками и предсердиями в составе и количестве этих клеток зависит от ЭЦМ, который значительно изменяется при ремоделировании [296]. Объем и строение ЭЦМ связаны с возникновением и появлением ФП. Взаимодействие кардиомиоцитов и клеток ЭЦМ является очень сложным и определяется не только прямым контактом, но и множеством медиаторов.

В исследовании V. Polyakova с соавт. было показано, что изменения и ремоделирование ЭЦМ значительны и увеличиваются у пациентов с ФП. Доказательством этой гипотезы являются наблюдения того, что частая стимуляция предсердных миоцитов существенно изменяет экспрессию генов ЭЦМ [67]. Кроме того, экспериментальные результаты у трансгенных мышей по тканевому фактору роста- $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) показали, что наличие только предсердного фиброза достаточно для формирования субстрата, необходимого для появления ФП [65]. Таким образом, это является доказательством того, что ФП сама по себе может вызывать ремоделирование ЭЦМ в нормальном сердце или может усиливать ремоделирование ЭЦМ, вызванное основным заболеванием, и, соответственно, усиливать дилатацию предсердий [67].

Основными участниками в формировании фиброза являются сердечные фибробласты. Долгое время считалось, что в сердце фибробласты играют пассивную роль, однако многими исследователями показано, что фибробласты принимают активное участие в формировании окружения кардиомиоцитов [296]. Избыток ангиотензина II и ТФР- $\beta 1$ драматично влияет на функцию сердечных фибробластов, повышая продукцию протеин синтетазы и секрецию коллагена [299]. Продукция ангиотензина II и экспрессия рецепторов ангиотензина I увеличивали в размере фибробласты при ремоделировании *in vivo* [174]. Увеличение ангиотензина II и концентрации активированного ТФР- $\beta 1$ взаимно усиливают продукцию друг друга, а также способствуют появлению дополнительных профибротических молекул в фибробластах, создавая тем самым положительную обратную связь для усиления фиброза [45]. Механическое растяжение вызывает синтез коллагена совместно с возрастающей экспрессией

ангиотензина II и ТФР- β 1 в сердечных фибробластах, и потому хроническая предсердная дилатация является прародителем структурного ремоделирования и поддержания ФП [294]. Фибробласты чувствительны к различным типам деформации, в том числе и к механическому растяжению, что вызывает не только экспрессию ЭЦМ, но и напрямую изменяет электрическую активность кардиомиоцитов, что является потенциально проаритмическим механизмом, названным механо-электрической обратной связью [29]. Так как кардиомиоциты напрямую не синтезируют коллаген, они в большей степени влияют на структурное ремоделирование через взаимодействие с близлежащими фибробластами. Механическое растяжение вызывает синтез кардиомиоцитами митоген-активированной креатинкиназы, которая напрямую активирует рецепторы ангиотензина I. Кроме того, «растянутые» кардиомиоциты производят ангиотензин II и, как следствие, напрямую активируют фибробласты [268]. Более того, ангиотензин II действует как паракринный/аутокринный сигнал, и окончательная недостаточность и смерть кардиомиоцитов вызывают усиленный хемотаксис фибробластов. Частая активация кардиомиоцитов является причиной повышенного синтеза ангиотензина II, после чего предсердные кардиомиоциты секретируют факторы, которые вызывают дифференциацию сердечных фибробластов по секреторному фенотипу [86]. В экспериментах на культурах клеток кардиомиоциты потенцировали ангиотензин II-стимулированный синтез коллагена в фибробластах, что также было обнаружено и у пациентов с ФП [280]. Увеличение накопления коллагена выявлено у пациентов с изолированной ФП в сравнении с контрольной группой с СР и у пациентов со вторичной ФП при пороках митрального клапана.

Большая часть коллагена в сердце – коллагены I и III типа, которые составляют почти 95% сердечного ЭЦМ и лишь ~5% из всего коллагена составляет коллаген VI [267]. Коллагены - относительно неэластичный материал с высокой прочностью на растяжение, даже небольшое изменение в их концентрации, пропорции и качестве межмолекулярных связей значительно влияет на функциональные свойства сердца, включая миокардиальную

ригидность и, следовательно, диастолическую и систолическую функции сердца [209].

Было показано, что количество коллагена I и III типа больше у пациентов с ФП, чем с СР [267, 363]. В исследовании V. Polyakova с соавт. выявлено, что уровень экспрессии нефибриллярного коллагена VI у пациентов с ФП отличается от его уровня у пациентов с СР [67]. Этот протеин преимущественно располагается в эндомизиуме, окружая группы или отдельные кардиомиоциты и капилляры. В группе пациентов с ФП коллаген VI встречается чаще и занимает огромные внеклеточные пространства, окружая отдельные кардиомиоциты и сосуды. В сравнении с пациентами с СР количество коллагена VI значительно возрастало у пациентов с ФП в ПП, как в ушке, так и на свободной стенке [67].

Количественный анализ показал значительное увеличение синтеза коллагена I и III в ПП, как на свободной стенке, так и в ушке, в сравнении с пациентами на СР. Эти изменения у пациентов с ФП сопутствуют значительному возрастанию межмолекулярных связей, но частичной деградации коллагена типа I и III в сравнении с пациентами с СР [67].

Распространение интерстициального фиброза изменяет и перестраивает структуру соединения предсердных миоцитов и изменяет взаимодействие от клетки к клетке. Сочетание нормальных и пораженных предсердных волокон в сочетании с местными результатами фиброза в пространственной дисперсии рефрактерности предсердий вызывает неоднородные локальные нарушения проводимости, в том числе внутрисердечные блокады и замедление проводимости. Кроме того, фиброз предсердной ткани может способствовать развитию эктопических водителей ритма и поздних потенциалов в результате неоднородного проведения стимулов, а также может привести к колебаниям мембранного потенциала. Таким образом, фиброз предсердий может изменять однородную активность предсердий в неоднородную, непоследовательную и фрагментированную. Распространение интерстициального фиброза предсердий может повысить восприимчивость к ФП, поскольку известно, что предсердная

риентри аритмия способствует нарушению предсердной проводимости в соседних участках предсердий с разными ЭРП.

Точные механизмы и сигнальные пути, участвующие в развитии фиброза предсердий, неизвестны, но многие исследования уже показали сложные взаимодействия между нейрогуморальными и клеточными медиаторами. Триггеры для предсердного фиброза включают в себя активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), воспаление и окислительный стресс [289]. Множественные фибропролиферативные сигнальные пути способствуют переходу из профибротических молекул и медиаторов в предсердный фиброз. Ангиотензин II, известен как профибротическая молекула, играет центральную роль в выработке коллагена. ТФР- β 1, соединительнотканый фактор роста и тромбоцитарный фактор роста также являются важными посредниками в фибропролиферативных процессах. РААС участвует в структурном ремоделировании и развитии фиброза миокарда. Клинические исследования показали, что пациенты с ФП имеют значительно активизированные РААС и митоген-активированные протеинкиназы с профибротическим действием.

Ангиотензин II способствует развитию фиброза миокарда при различных заболеваниях сердца, включая гипертоническое сердце, застойную СН, инфаркт миокарда, кардиомиопатию (КМП) [188]. У трансгенных мышей с изолированной гиперэкспрессией ангиотензин-превращающего фермента в миокарде была продемонстрирована выраженная дилатация предсердий с фокальным фиброзом и развитием ФП [146]. Ангиотензин II действует, связываясь с рецепторами двух различных подтипов: ангиотензиновые рецепторы I типа (AT1R) и II типа (AT2R). С каждым из подтипов рецепторов связаны разные сигнальные каскады, эффекты которых зачастую диаметрально противоположны. AT1R реализуют профиброгенные эффекты ангиотензина II за счет стимуляции пролиферации фибробластов, гипертрофии и апоптоза кардиомиоцитов. Через Shc/Grb2/SOS адаптер-протеиновый комплекс AT1R активируют низкомолекулярный ГТФ-азный белок Ras, который запускает активируемые митогенами каскады

протеинкиназного фосфорилирования, играющие одну из центральных ролей в ремоделировании. Активируемые митогенами протеинкиназы ERK (киназы, связанные с внеклеточной стимуляцией) H1 и 2, p38 и JNK (с-Jun N-терминальная киназа) активируют факторы транскрипции (ElkH1, c-jun, и c-fos), модулирующие экспрессию генов. Кроме того, активация AT1R стимулирует фосфолипазу C, которая расщепляет фосфоинозитола бифосфат клеточной мембраны (PIP2) до диацилглицерина и инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3). Диацилглицерин активирует протеинкиназу C, а IP3 вызывает высвобождение внутриклеточного Ca^{2+} и оба этих эффекта способствуют ремоделированию. Сигнал также передается по JAK/STAT пути, в результате чего активируются факторы транскрипции, такие как активатор-протеин-1 и ядерный фактор кВ. Активация AT2R подавляет активируемые митогенами протеинкиназы путем дефосфорилирования под действием фосфотирозинфосфатазы и протеинфосфатазы 2A, кроме того AT2R вызывают антипролиферативный эффект и увеличивают жизнеспособность клеток, что является действием, противоположным AT1R. Баланс между двумя антагонистичными подтипами рецепторов к ангиотензину II (AT1R и AT2R) может иметь важные терапевтические последствия [168, 279].

ТФР- β 1 – это центральный сигнальный каскад в генезе сердечного фиброза, например, как первичный по направлению медиатор эффектов ангиотензина II и как профибротический цитокин, который вызывает селективный предсердный фиброз у трансгенных мышей, что достаточно для формирования субстрата, необходимого для появления ФП [65, 253, 367]. Это позволяет провести прямую связь между предсердным фиброзом и ФП. ТФР- β 1 секретируется как кардиомиоцитами, так и фибробластами и служит основным медиатором регуляторных сигналов ангиотензина II для аутокринного (воздействие на саму клетку, продуцирующую ангиотензин II/ТФР- β 1) и паракринного (воздействие на соседние клетки) механизмов регуляции [225]. Ангиотензин II стимулирует синтез ТФР- β 1, который является мощным стимулятором активности фибробластов. И, наоборот, ТФР- β 1 реципрокным образом усиливает выработку ангиотензина II и дополнительных профиброгенных факторов. Таким образом,

формируется цикл положительной обратной связи [86]. ТФР- β 1 реализует свое действие преимущественно с помощью белка SMAD и белка SMA; этот сигнальный путь запускает активацию фибробластов и отложение коллагена [253, 361]. Считается, что ТФР- β 1 играет роль в развитии предсердного фиброза и потому способствует поддержанию ФП у людей. В исследовании помеченный антителами ТФР- β 1 выявлялся в основном в интерстициальных клетках. Число ТФР- β 1-позитивных клеток было больше у пациентов с ФП, чем с СР. Двойное маркирование ТФР- β 1 показало, что он преимущественно локализовался в (мио)фибробластах и макрофагах. Уровень ТФР- β 1 был значительно увеличен в препаратах ушка и стенки ЛП у пациентов с ФП в сравнении с СР [67].

Гиперэкспрессия постоянно активного ТФР- β 1 в миокарде приводит к избирательному фиброзу предсердий, гетерогенности проводимости возбуждения по предсердиям и тем самым способствует развитию ФП [367]. Человеческий предсердный фиброгенез у больных с ФП сопровождается двухфазным ответом: отмечается раннее увеличение, а затем потеря способности реагировать на ТФР- β 1 [382]. Похоже, что фиброз прогрессирует, несмотря на компенсаторные изменения в ТФР- β 1-сигнальных путях. Высокие концентрации в плазме крови ТФР- β 1 и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) являются потенциальными неинвазивными предикторами электроанатомического ремоделирования ЛП при неклапанной ФП [46, 238].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, которые ответственны за деградацию всех матричных компонентов между клетками, – регулируют обновление ЭЦМ, тем самым способствуя как нормальному, так и патологическому ремоделированию ткани [139, 224, 237, 341, 344]. Баланс между активированными ММП и ТИМП контролирует размер ремоделирования миокардиального ЭЦМ, включая предсердную ткань [64, 356]. ММП участвуют в патогенезе множества сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, рестеноз, дилатационную КМП и ИМ. ММП-1, -2, -3, -9, -13 и -14 существуют в миокарде млекопитающих [237].

Аномальное увеличение ММП приводит к деградации матричных белков и ЭЦМ ремоделированию, в то время как ТИМП имеет прямое ингибирование протеолитической активности активной ММП за счет формирования сильной нековалентной связи 1:1 стехиометрических комплексов с ними. Кардиальная экспрессия ММП и их активность возрастают в ряде патологических состояний, таких как СН и ИМ. Большое количество клинических исследований на животных были направлены на определение изменений ММП и ТИМП при ФП [383]. В одном из исследований было показано, что у пациентов с персистирующей ФП уровень ММП-1 в сыворотке снижался, тогда как уровень ТИМП-1 был выше в сравнении с пароксизмальной формой ФП [192]. Уровень ТИМП-1 был также выше у пациентов с пароксизмальной ФП по сравнению со здоровыми добровольцами. Исследование V. Polyakova с соавт. выявило, что при проведении качественного анализа в тканях сердца уровень ММП-2 и ММП-9 был значительно повышен в ушке ПП и свободной стенке у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с СР [67]. У пациентов с ФП в сравнении с пациентами с СР, ТИМП-1 был активирован в ушке ПП и свободной стенке, тогда как ТИМП-2 был увеличен только у пациентов с ФП в ткани из ушка ПП [67]. К. Chayama с соавт. определили значимое возрастание активной формы ММП-9 у пациентов с ФП по сравнению с больными с СР [264]. Иммунологический анализ показал, что экспрессия ММП-9 в предсердиях возрастает ступенчато в прямой зависимости от изменения ритма: от СР к пароксизмальной ФП и от пароксизмальной к постоянной. Здоровые добровольцы имели низкий уровень ММП-1 по сравнению с пароксизмальной ФП, но уровень ММП-1 был выше, чем у пациентов с персистирующей формой аритмии. Это парадоксально, но может быть результатом способа активации ММП-1 [138]. Поэтому коротко протекающая пароксизмальная ФП, как результат острой перегрузки давлением или объемом, активирует систему ММП-1, которая затем инактивируется с удлинением и стабилизацией тахикардии. Экспрессия ММП-9 в предсердиях возрастает у пациентов с ФП по сравнению с больными с СР. При повышении уровня экспрессии ММП-9 компенсаторно возрастает уровень ТИМП-1, но не

пропорционально увеличению ММП-9, а баланс между ними снижается, поэтому возможно развитие структурного ремоделирования. Было показано, что наличие и распространение ММП-9 в ткани предсердия при ФП и СР различно. Так, в предсердиях при ФП ММП-9 имеется в основном в периваскулярной области под эпикардом и спорадично в интерстиции кардиомиоцитов, тогда как при СР ММП-9 определяется под эпикардом как тонкая прослойка, редко в интерстиции. Прокрашивание ММП-9 проявляется как волокна, а картина отображает секретирующуюся ММП-9 поверх волокон коллагена. ММП-9 обычно определяется при ремоделировании желудочков, при этом хорошо известна его связь с макрофагами, инфильтрирующими нейтрофилами, фибробластами и гладкомышечными клетками сосудов [230]. В исследованиях на животных было выявлено, что уровень ММП-9 был выше, чем уровень ТИМП-1 у собак с ФП по сравнению с контрольной группой. Активность ММП-9 также выборочно и значимо увеличивалась на 50%, а уровень комплексного ТИМП-4 был значительно снижен на 50% в образцах тканей у собак после тахистимулированной предсердной недостаточности. В другом исследовании у собак ингибирование ММП уменьшало предсердное ремоделирование и восприимчивость к ФП. Сверхрегуляция ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-3 была зарегистрирована в исследованиях у свиней при ФП, индуцированной быстрой предсердной стимуляцией. Кроме того, выявлены изменения в синтезе коллагена и других белков ЭЦМ, таких как фибриллин или фибронектин.

Снижение регуляции ТИМП также ускоряет фиброз ЛП. Недостаток ТИМП-3 приводит к дилатации ЛЖ, гипертрофии кардиомиоцитов и контрактильной дисфункции [381]. Показана корреляция снижения регуляции ТИМП-1 и ТИМП-2 с дилатацией ЛП и ЛЖ [66, 331]. ТИМП и ММП взаимодействуют с фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), ангиотензином и другими цитокинами в процессах ремоделирования ЛП, результатом которых является фиброз. У пациентов с ФП увеличение экспрессии ММП-1, -3 -7, -9 и ТИМП-1, -2, -3, -4 в ткани предсердий способствовало предсердному структурному ремоделированию и дилатации предсердий [302]. Ремоделирование

ЭЦМ миокарда предсердий проявляется в селективном снижении регуляции ТИМП-2, а также сверхрегуляции ММП-2 и объеме фракции коллагена, что было связано с развитием устойчивой ФП у пациентов с КМП и СН. Усиление активности ММП-9, наряду с селективным снижением регуляции экспрессии ТИМП-1 при ФП, способствовало процессу структурного ремоделирования предсердий. Снижение ингибирования активатора плазминогена (ингибитора мощного активатора многих ММП) и экспрессии тканевой металлопротеиназы может способствовать повышению активности ММП с увеличением продолжительности ФП у человека [204].

Клиническое подтверждение важности определения фиброза было получено в исследовании, в котором использовали DE-MRI для стратификации пациентов с ФП. Определяли наличие и объем фиброза перед проведением аблации, размеры рубцов после вмешательства, что было использовано для выявления предикторов успешной РЧА [186]. На основании обследования 144 пациентов был количественно установлен процент фиброза с помощью DE-MRI по отношению к объему стенки ЛП: минимальный или стадия Utah 1 < 5%, легкий или стадия Utah II 5 – 20% , умеренный или стадия Utah III 20 – 35%, а также обширный или стадия Utah IV > 35%. Всем больным выполнялась изоляция устьев ЛВ и аблация по ЗС ЛП и перегородке. Через 3 мес. после РЧА также были количественно оценены рубцы в ЛП и вокруг ЛВ. Рубцы в ЛП после РЧА соответствовали IV стадии. Большинство пациентов либо не имели (36,8%), либо имели один антральный круговой рубец (32,6%). У 42 пациентов (29%) наблюдался рецидив ФП через 283 ± 67 дней. Отсутствие рецидивов было отмечено при наличии Utah стадии I. Рецидивы наблюдались в 28% при стадии Utah II, в 35% – при стадии Utah III и в 56% – при стадии Utah IV. Рецидивы зависели от круговых рубцов ЛВ при стадии Utah II и общего количества рубцов на ЗС ЛП при стадии Utah III. Предикторы рецидивирования не были идентифицированы при стадии Utah IV. Авторами сделан вывод, что циркулярные антральные рубцы ЛВ определяли успех аблации при легком фиброзе ЛП, в то время как рубцы, расположенные на ЗС ЛП или перегородке являются проявлениями умеренного фиброза.

В процессе ремоделирования появляются значительные метаболические изменения, которые приводят к нарушениям биоэнергетики [193, 235]. Меняется главный источник энергии: с бета-окисления жирных кислот к фетальному гликолизу [239]. Деактивируется ген, кодирующий средние цепи ацетил-коэнзим-А-дегидрогеназу, необходимую для окисления жирных кислот [239]. Однако даже после переключения на гликолиз оптимального окисления глюкозы не происходит. При хронической ФП снижение поступления необходимой энергии приводит к возрастанию получения энергии путем активного миолиза. Снижение доступности энергии ведет к сократительным нарушениям, ослабляет кальциевый обмен и другие АТФ-зависимые ионные каналы [193, 210, 283, 380]. При ремоделировании, вызванном СН и тахикардией недостаток поступления энергии ускоряет последующие процессы ремоделирования и СН [239].

Увеличение предсердного (ANP) и мозгового (BNP) натрийуретических пептидов (НУП), ангиотензина II, альдостерона, ТФР- β 1 и симпатической гипериннервации связано с процессами ремоделирования предсердий [40, 136, 137, 372].

НУП – семейство структурно и функционально родственных соединений, включающее в настоящее время предсердный НУП (atrial natriuretic peptide, ANP), мозговой НУП (brain natriuretic peptide, BNP) и последовательно открытые вслед за ними CNP и DNP, названные в алфавитной последовательности. ANP преимущественно отражает секреторную активность предсердий, BNP – желудочков сердца; CNP в основном синтезируется в эндотелии сосудов. Стимулом для повышенной секреции «сердечных НУП» является объемная перегрузка миокарда: предсердий – в случае ANP и желудочков (особенно увеличение конечного диастолического давления в ЛЖ) – в случае BNP [1, 8, 308, 398].

Все НУП имеют сходную молекулярную структуру, включающую кольцообразное аминокислотное ядро, а также С-карбоксильный и N-аминный фрагменты. Пептиды незначительно различаются набором и количеством аминокислот, входящих в их состав. Пептиды типов А и В синтезируются в виде

неактивных прогормонов, которые под действием протеаз расщепляются на неактивный N-концевой и активный C-концевой фрагменты. Активные C-фрагменты - собственно гормоны - именуются ANP и BNP, неактивные «хвосты» - NT-proANP и NT-proBNP. CNP также включает 2 пептида, происходящие из общего источника [80, 131].

Биологически активный BNP (BNP-32) состоит из 32 C-терминальных аминокислотных остатка. BNP накапливается в сердечной ткани главным образом как BNP-32 и в меньших количествах – в виде предшественника proBNP (1-108). В плазме циркулирует BNP-32, N-терминальная часть proBNP (1-76), которая затем расщепляется на mid-proBNP (32-57) и NT-proBNP (8-29). Концентрация и устойчивость к внешним факторам у последнего значительно выше в крови, что делает его лучшим маркером по сравнению с BNP-32.

В плазме ANP находится в виде нескольких форм прогормона. При высвобождении прогормон выделяется в эквимольных количествах в виде proANP (99-126) с высокой биологической активностью (также известен как альфа-ANP (ANP(1-28)) и N-терминальной части - proANP (1-98). Альфа-ANP связывается со специфическими рецепторами. Период полураспада альфа-ANP составляет 3-4 мин. Рецепторов для proANP нет, а в крови он циркулирует дольше, что ведет к более высоким его концентрациям по сравнению с альфа-ANP. Таким образом, уровень proANP менее чувствителен к пульсовой секреции ANP и лучше отражает постоянную секрецию гормона, чем быстро колеблющийся уровень альфа-ANP.

Рецепторы для НУП выделены в мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких. НУП подавляют секрецию ренина, альдостерона и ангиотензина II, а также симпатическую активацию. Являясь естественными антагонистами РААС, симпатико-адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина, НУП усиливают диурез, выделение с мочой натрия, вызывают периферическую вазодилатацию, снижают артериальное давление, пред- и постнагрузку. Кроме того, пептиды снижают синтез и высвобождение эндотелина, подавляют рост гладких мышечных, эндотелиальных клеток и кардиальных фибробластов. Разрушение

НУП осуществляется нейтральной эндопептидазой - ферментом, наибольшее количество которого содержится в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона [1, 8].

Повышение в плазме уровня ANP и его N-терминального фрагмента связано со снижением функции ЛЖ [391]. Предсердный натрийуретический пептид (ПНУП) – это прямой вазодилататор, который понижает системное давление крови и ингибирует секрецию ренина и эндотелина, гипертрофию миоцитов синтез коллагена фибробластами [74]. Механическое растяжение ЛП – это самый сильный стимулятор секреции ПНУП, которая, в свою очередь, увеличивает уровень эндотелина и ингибирует оксид азота [136]. Некоторые исследования показали, что вазоконстрикторные гормоны, такие как норадреналин, адреналин, ангиотензин II и вазопрессин, могут увеличивать секрецию ПНУП непрямым механизмом, связанным с вазоконстрикцией и повышением предсердной и желудочковой растяжимости [136]. Увеличение ПНУП при ФП происходит, благодаря гемодинамическим эффектам самой аритмии [300]. Однако длительно сохраняющаяся ФП с дисфункцией ЛЖ и соответственно, развитием фиброза в ЛП может вызывать истощение запасов ПНУП [254, 300]. Поэтому секреция ПНУП появляется как адаптационный ответ ЛП на коррекцию гемодинамического неравновесия и предотвращения последующего ремоделирования. Иногда компенсаторные механизмы ограничиваются развивающимся фиброзом, что является знаком хронического миокардиального повреждения [300, 395].

Сердечный мозговой натрийуретический пептид (МНУП) – это другой маркер для ремоделирования ЛП. В случае ремоделирования ЛП МНУП значительно коррелирует с индексом объема ЛЖ у пациентов с диастолической и застойной СН, гипертензией, органической митральной регургитацией, идиопатической дилатацией обоих предсердий и у пациентов с ФП при наличии или отсутствии систолической дисфункции ЛЖ [57, 60, 85, 153, 297, 330, 395]. Потому нейрогормональные изменения являются центральными в генезе и

прогрессировании ремоделирования ЛП и ключом к развитию и поддержанию ФП [58, 223, 265, 346].

У пациентов с ФП выявляется клеточная инфильтрация в ткани предсердий, а также увеличение содержания маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), ФНО- α , интерлейкины (ИЛ) и цитокины, в сыворотке крови [124, 125, 234, 388]. СРБ – маркер воспаления, в основном, синтезируется в гепатоцитах как реагент острой фазы воспаления [135]. В моноцитах человека СРБ не только способствует хемотаксису через положительное влияние на CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), который вызывает миграцию моноцитов из крови в ткани и их дифференцировку в макрофаги, но также вызывает секрецию ТФР- β 1 и повышает прокоагулянтную активность. М. Chung с соавт. выявили связь между содержанием СРБ в сыворотке и ФП, однако им не удалось понять, было ли повышение связано с наличием ФП, или причиной было воспаление [124]. Кроме того, обнаружено, что СРБ является фактором риска рецидивов изолированной ФП и после успешной кардиоверсии [213].

Р. Aviles с соавт. были первыми, кто продемонстрировал, что увеличение СРБ является предиктором развития ФП в проспективном исследовании у 5806 пациентов [227]. В другом исследовании у 47000 субъектов было подтверждено, что увеличение плазменной концентрации уровня СРБ связано с высокой инцидентностью ФП [145]. Увеличение содержания СРБ в одном из исследований являлось маркером развития первого приступа ФП и ее рецидива после успешной РЧА – в другом исследовании [59, 203]. Имеется сильная корреляционная зависимость между повышенной концентрацией СРБ и объемом ЛП, что связано с двумя параллельно протекающими процессами в миокарде предсердий – неинфекционным воспалением и ремоделированием [134, 283, 329]. Кроме того, была выявлена связь между наличием спонтанного эхоконтрастирования и тромба в ушке ЛП и высокой концентрацией СРБ [123]. Так, было предположено, что имеется влияние воспаления на процессы ремоделирования, и это осуществляется через виды реактивного кислорода [120, 122]. В исследовании у пациентов с заболеваниями коронарных сосудов малоновый альдегид, как индекс

оксидативного стресса, хорошо коррелировал с СРБ [120, 289]. Было показано, что СРБ может ускорять генерацию видов реактивного кислорода, изменяя баланс гомеостаза антиокислительных ферментов в эндотелиальных клетках [122]. Свободные радикалы кислорода могут также активировать ММП, приводя к дисбалансу между накоплением и разрушением ЭЦМ. ТИМП и ММП взаимодействуют с ФНО- α , ангиотензином и другими цитокинами в процессах ремоделирования ЛП. СРБ также усиливает экспрессию рецепторов, ускоряя гликозилирование конечных продуктов, которые являются ускорителями предсердной и желудочковой ригидности [128]. Ускорение гликозилирования конечных продуктов приводит к тому, что гликозилированные неферментные протеины переходят в необратимо сшитые формы между длительно живущими протеинами, такими как коллаген и эластин, через реакцию, названную реакцией Малларда (Maillard) [54]. Патолофизиологические эффекты дополнительного гликозилирования конечных продуктов ведут к снижению податливости в стенке миокарда и сосудов, эндотелиальной дисфункции и увеличению передачи стрессов и воспалительному ответу [388, 405]. Однако точная роль СРБ в ремоделировании ЛП и сохранении ФП до конца не изучена.

Фактор некроза опухоли – внеклеточный пептид, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. Это - плеотропная провоспалительная молекула. Имеются доказательства того, что ФНО- α имеет причастность к хронизации ФП. Так, пациенты с клапанной ФП имеют более высокую концентрацию ФНО- α , инфильтрацию лейкоцитов и фиброз в сравнении с пациентами с СР [30, 294]. Кроме того, повышенные концентрации ФНО- α в плазме и ткани ЛП имеют положительную корреляционную связь с увеличенным диаметром ЛП у пациентов с ревматической болезнью сердца и хронической ФП [340]. Более высокое содержание ФНО- α обнаруживается у пациентов с постоянной ФП по сравнению с пароксизмальной формой [338]. Наконец, трехлетнее наблюдение за 373 пациентами с постоянной неклапанной ФП показало, что ФНО- α был значимым предиктором развития ишемического инсульта [218]. Также ФНО- α

индуцирует биосинтез и секрецию других ИЛ, в частности ИЛ-1 и ИЛ-6 макрофагами, которые также участвуют в индукции биосинтеза белков острой фазы в печени [2]. Как и ФНО- α , ИЛ-1 обладает частично перекрещивающейся и самоиндуцирующей активностью, то есть индуцирует синтез ФНО- α , также как и ФНО- α может индуцировать синтез ИЛ-1. Однако ИЛ-1 способен оказывать влияние на возникновение воспаления за счет ряда дополнительных факторов. Известно, что ИЛ-1 β увеличивает экспрессию ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1; молекула межклеточной адгезии типа 1) и активирует NF- κ B (nuclear factor κ B; ядерный фактор κ B) в миокарде, что предположительно приводит к стимуляции воспаления и гибели кардиомиоцитов. ИЛ-1 β также непосредственно вызывает апоптоз кардиомиоцитов *in vitro*. Кроме того, ИЛ-1 β рассматривается как потенциальный регулятор пролиферации фибробластов, так как наблюдается прямая корреляция между экспрессией гена ИЛ-1 β и плотностью коллагена в миокарде [229].

Накопленные данные указывают на то, что ФП самостоятельно может способствовать развитию воспаления. Так, G. Marcus с соавт. выявили, что уровень СРБ уменьшался у больных с ФП после успешной аблации [59, 263]. Ими же обнаружено, что концентрации СРБ и ИЛ-6 значительно снижаются после РЧА ТП. E. Kallergis с соавт. также обратили внимание на то, что высокие уровни концентрации СРБ были связаны с увеличенным риском рецидива ФП после кардиоверсии, и пришли к заключению, что воспаление является следствием, а не причиной ФП [376]. Точно определить, является ли ФП причиной или следствием воспаления, пока не удалось. Вероятно, что воспаление является мощным пусковым механизмом ФП, также как и ФП приводит к развитию воспаления. Несколько исследований было посвящено определению первопричины развития воспаления или ФП. Так, в исследовании P. Ellinor с соавт. была выявлена высокая концентрация СРБ у пациентов с ФП и гипертонической болезнью (ГБ), в сравнении с пациентами, имевшими изолированную ФП. Однако не выявлено различий между пациентами с изолированной ФП и контрольной группой [127]. Также и в исследовании P. Pellegrino с соавт. найдены более высокие

концентрации СРБ у пациентов с ФП и структурными заболеваниями сердца в сравнении с изолированной ФП [228]. Но у пациентов с ФП концентрация СРБ была все же выше, чем в контрольной группе. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения взаимосвязи воспаления и ФП, а также влияния РЧА.

Ремоделирование ЛП обратимо, особенно на ранних стадиях структурных и функциональных нарушений в ЛП [101, 158, 160]. Исследования показали, что размер ЛП и его функция могут улучшаться при правильно подобранной медикаментозной терапии и в условиях восстановления и сохранения СР, а также после восстановления функции митрального клапана в случаях тяжелой митральной регургитации [3, 158, 160, 277, 371]. Лекарственные препараты, снижающие давление крови, могут замедлить прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ или даже улучшить ее, тем самым оказывая благоприятный эффект на ремоделирование ЛП. Препараты, которые модифицируют РААС, проявляют свои свойства на эффекты ремоделирования ЛП. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что среди пациентов, принимавших квинаприл (Quinapril), через год уменьшается объем ЛП на $9,7 \text{ мл/м}^2$ [160]. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) показали положительный эффект на растяжение предсердий, интерстициальный фиброз, воспаление, биоэнергетическое и электрическое ремоделирование [76, 126, 158, 160, 390].

Восстановление СР с применением ЭКВ или РЧА приводило к уменьшению размера ЛП и улучшению функцию ЛЖ [75, 154, 155, 335, 371]. Из 57 пациентов с медикаментозно резистентной ФП после РЧА СР восстановился у 39 (68%) [154]. Это сопровождалось значительным уменьшением передне-заднего размера ЛП (до $4,5 \pm 0,3$ см, после $4,2 \pm 0,2$; $p < 0,01$) см и объема (исходно 59 ± 12 мл, после 50 ± 11 мл; $p < 0,01$) через 3 мес. наблюдения. В то же время если ФП после РЧА сохранялась, то размер ЛП через 3 мес. наблюдения увеличивался с $4,5 \pm 0,3$ см до $4,8 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$); а объем с 63 ± 7 мл до 68 ± 8 мл ($p < 0,05$). Обычно, обратное электрическое ремоделирование может быть достигнуто быстро, однако

уязвимость для возврата ФП зависит от количества предсердного фиброза и размера ЛП [155, 335, 366]. Нормализация предсердной структуры и функции отстает от обратного электрического ремоделирования [366].

Фундаментальными принципами лечения ФП признаны: 1) стратификация риска и предотвращение тромбоэмболических осложнений и инсульта; 2) электрическое или фармакологическое восстановление и поддержание СР; 3) контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС), если восстановление и поддержание СР невозможно; 4) выявление пациентов, подлежащих лечению с помощью РЧА и процедуры «лабиринт» [17, 18, 184].

Профилактика тромбоэмболических осложнений

Нередко первым симптомом ФП являются тромбоэмболические осложнения. Чаще всего это ишемические инсульт и инфаркт миокарда, реже – тромбоэмболия легочной артерии и ишемические повреждения внутренних органов и конечностей. По данным Фрамингемского исследования, количество ишемических инсультов у пациентов с ФП возрастает приблизительно в пять раз [401]. По данным J.L. Halperin с соавт. (1995), 15-20% случаев развития ишемического инсульта обусловлены наличием у больных ФП. В свою очередь фоном для развития «немых» инфарктов мозга у 15% пациентов также становится ФП [401]. Относительный риск развития сосудистых нарушений при ФП составляет в среднем 1,5% в возрасте 50-59 лет и увеличивается до 30% в возрасте 80-89 лет [348]. Увеличение количества тромботических событий резко возрастает через 48 ч от начала ФП. По данным крупных эпидемиологических исследований, наличие ФП в анамнезе повышает относительный риск инсульта в 6-18 раз по сравнению с пациентами, не имеющими ФП [51]. В частности нарушение мозгового кровообращения эмболического генеза ежегодно возникает у 5-6% больных с постоянной ФП.

В первичной профилактике инсульта при ФП необходима определенная система для выявления категории пациентов с высоким и низким риском, например, использование шкалы риска CHA₂DS₂-VASc, основанной на суммировании баллов и пришедшей на смену CHADS₂ [51, 184]. По шкале

CHA₂DS₂-VASc CH, гипертензия, возраст более 75 лет оценивается в 2 балла; диабет, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе – 2 балла; заболевания сосудов, возраст 65-74 лет, женский пол – 1 балл. Два и более балла по шкале CHA₂DS₂-VASc соответствуют высокому риску и соответственно, необходимости приема оральных антикоагулянтов. Один балл означает средний риск, и можно назначить антикоагулянты либо аспирин, но предпочтителен все же прием антикоагулянтов [17, 18, 51]. В случае отсутствия факторов риска либо при низком риске антитромботическую терапию можно не использовать, так как нет доказательств ее эффективности, а вот опасность кровотечения вполне вероятна.

Разработана простая схема определения риска кровотечения, которая позволяет помочь принять решение о начале антикоагулянтной терапии. Шкала HAS-BLED включает гипертензию, нарушения функции печени/почек, инсульт, предыдущий анамнез кровотечений, лабильный уровень международного нормализованного отношения (МНО), возраст, употребление наркотиков/алкоголя и основана на суммировании одного балла за каждый пункт. Три и более балла соответствуют высокому риску кровотечения, при котором необходимо обратить внимание на возможность кровотечения, если используются оральные антикоагулянты или аспирин.

Проведенные крупные исследования доказали, что варфарин снижает риск возникновения инсульта на 65–68% в сравнении с плацебо и на 32–47% в сравнении с аспирином при незначительном возрастании риска кровотечения (2,5 – 5 значительных кровотечений на 100 пациентов в год в сравнении с 1 – 2 для аспирина) [35]. В настоящее время рекомендуется использовать варфарин у пациентов с высоким риском возникновения инсульта. У пациентов со средним риском (отсутствие инсульта в анамнезе, наличие только факторов риска) рекомендуется прием варфарина или аспирина.

Эффективность варфарина в сравнении с плацебо для предотвращения инсульта (или в сочетании с тромбоэмболическими событиями) у пациентов с ФП исследована в нескольких крупных рандомизированных плацебо контролируемых

исследованиях. Во всех исследованиях сравнивалась терапевтическая доза варфарина с плацебо или контрольным препаратом. Доказано значительное снижение количества сердечно-сосудистых событий, при использовании терапевтической дозы варфарина, которое статистически достигало или превосходило плацебо или контрольный препарат. Кроме того, все исследования показали 30%-е снижение риска смертности от всех причин у пациентов, принимавших антагонисты витамина К (АВК). Мета-анализ исследований показал, что у пациентов, принимавших терапевтическую дозу варфарина, значительно (65%) снижался риск возникновения ишемического инсульта или системных эмболий в сравнении с плацебо. Годовой риск развития инсульта был 4,5% для контрольной группы и 1,4% – в группе варфарина, с абсолютным годовым снижением 1,4%. Эффективность варфарина была доказана во всех исследованиях у всех подгрупп пациентов.

Антикоагулянтная терапия варфарином и другими АВК сравнивалась с различными дозами аспирина в 12 рандомизированных исследованиях. Варфарин продемонстрировал значительное (37%) снижение риска возникновения инсультов [12]. Мета-анализ исследований антиагрегантов с сочетанием аспирина с низкими дозами варфарина показал снижение относительного риска инсультов на 39%, а терапевтической дозы варфарина – на 52% среди 11963 пациентов [113].

Широкое терапевтическое применение АВК и потенциал для взаимодействия со многими продуктами и препаратами, необходимость частого мониторингирования анализов крови ограничивает их применение в клинической практике, что привело к появлению новых пероральных антикоагулянтов. Эти новые препараты имеют две основные цели в каскаде коагуляции: прямое ингибирование тромбина (фактор IIa) или фактора Ха. Крупное исследование RE-LY изучило дабигатран в двух дозах в сравнении с варфарином для профилактики инсультов у 18113 пациентов с ФП [164]. Пациенты были рандомизированы в группы на прием дабигатрана 110 мг дважды в день, 150 мг дважды в день или варфарина (целевое значение МНО 2-3). Низкая доза дабигатрана показала эффективность, не уступающую варфарину, с признанием конечных точек для

всех инсультов (ишемических и геморрагических) или системных эмболий с количеством случаев 1,54% и 1,71% в год соответственно. При приеме высокой дозы – 150 мг дабигатрана в день количество случаев составило 1,11% в год, что имело преимущество перед варфарином. Уровень значительных кровотечений у пациентов, использовавших дабигатран (110 мг два раза в день), был 2,87% в год, что оказалось значительно ниже, чем у варфарина (3,32% в год), тогда как у дабигатрана в высокой дозе (150 мг два раза в день) – 3,57% в год, что также имело преимущество перед варфарином. Количество внутричерепных кровотечений было ниже при приеме дабигатрана, чем варфарина, а также снизился уровень смертности от всех причин при применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день (3,64%) в сравнении с варфарином (4,13%). Применение дабигатрана не было связано со значительными изменениями функции печени в сравнении с варфарином, но зарегистрировано большое количество диспептических событий.

Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эндоксабан) изучены в крупных клинических испытаниях. Двойное слепое исследование ROCKET-AF оценило безопасность и эффективность приема 20 мг в день ривароксабана в сравнении с адекватной дозой варфарина у пациентов с ФП и высоким риском тромбоемболий [336]. Другой ингибитор фактора Ха апиксабан был изучен в исследованиях ARISTOTLE и AVERROES, сравнивших прием 5 мг дважды в день с адекватной дозой варфарина, и позже продемонстрировал превосходство этой дозы над аспирином (81-325 мг в день) у пациентов, не подходящих для терапии АВК [52]. Исследование AVERROES было прекращено досрочно, потому что апиксабан показал эффективность на когорте пациентов с уровнем CHADS₂ равном 2, превосходящую аспирин, с относительным риском инсульта или системными эмболиями, причем не было различий в кровотечениях. Авторы сделали заключение, что использование апиксабана может быть рассмотрено для пациентов, не имеющих возможности принимать АВК.

Наличие или отсутствие сердечно-сосудистой патологии является определяющим условием для подбора антиаритмического препарата, если

основной стратегией является восстановление и/или поддержание СР [17, 18, 184]. При изолированной ФП у больных артериальной гипертензией, но без значительной гипертрофии ЛЖ препаратами выбора могут быть антиаритмики I С класса либо соталол; у пациентов, страдающих ИБС, – соталол и амиодарон или дофетилид (при дисфункции ЛЖ и явной СН). При наличии тяжелого органического заболевания сердца скорее используется тактика контроля ЧСС, нежели СР.

Восстановление и поддержание СР методом ЭКВ может быть плановым или экстренным. Плановая электрическая кардиоверсия с последующим назначением антиаритмических препаратов (ААП) применяется у пациентов с персистирующей ФП. У пациентов с тяжелыми основными заболеваниями сердца – острым инфарктом миокарда или застойной СН, при которых наличие ФП способствует прогрессированию симптомов гипотонии, стенокардии или левожелудочковой недостаточности, ЭКВ проводится экстренно.

По данным литературы, спонтанное восстановление СР в течение 24 ч после появления аритмии может наступить у 66% пациентов. У 17% больных аритмия сохраняется более длительный срок [350]. Вероятность восстановления СР снижают такие факторы, как преклонный возраст, женский пол, структурные заболевания сердца, увеличение ЛП и использование дигоксина.

Возможность эффективной и безопасной фармакологической кардиоверсии у больных с ФП разными классами ААП доказаны во многих рандомизированных исследованиях. В частности, в ряде плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований установлена высокая эффективность (60-80%) восстановления СР антиаритмическими препаратами I С класса (пропафеноном, флекаинидом) [83, 350]. Эффективность в восстановлении СР препарата III класса ибутилида доказана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при прямом сравнении с новокаинамидом и соталолом [166, 365]. Эффективность соталола для восстановления СР при ФП не превосходит таковую дигоксина и плацебо, поэтому он не рекомендуется для использования в купирующих целях, однако он эффективен для контроля ритма [18, 184].

Мета-анализ 13 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 1174 пациентов, показал, что в сравнении с плацебо внутривенное введение амиодарона восстанавливало СР у 44% больных с ФП, что по эффективности приближает его к препаратам IС класса. Однако эффект амиодарона отсрочен на 24 ч, тогда как при приеме флекаинида или пропафенона возможность восстановления СР уже через 8 ч составляет 65% [42]. Отсутствие отрицательного инотропного эффекта позволяют широко рекомендовать его пациентам с органическими заболеваниями сердца [357].

Результаты нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали возможность использования новокаинамида для восстановления СР при ФП продолжительностью менее 48 ч, но его эффективность значительно снижается при более длительной аритмии. Так, при инфузии новокаинамида в дозе 1000 мг в течение 30 мин и последующей инфузии 2 мг/мин в течение 1 ч его эффективность составляет от 51 до 70% [365].

В исследовании DAAF показано отсутствие различий в эффективности восстановления СР между инфузией дигоксина и плацебо в течение 16 ч (51% против 46%). Более того, применение дигоксина способствовало возникновению ФП, что связывается с его холинэргическими эффектами, которые вызывают замедление проведения и снижение ЭРП и задерживают обратное ремоделирование после восстановления СР.

Цели профилактической терапии включают предотвращение рецидивов предсердных тахиаритмий или (в случае торпидности заболевания – облегчения клинических проявлений и условий манифестации пароксизмов аритмии), снижение частоты рецидивов и устойчивости к терапии, вплоть до самокупирования. Если уменьшается количество пароксизмов ФП, их тяжесть и продолжительность, то, соответственно, это замедляет прогрессирование дисфункции ЛЖ, снижает частоту и тяжесть тромбоэмболических осложнений и смертность.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) признаны наименее эффективными в предотвращении ФП и в основном используются для контроля ЧСС обычно в

сочетании с дигоксином. Исключение представляют изолированная адренергическая ФП, аритмия после аортокоронарного шунтирования, а также тиреотоксикоз, в случае которого БАБ считаются препаратами выбора. Имеются исследования, показавшие, что БАБ более действенны, чем плацебо и по эффективности предотвращения ФП после электрической кардиоверсии эквивалентны соталолу [47].

Проведено большое количество рандомизированных, контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности лечения ФП препаратами I С класса. [165, 167]. Пропафенон был эффективен у всех пациентов, в том числе и у пациентов со структурными заболеваниями сердца и длительной аритмией [165].

Мнение, что флекаинид превосходит по эффективности пропафенон, не нашло своего подтверждения в клинических исследованиях [103]. При прямом сравнении с пропафеноном оба препарата оказались сопоставимы по эффективности в предотвращении ФП у пациентов с неосложненными заболеваниями сердца (77% – для флекаинида и 75% – для пропафенона) [165].

Эффективность соталола – препарата III класса показана во множестве рандомизированных, плацебо-контролируемых и сравнительных исследований. Многие из них подтвердили высокую эффективность препарата по сравнению с хинидином, пропафеноном и плацебо [41, 132, 260, 306]. Приводятся данные, что гипотонии и брадикардии как наиболее частые побочные эффекты соталола, обычно наблюдаемые в течение первых 72 ч после начала лечения, возникают у 6-10% пациентов, а проаритмические эффекты, связанные с удлинением интервала QT, – в 1-4% случаев [306]. Дальнейшие наблюдения показали, что в эффективности соталол проигрывает амиодарону, дофетилиду и комбинации хинидина и верапамила [41, 260, 306].

Способность амиодарона поддерживать СР у пациентов с ФП, особенно при наличии структурного заболевания сердца, многократно доказана в проспективных, рандомизируемых, плацебо-контролируемых исследованиях [41]. Данные исследования CHF-STAT показали, что пациенты, получавшие

амиодарон, имели в два раза меньше рецидивов ФП в сравнении с плацебо [357]. Установлено также, что амиодарон не влияет на смертность пациентов с застойной СН, гипертрофической кардиомиопатией и гипертензией с наличием гипертрофии ЛЖ, что позволяет считать его препаратом выбора для лечения ФП при этих клинических состояниях [18, 184]. Кроме своего основного антиаритмического эффекта амиодарон обладает способностью контролировать быстрый желудочковый ритм, который может возникнуть при рецидиве ФП и быть особенно опасным у пациентов с тяжелыми органическими заболеваниями сердца. Однако применение амиодарона как препарата, контролирующего ЧСС, не рекомендуется из-за его мультиорганной токсичности при длительном использовании.

Дронедарон – препарат III класса со многими электрофизиологическими эффектами, подобными амиодарону, но лишенный отрицательного действия последнего на щитовидную железу. Однако исследование ANDROMEDA было преждевременно остановлено после набора 627 пациентов (из 1000 запланированных), получавших дронедарон, из-за того, что промежуточный анализ безопасности выявил потенциально высокий риск смертности среди больных.

Контроль ритма или частоты

В двух крупных исследованиях – AFFIRM и RACE – сравнивалась стратегия контроля частоты и ритма. Они охватили 4060 и 522 пациента с пароксизмальной и персистирующей ФП соответственно, которых рандомизировали в группу контроля ритма ААП или препаратами, замедляющими проведение по АВ соединению, либо проводили РЧА АВ соединения [20, 21]. После наблюдения за пациентами в течение 3,5 и 2,3 лет значительной разницы в смертности, составившей 21,3% против 23,8% и 17,2% против 22,6% соответственно, установлено не было. В группе больных, контролировавших ритм, наблюдалось больше тромбоэмболических осложнений. Этот факт можно объяснить тем, что при контроле ритма, если у пациента сохранялся СР как минимум 3 мес., чаще отменялся варфарин. В оба

исследования были включены пациенты в возрасте 70 и 68 лет соответственно, поэтому осталось неясным, можно ли полученные результаты экстраполировать на людей более молодого возраста. Кроме того, в группе контроля ритма использовались ААП с низкой эффективностью в отношении поддержания СР [20, 21]. В описываемых исследованиях процент пациентов с СР в конце наблюдения составлял только 63 и 39% соответственно. Осталось неясным, возможно ли, что использование других антиаритмических средств приведет к другим последствиям. Несмотря на это, результаты обоих исследований имеют клиническое значение. Стратегия контроля ЧСС может использоваться у пациентов с ФП, особенно если они асимптомны, и/или предыдущие попытки восстановления и поддержания СР оказались неэффективны. Но при этом каждый пациент должен обязательно принимать антикоагулянты в адекватных дозах в течение всей жизни, даже если у него имеются длительные периоды сохранения СР [18, 184].

Катетерная радиочастотная абляция при ФП

За последнее десятилетие техника катетерной абляции при ФП развилась от экспериментального лечебного мероприятия до обычной процедуры абляции, проводимой во многих электрофизиологических лабораториях по всему миру, став в некоторых случаях терапией выбора. В 1998 г М. Haissaguerre с соавт. впервые показали, что частая залповая экстрасистолия, исходящая из устьев ЛВ, может вызывать ФП [358]. Доказано, что катетерная радиочастотная изоляция ЛВ избавляет от ФП до 80% пациентов. Дальнейшее развитие этого метода лечения привело к появлению множества методик РЧА при ФП, таких как сегментарная и циркулярная изоляция ЛВ, абляция сложных фракционированных потенциалов, абляция вегетативных ганглиев и эндокардиальная процедура «лабиринт».

Как правило, катетерная абляция рекомендована пациентам с симптоматической пароксизмальной или персистирующей ФП, которые рефрактерны или не переносят, по крайней мере, один ААП [17, 18, 211]. Многие клинические факторы требуют тщательного анализа перед принятием решения о проведении РЧА. Персистирующая ФП (особенно длительно персистирующая)

менее благоприятно отвечает на аблацию, чем пароксизмальная ФП [13, 17, 18]. Связанные с процедурой осложнения, предпочтение пациента, возраст, степень симптомов и наличие структурной болезни сердца – также важные факторы, которые необходимо учитывать. У части пациентов катетерная аблация может стать терапией первой линии [17, 211, 291]

Бурное развитие катетерной аблации как терапии ФП стало возможным после появления понимания механизма возникновения аритмии, которая, по мнению М. Haissaguerre с соавт., в большинстве случаев возникает из-за наличия частой эктопической активности из ЛВ и может быть излечена с использованием РЧА. Практически сразу же методика сегментарной изоляции ЛВ (ИЛВ), предложенная авторами переросла в стратегию полной электрической ИЛВ [173]. Впоследствии эта техника была изменена и улучшена, что привело к появлению антральной ИЛВ, которая уже захватывала более широкую область вокруг устьев ЛВ [107]. Такая проксимальная ИЛВ позволяет изолировать триггеры в устьях ЛВ и оказывает влияние на субстрат, необходимый для поддержания аритмии. Это может оказывать существенное влияние на уменьшение «критической» массы предсердного миокарда, а также мышечные муфты – миокард, продолжающийся из ЛП в ЛВ. Эти мышечные муфты облегчают возникновение реентри, фибрилляторных волн или роторов и двигаются к анатомическому барьеру, которым выступают устья ЛВ, таким образом, облегчая реентри вокруг устьев ЛВ. В рандомизированном клиническом исследовании широкая изоляция ЛВ была значительно более эффективна по сравнению с остиальной изоляцией [351]. В некоторых случаях изолированные участки ЛВ могли поддерживать ФП самостоятельно. Однако у многих пациентов с рецидивами ФП после ИЛВ восстанавливается проведение в ЛВ, что выявляется при повторных процедурах [326]. Имеются данные, что изменение субстрата после ИЛВ у существенной части пациентов приводило к тому, что эпизоды ФП отсутствовали, несмотря на наличие восстановленного проведения в ЛВ [298].

Применение трехмерного нефлюороскопического электрофизиологического картирования позволило манипулировать катетером в полости ЛП, фиксировать

его местоположение с точностью до 1 мм и при необходимости возвращаться в эти области и наносить радиочастотные аппликации. Система аблации с внутренним и внешним охлаждением кончика электрода позволила увеличить мощность подаваемой энергии, углубить проникновение энергии в ткани, а также сократить время нахождения электрода в точке аблации и уменьшить возможность тромбообразования, тем самым увеличив эффективность и безопасность процедуры. Чаще всего используется радиочастотная энергия, однако все шире применяются криобаллонная и лазерные технологии [129].

Данные мета-анализа продемонстрировали ближайшую и отдаленную эффективность катетерной аблации ФП [256, 288, 313]. При долгосрочном наблюдении уровень свободы от предсердной аритмии после однократной процедуры составил 54,1% у больных с пароксизмальным ФП и 41,8% – у больных с непароксизмальной ФП. При проведении повторных процедур долгосрочная эффективность составила уже 79,8% [256]. Данные многих рандомизированных клинических исследований, сравнивавших медикаментозную терапию с РЧА ФП [90, 91, 95, 97, 116, 129, 291, 315, 317, 318], показали превосходство аблации в устранении клинических эпизодов ФП и симптомов аритмии.

Аблация как терапия первой линии применялась в 2 исследованиях. Исследование RAAFT-2 показало более высокую свободу от ФП в течение одного года в группе аблации (45% против 28% в группе медикаментозного лечения; $p = 0,02$) [318]. В исследовании MANTRA-PAF [315] не было значимых различий между группами в бремени ФП при двухлетнем наблюдении, однако симптоматическая ФП была значительно меньше в группе аблации, чем в группе медикаментозного лечения (93% против 84% соответственно; $p = 0,01$). Остается неизвестным влияние РЧА ФП на смертность и риск инсульта. Продолжающееся исследование SABANA [96] предполагает ответить на эти вопросы. Кроме того, в продолжающемся исследовании EAST проводится сравнение раннего использования контроля ритма (аблация и/или медикаменты) и обычной тактики

ведения пациентов, и влияния этих двух подходов на инсульты и сердечно-сосудистую смертность [150.].

Несмотря высокую эффективность в достижении ИЛВ (более 95%), восстановление проведения в ЛВ было выявлено у большинства пациентов, независимо от клинического рецидива аритмии [25, 222]. Использование внутривенного введения аденозинтрифосфата (АТФ) после изоляции было предложено в качестве средства, позволяющего определить наличие скрытого проведения в изолированные ЛВ с последующей повторной РЧА, однако нет данных о клинической эффективности этой методики. В настоящее время, антральная ИЛВ остается наиболее широко используемой стратегией в аблации как пароксизмальной, так и непароксизмальной ФП. Более чем 80% пациентов с пароксизмальной ФП свободны от рецидивов аритмии при наблюдении в течение одного года [26, 317].

Существуют две возможные гипотезы механизма восстановления проведения в ЛВ в отдаленном периоде: 1) Ранее восстановление в течение 90 дней после ИЛВ является главной причиной рецидивов. Это происходит, прежде всего, из-за невозможности достигнуть непрерывности и полной трансмуральности повреждения во время процедуры. 2) Отсроченные рецидивы, которые наблюдаются через несколько лет после ИЛВ [12, 98]. Вероятнее всего, это происходит из-за продольных ультраструктурных и электрофизиологических изменений, наблюдаемых в рубцовой ткани в процессе заживления. Однако нет клинических доступных данных, подтверждающих вторую гипотезу. По всей видимости, оба механизма могут играть роль в возникновении рецидивов ФП.

Суммируя вышесказанное, следует сказать, что восстановление проведения в ЛВ – это основная проблема при проведении РЧА любой формы ФП. Основные ограничения при проведении ИЛВ: 1) Отсутствие хорошего предиктора для получения непрерывного трансмурального повреждения ткани. 2) Отсутствие конечных точек процедуры РЧА, способных предсказать долговременную эффективность процедуры. Технологии, способные улучшить оперативный контроль и визуализацию формирования повреждения во время РЧА, повысят

уровень безопасности и эффективности, которые, в конечном счете, улучшат долгосрочный результат ИЛВ, для чего нужны дополнительные клинические исследования.

Исследователи пытаются идентифицировать пациентов, у которых ИЛВ будет высокоэффективной. ИЛВ менее эффективна у больных с непароксизмальными формами ФП, а также при наличии значимой сопутствующей патологии: ночного апноэ, СН, почечной дисфункции, ожирения, метаболического синдрома, и гипертрофической КМП [4, 34, 117, 156, 219].

Эффективность может снижаться при наличии структурно расширенного предсердия или обширных полей фиброза выявленных по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием [6, 61, 119, 303]. Кроме того, высокочастотная электрическая активация в предсердиях также снижает эффективность ИЛВ [112].

Однако эти предикторы не являются высокоспецифичными маркерами эффективности. Как результат, пациенты с неблагоприятными сопутствующими патологиями, расширенным предсердием или вышеупомянутыми факторами риска могут иметь высокоэффективный результат. Поэтому на текущий момент эти критерии могут использоваться не как противопоказание к проведению ИЛВ, а как способ подбора процедуры и стратегии РЧА.

Хотя ИЛВ имела высокую эффективность у пациентов с пароксизмальной ФП, у больных с персистирующей ФП эффективность была не высока. Были обнаружены другие механизмы возникновения и поддержания ФП, включая триггеры не из ЛВ, роторы, ганглионарные сплетения (ГС) [68, 94, 236, 285, 384]. Появление этих механизмов привело к разработке различных подходов к абляции, включая создание линейных повреждений, абляции комплекса фракционированных предсердных потенциалов и ГС [23, 68, 77].

Недавние исследования показали, что ФП может поддерживаться небольшим количеством роторов (спиральных волн), которые могут быть расположены в ЛП или ПП [28, 281, 384]. Абляция этих роторов улучшает результативность РЧА ФП в сравнении с только ИЛВ [32]. Эта концепция

поддержания ФП фокусными драйверами была подтверждена аблацией с применением неинвазивных технологий картирования [147].

Важность источников запуска ФП, расположенных вне ЛВ, при возникновении рецидивов после ИЛВ была доказана во многих исследованиях, особенно у пациентов с непароксизмальной ФП. КС, связка Маршалла и ушко ЛП выявлены как источники эктопической активности [22, 27, 396]. РЧА связки Маршалла может быть проведена эндокардиально ниже устья левой нижней ЛВ, также может использоваться введение этанола с применением ангиографического доступа [183]. L. Di Biase с соавт. показали важную роль ушка ЛП в запуске ФП у пациентов с рецидивами аритмии, что потребовало его полной электрической изоляции [245].

Картирование и абляция субстрата, поддерживающего ФП, – одна из наиболее активно обсуждаемых тем в настоящее время, что связано, прежде всего, с ограниченной эффективностью ИЛВ, наличием триггеров вне ЛВ и доказательств того, что обычная РЧА не влияет на субстрат и, больше того, может привести к появлению других аритмий [116, 129, 140, 211, 222, 242, 262, 315, 316, 318, 321].

Персистирующая ФП может сохраняться и без продолжающейся эктопической активности из ЛВ. Одним из механизмов, поддерживающих аритмию, является непрерывное распространение множественных небольших волн в предсердиях, как результат множества риентри, что и описывал Г. Мое в своей работе. Наличие областей медленного проведения, анизотропное проведение множественных небольших волн и их столкновения вокруг анатомических препятствий или мест с функциональной блокадой проведения приводит к формированию сложных фракционированных предсердных электрограмм (СФПЭ) [23]. Было установлено, что эти риентри не могут быть нанесены на карту, поскольку случайны во времени и пространстве, но могут быть найдены по наличию СФПЭ [23, 337]. J. Kalifa с соавт. в модели на изолированном сердце овцы во время индуцированной ацетилхолином ФП обнаружили быструю регулярную активность, в центре ротора и

фракционированную активность связанную с фибрилляторным проведением, от ротора в его окрестности [269]. Предложена гипотеза, что появление анизотропных риентри возможно из-за наличия многократно перекрывающихся между собой миокардиальных волокон, что и является электрофизиологическим основанием появления СФПЭ. Миокардиальная архитектура стенки ЛП имеет сложную структуру из многократно перекрещивающихся мышечных волокон, которые включают межпредсердный путь (Бахмана), перегородочные и перегородочно-легочные пучки, которые более характерно выражены на крыше, передней стенке, МПП, в устьях ЛВ, основании ушка и вдоль КС [44]. Другими механизмами для СФПЭ может быть автономная иннервация и ее гиперактивация в ГС [79].

S. Narayan с соавт. проанализировал СФПЭ, используя монофазный ПД, регистрируя его у больных, перенесших РЧА ФП, и описал интересные результаты исследования. Были найдены быстрые и дискретные монофазные ПД, потенциально представляющие области роторов ФП только в 8% всех областей СФПЭ [109].

СФПЭ были описаны K. Nademanee с соавт. как низкомаплитудные потенциалы (0,06 – 0,25 мВ) с последовательной временной и пространственной стабильностью и фракционированными предсердными ЭГ или длиной цикла менее 120 мс. Используя РЧА таких областей у пациентов с различными формами ФП, K. Nademanee с соавт. получили эффективность в устранении аритмии у 91% пациентов при наблюдении в течение одного года [23]. После этого первоначального сообщения другие исследователи оценили добавочную роль аблации СФПЭ [394].

Имеющиеся доказательства подтверждают, что РЧА СФПЭ у больных с непароксизмальной ФП увеличивает эффективность. В мета-анализе шести случайных контролируемых исследований у 360 пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП РЧА СФПЭ (основанная на визуальной оценке электрограмм) в дополнение к ИЛВ увеличила эффективность процедуры и продолжительность сохранения СР [43]. Однако такая высокая эффективность, с

точки зрения отсутствия аритмии, уравновешивалась увеличением риска рецидивов организованной ПТ, удлинением процедуры, времени рентгеноскопии и РЧА [33].

Эволюционируя от пароксизмальной ФП к персистирующей, становится более важным влияние субстрата [217]. В первом сообщении K. Nademanee с соавт. частота успеха аблации только СФПЭ составляла приблизительно 91% в терапии пароксизмальной и персистирующей ФП [110]. А через 2 года эффективность составила 85% среди 674 пациентов [110]. К сожалению, эти данные не были воспроизведены в рандомизированных исследованиях. H. Oral с соавт. не смогли обнаружить лучшую эффективность у пациентов после ИЛВ в сочетании ИЛВ с СФПЭ [25]. Поэтому считается, что аблация СФПЭ может улучшить состояние пациентов с персистирующей ФП только в дополнение к изоляции ЛВ.

В 2005 г. M. Haïssaguerre с соавт. предложили методику пошаговой РЧА у пациентов с длительно персистирующей ФП [92, 93]. Пошаговый подход включал в себя ИЛВ как первый шаг, аблацию в областях регистрации СФПЭ (дефрагментация ЛП), линейную аблацию по крыше ЛП между левыми и правыми верхними ЛВ, митрального перешейка, РЧА вдоль КС и ушка ЛП, при необходимости в ПП, и был основан на гипотезе, что удлинение цикла и прекращение ФП – предикторы уменьшения и устранения субстрата для поддержания ФП [93]. Используя эту стратегию аблации, в которой целью являлось прекращение ФП во время процедуры, авторы наблюдали удлинение цикла ФП, сопровождающееся организацией предсердной активации, и переход в тахикардию у 87% пациентов или восстановление СР – у 13%. ПТ также затем картировалась и устранялась. [92]. Впоследствии T. Rostock и M. O'Neill с соавт. показали, более значимые эффекты дефрагментации предсердий для восстановления и поддержания СР у пациентов с длительно персистирующей ФП [104, 255].

В своем исследовании C. Elayi с соавт. не смогли повторить такие же результаты восстановления ФП при проведении РЧА. В этом исследовании при

сроке наблюдения $25 \pm 6,9$ мес. 69% пациентов после ИЛВ и РЧА СФПЭ сохраняли СР. Не было существенных различий между группами пациентов с восстановившимся СР во время РЧА или в результате ЭКВ. Однако если ФП восстанавливалась во время РЧА, то рецидивы чаще случались в виде ПТ [70].

В настоящее время, пошаговая стратегия используется у пациентов с длительно персистирующей ФП и включает в себя следующие шаги: ИЛВ, РЧА СФПЭ в ЛП и ПП, линейные аблации. Однако, имеется значительное ограничение в эффективности, если продолжительность ФП более 7 лет, диаметр ЛП более 50 мм, длина цикла менее <130 мс, снижена ФВ ЛЖ [404].

Кардиальная автономная нервная система отражает общую организацию автономной нервной системы с ее симпатической частью, которая сформирована из двух частей: первой (адренергической) части, сформированной из волокон от ее центральной части, продолжающихся до больших ганглиев и постсинаптических адренергических волокон, заканчивающихся в органе-мишени; второй (парасимпатической) части, организованной из адренергических волокон от центральной нервной системы, заканчивающейся в маленьких ганглиях в пределах органа и коротких постсинаптических холинергических волокнах. Кардиальные автономные ганглии, известные как ГС, располагаются в эпикардиальных жировых прослойках особенно в пределах антральных отделов ЛВ, месте соединения четырех камер сердца и соединения между ПП и верхней поллой веной, оплетают широкой сетью и соединяются между собой и миокардом предсердий [82, 161, 179, 293, 301].

Центральная роль автономной нервной системы в запуске и поддержании ФП связана с несколькими механизмами (непосредственно преждевременной предсердной деполяризацией, укорочением ЭРП предсердий и ЛВ, увеличением гетерогенности рефрактерности), и ей была отведена ключевая роль во множестве исследований [179, 258, 328]. На этом основании проводилась и оценка эффективности РЧА ГС [243, 276, 293, 323]. Обычно ГС можно локализовать на эндокардиальной поверхности предсердия, для этого достаточно выявить место вагусного ответа на высокочастотную стимуляцию [293, 323]. После этого

проводится РЧА. В рандомизированном исследовании у 67 пациентов с пароксизмальной ФП проведено сравнение методики ИЛВ и в дополнение с РЧА ГС [293]. При среднем сроке наблюдения 10 мес. только 45,5% пациентов после ИЛВ, не имели рецидивов ФП, в сравнении с 73,5% пациентов у которых процедура была дополнена РЧА ГС [323]. J. Pashon с соавт. разработали систему спектрального картирования в реальном времени с использованием быстрого преобразования Фурье [24]. Этот метод позволил идентифицировать области, где предсердные биполярные ЭГ содержат высокие частоты, и могут являться источниками ФП [24]. M. Arruda с соавт. оценили добавочную роль аблации этих источников ФП в проспективном рандомизированном исследовании [56]. В общей сложности РЧА проведена 157 пациентам. РЧА источников ФП уменьшила частоту рецидивов ФП, хотя абсолютное увеличение эффективности составило только 9% при пароксизмальной и 10% – при персистирующей ФП [56]. Интересным является то, что расположение целей РЧА совпало с расположением СФПЭ в антральных отделах ЛВ. Поэтому РЧА ГС может быть проведена как «побочный продукт» во время ИЛВ или СФПЭ [79, 393]. Ограничением метода может являться реиннервация, которая, как было показано на модели животных, происходит за месяцы. Восстановление иннервации также возможно и у людей [392].

Исследования, посвященные картированию ФП, выявили наличие областей, характеризующихся разными частотными характеристиками: от высоких доминирующих частот (ДЧ) до низких. Области с ДЧ могут являться источниками ФП и поддерживать ее и, соответственно, быть целью РЧА [324]. P. Sanders с соавт. выполнили спектральное и частотное картирование ЛП у пациентов с ФП в реальном времени. Проведение РЧА ДЧ у этих пациентов приводило к удлинению цикла ФП (от 180 ± 30 до 198 ± 40 мс) и купированию ФП во время процедуры у 17 из 19 пациентов с пароксизмальной аритмией [355]. Однако ни у одного из пациентов с персистирующей ФП СР не восстановился. Подобные неутешительные результаты были подтверждены и в других исследованиях [115, 332]. Так, A. Verma с соавт. не выявили разницы в отсутствии рецидивов ФП в течение года наблюдений в группах ИЛВ и в дополненных РЧА ДЧ [332].

Несколько исследований выявили наличие устойчивых быстрых ригентри в предсердиях пациентов с ФП, так называемые «роторы», которые стали потенциальной целью аблации [11, 29, 261].

В большой работе Калифорнийского университета использовались 64-полюсные электроды «корзины» для панорамного картирования ПП и ЛП во время устойчивой ФП. Анализ производился с применением новой системы для идентификации роторов (спиральных волн) или источников возбуждения (центробежная активация) [384]. Электрические роторы – это последовательные контуры активации по или против часовой стрелки вокруг центра вращения, которые ответственны за поддержание ФП [384]. Считали, что роторы и фокусные импульсы являются источниками ФП в случае, если они регистрировались последовательно в многократных записях более 10 мин, что соответствовало тысячам циклов [384]. Исследование CONFIRM впервые показало, что ФП может сохраняться, благодаря наличию источников в форме электрических роторов и фокусных импульсов, которые устойчивы в местоположении и поэтому являются целью РЧА [384]. В общей сложности 92 пациента были разделены на две группы: ИЛВ (n=71) и в сочетании с аблацией фокусных импульсов и роторов (n=36). Ограниченные роторы или фокусные импульсы были обнаружены у 97% пациентов: в частности 80% роторов были в ЛП и 20% – в ПП [384]. Аблация роторов привела к прекращению или замедлению ФП у 86% пациентов, и попытки ее индукции были безуспешны до ИЛВ. Более важно, что РЧА роторов имела большую эффективность, ФП отсутствовала у 82,4% пациентов в сравнении с 44,9% в группе с ИЛВ, по результатам имплантируемых регистраторов ЭКГ [384]. Большие размеры ЛП могут ограничить эффективность этого метода, особенно при недостаточности размера электрода-«корзины» [232]. Доказательства эффективности требуют дальнейших исследований.

ЗС ЛП является продолжением ЛВ как с эмбриологической и анатомической, так и электрофизиологической точки зрения [339]. У ЗС и крыши ЛП есть уникальные особенности, которые способствуют поддержанию ФП. В модели на животных было выявлено, что наиболее короткие длины цикла находятся на ЗС, а криоаблация этой области подавляет ФП [105].

Экспериментальная абляция крыши ЛП приводит к купированию ФП, прерывая ригидит [342]. Хирургический опыт абляции ФП подтвердил важную роль ЗС как источника триггеров, так и поддержания ФП [92, 93, 310]. Н. Oral с соавт. сравнили абляцию ЗС ЛП с круговой абляцией ЛВ у больных с хронической ФП. В рандомизированное исследование вошло 80 пациентов с хронической ФП, которым проводилась ИЛВ или линейная абляция ЗС. Рецидивы ФП зарегистрированы у 28% пациентов после ИЛВ и 25% – после РЧА ЗС, при сроке наблюдения 9 мес. [322].

Абляция ФП связана со множеством осложнений. Осложнения обычно проявляются немедленно и более существенны, чем при приеме ААП [163]. Однако эффективность имеющихся ААП для лечения ФП крайне бедна, количество рецидивов значительно [17, 231, 313, 385]. По данным мета-анализа А. Nakalahti с соавт., самое частое осложнение – тампонада сердца, которая выявлена у 1,7% пациентов. Реже осложнением является стеноз ЛВ – 0,2% [319]. Осложнения были оценены в международном обзоре 85 клиник, выполнивших 20825 процедур у 16309 пациентов [389]. Серьезные осложнения встречались в 4,5% случаев, уровень смертности, связанной с процедурой, составил 0,15%. Другие крупные осложнения, такие как инсульт и транзиторная ишемическая атака (ТИА) – 0,94%, тампонада сердца – 1,3%, псевдоаневризма – 0,93%, артерио-венозная фистула – 0,54%, стеноз легочных вен – 0,29%, парез диафрагмы – 0,17%, пневмоторакс – 0,09%, повреждение клапанов – 0,07%, бедренной вены предсердно-пищеводный свищ – 0,04%, гемоторакс – 0,02%, сепсис – 0,01%.

Превосходство катетерной абляции по сравнению с медикаментозной терапией при стратегии контроля ритма показали несколько исследований. Мета-анализ рандомизированных, контролируемых исследований, проведенный J. Piccini с соавт. и сравнивший ИЛВ и медикаментозную терапию, показал заметно более высокую частоту сохранения СР в течение одного года наблюдения (77% и 29% соответственно). Приблизительно одной трети пациентов необходимо проведение повторных процедур [313]. Н. Calkins с соавт. заметили, что многократная ИЛВ имеет более высокую эффективность (71% и 52%

соответственно) и низкий уровень осложнений в сравнении с ААП (5% и 30% соответственно) [385]. Кроме того, РЧА улучшает качество жизни [257, 385].

В мета-анализе 425 пациентов сравнивались эффекты ИЛВ, искусственной АВ блокады с имплантированным электрокардиостимулятором (ИАВБ+ЭКС) и фармакологического контроля ЧСС на функцию ЛЖ, симптомы СН и функциональных способностей у больных с ФП [312]. Анализ показал, что у пациентов с СН после ИЛВ увеличивалась ФВ ЛЖ, и улучшались результаты Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ) в сравнении с фармакологическим контролем частоты ритма. Кроме того они имели превосходство по улучшению ФВ ЛЖ, результатов MLHFQ, и теста шестиминутной ходьбы с ИАВБ+ЭКС. Это доказывает, что у пациентов с ФП и СН ИЛВ имеет значительное преимущество перед любым контролем ЧСС.

N. Bottoni с соавт. наблюдали 218 пациентов в среднем через $5,1 \pm 2,6$ лет после процедуры РЧА ФП и обнаружили, что у 82 (38%) пациентов состояние улучшилось, у 103 (47%) изменений не было, у 33 (15%) состояние ухудшилось, и только 17 (8%) пациентам потребовалось создание ИАВБ+ЭКС или кардиохирургическое вмешательство [84]. Было выявлено, что абляция ФП имела защитный эффект против прогрессирования в постоянную форму. Положительное влияние повторных процедур в предотвращении хронизации подтверждено в рандомизированном исследовании E. Pokushalov с соавт., в котором повторная абляция ФП была существенно более эффективна, чем ААП в снижении прогрессирования ФП после неэффективной первой процедуры [309]. Эти наблюдения поддерживают гипотезу, что абляция, особенно повторная, может изменять аритмический субстрат и вмешиваться в необратимые фибротические процессы ремоделирования предсердий [241]

Антиаритмическая терапия используется во время «слепого» периода в течение первых 3 мес. после процедуры. Было показано, что это уменьшает рецидивы ФП, и дает возможность окончательно сформироваться линиям повреждения [14, 16, 49, 327, 379]

ААП использовались в исследованиях MANTRA-PAF и RAAFT-2, но «слепого» периода в RAAFT-1 не было. После «слепого» периода ААП применялись в случае наличия симптомов у пациентов с неполным эффектом от

РЧА [368]. В исследовании MANTRA-PAF 8% пациентов в группе РЧА использовали ААП в течение 2 лет наблюдения [315]. В исследованиях S. Andersen и P. Kirchhof с соавт. не было выявлено увеличения смертности при приеме ААП при среднем сроке наблюдения [48, 347]. Однако данные о долгосрочной безопасности и эффективности ААП скудны. При долгосрочной терапии ААП серьезные нежелательные события и летальность связаны главным образом с наличием структурных заболеваний сердца или постоянной ФП [89, 148]. В исследовании AFFIRM показано, что риск летальности и количество сердечно-сосудистых госпитализаций были значительно ниже в группе контроля частоты в сравнении с группой контроля ритма, использовавшей ААП при 5-летнем наблюдении [89]. Следовательно, долгосрочное использование ААП требует повторных тщательных наблюдений за пациентами. Таким образом, часть исследователей сходятся во мнении, что РЧА более эффективна, чем терапия ААП как терапия первой линии у пациентов с пароксизмальной ФП, особенно у пациентов молодого возраста [315].

Таким образом, доказано, что для пароксизмальной формы ФП в большинстве случаев достаточно только ИЛВ. Для персистирующей, а особенно длительно персистирующей аритмии, используются более экстенсивные процедуры, которые захватывают ЗС ЛП, ГС, СФПЭ, ПП. От трети до половины пациентов требуют повторных процедур. РЧА имеет значительное преимущество перед использованием ААП, как в отношении эффективности, так и безопасности.

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных выявлению механизмов развития и поддержания ФП, процессам ремоделирования и метаболических изменений, а также методикам и способам лечения, остается огромное количество «белых пятен». Остается неясным, как изменяется эндокринная функция сердца у пациентов после катетерного лечения, каким образом РЧА влияет на ЭЦМ почему у части пациентов с большим объемом ЛП процедура эффективна, а у другой нет.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая структура клинического материала

Исследование проведено на базе «Научно-исследовательского института кардиологии», г. Томск (директор – академик РАН Р.С. Карпов, с декабря 2014 г. – академик РАН С.В. Попов) с января 2002 по декабрь 2014 гг. Исследование соответствует этическим стандартам биоэтического комитета, разработанными в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НИИ кардиологии, протокол №95 от 27 июня 2012 г. Включенными в исследование пациентами подписано информированное согласие на участие.

Критерии включения: пациенты с любой формой ФП, которым проводилось интервенционное вмешательство для лечения аритмии, подписавшие информированное согласие об участии в исследовании. Критерии исключения: пациенты с наличием противопоказаний для интервенционного лечения ФП, тяжелой сопутствующей патологией или с тяжелыми когнитивными расстройствами, беременные и женщины детородного возраста, планирующие беременность.

В исследование были включены 1997 пациентов с ФП, прошедших интервенционное лечение в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии в 2002 – 2014 гг. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Для некоторых разделов работы в качестве референтных были использованы отдельные группы здоровых добровольцев численностью до 20 человек.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов, анализ сопутствующей патологии, характер ФП

Изучаемые показатели		n (%)
1		2
Количество пациентов		1997
Мужчины, n (%)		1348 (67,5%)
Средний возраст, лет (M±SD)		58,9±10,2
	30-40, n (%)	193 (9,66%)
	40-50, n (%)	337 (16,88%)
	50-60, n (%)	932 (46,67%)
	60-70, n (%)	481 (24,09%)
	>70, n (%)	54 (2,7%)
Основное заболевание		
	ИБС без хирургически значимых стенозов коронарных артерий, либо не менее, чем через полгода после ЧТКА со стентированием или год после хирургической реваскуляризации, n (%)	928 (46,47%)
	из них без ГБ, n (%)	212 (22,84%)
	в сочетании с ГБ, n (%)	716 (77,16%)
ГБ, n (%)		627 (67,25%)
	II ст., n (%)	402 (64,11%)
	III ст., n (%)	225 (35,89%)
РБС, без хирургически значимого поражения клапанов сердца, n (%)		168 (8,41%)
идиопатическое НРС, n (%)		274 (13,72%)
сердечная недостаточность:		
	ФК I, n (%)	259 (12,97%)
	ФК II, n (%)	67 (3,36%)
	ФК III, n (%)	19 (0,95%)
	ФК IV, n (%)	3 (0,15%)
Форма ФП:		
	пароксизмальная, n (%)	853 (42,71%)
	персистирующая, n (%)	869 (43,52%)
	длительно персистирующая, n (%)	275 (13,77%)

Примечания – НРС – нарушение ритма сердца; РБС – ревматическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; ЧТКА – чрескожная транслюминальная ангиопластика.

Таблица 1 (продолжение)

1	2
Некардиальная сопутствующая патология	
патология органов дыхания, п (%)	356 (17,83%)
патология органов пищеварения, п (%)	143 (7,16%)
патология мочевыводящей системы, п (%)	165 (8,26%)
патология опорно-двигательного аппарата, п (%)	91 (4,56%)
патология ЦНС, п (%)	195 (9,76%)
ТИА, п (%)	55 (2,76%)
инсульт, п (%)	76 (3,81%)
патология желез внутренней секреции, п (%)	552 (27,64%)
сахарный диабет, п (%)	328 (16,42%)
патология щитовидной железы, п (%)	224 (11,22%)
ожирение, п (%)	1367 (68,45%)
курительщики, п (%)	593 (29,69%)
злоупотребление алкоголем, п (%)	194 (9,71%)
Продолжительность аритмического анамнеза, лет	от 0,5 до 10 лет
Частота возникновения	от ежедневных до постоянной
Количество использованных препаратов	3,6±2,4
Сочетание с типичным ТП, п (%)	224 (11,22%)
Сочетание с ВПТ, п (%)	143 (7,16%)
Класс EHRA	
I, п (%)	127 (6,36%)
II, п (%)	1176 (58,89%)
III, п (%)	647 (32,4%)
IV, п (%)	47 (2,35%)
Симптомы	
сердцебиение, п (%)	1843 (92,29%)
одышка, п (%)	494 (24,74%)
дискомфорт в области сердца, п (%)	372 (18,63%)
головокружение, п (%)	56 (2,8%)
беспокойство, п (%)	171 (8,56%)
утомляемость, п (%)	489 (24,49%)
отеки, п (%)	246 (12,32%)
Отсутствие симптомов, п (%)	127 (6,36%)

Примечания – ЦНС – центральная нервная система; ВПТ – внутрипредсердная тахикардия; EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма).

Средний возраст пациентов составил 53,91±10,02 лет, однако 932 (46,67%) – это пациенты в возрасте от 50 до 60 лет, 481 (24,09%) – 60-70 лет, 337 (16,88%) – 40-50 лет, 193 (9,66%) – 30-40 лет, 54 (2,7%) – более 70 лет. Большинство

пациентов мужчины – 1348 (67,5%). Чаще всего основным диагнозом была ИБС, которая выявлена у 928 (46,67%) больных, причем у 716 (35,83%) она сочеталась с ГБ. Всего ГБ различных стадий была выявлена у 1343 (67,25%) пациентов. Ревматическая болезнь сердца (РБС) обнаружена у 168 (8,41%) больных, у которых не было выявлено поражения клапанного аппарата, требовавшего хирургического вмешательства. Идиопатическое нарушение ритма сердца зарегистрировано у 274 (13,72%) пациентов. СН различных функциональных классов диагностирована у 348 (17,43%) пациентов. Сопутствующая патология, была представлена в основном патологией органов дыхания у 356 (17,38%) пациентов, чаще всего обнаруживались хронические обструктивные заболевания. Среди других заболеваний зарегистрированы следующие: патология органов пищеварения – у 143 (7,16%), мочевыводящей системы – у 165 (8,26%), опорно-двигательного аппарата – у 91 (4,56%) пациента. Ишемический инсульт перенесли 76 (3,81%) пациентов, которые имели дефицит неврологической симптоматики различной степени выраженности. Последствия ТИА выявлены у 55 (2,76%) пациентов. Остальная часть заболеваний центральной нервной системы была представлена хронической ишемией головного мозга различных степеней. Сахарный диабет I типа, требовавший введения инсулина, зарегистрирован у 152 (7,61%), II типа – у 176 (8,81%) больных. Патология щитовидной железы определена у 224 (11,22%) респондентов, однако все они были в эутиреоидном состоянии. Ожирение различных степеней выявлено у 1367 (68,45%) пациентов. Кроме того, 564 (28,24%) мужчины и 19 (0,95%) женщин имели длительный стаж курения, а 194 (9,71%) мужчины признали, что злоупотребляли алкоголем.

Пароксизмальная форма ФП выявлена у 853 (42,71%) пациентов, длительность аритмического анамнеза составила от 0,5 до 6 лет, длительность пароксизмов – от 2 мин до 7 суток, в среднем $8,7 \pm 1,3$ ч, частота возникновения эпизодов (% существования аритмии в течение месяца) составила 8,28%, в качестве профилактической терапии использовались $2,9 \pm 0,78$ препарата. Персистирующая ФП диагностирована – у 869 (43,52%), длительность аритмического анамнеза составила от 4 до 9 лет, длительность пароксизмов – от

19 мин до 58 суток, в среднем $52,3 \pm 29,8$ ч, частота возникновения эпизодов (% существования аритмии в течение месяца) составила 64,3%, фармакологическая кардиоверсия проводилась у 95,4% пациентов, ЭКВ – у 32,1%, в качестве профилактической терапии использовались $3,4 \pm 2,2$ препарата. Длительно персистирующая ФП выявлена у 275 (13,77%). Длительность аритмического анамнеза составила 7 до 10 лет, частота возникновения эпизодов (% существования аритмии в течение месяца) – 100%, продолжительность сохранения последнего эпизода аритмии – от 0,5 до 7 лет, в среднем $4,8 \pm 2,1$ лет, фармакологическая кардиоверсия проводилась у 95,4% пациентов, ЭКВ – у 32,1%, в качестве профилактической терапии использовались $3,7 \pm 2,6$ препарата.

При поступлении в клинику пациентам проводили общеклиническое обследование, определение уровня электролитов, показателей коагулограммы, регистрацию ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, эхокардиографии (ЭхоКГ). Диагноз основного заболевания устанавливался на основании тщательного клинического обследования: анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных общепринятых клинико-диагностических критериев, физикального обследования, результатов лабораторных (клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обмена, определение острофазовых реакций, кислотно-щелочного состояния, электролитов сыворотки крови) и инструментальных методов исследования, в том числе по данным рентгенографии органов грудной клетки, велоэргометрии, ЭхоКГ, радиовентрикулографии, коронаровентрикулографии, МРТ или компьютерной рентгеновской томографии (КТ), сцинтиграфии миокарда. При необходимости пациенты консультировались отоларингологом, невропатологом, эндокринологом для исключения патологии соответствующих органов, центральной нервной системы, заболеваний желез внутренней секреции. При отсутствии данных о наличии органических заболеваний сердца устанавливался диагноз «идиопатическое нарушение ритма сердца». Измерялся рост и вес пациентов с определением площади поверхности тела (ППТ) по формуле DuBois [149].

$$\text{ППТ} = (0,425 \times M) \times (0,725 \times H) \times 0,007184,$$

где ППТ – площадь поверхности тела; М – вес, кг; Н – рост, см.

Оценивался характер ФП, продолжительность аритмического анамнеза, частота возникновения, способы купирования, используемые ААП, факторы предшествующие ее появлению, продолжительность эпизодов СР. Также оценивались функции синусового и АВ узлов. Определялся индекс оценки симптомов, связанных с ФП (EHRA-2010) [184]: I – «Симптомов нет»; II – «Легкие симптомы», нормальная повседневная активность не нарушена; III – «Выраженные симптомы», нормальная повседневная активность затруднена; IV – «Инвалидизирующие симптомы», нормальная повседневная активность невозможна.

2.2 Лабораторно-инструментальные методы исследования

ЭхоКГ выполнялась на аппарате Philips HD15 с регистрацией на электронные носители для покадрового просмотра изображения. Исследования проводились из стандартных ЭхоКГ позиций с определением конечного диастолического объема ЛЖ, максимальной и интегральной скорости доплеровского спектра трансаортального кровотока и площади поперечного сечения устья аорты. ФВ рассчитывали как отношение конечного систолического объема к конечному диастолическому объему и выражали в процентах. При отсутствии митральной недостаточности ударный объем определяли как произведение площади поперечного сечения устья аорты и интеграла трансаортального кровотока. Кроме этого, всем больным определяли саггитальный диаметр ЛП, а также размеры ЛП и ПП из четырехкамерной позиции, оценивали функции митрального и трикуспидального клапанов. Систолическое давление в легочной артерии измерялось способом постоянной волновой спектральной доплерографии в виде суммы систолического транстрикуспидального градиента давления и давления в ПП. Трансторакальная ЭхоКГ повторялась через 6 и 12 месяцев

Чреспищеводная ЭхоКГ выполнялась натощак. Местная анестезия глотки осуществлялась с использованием 10%-го аэрозоля лидокаина. Процедура выполнялась в положении пациента на правом боку. С момента введения датчика в пищевод до завершения исследования проводилась непрерывная видеозапись для последующего анализа. Исследование выполнялось по стандартной методике. Использовали ультразвуковую систему Esaote MyLab 30CW, применялся мультиплановый датчик с частотой сканирования 7,5 МГц. Кроме общепринятых измерений, поиска внутрисердечных тромбов, оценивали скорость изгнания из ушка ЛП и эффект спонтанного эхоконтрастирования предсердий для определения противопоказаний для ЭКВ или операции, проводилась оценка механической активности предсердий. Ультразвуковые исследования сердца были выполнены в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ кардиологии (руководитель – д-р мед. наук, профессор А.А. Соколов).

Для анатомической оценки состояния ЛВ, их размера, вариантов впадения в ЛП, состояния ушка, а также для выполнения объемной реконструкции ЛП, расчета его размеров и объема пациентам выполняли мультиспиральную КТ-ангиографию ЛП на гибридном ОФЭКТ/КТ томографе GE Discovery NM/CT 570C (США) и SOMANTOM Sensation 4 (Siemens). При этом использовали ретроспективный ЭКГ-синхронизированный спиральный режим с напряжением трубки 120-140kV, силой тока 180-700 mAs, скоростью оборота трубки 0,35/с, толщиной срезов 0,6 мм и питчем 0,18:1 - 0,24:1. Контрастирование ЛП осуществляли посредством внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества (концентрация йода 350-370 мг/мл) в объеме 70-110 мл (в зависимости от веса пациента), со скоростью 4-5,5 мл/с (в зависимости от размера катетера и состояния вен пациента). Полученные данные были реконструированы в фазе диастолы (преимущественно 75% продолжительности интервала RR) и проанализированы при помощи интегрированных пакетов программ. В случае необходимости данные сохранялись в электронном виде формата DICOM. При наличии противопоказаний для введения контраста, проводилась МРТ.

Для каждого пациента рассчитывался показатель – отношение объема ЛП (мл) к площади поверхности тела (m^2).

Для неинвазивной диагностики воспалительных заболеваний миокарда выполняли МРТ с контрастным усилением в режиме жироподавления на томографе Vantage Titan (Toshiba) 1,5T с ЭКГ-синхронизацией и получением изображений по короткой и длинной осям до и через 8 мин после введения контрастного препарата (Омнискан или Магневист из расчета 0,2 мл на кг массы тела пациента). Срезы выполнялись от верхушки до основания сердца толщиной 8 мм. Протокол исследования включал в себя использование T1 и T2 взвешенных последовательностей в режиме «кино», динамических SSFP последовательностей, градиентной последовательности «инверсия – восстановление» [10]. При оценке полученных изображений для подтверждения миокардиального воспаления использовались Lake Luise Criteria:

1. Локальное или диффузное усиление интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях.
2. Увеличение отношения интенсивности раннего T1 – сигнала от миокарда к сигналу от скелетных мышц.
3. Визуализация как минимум одной зоны с повышенным накоплением контрастного препарата.

При этом о миокардите следовало говорить только в случае, если по результатам исследования имели место, по крайней мере, 2 критерия. О наличии миокардиального повреждения судили по наличию 3-го критерия [88]. Анализ сократимости миокарда проводили с использованием 17-сегментарной модели сердца. Исследования проводили в отделении рентгеновских и томографических методов исследования НИИ кардиологии (руководитель – д-р мед. наук, профессор В.Ю. Усов).

Суточное мониторирование проводили для выявления пароксизмов тахикардий и скрытых нарушений ритма сердца с использованием системы суточного мониторирования ЭКГ Memoport-4000 (Marquette-Helige, Германия) и MedilogHolter (Oxford Instruments Medical, США). В процессе исследования

регистратор фиксировали в период бодрствования на боку. Все пациенты при холтеровском мониторинге вели дневник, в котором отмечали своё самочувствие, жалобы, вид деятельности, физические нагрузки, приём лекарственных препаратов, время бодрствования и сна. Анализ результатов исследования выполняли в соответствии со стандартным протоколом. Исследование повторяли через 3, 6 и 12 мес, а также при возникновении жалоб пациента.

Оценку тяжести хронической СН проводили с использованием критериев Нью-Йоркской Ассоциации сердца (функциональные классы – ФК NYHA). При этом использовали тест определения дистанции 6-минутной ходьбы. Как показали многие исследования, результаты этого простого теста хорошо воспроизводимы и тесно коррелируют с показателями максимального потребления кислорода при нагрузке. Для анализа использовали как дистанцию ходьбы (в метрах), так и ФК NYHA, которому она соответствует, то есть считали, что пациенты, проходящие за 6 мин:

- более 551 м – не имеют признаков СН;
- от 426 до 550 м – относятся к I ФК;
- от 301 до 425 м – относятся ко II ФК;
- от 151 до 300 м – относятся к III ФК;
- менее 150 м – относятся к IV ФК.

2.3 Внутрисердечное электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция аритмий

Эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) проводилось на аппаратно-программном комплексе «Элкарт» («Электропульс», Россия). Трёхмерное электроанатомическое картирование выполняли с применением навигационных систем CARTO-Unix, CARTO XP, CARTO 3, (Biosense Webster, США), с использованием интегрированных пакетов программ FAM и CARTOMERGE. В качестве абляционных электродов использовали Celsius, NAVISTAR 4 mm, NAVISTAR DS 8 mm, NAVISTAR THERMOCOOL 3,5

mm (Biosense Webster, США). В качестве радиочастотного генератора применялся RF100-TZ («Электропульс», Россия). При использовании орошаемых катетеров применялся ирригационный насос COOLFLOW (Biosense Webster, США), коммутированный с генератором для подачи охлаждающего физиологического раствора при включении радиочастотной энергии.

Подготовка пациентов к процедуре не отличалась от общепринятой. Использовалась смешанная анестезия: внутривенное введение пропофола или мидазолама, а также наркотические и ненаркотические анальгетики. Процедуру проводили в условиях стерильной рентгеноперационной. Под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,5% (или другого доступного анестетика) по методу Сельдингера осуществлялась трехкратная пункция правой бедренной вены, в которую проводили три интродьюсера – 6Fr, 8Fr, Fast-Cath 8,5Fr. По одному из установленных интродьюсеров в полость сердца вводили диагностический 4 или 10-полюсный электрод и устанавливали в КС. Электрод также использовался для проведения диагностической ЭКС предсердий и правого желудочка. При помощи интродьюсера Fast-Cath 8,5Fr и иглы BRK-1 (St. Jude Medical, США) и под контролем чреспищеводного ультразвукового исследования пунктировали МПП, через которую проводили интродьюсер, диагностический и аблационные электроды, набор которых зависел от методики проводимой РЧА (Рисунок 1). Непосредственно после пункции МПП начинали вводить раствор гепарина. Введение продолжалось на всем протяжении процедуры.

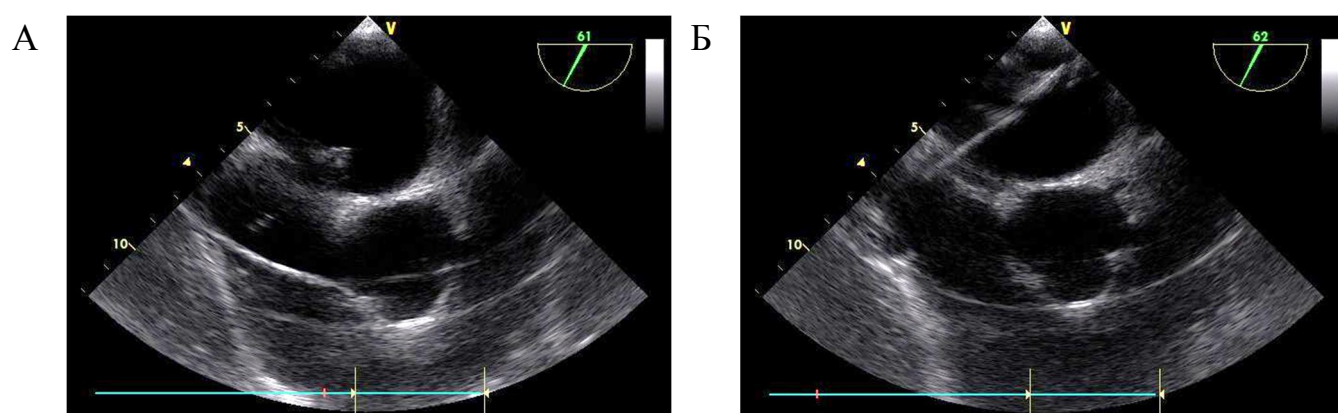


Рисунок 1. Чреспищеводная ЭхоКГ. Пункция МПП. А – кончик интродьюсера натягивает МПП в области овальной ямки. Б – двойной контур интродьюсера и электрода, которые проведены через МПП

Остиальная изоляция легочных вен с применением циркулярного электрода

После пункции МПП и введения в полость ЛП интродьюсера и абляционного электрода Celsius (BiosenseWebster, США), через интродьюсер проводился катетер Judkins. После этого, с целью определения анатомии ЛВ осуществлялась селективная венография каждой легочной вены (Рисунок 2).

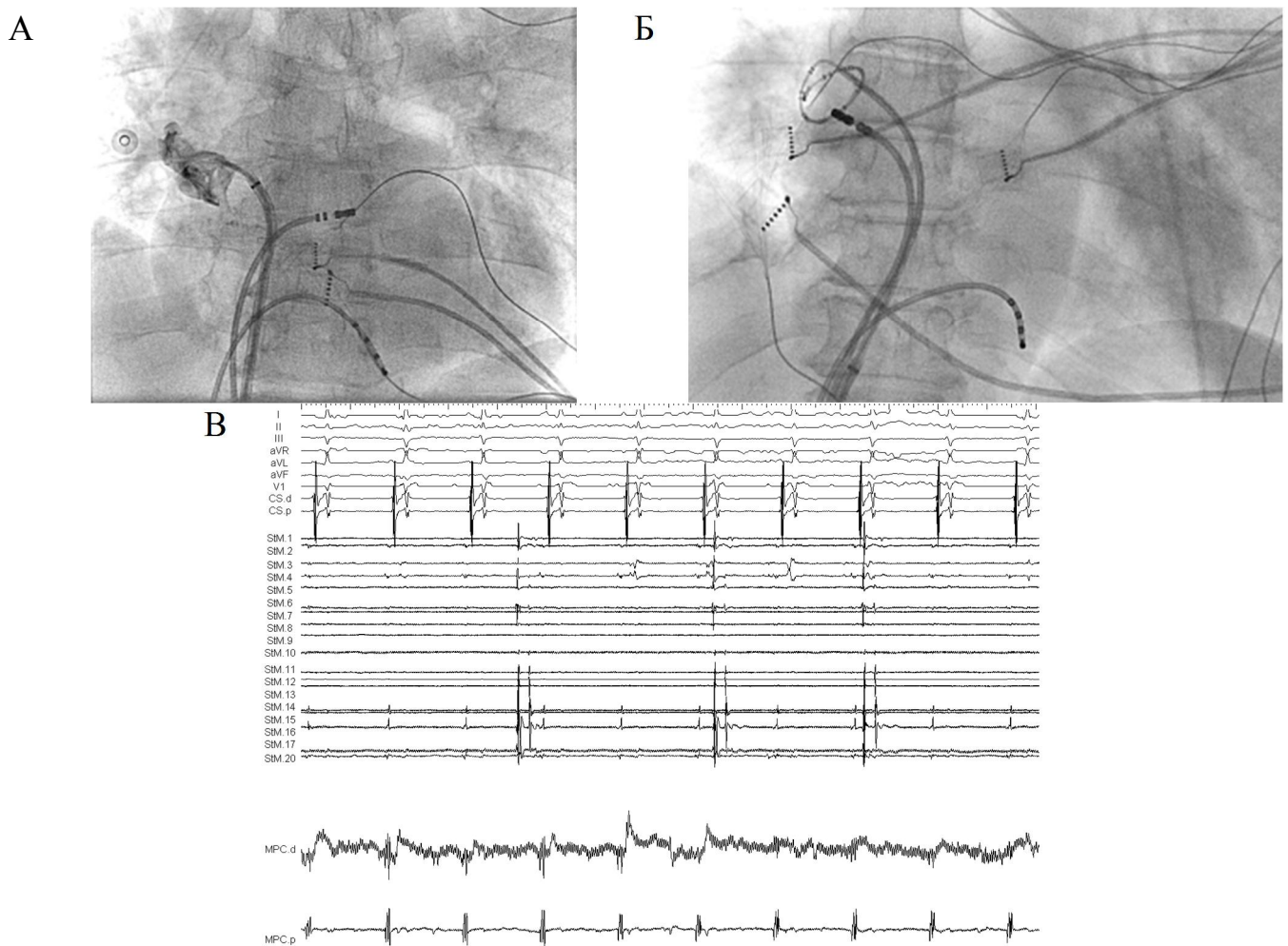


Рисунок 2. Фрагмент ЭФИ. А – Селективная венография правой верхней ЛВ. Б – рентгеноскопия, положение циркулярного и абляционного электродов во время РЧА. В – фрагмент ЭФИ во время РЧА, наличие парной блокированной экстрасистолы в правой нижней ЛВ

Примечания – I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 – отведения ЭКГ; CS – электрограммы из коронарного синуса; StM – электрограммы с циркулярного электрода Lasso; MPC – электрограммы с абляционного электрода.

Катетер заменяли на циркулярный электрод Lasso (Biosense Webster, США), который поочередно помещался в устье каждой ЛВ, регистрировали ЭГ. Абляционным электродом Celsius (Biosense Webster, США) последовательно

наносили РЧ аппликации вокруг циркулярного электрода до исчезновения локальной ЭГ и полной электрической изоляции каждой ЛВ от ЛП. После изоляции всех ЛВ через 20 мин циркулярный электрод повторно помещался в каждую ЛВ и в случае восстановления проведения наносились дополнительные аппликации до достижения электрической изоляции. При необходимости СР восстанавливали ЭКВ. Электроды и интродьюсеры удаляли, пациента переводили в палату наблюдения.

Антральная анатомическая CARTO-изоляция легочных вен

После пункции МПП проводили аблационный картирующий электрод NAVISTAR. Использовались электроды различных типов NAVISTAR 4 mm, NAVISTAR DS 8 mm, NAVISTAR THERMOCOOL 3,5 mm (Biosense Webster, США). С использованием системы нефлюороскопического картирования CARTO выполняли трехмерную анатомическую реконструкцию ЛП с определением анатомии впадения ЛВ, использовали пакеты программ FAM, CARTOMERGE. Аблационным электродом последовательно вокруг каждой ЛВ или попарно правым/левым коллекторами наносились РЧ воздействия до изменения локальной ЭГ на 90% или менее чем 0,05 мВ, отступая 5-10 мм от устьев ЛВ. Таким образом, создавалась линия повреждения вокруг каждой ЛВ или их коллекторов.

После создания линии выполнялась трехмерная изопотенциальная реконструкция ЛП для выявления электрической изоляции вен/коллекторов (Рисунок 3). Также проводилась диагностическая стимуляция из ЛВ. В случае наличия проведения из ЛВ, РЧА проводилась повторно. После достижения электрической изоляции, электроды и интродьюсеры удалялись. При необходимости, СР восстанавливали ЭКВ.

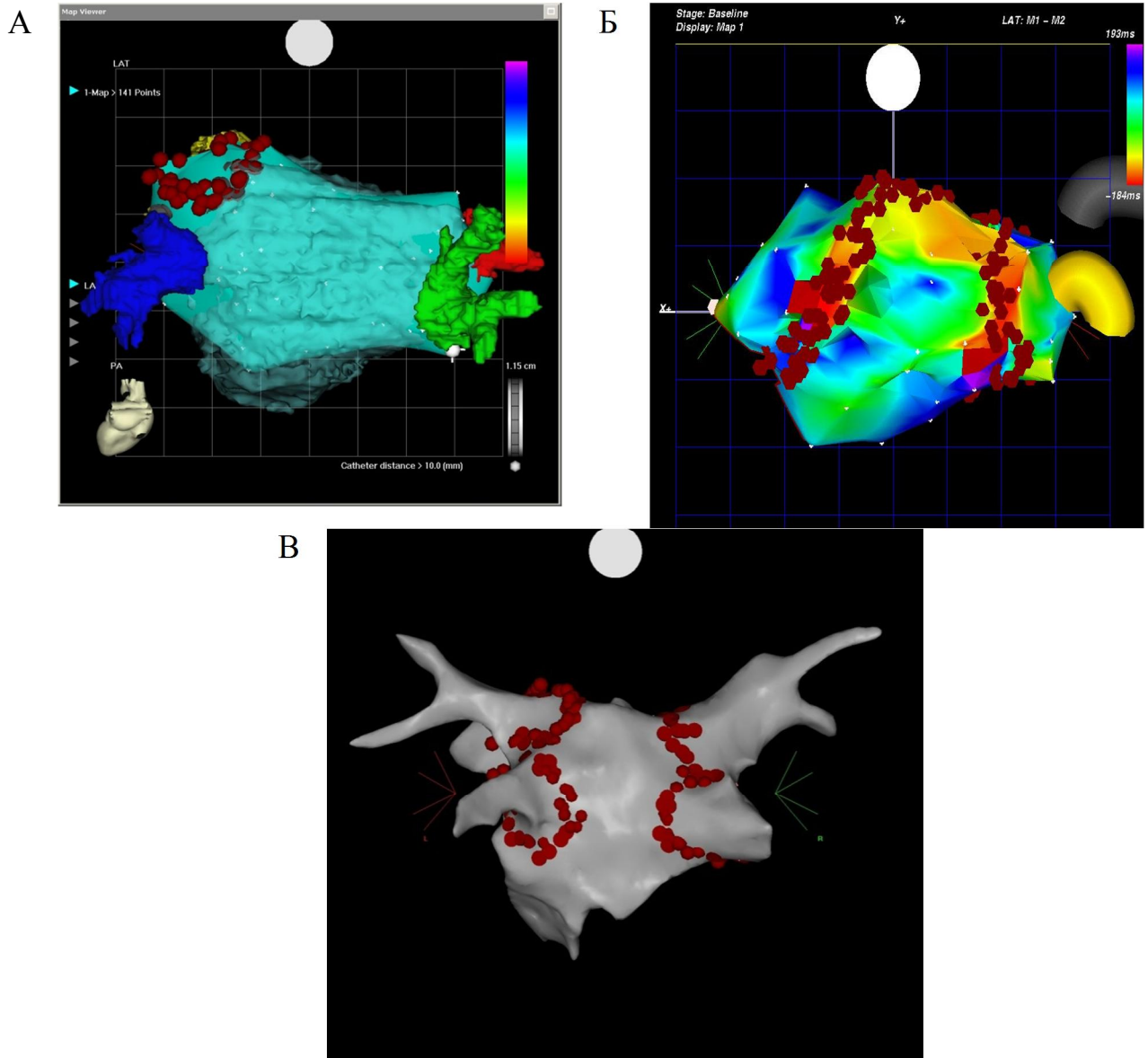


Рисунок 3. Трехмерная реконструкция ЛП. А – ЛП, вид сзади. Совмещение трехмерной CARTO и МСКТ реконструкции (технология CARTOMERGE). Изолирована левая верхняя ЛВ (красные точки). Б – ЛП, вид сзади. Антральная изоляция левого и правого коллекторов ЛВ. В – ЛП, вид сзади антральная изоляция каждой ЛВ (технология FAM).

Антральная изоляция ЛВ с использованием системы CARTO и циркулярного электрода Lasso

После пункции МПП и введения в полость ЛП интродьюсера и абляционного электрода NAVISTAR THERMOCOOL 3,5 mm, а также циркулярного электрода Lasso (Biosense Webster, США), который поочередно помещался в устье каждой ЛВ, регистрировали ЭГ. С использованием системы трехмерного нефлюороскопического картирования CARTO 3 и технологии FAM

выполняли реконструкцию ЛП. В каждую ЛВ помещался циркулярный электрод Lasso. Отступая на 5-10 мм от устья ЛВ наносились РЧ аппликации, тем самым последовательно изолировали каждую ЛВ, до достижения блокады входа/выхода ориентируясь на ЭГ с циркулярного электрода (Рисунок 4).

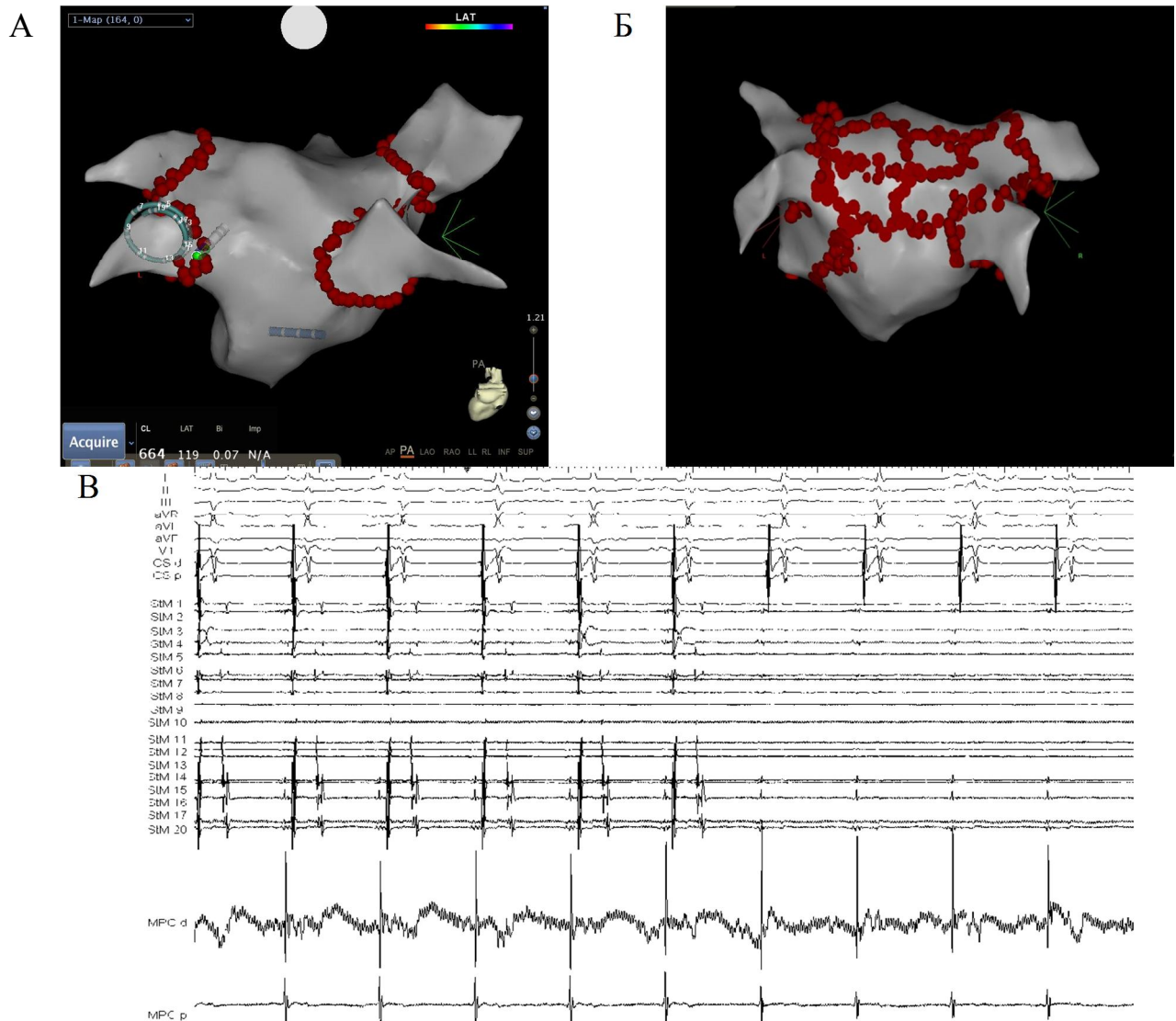


Рисунок 4. Фрагмент ЭФИ. А – Трехмерная реконструкция ЛП, вид сзади. Циркулярный электрод Lasso в левой нижней ЛВ. Антральная изоляция каждой ЛВ (технология FAM). Б – Трехмерная реконструкция ЛП, вид сзади. Изоляция ЛВ и ЗС ЛП. В – устранение проведения в левой нижней ЛВ

Примечания – I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 – отведения ЭКГ; RefC – ЭГ из правого желудочка; StM – электрограммы с циркулярного электрода Lasso; MPC – электрограммы с абляционного электрода.

После достижения изоляции каждой ЛВ, и восстановления СР проводилась диагностическая стимуляция ПП, ушка ЛП, ЛВ и/или медикаментозные пробы с

дексаметазоном, адреналином, изадрином, АТФ. При необходимости проводилась изоляция ЗС ЛП и митрального истмуса сердца. Электроды и интродьюсеры удалялись.

Методика РЧА ганглионарных сплетений

Процедуру начинали аналогично предыдущим. В данном случае использовали два способа. При первом в местах вероятного залегания ГС проводили стимуляцию с амплитудой 20 мА и частотой 50Гц. В случае возникновения замедления ритма или возникновения блокад проведения по системе Гиса-Пуркинье, считали, что электрод находится над ГС, наносилась РЧ аппликация. После окончания воздействия стимуляция повторялась. РЧ аппликации в этой области наносились до полного исчезновения вегетативной реакции в данной области или до исчезновения потенциала предсердия на ЭГ с аблационного электрода или через 40 с воздействия. Во втором случае РЧ аппликации наносились в местах анатомического вероятного залегания вегетативных ганглиев – задне-верхняя часть ЛП у места впадения левой верхней ЛВ (ЛВЛВ), задне-нижние части у мест впадения левой нижней ЛВ (ЛНЛВ) и правой нижней ЛВ (ПНЛВ), передне-верхняя часть у места впадения правой верхней ЛВ (ПВЛВ) (Рисунок 5). При необходимости СР восстанавливали ЭКВ. После проведения всех воздействий электроды и интродьюсеры удалялись

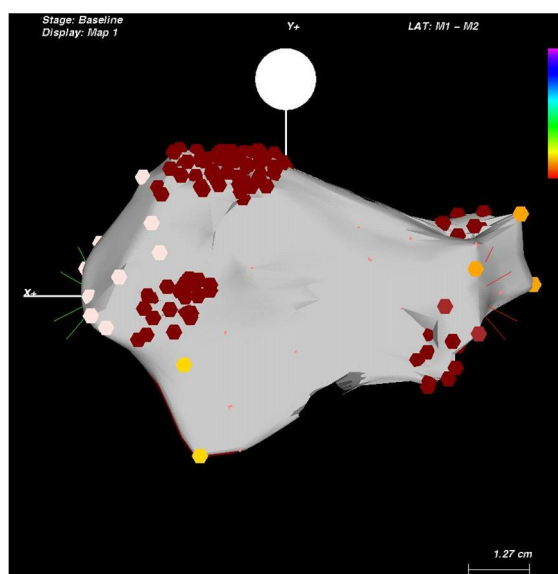


Рисунок 5. Фрагмент ЭФИ. Трехмерная реконструкция ЛП, вид сзади. РЧА ГС (красные точки)

Методика РЧА «лабиринт» в левом и правом предсердиях

Процедуру начинали аналогично предыдущим, с антральной изоляции ЛВ или их коллекторов по методике, описанной выше. Затем последовательно наносили РЧ аппликации, формируя линии повреждения по границе ЗС и крыши, ЗС и дна ЛП, между изолированными коллекторами ЛВ, тем самым изолируя ЗС. После создания линий проводили диагностическую стимуляцию ЗС для подтверждения блокады выхода. В случае сохранения проведения наносились дополнительные аппликации, в том числе и непосредственно по ЗС, до достижения блокады выхода. Кроме того, формировали линию по левому истмусу сердца, от ЛНЛВ до кольца митрального клапана. При наличии объема ЛП более 120 мл дополнительно создавали линии повреждения, изолируя тем самым крышу и часть передней стенки, а также ушко ЛП (патент на изобретение №2437688, приоритет от 23 марта 2010 г.). В ПП формирование линий повреждения начинали по задне-боковой поверхности от верхней полой вены, далее вниз к нижней полой вене, затем от верхней трети этой линии по боковой и передней стенке к кольцу трикуспидального клапана. Формировали блок трикуспидального истмуса. Полноценность линий проверяли стимуляционными методами, а в случае сохранения проведения повторно наносились аппликации (Рисунок 6). После достижения электрической изоляции электроды и интродьюсеры удалялись. При необходимости СР восстанавливали ЭКВ.

Методика изоляции верхней полой вены

В ВПВ помещали циркулярный электрод Lasso, регистрировали ЭГ. Абляционный электрод помещали в устье ВПВ по боковой стенке, после чего проводили диагностическую стимуляцию с максимальной амплитудой для исключения стимуляции правого диафрагмального нерва, в случае ее наличия электрод перемещали вверх до исчезновения реакции. Начинали наносить РЧ воздействия циркулярно, обходя устье ВПВ выше залегания синусового узла. Добивались электрической изоляции ВПВ от ПП. Проводилась диагностическая стимуляция ВПВ для подтверждения блокады выхода.

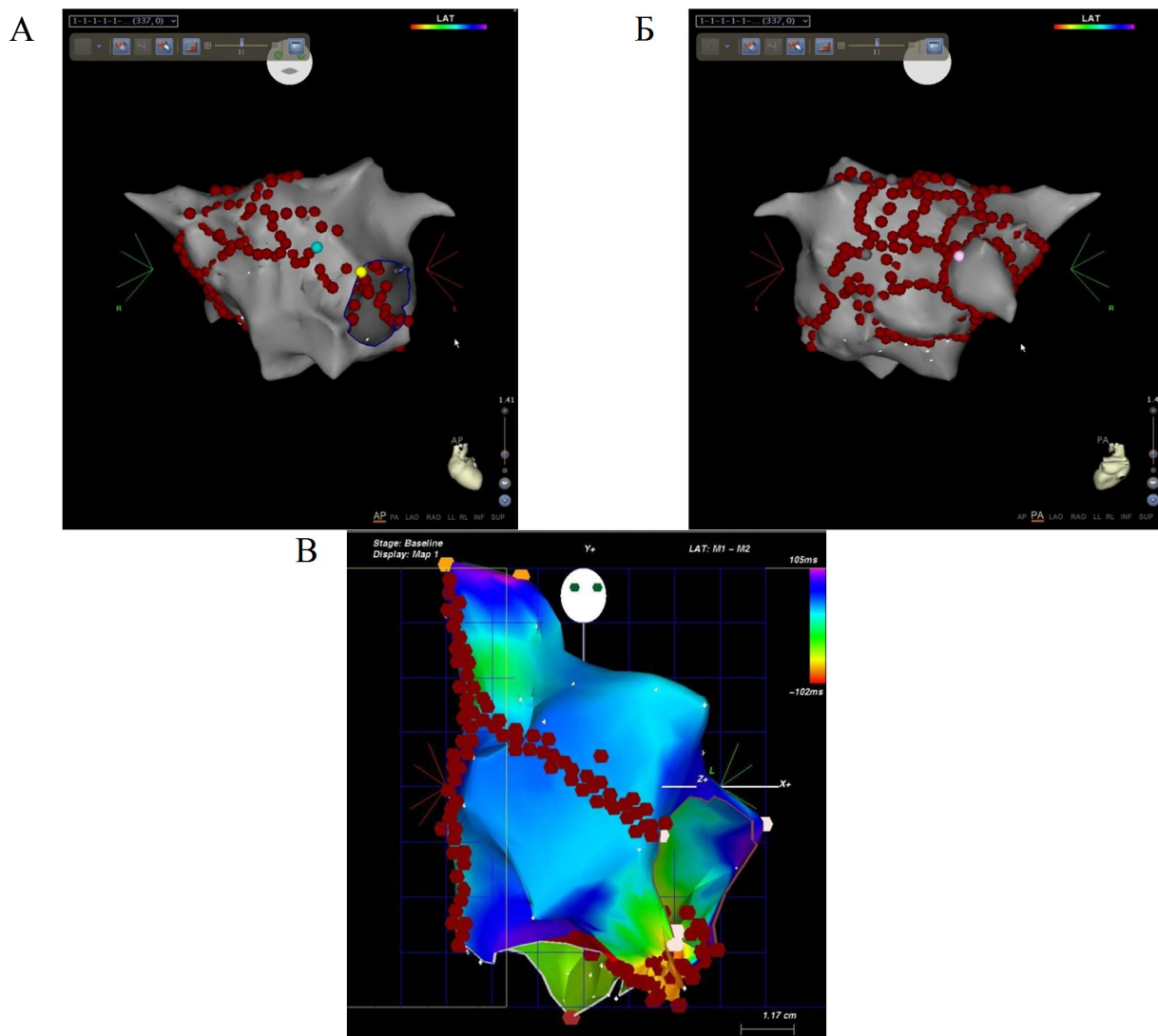


Рисунок 6. Фрагмент ЭФИ. А – ЛП, вид спереди. Линии изоляции ушка и крыши ЛП. Б – ЛП, вид сзади. Антральная изоляция левого коллектора и правых ЛВ, ЗС ЛП, левого истмуса сердца. В – ПП, трехмерная реконструкция, правая косая проекция. Линии РЧА между верхней и нижней полых венами, к кольцу трикуспидального клапана, на правом истмусе

Методика РЧА истмус-зависимого ТП

После введения электродов в полость ПП электроды позиционировались в КС, синоатриальной области ПП/правом желудочке. Абляционный электрод устанавливали в области трикуспидального перешейка. РЧА проводили от кольца трикуспидального клапана до НПВ, до купирования ТП в случае его наличия или до достижения локальных критериев блока проведения.

Методика РЧА предсердной тахикардии

Электроды вводились в ПП и устанавливались в КС, над пучком Гиса, в синоатриальной области. Выполнялась или трехмерная реконструкция предсердия, или производился поиск наиболее раннего места возбуждения. При выполнении трехмерной реконструкции определялись анатомические ориентиры, рубцовые изменения, область наиболее раннего возбуждения, зоны замедленного проведения, фракционированных и двойных потенциалов, «коридор» тахикардии. При проведении поиска места наиболее раннего возбуждения картирующий электрод последовательно перемещался по предсердиям, определялись места фракционированных и двойных потенциалов, электрической «тишины». В обоих случаях при необходимости проводилась диагностическая стимуляция с использованием феномена «вхождения». После выявления уязвимого участка (область наиболее раннего возбуждения при эктопических или «коридор» – при макро-риентри тахикардиях), наносились РЧ аппликации, до момента купирования тахикардии (Рисунок 7). После купирования тахикардии осуществлялась диагностическая стимуляция для подтверждения наличия блокады проведения в «коридоре» тахикардии, а также индукции аритмии. Проводились медикаментозные пробы в сочетании со стимуляцией.

Методика изопотенциальной реконструкции левого предсердия

После пункции МПП и введения в полость ЛП интродьюсера и аблационного электрода NAVISTAR THERMOCOOL 3,5 mm, с использованием системы трехмерного нефлюороскопического картирования CARTO 3 и технологии FAM выполняли изопотенциальную реконструкцию ЛП. Области предсердного сигнала менее 0,5 В считали зонами с низкой амплитудой предсердного потенциала, от 0,5 до 1,5 В – переходными, более 1,5 В – нормальной. Отмечали устья ЛВ и другие анатомические ориентиры. Плотность картирования составляла 200 точек.

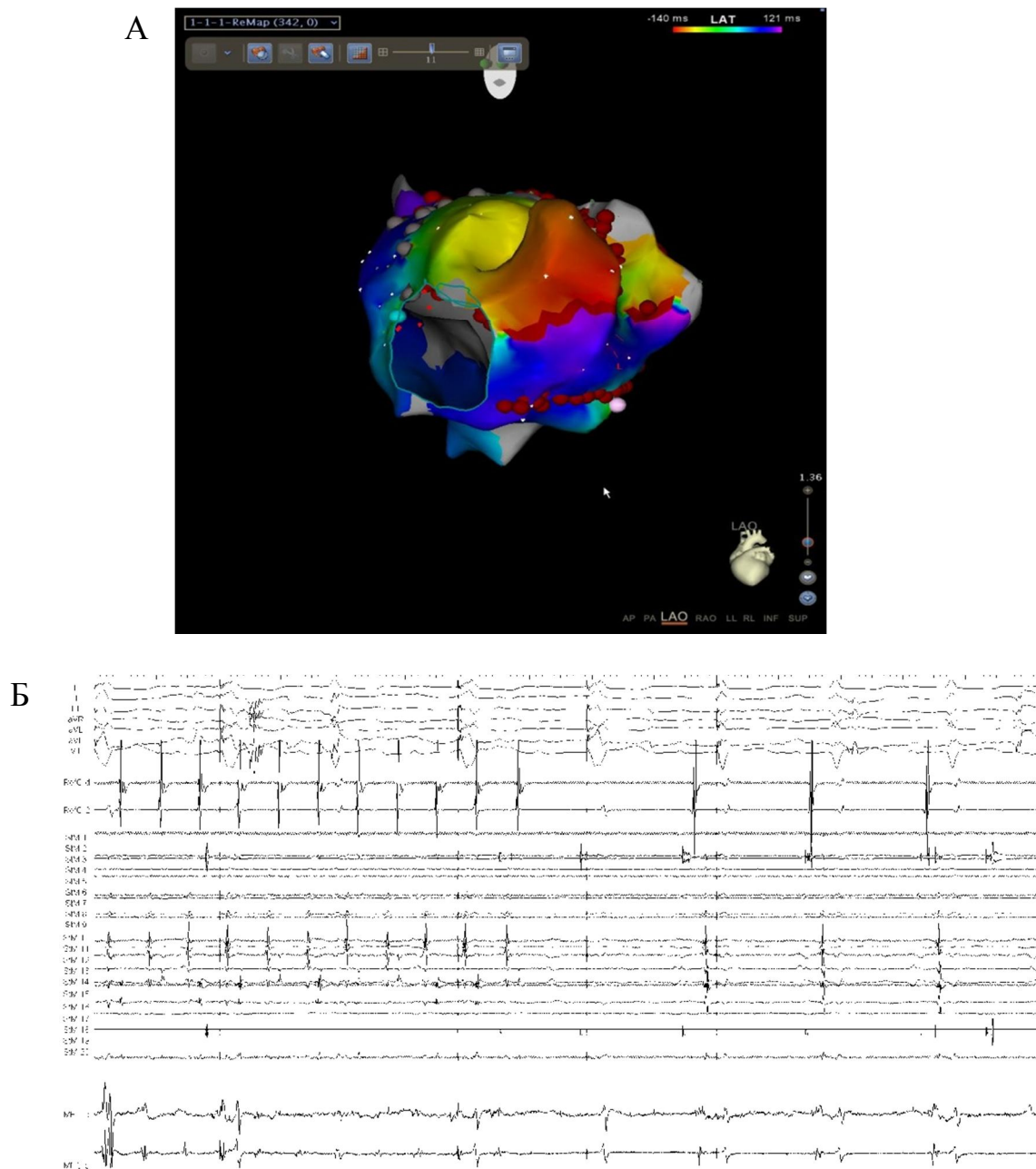


Рисунок 7. Фрагмент ЭФИ. А – Трехмерная реконструкция ЛП, левая косая проекция. ТП вокруг кольца митрального клапана. Переход наиболее ранней активации (красная область) в позднюю (фиолетовая область). Абляция левого истмуса сердца. Б – Купирование левопредсердного ТП на воздействии в области левого истмуса сердца

Примечания – I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 – отведения стандартной ЭКГ; RefC – ЭГ из правого желудочка; StM – электрограммы с циркулярного электрода Lasso; MPC – электрограммы с абляционного электрода.

По результатам электрофизиологического картирования были приняты градации зон сниженной амплитуды: 0 – отсутствие зон сниженной амплитуды; 1 – наличие одного нераспространенного электрического «рубца» (зона занимает

менее $\frac{1}{4}$ площади анатомической части ЛП); 2 – наличие двух и более зон сниженной амплитуды предсердного сигнала или распространенного электрического «рубца» (более $\frac{1}{4}$, но менее $\frac{3}{4}$ площади анатомической части ЛП); 3 – наличие распространенной зоны сниженной амплитуды предсердного сигнала, которая занимает всю анатомическую область ЛП, в том числе, с переходом на соседнюю область. После окончания картирования проводили РЧА по методике, описанной выше.

Параметры наносимой РЧ энергии

При проведении РЧА использовались различные модификации электродов. При использовании 4 и 8 мм электродов мощность РЧ генератора устанавливалась на 60 °С и 30 Вт, воздействие проводилось по контролю температуры – в случае достижения предустановленной температуры генератор автоматически снижал мощность. Также использовались электроды 3,5 мм (NaviStar CoolFlow) с внешним орошением, для которых применялся насос COOLFLOW (Biosense Webster, США) со скоростью подачи раствора 2 мл/мин при картировании и 17 мл/мин – при проведении РЧА. Насос был коммутирован с генератором и запускался автоматически при включении генератора, параметры которого в этом случае устанавливались следующие – температура 50 °С, мощность 30–45 Вт. Воздействие проводилось по контролю мощности – деструктор поддерживал предустановленные значения.

В случае если пищевод прилегал близко к ЗС ЛП (по результатам КТ), в него через нос помещали температурный датчик, с которого непрерывно регистрировали температуру. При проведении РЧ воздействий и повышения температуры в пищеводе более чем на 1 °С, воздействие в этом месте немедленно прекращали. Уменьшали мощность воздействия до 20 Вт, после чего попытку повторяли. Если температура вновь увеличивалась, последующих попыток не предпринимали, и место нанесения воздействия изменяли.

Методика измерения давления в полостях сердца

Давление в ПП и ЛП измерялось с использованием интегрированной системы «Элкарт» («Электропульс», Россия). Магистраль датчика после промывания физиологическим раствором подключали к интродьюсеру, кончик которого находился в полости ПП, затем, после пункции МПП – в ЛП. Давление фиксировалось с экрана монитора в виде систолического/среднего /диастолического.

Методика эндомиокардиальной биопсии

По Сельдингеру пунктировали правую бедренную вену, через нее проводили интродьюсер 7 Fr, кончик которого устанавливали в полости правого желудочка. Через интродьюсер проводили биотом BiPAL 7 (Cordis Corporation, USA). Под контролем рентгеноскопии биотом перемещали в целевые зоны. Забор биоптатов эндомиокарда проводился из МПП, верхушки правого желудочка, межжелудочковой перегородки (МЖП) и выходного отдела правого желудочка. Для проведения гистологических и иммуногистохимических исследований полученные образцы маркировали соответствующим образом и фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине. Для выявления ДНК вирусов методом полимеразной-цепной реакции (ПЦР) образцы помещали в стерильную сухую пробирку, маркировали, а затем помещали в стабилизирующий раствор (RNA-Later) и хранили при температуре -80°C в низкотемпературном морозильнике.

Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, толлуидиновым синим. У пациентов старше 45 лет исключали кардиальный амилоидоз с помощью окраски Конго красным. Проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование для определения иммунофенотипа клеток инфильтрата (CD3, CD45, CD68) в каждом фрагменте эндомиокарда и выявления экспрессии антигенов кардиотропных вирусов. Использовали следующие антитела: поликлональные кроличьи антитела к CD3 (Spring BioScience), моноклональные мышинные антитела к CD45R0 (MONOSAN),

моноклональные мышинные антитела к CD68 (DCS), поликлональные кроличьи антитела к VP-2 протеину парвовируса B19 (Dako Cytomation), моноклональные мышинные антитела к VP-1 протеину энтеровирусов (MONOSAN), поликлональные кроличьи антитела к вирусу герпеса 2 типа (Dako Cytomation), мышинные моноклональные к вирусу простого герпеса 1 типа (Leica Microsystems), мышинные моноклональные к аденовирусу (Leica Microsystems), мышинные моноклональные антитела к раннему ядерному протеину цитомегаловируса (Dako Cytomation), моноклональные мышинные антитела к LMP антигену вируса Эпштейн-Барр (Dako Cytomation). При проведении исследования с антителами к CD3, CD68, парвовирусу B19, аденовирусу, цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1, 2 типа, LMP антигену вируса Эпштейн-Барр проводили высокотемпературную демаскировку антигенов. Для визуализации исследуемых антигенов использовали поливалентную систему детекции HRP–DAB (Spring BioScience).

Исследование гистологических препаратов проводилось на светооптическом уровне с использованием микроскопа AxioLab A1 Zeiss. При морфологической верификации миокардита использовали Марбургское соглашение 1997 г. [402]. Подсчёт клеток инфильтрата проводился с учётом их иммунофенотипа (CD3, CD45, CD68). Выраженность воспалительных и склеротических изменений оценивали в баллах с учётом классификации воспалительной КМП [108].

Методика определения ДНК вирусов методом ПЦР

Выделение ДНК из биоптатов эндомиокарда проводили при помощи набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany # 51304) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и чистоту выделения ДНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Концентрация составила от 50 до 300 нг/мкл, $A_{260}/A_{280} = 2,10-2,35$; $A_{260}/A_{230} = 2,15-2,40$. Целостность ДНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) с использованием набора Agilent

Genomic DNA ScreenTape System Quick Guide (Agilent Technologies, USA # 5067-5365). ДНК была не фрагментирована, и ее масса доходила до 48 kbp и более. Выделенная ДНК хранилась при -80°C в низкотемпературном морозильнике (Sanyo, Japan) и использовалась для дальнейших вирусологических исследований. ДНК миокарда исследовалась на вирус простого герпеса человека (ВПГЧ) 1 и 2 типов, вирус герпеса человека (ВГЧ) 6 типа и вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) при помощи ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе RotorGene 6000 (Corbett Research, Australia).

Выявление ДНК ВПГЧ 1 и 2 типов в ткани миокарда и сыворотке крови осуществляли методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией при помощи набора реагентов "АмплиСенс® HSV I, II-FL" вариант FRT-100-F («Amplisens®», Москва, Россия). ДНК ВГЧ 6 типа определяли при помощи набора реагентов "АмплиСенс® HHV6-скрин-титр-FL" («Amplisens®», Москва, Россия). ДНК ВЭБ определяли при помощи набора реагентов "АмплиСенс EBV-скрин/монитор-FL" («Amplisens®», Москва, Россия).

В ходе проводимого исследования определяли и качественную (наличие/отсутствие вируса) и количественную (вирусная нагрузка у вирус-позитивных образцов) составляющие. Для проведения количественного теста амплификацию ДНК вируса из исследуемых образцов проводят одновременно с ДНК-калибраторами – образцами с известной концентрацией ДНК-мишени. По результатам амплификации ДНК-калибраторов строится калибровочная кривая, по которой происходит определение концентрации ДНК-мишени в исследуемых образцах. Количественное содержание вирусов выражалось в подсчете количества копий ДНК вируса на клетку. Исследования ПЦР были выполнены в лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (руководитель – д.б.н. Н.В. Литвяков).

Антикоагулянтная подготовка и ведение пациентов в до- и послеоперационном периодах

В соответствии с рекомендациями, все пациенты были оценены по шкалам риска развития тромбоэмболических осложнений – CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc. При наличии соответствующей суммы баллов пациентам назначалась антикоагулянтная терапия. Использовались прямые (гепарин) и непрямые антикоагулянты (фенилин, варфарин, дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан). Если пациент перед операцией принимал фенилин или варфарин, то за 4-5 дней до вмешательства препарат отменяли и использовали гепарин по общеупотребительной схеме. В случае использования дабигатрана этексилата, апиксабана или ривароксабана у части пациентов процедура проводилась без отмены препарата. После пункции МПП и осуществления доступа в полость ЛП, болюсом вводили 3000 Ед гепарина, затем в дозе 100 Ед/кг, обычно со стартовой дозы 1000 Ед/ч, которую затем корректировали в зависимости от значений активированного времени свертывания (АВС), целевыми значениями считали 300-400 с. Инфузия гепарина продолжалась непрерывно всю процедуру, а затем в течение последующих суток наблюдения. По истечении первых суток пациенту назначали непрямой антикоагулянт. Если использовались препараты ривароксабан, дабигатрана этексилат, апиксабан, инфузию гепарина прекращали сразу после приема препарата. При применении варфарина или фенилина, инфузия прекращалась после достижения МНО 2,0. Все пациенты после вмешательства на ЛП принимали антикоагулянтные препараты не менее 3 мес., после чего повторно определялись факторы риска тромбоэмболий, наличие и сохранение аритмии, принималось решение о дальнейшем приеме или отмене. У пациентов с правопредсердными аритмиями и небольшими объемами РЧА, антикоагулянтная терапия использовалась в течение 1 мес. после процедуры.

Послеоперационное наблюдение за пациентами

Данные всех пациентов заносятся в электронную систему. Все пациенты инструктировались о необходимости обратной связи и сообщений о возникновении пароксизмов аритмии или других жалобах, а также осложнениях. Осуществлялся контроль антиаритмической и антикоагулянтной терапии. Часть

пациентов были повторно госпитализированы, и при необходимости им проводилось повторное вмешательство. Пациенты интервьюировались очно или по телефону, высылали данные суточного мониторирования или ЭКГ всеми возможными способами (почта, факс, e-mail). Для оценки эффективности проведенного лечения использовали субъективные критерии – изменение общего самочувствия, жалоб, класса EHRA, используемую профилактическую антиаритмическую терапию, при возникновении аритмии: способы купирования, продолжительность; объективные критерии – данные ЭКГ, суточного мониторирования, записи ЭГ из имплантированных устройств; нагрузочные тесты – толерантность к физической нагрузке, тест шестиминутной ходьбы. Регистрировали сердечно-сосудистые события, смертность от всех причин. Проведенное лечение считали эффективным, если у пациента отсутствовали жалобы, и всеми возможными способами зарегистрировать аритмию не удавалось. Лечение считалось частично эффективным, если были зарегистрированы пароксизмы любой тахикардии, неэффективным – при сохранении аритмии или утяжелении ее течения.

2.4 Биохимические методы исследования

Образцы крови были получены из передней кубитальной вены до проведения вмешательства, непосредственно после, через сутки, 3 и 6 мес.

Все образцы собирались в пробирки, содержащие этилендиаминтетраацетат (1,5 г/л) и ингибитор протеаз (трасилол 500 kU/ml). Плазма отделялась центрифугированием (2500 об/мин) за 20 мин и хранилась при –35 °С до измерения.

2.2.1 Определение концентрации про-ММП-1 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА)

Концентрацию про-ММП-1 определяли с помощью ИФА-наборов фирмы «R&D Systems». В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА. В лунки вносили 0,1 мл протеинового буфера, 0,1 мл образцов сыворотки крови,

калибровочные пробы. Инкубировали при 25 °С в течение 120 мин в горизонтальном орбитальном шейкере. После промывки буфером и деионизированной водой вносили по 0,2 мл раствора конъюгата анти-про-ММП-1 с пероксидазой хрена. Инкубировали при 25 °С в течение 120 мин. Избыток конъюгата удаляли промыванием буфером и деионизированной водой. Вносили по 0,2 мл раствора субстрата и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин. Реакцию останавливали добавлением 2Н раствора серной кислоты. Окраска развивалась пропорционально количеству про-ММП-1, присутствующей в сыворотке. Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.2 Определение концентрации ММП-3 в сыворотке крови методом твердофазного ИФА

Концентрацию ММП-3 определяли с помощью ИФА-наборов фирмы «Invitrogen». В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА. В лунки вносили 0,05 мл буферного раствора, 0,05 мл разведенных 1:20 образцов сыворотки крови, калибровочные пробы и 0,05 мл раствора конъюгата человеческих анти-ММП-3 антител с биотином. Инкубировали при 25 °С в течение 120 мин. Избыток меченых антител удаляли при промывке. Добавляли 0,1 мл стрептавидина и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин. После промывки добавляли 0,1 мл тетраметилбензидина (ТМБ) и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин в темноте. Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл стоп-реагента. Окраска развивалась пропорционально количеству ММП-3, присутствующему в сыворотке. Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.3 Определение концентрации ММП-9 в сыворотке крови методом твердофазного ИФА

Концентрацию ММП-9 определяли с помощью ИФА-наборов фирмы «R&D Systems». В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА. В лунки вносили 0,1 мл протеинового буфера, 0,1 мл образцов сыворотки крови, калибровочные пробы. Инкубировали при 25 °С в течение 120 мин в горизонтальном орбитальном шейкере. После промывки буфером и деионизированной водой вносили по 0,2 мл раствора конъюгата анти-ММП-9 с пероксидазой хрена. Инкубировали при 25 °С в течение 60 мин. Избыток конъюгата удаляли промыванием буфером и деионизированной водой. Вносили по 0,2 мл раствора субстрата и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин в темноте. Реакцию останавливали добавлением 2Н раствора серной кислоты. Окраска развивалась пропорционально количеству ММП-9, присутствующему в сыворотке. Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.4 Определение концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови методом твердофазного ИФА

Концентрацию мозгового натрийуретического пептида определяли с помощью наборов для ИФА фирмы «Biomedica Slovakia». В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА. В лунки вносили 0,05 мл образцов сыворотки крови, калибровочные пробы и 0,2 мл раствора конъюгата анти-NT-proBNP антител овцы с пероксидазой хрена. Инкубировали при 25 °С в течение 180 мин. Избыток меченых антител удаляли при промывке буфером и деионизированной водой. Добавляли 0,2 мл субстрата – ТМБ и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин в темном месте. Реакцию останавливали добавлением 0,05 мл 2,0М серной кислоты. Окраска развивалась пропорционально количеству NT-proBNP, присутствующему в сыворотке. Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.5 Определение концентрации предсердного натрийуретического пептида (ANP) в сыворотке крови методом твердофазного ИФА

Концентрацию предсердного натрийуретического пептида определяли с помощью наборов для ИФА фирмы «Biomedica Slovakia». В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА. В лунки вносили 0,01 мл образцов сыворотки крови, калибровочные пробы и 0,2 мл раствора конъюгата – анти-ANP. Инкубировали при 25 °С в течение 180 мин в темноте. Избыток меченых антител удаляли при промывке буфером и деионизированной водой. Добавляли 0,2 мл субстрата - ТМБ и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин в темном месте. Реакцию останавливали добавлением 0,05 мл 2,0М серной кислоты. Окраска развивалась пропорционально количеству NT-proBNP, присутствующему в сыворотке. Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.6 Определение концентрации ингибитора ММП – ТИМП-1 в сыворотке крови методом твердофазного ИФА

Концентрацию ТИМП-1 определяли с помощью наборов для ИФА фирмы «Invitrogen». В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА. В лунки вносили 0,05 мл разведенных 1:20 образцов сыворотки крови, калибровочные пробы и 0,05 мл раствора конъюгата анти-ТИМП-1 антител с биотином (или 0,05 мл биотинилированных анти-ТИМП-1 антител). Инкубировали при 25 °С в течение 120 мин. Избыток меченых антител удаляли при промывке. Добавляли 0,1 мл стрептавидина и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин. После промывки, добавляли 0,1 мл ТМБ и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин в темноте. Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл стоп-реагента. Окраска развивалась пропорционально количеству ТИМП-1, присутствующему в сыворотке. Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.7 Определение концентрации сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты в сыворотке крови методом твердофазного ИФА

Концентрацию сердечного белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) определяли с помощью наборов ИФА фирмы «Nycult biotechnology» (Нидерланды).

В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два типа моноклональных антител с различной эпитопной специфичностью к сБСЖК в миокарде. Одно моноклональное антитело иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой хрена.

В лунки вносили 0,05 мл сыворотки крови, разведенной в 5 раз, калибровочные пробы и 0,05 мл раствора конъюгата анти-сБСЖК. Инкубировали при 25 °С в течение 60 мин. Несвязавшийся сБСЖК и избыток меченых антител удаляли при промывке. 0,1 мл ТМБ добавляли в лунки. Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл 2,0М лимонной кислоты. Окраска развивалась пропорционально количеству сБСЖК, присутствующему в сыворотке. Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.8 Определение концентрации ТФР-β1 в сыворотке крови методом твердофазного ИФА

Концентрацию ТФР-β1 определяли с помощью наборов для ИФА фирмы «Biosource». В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА. В лунки вносили 0,2 мл разведенных 1:40 образцов сыворотки крови, калибровочные пробы, 0,05 мл раствора биотинилизованных анти-ТФР-β1 антител. Инкубировали при 25 °С в течение 180 мин. Избыток меченых антител удаляли при промывке буферным раствором. Добавляли 0,1 мл стрептавидина и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин. После промывки буферным раствором, добавляли 0,1 мл ТМБ и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин в темноте. Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл стоп-реагента. Окраска развивалась

пропорционально количеству ТФР- β 1, присутствующему в сыворотке. Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.9 Определение концентрации фактора роста фибробластов (ФРФ) в сыворотке крови методом твердофазного ИФА

Концентрацию ФРФ определяли с помощью ИФА-наборов фирмы «Invitrogen». В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА. В лунки вносили 0,05 мл буферного раствора, 0,05 мл образцов сыворотки крови, калибровочные пробы. Инкубировали при 25 °С в течение 120 мин. После промывки буферным раствором, добавляли 0,1 мл раствора биотинилизованных анти-ФРФ антител. Инкубировали при 25 °С в течение 60 мин. Избыток меченых антител удаляли при промывке. Добавляли 0,1 мл стрептавидина и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин. После промывки добавляли 0,1 мл ТМБ и инкубировали при 25 °С в течение 30 минут в темноте. Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл стоп-реактанта. Окраска развивалась пропорционально количеству ФРФ, присутствующему в сыворотке. Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.10 Определение концентрации СРБ белка в сыворотке крови методом твердофазного ИФА (высокочувствительный метод)

Концентрацию СРБ определяли с помощью наборов для ИФА фирмы «Bender MedSystems». В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА. В лунки вносили 0,1 мл разведенных 1:500 образцов сыворотки крови, калибровочные пробы, 0,05 мл буфера и 0,1 мл раствора конъюгата анти-СРБ. Инкубировали при 25 °С в течение 120 мин. Избыток меченых антител удаляли при промывке. 0,1 мл ТМБ добавляли в лунки. Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл 2,0М серной кислоты. Окраска развивалась пропорционально количеству СРБ, присутствующему в сыворотке. Результаты ИФА учитывали с

помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.11 Определение концентрации ФНО- α в сыворотке крови методом твердофазного ИФА

Для определения концентрации ФНО- α в сыворотке крови использовали тест-системы ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Проводили твердофазный ИФА с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Один тип моноклональных антител иммобилизован на внутренних поверхностях ячеек планшетов для микротитрования. Другой тип моноклональных антител к эпитопу молекулы фактора некроза опухолей находился в наборе в виде конъюгата с биотином. Индикаторным компонентом являлся конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином, имеющим очень высокое сродство к биотину. Промывали лунки планшета фосфатным буфером, затем деионизированной водой. В ячейки планшета вносили по 0,2 мл образцов сыворотки и стандартных растворов ФНО- α . Инкубировали 1 ч при 37 °С при непрерывном встряхивании. После промывки буфером и деионизированной водой вносили по 0,1 мл раствора антител второго порядка к ФНО- α . Инкубировали 1 ч при 37 °С при непрерывном встряхивании. Проводили промывку планшета буфером и деионизированной водой. Вносили по 0,1 мл раствора конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена в каждую ячейку микропланшета. Инкубировали 30 мин при 37 °С при непрерывном встряхивании. Несвязавшийся конъюгат удаляли при промывке буфером и деионизированной водой. Вносили в каждую лунку микропланшета по 0,1 мл раствора перекиси водорода (H_2O_2) с ТМБ. Инкубировали стрипы 20 мин при комнатной температуре (25 °С) в защищенном от света месте. Реакцию останавливали добавлением 0,05 мл стоп-реагента (1Н соляная кислота). Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм.

2.2.12 Определение концентрации ИЛ-1 β в сыворотке крови методом твердофазного ИФА

Для определения концентрации ИЛ-1 β в сыворотке крови использовали тест-системы ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). В наборе реализован твердофазный ИФА с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Один тип моноклональных антител иммобилизован на внутренних поверхностях ячеек планшетов для микротитрования. Другой тип моноклональных антител к эпитопу молекулы ИЛ-1 β находился в наборе в виде конъюгата с биотином. Индикаторным компонентом являлся конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином, имеющим очень высокое сродство к биотину. Промывали лунки планшета фосфатным буфером, затем деионизированной водой. В ячейки планшета вносили по 0,2 мл образцов сыворотки крови и стандартных растворов ИЛ-1 β . Инкубировали 2 ч при 37 °С при непрерывном встряхивании. После промывки буфером и деионизированной водой вносили по 0,2 мл раствора антител второго порядка к ИЛ-1 β . Инкубировали 30 мин при 37 °С при непрерывном встряхивании. Проводили промывку планшета буфером и деионизированной водой. Вносили по 0,2 мл раствора конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена в каждую ячейку микропланшета. Инкубировали 30 мин при комнатной температуре (25 °С) при непрерывном встряхивании. Несвязавшийся конъюгат удаляли при промывке буфером и деионизированной водой. Вносили в каждую лунку микропланшета по 0,2 мл раствора перекиси водорода (H₂O₂) с ТМБ. Инкубировали стрипы 20 мин при комнатной температуре (25 °С) в защищенном от света месте. Реакцию останавливали добавлением 0,05 мл стоп-реактанта (1Н соляная кислота). Результаты ИФА учитывали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора АИФ-Ц-01С при длине волны 450 нм. Биохимические исследования сердца были выполнены в клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии (руководитель – к.м.н. Т.Е. Сулова).

2.5 Статистическая обработка

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. После проверки количественных показателей на правильность распределения, они были представлены как среднее значение и стандартное отклонение от среднего ($M \pm SD$). Статистическую значимость межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи непарного t-критерия Стьюдента, динамики показателей – при помощи парного критерия t. Для оценки достоверности различий зависимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Непрерывные данные представлены значением медианы и квартилей [$Me(Q1-Q3)$]. Для сравнительного анализа непрерывных переменных использовали тесты Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis) и Манна-Уитни. Для анализа частотного распределения использовался метод «хи-квадрат» Пирсона и точный тест Фишера, если $\leq 20\%$ частот имели ожидаемое значение < 5 и отсутствовали ожидаемые частоты < 1 . При несоблюдении данных критериев использовался точный тест Фишера. Сравнение связанных частот проводили методом Макнемара. Оценку доли объектов наблюдения (пациентов), у которых не произошло событие (функция выживания), для любого момента времени в течение всего периода наблюдения проводили с применением метода Каплана-Мейера. Для оценки отношения интенсивностей риска в группах в любой момент времени наблюдения рассчитывали отношение рисков (HR) и доверительный интервал (CI), использовали модель пропорциональных интенсивностей Кокса. При уровне значимости p меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В исследование включены 1997 пациентов, из которых 853 с пароксизмальной формой ФП, 869 – персистирующей, 275 – длительно персистирующей. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов

Изучаемые показатели		Пароксизмальная ФП	Персистирующая ФП	Длительно персистирующая ФП
1		2	3	4
Количество пациентов		853	869	275
Мужчины, n (%)		597 (69,99%)	583 (67,09%)	168 (61,09%)
Средний возраст, лет (M±SD)		58,8±10,1	61,1±12,8	57,6±6,4
	30-40, n (%)	63 (7,39%)	107 (12,31%)	23 (8,36%)
	40-50, n (%)	137 (16,06%)	121 (13,92%)	79 (28,73%)
	50-60, n (%)	422 (49,47%)	397 (45,69%)	113 (41,09%)
	60-70, n (%)	213 (24,97%)	217 (24,97%)	51 (18,55%)
	>70, n (%)	18 (2,11%)	27 (3,11%)	9 (3,27%)
Основное заболевание				
	ИБС, n (%)	394 (46,19%)	367 (42,23%)	167 (60,73%)
	из них без ГБ, n (%)	114 (28,93%)	87 (23,71%)	11 (6,59%)
	в сочетании с ГБ, n (%)	280 (71,07%)	280 (76,29%)	156 (93,41%)
ГБ, n (%)		279 (32,71%)	296 (34,06%)	52 (18,91%)
	II ст., n (%)	187 (67,03%)	164 (55,41%)	40 (76,92%)
	III ст., n (%)	92 (32,97%)	132 (44,59%)	12 (23,08%)
РБС, n (%)		64 (7,5%)	77 (8,86%)	27 (9,82%)
Идиопатическое НРС, n (%)		116 (13,6%)	129 (14,84%)	29 (10,55%)
Сердечная недостаточность:				
	ФК I, n (%)	112 (12,89%)	113 (13,0%)	34 (12,36%)
	ФК II, n (%)	24 (2,81%)	32 (3,68%)	11 (4,0%)
	ФК III, n (%)	7 (0,82%)	7 (0,81%)	5 (1,82%)
	ФК IV, n (%)	-	-	3 (1,09%)

Таблица 2 (продолжение)

1		2	3	4
Некардиальная сопутствующая патология				
	патология органов дыхания, п (%)	105 (12,31%)	202 (23,25%)	49 (17,82%)
	патология органов пищеварения, п (%)	61 (7,15%)	63 (7,25%)	19 (6,91%)
	патология мочевыводящей системы, п (%)	68 (7,97%)	75 (8,63%)	22 (8,0%)
	патология опорно- двигательного аппарата, п (%)	43 (5,04%)	36 (4,14%)	12 (4,36%)
	патология ЦНС, п (%)	74 (8,68%)	96 (11,05%)	25 (9,09%)
	ТИА, п (%)	23 (2,7%)	23 (2,65%)	9 (3,27%)
	инсульт, п (%)	29 (3,4%)	39 (4,49%)	8 (2,91%)
	патология желез внутренней секреции, п (%)	244 (28,6%)	235 (27,04%)	73 (26,55%)
	сахарный диабет, п (%)	139 (16,3%)	142 (16,34%)	47 (17,09%)
	патология щитовидной железы, п (%)	105 (12,31%)	93 (10,7%)	26 (9,45%)
	ожирение, п (%)	594 (69,64%)	578 (66,51%)	195 (70,91%)
	курильщики, п (%)	221 (25,91%)	290 (33,37%)	82 (29,82%)
	злоупотребление алкоголем, п (%)	78 (9,14%)	85 (9,78%)	31 (11,27%)

Примечание – ЦНС – центральная нервная система.

3.1 Эффективность интервенционного лечения пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

В соответствии с методикой проведенных вмешательств, пациенты были разделены на 3 группы. В I группу вошли пациенты, у которых использовалась методика остиальной изоляции ЛВ с применением циркулярного электрода Lasso. Во II группу были включены пациенты, у которых использовалась методика антральной изоляции ЛВ, Па – анатомический подход, Пб – электрофизиологический (с использованием циркулярного электрода). В III группе использовались методики с нанесением дополнительных линий повреждения. Клинические и анатомо-функциональные характеристики пациентов представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов с пароксизмальной ФП

Изучаемые показатели		Группы наблюдения			
		I	IIa	IIб	III
Количество пациентов		24	175	261	393
Мужчины, n (%)		17 (70,83%)	118 (67,43%)	177 (67,82%)	285 (72,52%)
Средний возраст, лет (M±SD)		54,1±9,4	52,1±7,3	59,9±8,3	61,7±5,6
	30-40, n (%)	2 (8,33%)	15 (8,57%:)	21 (8,05%)	25 (6,36%)
	40-50, n (%)	5 (20,84%)	22 (12,58%)	31 (11,88%)	79 (20,1%)
	50-60, n (%)	9 (37,5%)	91 (52,0%)	128 (49,04%)	194(49,36%)
	60-70, n (%)	8 (33,33%)	44 (25,14%)	76 (29,11%)	85 (21,64%)
	>70, n (%)	-	3 (1,71%)	5 (1,92%)	10 (2,54%)
Основное заболевание					
	ИБС, n (%)	7 (29,17%)	115 (65,72%)	111 (42,53%)	161 (40,97%)
	из них без ГБ, n (%)	5 (71,43%)	39 (33,91%)	27 (24,32%)	43 (26,71%)
	в сочетании с ГБ, n (%)	2 (28,57%)	76 (66,09%)	84 (75,68%)	118 (73,29%)
ГБ, n (%)		6 (25,0%)	17 (9,71%)	94 (36,02%)	162 (41,22%)
	II ст., n (%)	5 (83,33%)	12 (70,59%)	57 (60,64%)	113 (69,75%)
	III ст., n (%)	1 (16,67%)	5 (29,41%)	37 (39,36%)	49 (30,25%)
РБС, n (%)		-	14 (8,0%)	21 (8,04%)	29 (7,38%)
Идиопатическое НРС, n (%)		11 (45,83%)	29 (16,57%)	35 (13,41%)	41 (10,43%)
СН:					
	ФК I, n (%)	2 (8,33%)	19 (10,86%)	27 (10,34%)	64 (16,28%)
	ФК II, n (%)	1 (4,17%)	8 (4,57%)	6 (2,3%)	9 (2,29%)
	ФК III, n (%)	-	-	3 (1,15%)	4 (1,02%)
Применявшаяся медикаментозная терапия					
Амиодарон, n (%)		14(58,33%)	125 (71,43%)	201 (77,01%)	298 (75,83%)
Соталол, n (%)		8(33,33%)	28 (16,0%)	141 (54,02%)	112 (28,5%)
Пропафенон, n (%)		11(45,83%)	118 (67,43%)	223 (85,44%)	301 (76,59%)
БАБ, n (%)		18(75,0%)	130 (74,29%)	164 (62,84%)	267 (67,94%)
Антагонисты кальция, n (%)		7 (29,17)%	58 (33,14%)	97 (37,16%)	112 (28,5%)
Антикоагулянты, n (%)		9 (37,5%)	97 (55,43%)	198 (75,86%)	321 (81,68%)
Без препаратов		4 (16,67%)	2 (1,14%)	1 (0,38%)	3 (0,76%)

Таблица 4 – Анатомо-функциональные характеристики пациентов с пароксизмальной ФП

Изучаемые показатели	Группы наблюдения			
	I n = 24	IIa n = 175	IIб n = 261	III n = 393
Площадь поверхности тела, м ²		1,62±0,38	1,71±0,57	1,64±0,52
Объем ЛП, мл	-	82,7±11,8	90,2±9,9	87,8±12,8
Индекс объем ЛП/ППТ, мл/м ²	-	39,2±18,5	44,7±17,8	43,1±14,5
Диаметр ЛВЛВ, мм	-	13,5±5,3	14,4±6,2	13,8±5,7
Диаметр ЛНЛВ, мм	-	15,4±6,7	14,9±5,8	15,1±3,6
Диаметр ПВЛВ, мм	-	18,2±2,8	17,9±5,8	19,1±4,6
Диаметр ПНЛВ, мм	-	16,7±8,3	17,0±4,8	17,3±5,2
Систолическое давление в ЛП, мм рт. ст.	-	20,7±3,5	21,3±6,7	20,9±5,4
Среднее давление в ЛП, мм рт. ст.	-	11,8±2,4	12,3±5,8	11,9±3,8
Диастолическое давление в ЛП, мм рт. ст.	-	7,2±2,2	7,1±1,2	8,1±2,3
Систолическое давление в ПП, мм рт. ст.	-	12,1±1,7	12,8±5,6	11,9±3,7
Среднее давление в ПП, мм рт. ст.	-	8,6±3,3	8,3±2,1	7,9±4,8
Диастолическое давление в ПП, мм рт. ст.	-	5,6±2,3	5,7±3,1	6,1±2,1
Эхокардиографические показатели				
ИММ, г/м ²	69,3±18,4	73,3±15,7	77,5±9,6	71,4±14,4
Диаметр ЛП, мм	38,7±9,4	40,1±5,7	41,2±6,4	39,5±7,1
КДР ЛЖ, мм	46,3±11,4	49,9±10,3	47,8±10,9	46,9±14,3
КСР ЛЖ, мм	31,8±7,6	33,5±8,5	32,8±10,9	34,0±6,5
КДО ЛЖ, мл	88,9±18,7	90,2±14,5	91,1±16,3	87,2±20,5
КСО ЛЖ, мл	34,9±5,5	36,8±5,8	35,1±9,8	34,2±7,8
ФВ ЛЖ, %	63,7±14,9	61,2±12,1	64,8±10,9	64,6±15,2
Скорость изгнания из ушка ЛП	87,9±23,4	90,1±32,3	94,1±18,9	92,3±20,1

Примечания – данные представлены в виде (M±SD); ИММ – индекс массы миокарда; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

3.1.1 Остиальная абляция ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП

Остиальная изоляция ЛВ с применением циркулярного электрода Lasso выполнена у 24 пациентов (I группа). Все процедуры были проведены в 2002 – 2004 гг. Пациенты имели частую предсердную экстрасистолию, в том числе и блокированную, а также феномен Р на Т, пароксизмальную форму аритмии.

Для оценки анатомии ЛВ интраоперационно выполняли селективную венографию каждой ЛВ, после чего в каждую вену помещали циркулярный электрод. У 3 пациентов выявлено наличие общего коллектора ЛВ слева, у одного дополнительная ЛВ справа, впадавшая между ПВЛВ и ПНЛВ. Регистрировались потенциалы из ЛВ. Поточечно, вокруг каждой ЛВ наносились аппликации, ориентиром служило прекращение проведения в сегменте у абляционного электрода. Критерием прекращения процедуры считалась полная электрическая изоляция всех ЛВ.

Для подтверждения наличия блокады выхода из ЛВ проводилась стимуляция с различных полюсов циркулярного электрода, и наличия блокады входа – стимуляция ЛП и ПП. В случае возникновения проведения аппликации наносились повторно. Через 15–20 мин ожидания тесты повторялись. На начало процедуры все пациенты имели СР (Таблица 3). Достигнуть полной изоляции всех ЛВ удалось у 100% пациентов. В 51 (54,8%) из 93 ЛВ была зарегистрирована эктопическая активность разной степени выраженности, от одиночной и парной до залповой экстрасистолии (Рисунок 8). Осложнений по результатам процедур выявлено не было. Срок наблюдения за пациентами составил от 1,5 до 7 лет. Общая эффективность процедуры составила 79,16%, у 19 из 24 пациентов пароксизмы ФП зарегистрированы не были (Рисунок 9).

У 4 пациентов пароксизмы были зарегистрированы более чем через 1 год наблюдения, у одного пациента – через 32 мес. наблюдения. У всех пациентов с рецидивами аритмии проведены повторные процедуры с применением технологии антральной изоляции ЛВ. При повторных операциях во всех случаях было зарегистрировано восстановление проведения в ЛВ, что потребовало их повторной изоляции. Однако мы обратили внимание, что только у 3 пациентов при проведении первого и повторного вмешательства регистрировалась эктопическая активность в ЛВ, а у оставшихся нет.

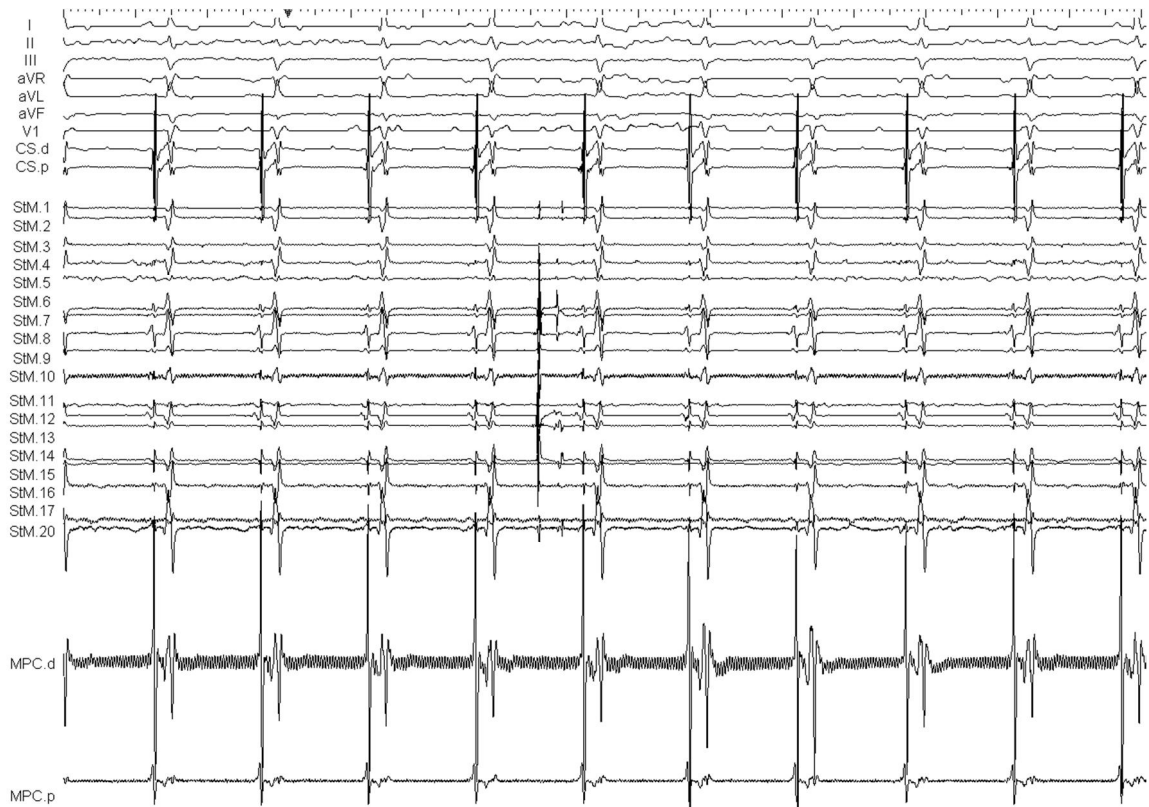


Рисунок 8. Изолированная активность в ЛВЛВ после ее остиальной изоляции
Примечания – I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 – отведения ЭКГ; CS – электрограммы из коронарного синуса; StM – электрограммы с циркулярного электрода Lasso; MPC – электрограммы с абляционного электрода.

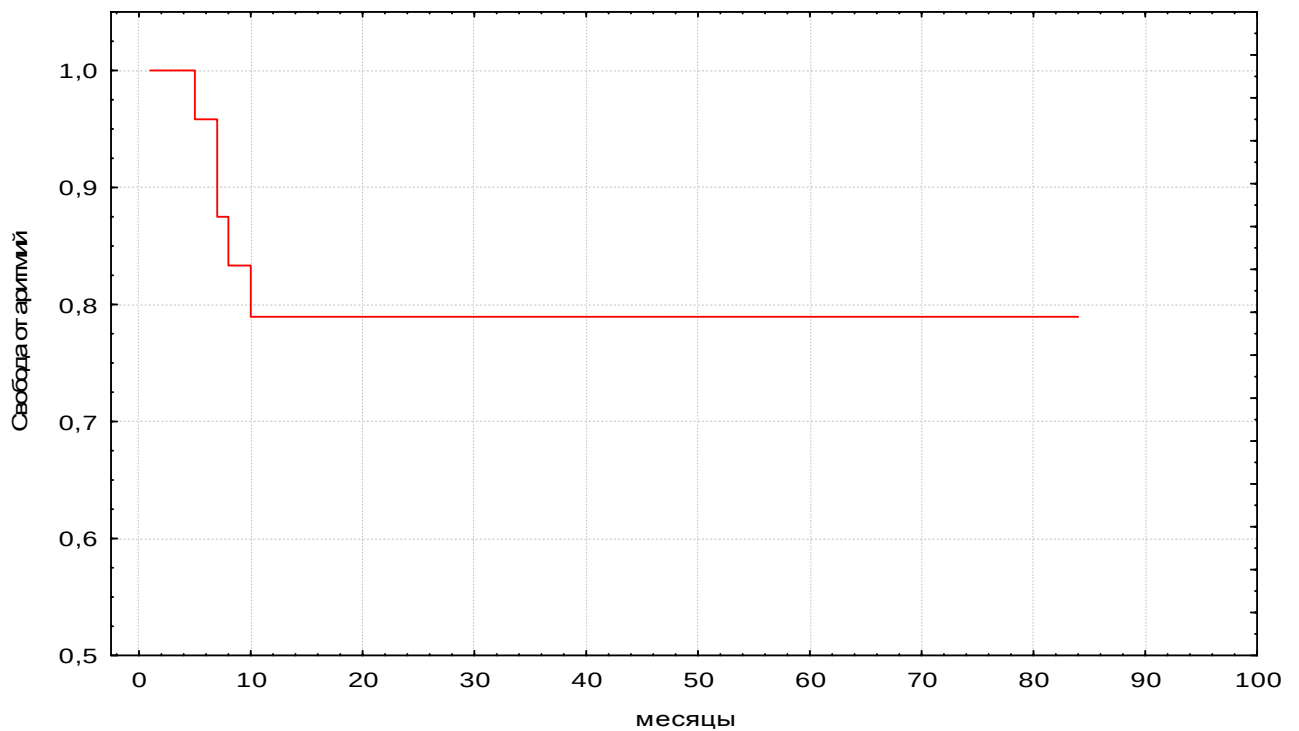


Рисунок 9. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП после остиальной изоляции ЛВ

Срок наблюдения после повторного вмешательства составил от 1 до 3 лет. У одного из пациентов после успешной процедуры через 2 года при проведении суточного мониторирования ЭКГ выявлена преходящая АВ блокада, с паузами более 5 с., после чего пациенту имплантирован ЭКС. У одного из пациентов сохранились эпизоды аритмии, однако от повторной операции он отказался. В качестве лечения пациенту была создана полная искусственная АВ блокада и имплантирован частотно-адаптивный ЭКС. При повторном посещении через 1 год по результатам опроса ЭКС выяснилось, что ФП приобрела постоянную форму. Еще у одного пациента сохранялись жалобы на возникновение перебоев в работе сердца, однако неоднократное проведение суточного мониторирования ЭКГ не выявило эпизодов ФП, в том числе и в момент возникновения жалоб, была зарегистрирована только частая залповая предсердная экстрасистолия до 500 шт./сутки. Пациенту рекомендовали прием ААП, от которых он отказался через 1 год. У следующего пациента сохранились эпизоды ФП, которые, по его мнению, стали протекать легче, купироваться самостоятельно. От повторного вмешательства пациент также отказался. Через 6 мес. наблюдения динамика у него отсутствовала, после чего пациент изменил место жительства, связь с ним оборвалась. У оставшихся двоих пациентов эпизоды ФП не повторялись. В итоге при сроке наблюдения от 1,5 до 7 лет [Медиана (Q1-Q3)] – 2,93 (2,76-4,52), с учетом повторных процедур, эффективность составила 87,5%, у 21 из 24 пациентов аритмии не зарегистрированы. Однако необходимо отметить, что основным критерием выбора для проведения вмешательства были ЭКГ критерии эктопической формы ФП – частая предсердная экстрасистолия, феномен «Р на Т», относительно молодой возраст (средний возраст – $54,1 \pm 9,4$ лет), неувеличенное ЛП по результатам ЭхоКГ (размер ЛП – $38,7 \pm 9,4$ мм).

Описанное можно проиллюстрировать клиническим примером:

Пациент Ц., 62 лет, впервые поступил в клинику НИИ кардиологии в январе 2007 г. Была документирована пароксизмальная форма ФП, пусковым механизмом которой являлась предсердная эктопическая активность. Пациенту проведена операция РЧА ИЛВ. После операции самочувствие

удовлетворительное. Приступов аритмии не было. Периодически беспокоят перебои в работе сердца по типу замираний. По результатам многократных суточных мониторингов ЭКГ, ФП не регистрировалась, выявлено наличие синусовой тахикардии. К приему рекомендован бисопролол 2,5 мг. В феврале 2009 г. пациент повторно госпитализирован в плановом порядке. При проведении суточного мониторинга ЭКГ – выявлен эпизод полной АВ блокады с паузой около 5 с, ФП нет. Имплантирован ЭКС Sigma DR. После этого самочувствие удовлетворительное. В последующем неоднократно стационарно и амбулаторно обследовался в отделении (последнее наблюдение в апреле 2015 г.). По результатам опроса ЭКС, эпизодов ФП зарегистрировано не было.

Таким образом, можно отметить, что наличие «эктопической» формы ФП высокоэффективно поддается катетерному лечению (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты остиальной изоляции ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП

Изучаемые показатели	n, (%)
СР на начало вмешательства	24 (100%)
Аномалии ЛВ	3 (12,5%)
Эктопическая активность в ЛВ	17 (70,8%)
Осложнения	0
Эффективность после 1-й процедуры	19 (79,16%)
Рецидивы аритмии после вмешательств	5 (20,8%)
- ФП	5 (20,8%)
- брадикардии	1 (4,2%)
Повторные процедуры	
- изоляция ЛВ	4 (16,77%)
- искусственная АВБ и имплантация ЭКС	1 (4,2%)
Эффективность после 2-й процедуры	21 (87,5%)

Примечание – АВБ – атриовентрикулярная блокада.

3.1.2 Антральная изоляция ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП

Антральная изоляция ЛВ проводилась по методике, предложенной С. Рарроне. Методика заключалась в создании трехмерной реконструкции полости ЛП, после чего выполняли анатомическую изоляцию ЛВ или их коллекторов и основывались на критериях уменьшения локальной ЭГ более чем

на 90% или менее 0,05 мВ. В последующем проверка проводилась стимуляционными методиками для определения блокады выхода из изолированных участков. Процедура была проведена у 175 пациентов (группа Па). В отличие от пациентов, подвергшихся остиальной изоляции ЛВ, критерием для проведения операции было наличие пароксизмальной формы ФП, независимо от причины ее возникновения. Кроме того, эти пациенты имели измененные размеры ЛП по данным ЭхоКГ (Таблица 4).

В качестве подготовки к процедуре всем пациентам проводили КТ-исследование с определением объема ЛП, рассчитывался индекс объема ЛП к ППТ, определялись размеры ЛВ, анатомические особенности, чреспищеводная ЭхоКГ для исключения тромботических наложений в полостях сердца, измерялась скорость изгнания из ушка ЛП (Таблица 4).

Всем пациентам была выполнена антральная изоляция ЛВ. Критерием прекращения процедуры являлось отсутствие проведения из изолированных ЛВ или их коллекторов при последующей диагностической стимуляции. На начало операции СР зарегистрирован у 94 пациентов, из которых у 37 имелась предсердная эктопическая активность. Кроме того, при проведении манипуляций ФП возникла у 31 пациента, из них у 17 она купировалась после изоляции ЛВ, остальным проведена ЭКВ. У 81 пациента на начало операции зарегистрирована ФП, которая у 49 прекратилась самостоятельно во время РЧА, у 32 потребовалась ЭКВ. После восстановления СР у 23 зарегистрирована эктопическая активность в ЛВ. У 7 пациентов выявлено наличие общего коллектора ЛВ слева, а еще у 6 – дополнительная ЛВ справа. При проведении РЧА у 22 пациентов возникли вегетативные реакции в виде появления синусовой брадикардии или преходящей АВ блокады, что требовало проведения временной ЭКС (Рисунок 10). У 11 (6,29%) пациентов зарегистрированы осложнения, в том числе у двух пациентов – гемоперикард, из них у одного – осложнившийся тампонадой, что потребовало кардиохирургической коррекции. В ходе операции был выявлен механический дефект ушка ЛП, который был ушит. У второго пациента гемоперикард был успешно устранен консервативным способом. У троих пациентов выявлена

артерио-венозная фистула, устраненная консервативными способами; у остальных шести пациентов – бедренные гематомы, которые не потребовали хирургического вмешательства. Срок наблюдения за пациентами составил от 14 до 67 мес. Общая эффективность процедуры составила 50,86%, у 89 из 175 пациентов эпизодов аритмии не зарегистрировано (Рисунок 11).

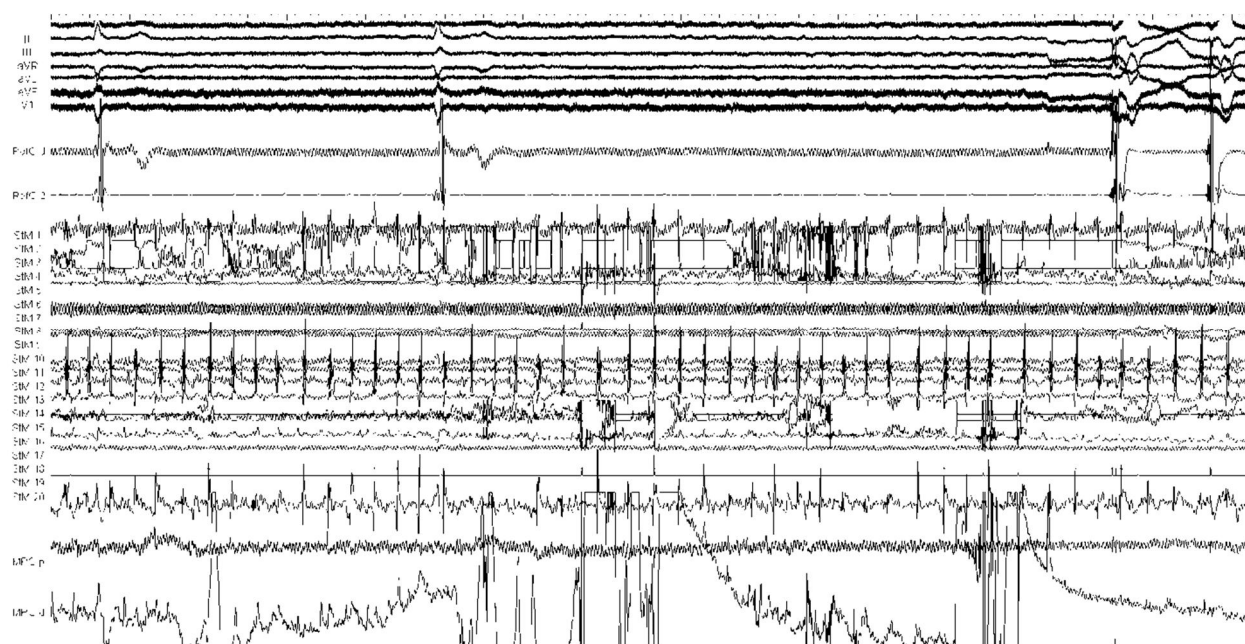


Рисунок 10. Фрагмент ЭФИ. Развитие полной АВ блокады при проведении РЧА

Примечания – I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 – отведения ЭКГ; CS – электрограммы из коронарного синуса; StM – электрограммы с циркулярного электрода Lasso; MPC – электрограммы с абляционного электрода.

Наблюдение в течение первого года показало, что 86 (49,14%) пациентов имели рецидивы ФП, у троих из них в сочетании с типичным ТП, а у 7 – с инцизионными левопредсердными тахикардиями. У 72 (41,14%) проведены повторные вмешательства, у троих они были дополнены РЧА правого каво-трикуспидального перешейка. Инцизионные тахикардии были успешно устранены у всех пациентов как этап повторного вмешательства. Повторные процедуры проводились с использованием циркулярного электрода. Было выявлено, что у всех пациентов имелось восстановление проведения в ЛВ, которое в большинстве случаев было замедленным. Всем пациентам была выполнена изоляция ЛВ. После повторного вмешательства у 28 пациентов

рецидивы аритмий отсутствовали. У 12 пациентов ФП изменила свой характер, стала кратковременной и самокупирующейся, у 27 пациентов увеличилась эффективность от принимаемой антиаритмической терапии – уменьшилось количество и длительность пароксизмов, у 17 пациентов характер ФП никак не изменился. У одного пациента ФП перешла в постоянную форму, на фоне чего пациент чувствовал себя хорошо и от дальнейших вмешательств отказался. Один пациент принял решение о создании АВ блокады и имплантации ЭКС, после чего через полгода ФП у этого пациента перешла в постоянную форму, попыток купирования не предпринималось. Через 28 мес., несмотря на принимаемую антикоагулянтную терапию (Варфарин 5 мг, под контролем МНО), пациент перенес ишемический инсульт в системе средней мозговой артерии, в результате чего развилась правосторонняя гемиплегия.

Таким образом, эффективность после повторной процедуры составила 66,86%, у 117 из 175 пациентов рецидивов аритмии не зарегистрировано (Таблица 6).

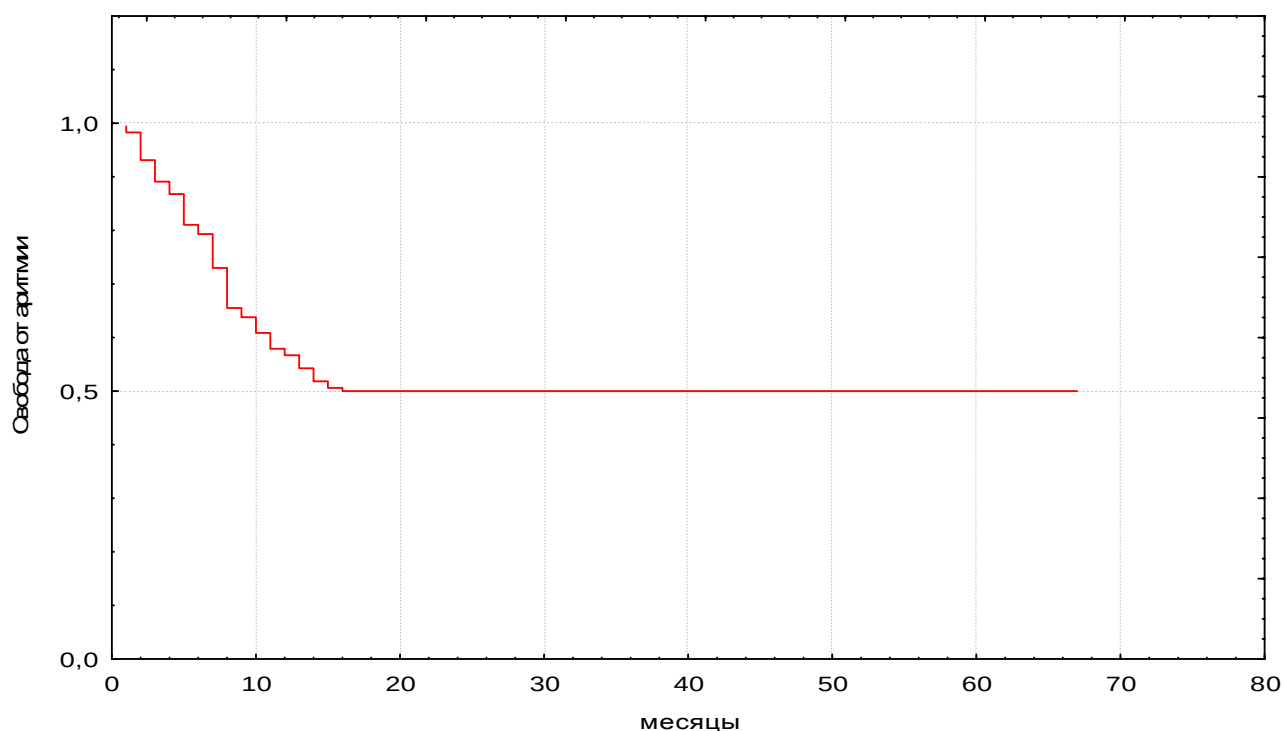


Рисунок 11. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП после антральной изоляции ЛВ

Таблица 6 – Результаты антральной анатомической изоляции ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП

Изучаемые показатели	п, %
Наличие СР на начало вмешательства	94 (53,71%)
- возникновение ФП	31 (17,71%)
- купирование ФП при проведении РЧА	17 (54,83%)
- проведена ЭКВ	14 (45,16%)
Наличие ФП на начало вмешательства	81 (46,29%)
- купирование ФП при проведении РЧА	49 (60,49%)
- проведена ЭКВ	32 (39,51%)
Аномалии ЛВ	13 (7,43%)
Эктопическая активность в ЛВ	69 (39,43%)
Вегетативные реакции при изоляции ЛВ	22 (12,57%)
Осложнения	11 (6,29%)
- гемоперикард	2 (1,14%)
- артерио-венозная фистула	3 (1,71%)
- бедренные гематомы	6 (3,43%)
Эффективность после 1-й процедуры	89 (50,86%)
Аритмии после вмешательств	
- ФП	86 (49,14%)
- типичное ТП	3 (1,71%)
- инцизионные тахикардии	7 (4,0%)
Повторные процедуры	
- изоляция ЛВ	72 (41,14%)
- РЧА типичного ТП	3 (1,71%)
- РЧА инцизионных тахикардий	7 (4,0%)
- искусственная АВБ и имплантация ЭКС	1 (0,57%)
Эффективность после 2-й процедуры	117 (66,86%)
Пароксизмальная форма ФП	56 (32,0%)
Постоянная форма ФП	2 (1,14%)

Примечания те же, что и в таблице 5.

Антральная изоляция ЛВ с использованием циркулярного электрода проведена у 261 пациента (группа Пб). Подготовка к вмешательству осуществлялась способом, описанным выше. Критерием прекращения процедуры считалась полная электрическая изоляция всех ЛВ. Для подтверждения наличия блокады выхода из ЛВ проводилась стимуляция с различных полюсов циркулярного электрода, наличия блокады входа – стимуляция ЛП и ПП. На начало процедуры СР был зарегистрирован у 212 (81,22%) пациентов, из них у 97 ФП возникла после начала манипуляций в ЛП, из которых у 86 она купировалась после изоляции ЛВ, у 11 проведена ЭКВ. У оставшихся 49 (18,78%) пациентов

ФП сохранялась на начало вмешательства; купировалась после изоляции ЛВ – у 19, после проведения ЭКВ – у 30 пациентов. У 24 пациентов выявлено наличие общего коллектора ЛВ слева, у одного – справа. Еще у 14 пациентов имелась дополнительная ЛВ справа. У 73 пациентов выявлена эктопическая активность в различных ЛВ. При проведении РЧА у 38 пациентов возникли вегетативные реакции в виде появления синусовой брадикардии или преходящей АВ блокады. Среди 12 возникших осложнений был один гемоперикард, устраненный консервативно, 3 артерио-венозные фистулы, 7 бедренных гематом, геморрагический инсульт, который возник через 1 сутки после вмешательства и закончился летальным исходом. Срок наблюдения за пациентами составил от 16 до 81 мес. Общая эффективность составила 77,39%, у 202 из 261 пациентов эпизоды аритмии не зарегистрированы (Рисунок 12).

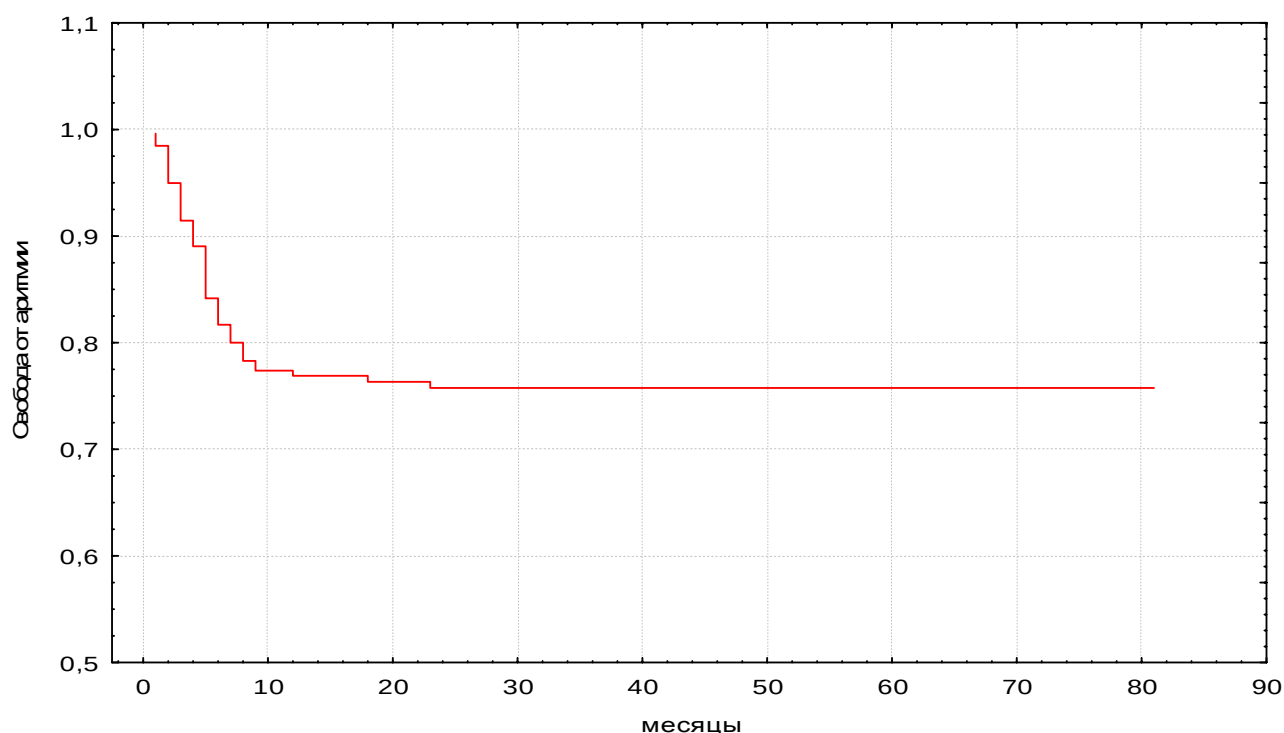


Рисунок 12. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП после антральной изоляции ЛВ с использованием циркулярного электрода

Рецидивы отмечены у 59 пациентов, из которых у 57 пациентов это была ФП, возникшая в течение 1 года наблюдения, что у 36 человек потребовало проведения повторного вмешательства, из них только у 23 больных выявлено восстановление проведения в ЛВ. У одного эктопическая активность зарегистрирована в КС, после РЧА которой восстановился СР, и в дальнейшем

при наблюдении в течение 3 лет ФП не рецидивировала. Еще у одного эктопический фокус располагался в устье ВПВ, которая также была изолирована. В последующем у этого пациента сохранялась залповая экстрасистолия, что потребовало приема ААП. У двоих пациентов зарегистрированы левопредсердные инцизионные тахикардии, которые были успешно устранены. После повторной процедуры 25 пациентов были свободны от аритмии при наблюдении в течение 27 мес. Из 21 пациента с сохранившейся ФП трое отметили, что приступы стали протекать легче, у остальных характер аритмии не изменился, но все они принимали ААП. Таким образом, эффективность антральной изоляции после первичного и повторного вмешательства составила 86,97%, 227 пациентов из 261 были свободны от аритмий (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты антральной изоляции ЛВ с применением циркулярного электрода у пациентов с пароксизмальной ФП

Изучаемые показатели		п, (%)
Наличие СР на начало вмешательства		212 (81,22%)
	- возникновение ФП	97 (37,16%)
	- купирование ФП при проведении РЧА	86 (88,66%)
	- проведена ЭКВ	11 (11,34%)
Наличие ФП на начало вмешательства		49 (18,78%)
	- купирование ФП при проведении РЧА	19 (38,78%)
	- проведена ЭКВ	30 (61,22%)
Аномалии ЛВ		39 (14,94%)
Эктопическая активность в ЛВ		73 (27,97%)
Вегетативные реакции при изоляции ЛВ		38 (14,56%)
Осложнения		12 (4,6%)
	- гемоперикард	1 (0,38%)
	- артерио-венозная фистула	3 (1,15%)
	- бедренные гематомы	7 (2,68%)
	- геморрагический инсульт	1 (0,38%)
Эффективность после 1-й процедуры		202 (77,39%)
Аритмии после вмешательств		59 (22,61%)
	- ФП	57 (21,84%)
	- инцизионные ЛП тахикардии	2 (0,77%)
	- эктопические тахикардии	2 (0,77%)
Повторные процедуры		
	изоляция ЛВ	36 (13,79%)
	РЧА эктопических очагов вне ЛВ	2 (0,77%)
	РЧА инцизионных тахикардий	2 (0,77%)
Эффективность после 2-й процедуры		227 (86,97%)
	пароксизмальная ФП	21 (8,05%)

3.1.3 Дополнительные воздействия у пациентов с пароксизмальной ФП

Процедура антральной изоляции ЛВ в дополнении с изоляцией ЗС ЛП и левого истмуса сердца проведена у 393 пациентов. Методика антральной изоляции не отличалась от вышеописанной. После изоляции ЛВ коллекторы сверху соединяли линией по границе ЗС и крыше, снизу – по границе ЗС и дна, также соединяли эти линии между собой, тем самым разбивая на отдельные участки. Критерием прекращения процедуры, кроме антральной изоляции ЛВ, служило уменьшение на 90% и более или исчезновение предсердных потенциалов, а также отсутствие навязанной стимуляции в ограниченных линиями участках. Кроме того, формировали линию между левым коллектором ЛВ и кольцом митрального клапана по левому истмусу сердца, после чего проводились стимуляционные маневры для подтверждения ее полноценности. На начало операции СР зарегистрирован у 387 (98,47%) пациентов. Общий коллектор ЛВ выявлен у 68 пациентов, у 17 пациентов – дополнительная вена справа, у одного больного левые ЛВ впадали в ЗС ЛП. При проведении электродов и манипуляции ими ФП возникла у 37 пациентов, из них при изоляции ЛВ СР восстановился у 21 пациента, а у одного – после изоляции ЗС ЛП. У 6 пациентов на начало вмешательства зарегистрирована ФП, причем СР при изоляции ЛВ восстановился только у 1 пациента. Эктопическая активность из ЛВ найдена у 212 пациентов, у 43 пациентов выявлена тахикардия в одной из ЛВ. Вегетативные реакции в виде появления синусовой брадикардии или преходящей АВ блокады зарегистрированы у 51 пациента. При сохранении ФП проводилась ЭКВ, после чего осуществлялось стимуляционное тестирование полноценности линий РЧА, а при необходимости дополнительно наносились аппликации. У 22 (5,6%) пациентов зарегистрированы осложнения. Гемоперикард после операции диагностирован у 6 (1,53%) пациентов, что потребовало дренирования полости перикарда, в одном случае понадобилось хирургическое ушивание ушка ЛП. У 11 (2,8%) пациентов в первые 48 ч выявлены бедренные гематомы, которые не потребовали хирургического вмешательства. У четверых пациентов отмечено наличие артерио-венозных фистул, которые были устранены консервативно. Одна

пациентка погибла через сутки после вмешательства от интракраниального кровотечения на фоне гипокоагуляции. Причиной кровотечения, по данным аутопсии, послужила недиагностированная глиальная опухоль.

Срок наблюдения за пациентами составил от 31 до 58 мес. Общая эффективность процедуры составила 78,88%, 310 из 393 пациентов не имели эпизодов аритмии (Таблица 8, Рисунок 13).

Таблица 8 – Результаты изоляции ЛВ с дополнительными линиями воздействия у пациентов с пароксизмальной ФП

Изучаемые показатели		n, (%)
Наличие СР на начало вмешательства		387 (98,47%)
	- возникновение ФП	37 (9,41%)
	- купирование ФП при проведении РЧА	22 (59,46%)
	- проведена ЭКВ	15 (40,54%)
Наличие ФП на начало вмешательства		6 (1,53%)
	- купирование ФП при проведении РЧА	1 (16,67%)
	- проведена ЭКВ	5 (83,33%)
Аномалии ЛВ		86 (21,88%)
Эктопическая активность в ЛВ		212 (53,94%)
Вегетативные реакции при изоляции ЛВ		51 (12,98%)
Осложнения		22 (5,6%)
	- гемоперикард	6 (1,53%)
	- артерио-венозная фистула	4 (1,02%)
	- бедренные гематомы	11 (2,8%)
	- геморрагический инсульт	1 (0,25%)
Эффективность после 1-й процедуры		310 (78,88%)
Аритмии после вмешательства		83 (21,12%)
	- ФП	56 (67,47%)
	- типичное ТП	11 (13,25%)
	- инцизионные тахикардии в ЛП / ПП	14 (16,87%) / 1 (1,2%)
	- тахикардия из ВПВ	1 (1,2%)
Повторные процедуры		
	- РЧА ФП	26 (6,62%)
	- РЧА ТП / и ИЛВ	11 (2,8%) / 8 (2,04%)
	- РЧА инцизионных тахикардий / и ИЛВ	14 (3,56%) / 10 (2,54%)
	- искусственная АВБ и имплантация ЭКС	3 (0,76%)
Эффективность после второй процедуры		335 (85,24%)

Примечания те же, что и в таблице 5.

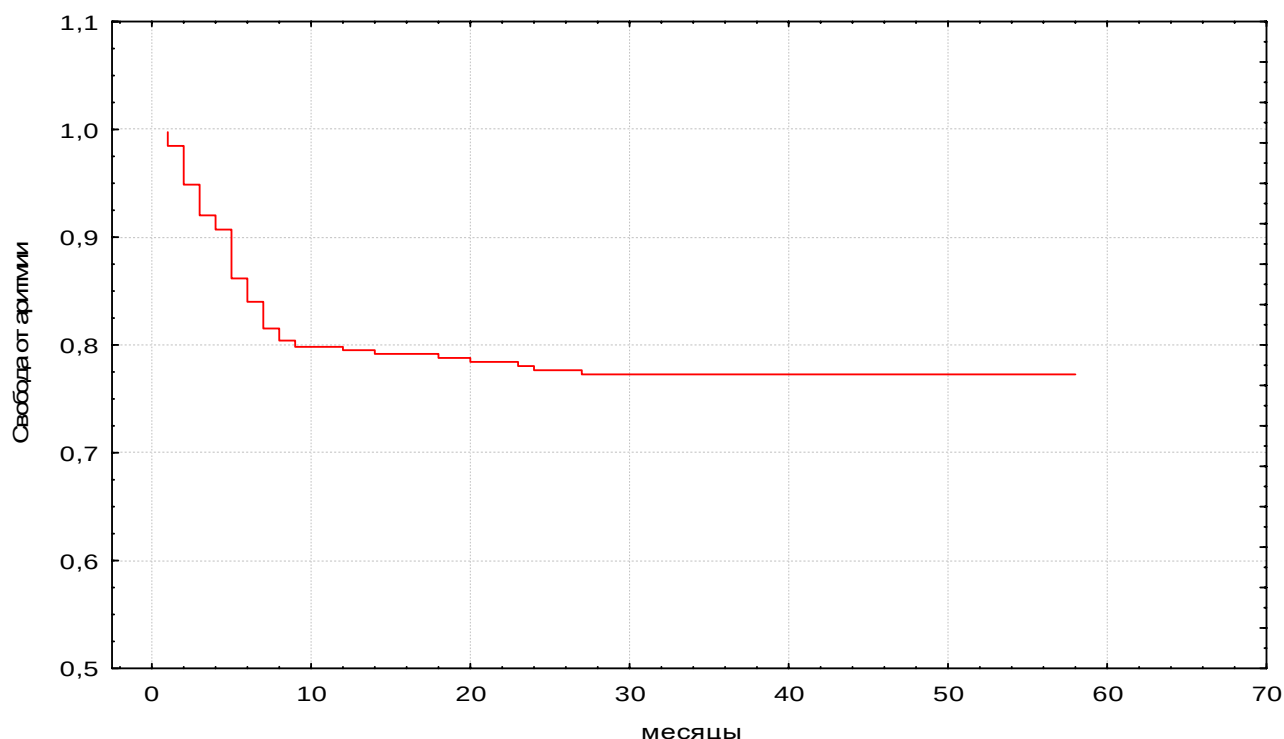


Рисунок 13. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП после антральной изоляции ЛВ и дополнительных воздействий в ЛП

Среди рецидивов типичное ТП зарегистрировано у 11 (13,25%) пациентов, тахикардия из ВПВ – у 1 (1,2%), левопредсердные инцизионные тахикардии – у 14 (16,87%), правопредсердная тахикардия – у 1 (1,2%) пациента, ФП – у 56 (67,47%) пациентов. При наличии типичного ТП были проведены повторные процедуры, в ходе которых выявлено восстановление проведения в ЛВ у 8 пациентов. Во всех случаях проведение в ЛВ, как и ТП, было успешно устранено. В дальнейшем 7 из этих пациентов не имели эпизодов аритмии. У пациентов с левопредсердными тахикардиями также проведены повторные процедуры. У всех 14 пациентов тахикардии были связаны с рубцами после первичного вмешательства. У 10 пациентов выявлено восстановление проведения в ЛВ. Тахикардии были устранены у 9 пациентов. У двоих пациентов для устранения тахикардии потребовалось третье вмешательство. В дальнейшем 7 пациентов не

имели аритмий. Троим пациентам устранить тахикардию не удалось. Ввиду частых ее рецидивов была создана искусственная АВ блокада, имплантирован ЭКС. Тахикардии из ВПВ и ПП также были успешно устранены, однако оба пациента сохранили пароксизмы ФП. Из 57 пациентов с рецидивами ФП 31 больной отметил, что пароксизмы никак не изменились, у 22 человек пароксизмы стали протекать легче и хорошо контролировались приемом ААП, 4 отметили учащение и ухудшение приступов. Повторным вмешательствам по поводу ФП подверглись 26 пациентов. В половине случаев было зарегистрировано восстановление проведения в ЛВ и наличие эктопической активности в них. После повторного вмешательства 11 пациентов были свободны от аритмий. Из 58 пациентов с сохранившейся ФП 12 отметили, что пароксизмы стали протекать легче, у 43 больных пароксизмы никак не изменились, троим пациентам ввиду плохой переносимости пароксизмов была сформирована искусственная АВ блокада, имплантирован ЭКС. Таким образом, эффективность после первой и повторной процедуры составила 85,24%, 335 из 393 пациентов были свободны от аритмий (Таблица 8).

Для оценки эффективности РЧА у пациентов с пароксизмальной формой ФП была использована модель пропорциональности интенсивностей Кокса. Предикторы рецидивов ФП представлены в таблице 9.

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми критериями возникновения рецидивов ФП после РЧА являются: высокое систолическое давление в ЛП (HR-2,378; 95% CI-0,997 – 3,478; p-0,0037) более 19,1 мм рт. ст., индекс объем ЛП/ППТ, превышающий 52,4 мл/м² (HR-2,279; 95% CI-0,876 – 4,627; p-0,0051), среднее давление в ЛП более 12,3 мм рт. ст. (HR-2,199; 95% CI-0,514–3,541; p-0,0068), диастолическое давление в ЛП более 9,3 мм рт. ст. (HR-2,118; 95% CI-1,014–2,144; p-0,007), вид проведенной процедуры (HR-2,057; 95% CI-0,984 – 5,628; p-0,0021), наличие ГБ (HR-1,975; 95% CI-1,348 – 4,791; p-0,0081).

Таким образом, расчетная вероятность рецидива ФП при наличии одного из указанных признаков, полученная из формулы $p = HR/(HR+1)$, соответствует $\sim 0,695$. Сочетание признаков, соответственно, уменьшает эффективность РЧА.

Таблица 9 – Модель пропорциональности интенсивностей Кокса в оценке рецидивов у пациентов с пароксизмальной ФП

Изучаемые показатели	HR	95% CI	p
Возраст	0,654	0,428 -1,214	0,987
Пол	0,897	0,267–1,811	0,352
ИБС	0,872	0,512 – 1,387	0,187
ГБ	1,975	1,348 – 4,791	0,0081
РБС	1,124	0,847 – 2,001	0,094
Идиопатическое НРС	0,741	0,327 – 0,987	0,521
СН	0,779	0,527 – 3,861	0,451
Амиодарон	0,970	0,712–2,457	0,237
Соталол	0,483	0,281–1,058	0,192
Пропафенон	0,655	0,357 – 2,151	0,543
БАБ	0,657	0,321 – 0,974	0,874
Антагонисты кальция	0,751	0,427 – 0,874	0,953
Вид процедуры	2,057	0,984 – 5,628	0,0021
Объем ЛП, мл	0,842	0,621 – 2,114	0,099
Индекс объем ЛП/ППТ	2,279	0,876 – 4,627	0,0051
Диаметр ЛВЛВ	0,761	0,154–2,538	0,492
Диаметр ЛНЛВ	0,872	0,273–1,978	0,651
Диаметр ПВЛВ	0,622	0,184–2,023	0,716
Диаметр ПНЛВ	0,923	0,296–1,958	0,399
Систолическое давление в ЛП	2,378	0,997 – 3,478	0,0037
Среднее давление в ЛП	2,199	0,514–3,541	0,0068
Диастолическое давление в ЛП	2,118	1,014–2,144	0,007
Систолическое давление в ПП	1,097	0,928–1,997	0,472
Среднее давление в ПП	0,956	0,338–2,171	0,034
Диастолическое давление в ПП	1,102	0,314–2,001	0,015
ИММ	1,357	0,457–2,289	0,307
Диаметр ЛП	0,458	0,287 – 2,157	0,129
КДР ЛЖ	0,853	0,671 – 3,457	0,238
КСР ЛЖ	0,932	0,581–2,556	0,063
КДО ЛЖ	1,077	0,534–2,783	0,735
КСО ЛЖ	1,217	0,709–2,980	0,812
ФВ ЛЖ	1,384	1,020–1,137	0,591
Скорость изгнания из ушка ЛП	0,927	0,528 – 2,781	0,693

Примечания – HR – отношение рисков; 95% CI – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости; ИММ – индекс массы миокарда; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

3.2 Эффективность интервенционного лечения пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий

В соответствии с методикой проведенных вмешательств, пациенты также были разделены на 3 группы. В IV группу вошли пациенты, у которых использовалась методика остиальной изоляции ЛВ с применением циркулярного электрода Lasso; в V группу – с антральной изоляцией ЛВ, причем в Va – с анатомическим подходом, Vб – электрофизиологическим подходом (с использованием циркулярного электрода). В VI группе использовались методики с нанесением дополнительных линий повреждения как в дополнение к ИЛВ, так и самостоятельно – изоляция ЗС ЛП (VIa группа), «лабиринт» ЛП (VIб группа), «лабиринт» ПП (VIв группа), «лабиринт» обоих предсердий (VIг группа). В VII группе применялась РЧА ГС. Клинические и анатомо-функциональные характеристики пациентов представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Клиническая характеристика пациентов с персистирующей ФП

Исучаемые показатели		Группы наблюдения							
	IV	Va	Vб	VIa	VIб	VIв	VIг	VII	
Количество пациентов	17	157	217	197	145	34	79	23	
Мужчины, n (%)	7 (41,2%)	92 (58,6%)	169 (77,9%)	117 (59,4%)	112 (77,2%)	23 (67,7%)	51 (64,6%)	12 (52,2%)	
Возраст, лет (M±SD)	57,6±7,9	53,2±11,8	55,9±4,9	63,7±10,9	58,7±3,8	65,1±3,6	63,2±9,7	53,6±14,2	
30-40, n (%)	5 (29,4%)	28 (17,8%)	46 (21,2%)	24 (12,2%)	3 (2,1%)	-	1 (1,3%)	-	
40-50, n (%)	3 (17,7%)	13 (8,3%)	25 (11,5%)	34 (17,3%)	21 (14,5%)	9 (26,5%)	11 (13,9%)	5 (21,7%)	
50-60, n (%)	7 (41,2%)	72 (45,9%)	86 (39,6%)	85 (43,2%)	99 (68,3%)	8 (23,5%)	28 (35,4%)	12 (52,2%)	
60-70, n (%)	2 (11,8%)	39 (24,8%)	57 (26,3%)	48 (24,4%)	14 (9,7%)	14 (41,2%)	37 (46,8%)	6 (26,1%)	
>70, n (%)	-	5 (3,2%)	3 (1,4%)	6 (3,1%)	8 (5,5%)	3 (8,8%)	2 (2,5%)	-	
Основное заболевание									
ИБС, n (%)	8 (47,1%)	84 (53,5%)	97 (44,7%)	88 (44,7%)	27 (18,6%)	21 (61,8%)	34 (43,0%)	8 (34,8%)	
из них без ГБ, n (%)	3 (37,5%)	21 (25,0%)	23 (23,7%)	17 (19,3%)	9 (33,3%)	3 (14,3%)	7 (20,6%)	4 (50,0%)	
в сочетании с ГБ, n (%)	5 (62,5%)	63 (75%)	74 (76,3%)	71 (80,7%)	18 (66,7%)	18 (85,7%)	27 (79,4%)	4 (50,0%)	
ГБ, n (%)	6 (35,3%)	51 (32,5%)	60 (27,7%)	37 (18,8%)	83 (57,2%)	9 (26,5%)	39 (49,4%)	11 (47,8%)	
II ст., n (%)	4 (66,7%)	37 (72,6%)	29 (48,3%)	22 (59,5%)	37 (44,6%)	6 (66,7%)	21 (53,9%)	8 (72,7%)	
III ст., n (%)	2 (33,3%)	14 (27,5%)	31 (51,7%)	15 (40,5%)	46 (55,4%)	3 (33,3%)	18 (46,2%)	3 (27,3%)	
РБС, n (%)	-	4 (2,6%)	12 (5,5%)	33 (16,8%)	21 (14,5%)	2 (5,9%)	5 (6,3%)	-	
Идиопатическое НРС, n (%)	3 (17,7%)	18 (11,5%)	48 (22,1%)	39 (19,8%)	14 (9,7%)	2 (5,9%)	1 (1,3%)	4 (17,4%)	
Сердечная недостаточность:									
ФК I, n (%)	13 (76,5%)	27 (17,2%)	23 (10,6%)	21 (10,7%)	17 (11,7%)	4 (11,8%)	5 (6,3%)	3 (13,0%)	
ФК II, n (%)	4 (28,6%)	7 (4,5%)	6 (2,8%)	3 (1,5%)	9 (6,2%)	2 (5,9%)	1 (1,3%)	-	
ФК III, n (%)	-	-	-	1 (0,5%)	3 (2,1%)	1 (2,9%)	2 (2,5%)	-	

Таблица 10 (продолжение)

Изучаемые показатели	Группы наблюдения						
	IV n = 17	Va n = 157	Vб n = 217	Vв n = 197	VIa n = 145	VIб n = 34	VII n = 23
Применяющаяся терапия							
Амиодарон, n (%)	11 (64,71%)	123 (78,34%)	202 (93,09%)	187 (86,18%)	142 (97,93%)	34 (100%)	23 (100%)
Соталол, n (%)	8 (47,06%)	94 (59,87%)	135 (62,21%)	89 (45,18%)	101 (69,66%)	27 (79,41%)	18 (78,26%)
Пропафенон, n (%)	9 (81,82%)	147 (93,63%)	196 (90,32%)	174 (74,62%)	127 (87,59%)	34 (100%)	21 (91,3%)
БАБ, n (%)	5 (29,41%)	98 (62,42%)	164 (75,58%)	128 (64,97%)	94 (64,83%)	33 (97,06%)	22 (95,65%)
Дигоксин, n (%)	1 (5,88%)	8 (5,1%)	17 (7,83%)	14 (7,11%)	17 (11,72%)	-	3 (13,04%)
Антагонисты кальция, n (%)	3 (17,65%)	56 (35,67%)	94 (43,32%)	118 (59,9%)	86 (59,31%)	19 (55,88%)	7 (30,43%)
Антикоагулянты, n (%)	12 (70,59%)	148 (94,27%)	198 (91,24%)	167 (84,77%)	133 (91,72%)	34 (100%)	19 (82,61%)
Без препаратов	1 (5,88%)	-	-	-	1 (0,69%)	-	1 (4,35%)

Таблица 11 – Анатомо-функциональные характеристики пациентов с пароксизмальной ФП

Исучаемые показатели	Группы наблюдения							
	IV n = 17	Va n = 157	Vб n = 217	Vв n = 197	Vla n = 145	VIб n = 34	VIв n = 79	VII n = 23
ППТ, м ²	-	1,47±0,59	1,73±0,61	1,75±0,79	1,87±0,64	1,69±0,87	1,91±0,59	1,57±0,94
Объем ЛП, мл	-	90,1±5,8	92,5±9,7	124,5±18,7	178,5±30,8	-	145,4±34,9	88,4±12,7
Индекс объем ЛП/ППТ, мл/м ²	-	46,4±9,8	49,1±11,7	55,2±24,3	68,7±22,9	-	59,9±27,3	47,5±14,8
Диаметр ЛВЛВ, мм	-	12,8±6,7	13,4±5,9	14,8±3,7	19,2±5,8	-	20,1±5,7	14,8±4,8
Диаметр ЛНЛВ, мм	-	14,3±3,9	15,2±2,8	16,1±4,9	21,3±6,4	-	19,8±3,6	15,8±3,2
Диаметр ПВЛВ, мм	-	19,6±2,1	18,7±1,9	20,1±3,2	22,3±4,7	-	21,8±2,8	19,1±2,9
Диаметр ПНЛВ, мм	-	15,3±4,9	16,3±2,8	16,7±5,1	18,7±6,7	-	17,4±1,7	17,4±4,3
Систолическое давление в ЛП, мм рт. ст.	-	19,9±5,8	22,4±3,7	22,8±5,4	35,4±8,7	-	33,4±2,9	20,7±6,2
Среднее давление в ЛП, мм рт. ст.	-	10,7±3,2	11,3±2,8	12,8±3,1	18,7±6,9	-	15,8±2,5	11,4±3,8
Диастолическое давление в ЛП, мм рт. ст.	-	8,1±1,8	8,7±2,3	9,3±3,7	9,4±3,4	-	7,7±3,1	9,0±2,1
Систолическое давление в ПП, мм рт. ст.	-	11,8±3,4	12,1±2,2	12,5±4,4	21,7±6,3	18,7±3,1	20,2±7,6	10,3±4,5
Среднее давление в ПП, мм рт. ст.	-	7,9±2,6	7,5±3,6	8,4±5,7	12,4±3,8	9,8±1,7	11,9±2,9	6,7±2,6
Диастолическое давление в ПП, мм рт. ст.	-	4,3±1,7	5,1±1,6	6,3±2,8	6,2±2,1	4,9±2,8	7,4±1,4	5,1±2,6
Эхокардиографические показатели								
ИММ, г/м ²	78,5±16,4	80,4±11,3	73,3±15,7	82,4±18,6	81,1±24,3	76,4±8,7	83,5±19,6	78,3±19,6
Диаметр ЛП, мм	45,8±3,4	42,1±6,3	43,1±5,7	54,4±12,3	55,2±10,1	44,7±12,8	54,4±9,8	43,2±4,8
КДР ЛЖ, мм	45,6±11,2	46,1±12,8	49,9±10,3	47,1±9,8	45,4±12,8	46,8±7,9	47,3±9,2	45,8±12,1
КСР ЛЖ, мм	37,2±6,3	34,7±9,1	33,5±8,5	30,2±10,4	33,8±9,9	40,1±5,7	33,4±10,5	36,1±11,3
КДО ЛЖ, мл	92,4±13,2	94,2±9,9	90,2±14,5	89,1±12,3	93,5±9,4	91,7±12,1	94,8±10,9	91,1±7,8
КСО ЛЖ, мл	29,9±9,7	32,4±12,3	36,8±5,8	33,1±6,2	41,1±7,3	39,8±11,4	33,7±11,2	31,3±12,8
ФВ ЛЖ, %	60,8±14,2	58,9±10,7	61,2±12,1	71,1±8,2	63,5±11,8	62,5±14,8	59,9±18,3	63,2±7,1
Скорость изгнания из ушка ЛП	88,6±24,3	80,2±31,5	90,1±32,3	78,2±22,5	45,9±18,6	50,2±16,4	33,1±17,8	78,5±11,2

3.2.1 Остиальная изоляция ЛВ у пациентов с персистирующей ФП

Остиальная изоляция ЛВ у пациентов с персистирующей ФП была проведена у 17 пациентов (IV группа). Все пациенты имели нормальные размеры ЛП, однако отбора по ЭКГ критериям, как при пароксизмальной форме, не было. Методика проведения процедуры не отличалась от описанной выше. На начало операции у всех пациентов был СР. У двух пациентов был обнаружен общий коллектор ЛВ слева, еще у двоих – добавочная вена справа. В процессе манипуляции электродами ФП возникла у 8 пациентов. В процессе процедуры были изолированы все ЛВ. По окончании процедуры СР восстановился у 4 пациентов, остальным была проведена ЭКВ. Наличие эктопической активности в ЛВ зарегистрировано у 8 пациентов. Из осложнений выявлено развитие двух бедренных гематом, не потребовавших хирургического лечения. Срок наблюдения за пациентами составил от 18 до 57 мес. Общая эффективность первичной процедуры составила 64,7%, у 11 из 17 пациентов пароксизмов аритмии не было (Рисунок 14).

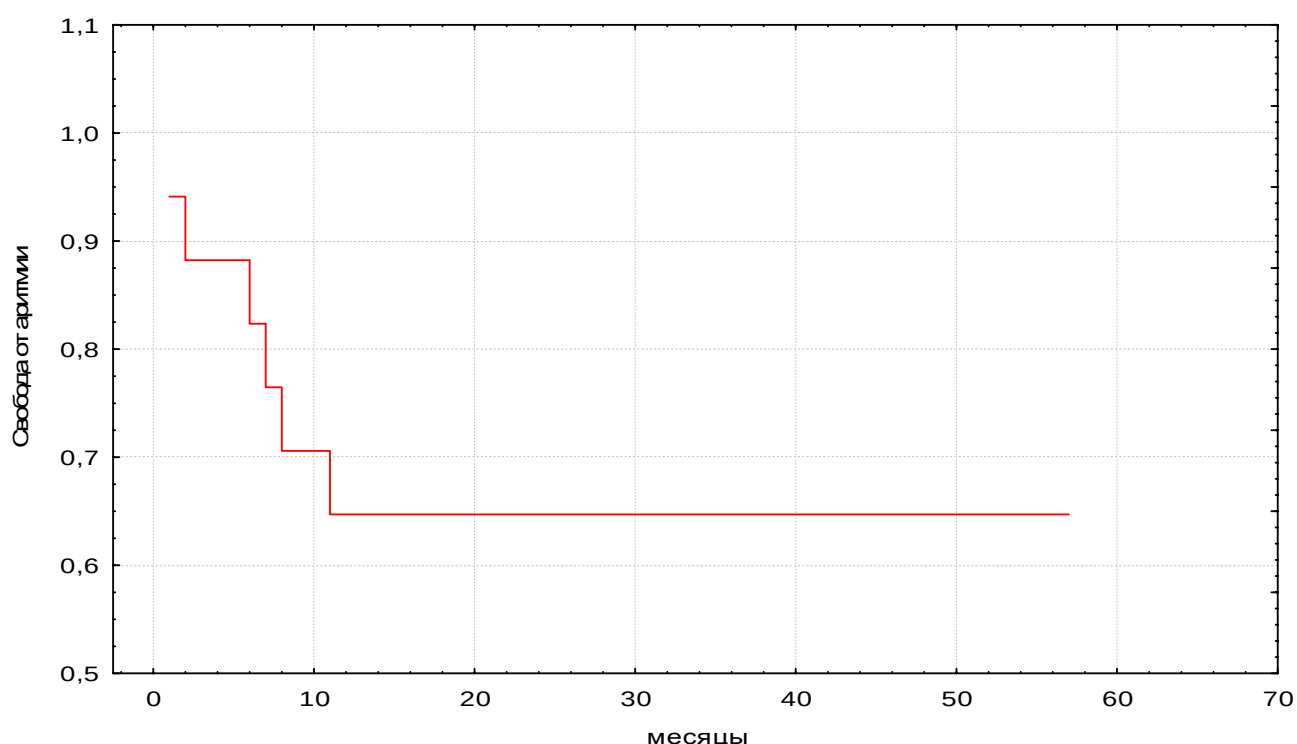


Рисунок 14. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после остиальной изоляции ЛВ

Рецидивы ФП зарегистрированы у 6 пациентов. У одного пациента пароксизмы аритмии возникли через 3 дня после вмешательства, имели стойкий характер, с трудом купировались медикаментозно, чего не наблюдалось до операции. После начала приема амиодарона пароксизмы уредились, однако сохранялись в течение 14 мес., после чего выполнено повторное вмешательство. При проведении процедуры выявлено наличие эктопической активности из ушка ЛП, которая и индуцировала ФП.

После устранения эктопической активности и наблюдения в течение 8 мес. пациент не имел аритмий. У остальных пяти пациентов сохранялись эпизоды ФП, возникшие в ранние сроки после операции. Из них двое пациентов были прооперированы повторно – выявлено восстановление проведения в ЛВ и выполнена их антральная изоляция с циркулярным электродом, а также изолирована ЗС ЛП, после чего пароксизмы исчезли. У двоих пациентов ФП перешла в постоянную форму. Таким образом, эффективность после первичной и повторной процедуры составила 82,35%, 14 из 17 пациентов не имели аритмий (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты антральной изоляции ЛВ у пациентов с персистирующей ФП

Изучаемые показатели			п, (%)
Наличие СР на начало вмешательства			17 (100%)
	- возникновение ФП		8 (47,06%)
		- купирование ФП при проведении РЧА	4 (50,0%)
		- проведена ЭКВ	4 (50,0%)
Аномалии ЛВ			4 (23,53%)
Эктопическая активность в ЛВ			8 (47,06%)
Осложнения			2 (11,76%)
	- бедренные гематомы		2 (11,76%)
Эффективность после 1-й процедуры			11 (64,7%)
Аритмии после вмешательств			6 (35,3%)
	- ФП		5 (83,3%)
	- тахикардия из ушка ЛП		1 (16,7%)
Повторные процедуры			
	- РЧА ФП		5 (29,41%)
	- РЧА ушка ЛП		1 (5,88%)
Эффективность после 2-й процедуры			14 (82,35%)
	персистирующая ФП		3 (17,65%)

3.2.2 Антральная изоляция ЛВ у пациентов с персистирующей ФП

С применением методики анатомической антральной изоляции ЛВ, которая не отличалась от описанной выше, прооперировано 157 пациентов (группа Va). На начало операции СР зарегистрирован у 83 (52,86%) пациентов, из них у 27 ФП возникла при манипуляции электродом в ЛП. В ходе РЧА восстановление СР произошло у 12 пациентов. ФП на начало вмешательства зарегистрирована у 74 пациентов. Купирование ФП после изоляции ЛВ произошло у 31 пациента, у троих ФП трансформировалась в ПТ, которые были успешно устранены, их причиной стало наличие рубцовых полей в ЛП у одного пациента, и в ПП – у двоих. Еще у 7 пациентов ФП перешла в типичное ТП, которое также было устранено при проведении РЧА с восстановлением СР. Остальным 33 пациентам проведена ЭКВ. Эктопическая активность в ЛВ зарегистрирована у 71 пациента, а вегетативная реакция выявлена у 56 человек. У 34 больных найден общий коллектор ЛВ слева, а у 8 – дополнительные вены справа. Зарегистрировано 8 осложнений, из которых 1 гемоперикард, 2 артерио-венозные фистулы, 5 бедренных гематом, что не потребовало активного хирургического вмешательства.

Срок наблюдения за пациентами составил от 17 до 54 мес. Общая эффективность первичной процедуры составила 61,15%, 96 из 157 пациентов не имели пароксизмов аритмии (Рисунок 15). Из 61 пациента с рецидивами, у 14 зарегистрированы ПТ, по поводу чего проведены повторные процедуры. Было выявлено, что у четверых пациентов, круг ригентри располагался вокруг коллектора левых ЛВ, у 1 коллектора правых ЛВ, у 3 – вокруг кольца митрального клапана, у 2 – вокруг рубца, не связанного с предыдущей РЧА) в ЛП, у 4 пациентов в ПП. Также было отмечено, что 6 из этих пациентов имели восстановление проведения в ЛВ, причем было обнаружено, что в коллектор, ответственный за тахикардию, восстановления проведения не было. У всех пациентов тахикардии были успешно устранены, однако только 8 пациентов из них при последующем наблюдении не имели аритмий, у 6 пациентов были

зарегистрированы эпизоды ФП. Кроме того, у 4 пациентов выявлено типичное ТП, которое отсутствовало до первичного вмешательства. Этим пациентам также проведена повторная РЧА по устранению ТП, выполнен контроль изолированности ЛВ. Было выявлено, что во всех случаях имелось восстановление проведения в ту или иную ЛВ. При дальнейшем наблюдении трое из пациентов не имели аритмий, у одного сохранились пароксизмы ФП. У остальных 43 пациентов зарегистрированы пароксизмы ФП, причем подавляющее большинство пациентов – 38 человек, отметили, что аритмия стала переноситься и купироваться легче. Из них 21 пациенту повторно выполнена РЧА, и у 14 найдено восстановление в ЛВ. Наблюдение в течение 27 мес. не выявило наличия аритмий после повторного вмешательства у 28 пациентов. У 35 пациентов ФП сохранилась, а двое пациентов через 14 и 17 мес. наблюдения перешли в бессимптомную постоянную форму. Таким образом, эффективность после первичного и повторного вмешательства составила 78,98%, 124 из 157 пациентов были свободны от аритмий (Таблица 13).

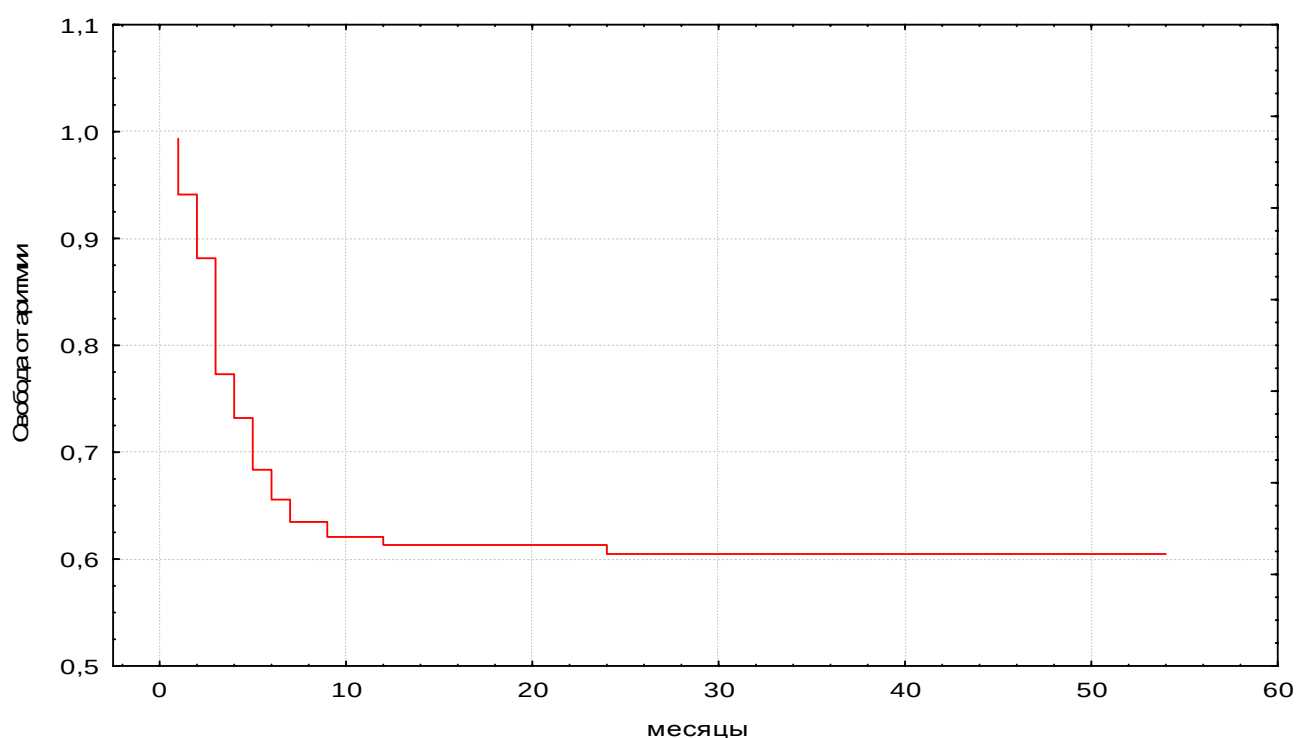


Рисунок 15. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после антральной изоляции ЛВ

Таблица 13 – Результаты антральной анатомической изоляции ЛВ у пациентов с персистирующей ФП

Изучаемые показатели		n, (%)
Наличие СР на начало вмешательства		83 (52,86%)
	- возникновение ФП	27 (17,2%)
	- купирование ФП при проведении РЧА	12 (44,44%)
	- проведена ЭКВ	15 (55,56%)
Наличие ФП на начало вмешательства		74 (47,13%)
	- купирование ФП при проведении РЧА	41 (55,41%)
	- проведена ЭКВ	33 (44,59%)
Аномалии ЛВ		42 (26,75%)
Эктопическая активность в ЛВ		71 (40,57%)
Вегетативные реакции при изоляции ЛВ		56 (35,67%)
Осложнения		8 (5,1%)
	- гемоперикард	1 (0,64%)
	- артерио-венозная фистула	2 (1,27%)
	- бедренные гематомы	5 (3,18%)
Эффективность после 1-й процедуры		96 (61,15%)
Аритмии после вмешательства		61 (38,85%)
	- ФП	43 (27,39%)
	- типичное ТП	4 (2,55%)
	- инцизионные тахикардии в ЛП / ПП	10 (6,37%) / 4 (2,55%)
Повторные процедуры		
	- РЧА ФП	21 (13,38%)
	- РЧА ТП / и ИЛВ	4 (2,55%) / 4 (2,55%)
	- РЧА инцизионных тахикардий / и ИЛВ	14 (8,92%) / 10 (6,37%)
Эффективность после 2-й процедуры		124 (78,98%)
	персистирующая форма ФП	33 (21,02%)
	постоянная форма ФП	2 (1,27%)

3.2.3 Антральная изоляция ЛВ с применением циркулярного электрода у пациентов с персистирующей ФП

Антральная изоляция с использованием циркулярного электрода Lasso проведена у 217 пациентов (группа V6). Методика проведения процедуры соответствовала описанной выше. На начало процедуры СР зарегистрирован у 138 (63,59%) пациентов, у 44 из них ФП возникла в момент начала процедуры,

причем у 37 пациентов – после залпа эктопической активности из ЛВ. После изоляции ЛВ ФП прекратилась у 39 из 44 пациентов, пятерым проведена ЭКВ. У 79 пациентов на начало операции сохранялась ФП. После изоляции ЛВ СР восстановился у 14 человек. Трансформация ФП в предсердную риентри тахикардию из ЛП произошла у 1 пациента, в эктопическую тахикардию из ЛП – у 1, в риентри тахикардию из ПП – у 2, в типичное ТП – у 4. После соответствующих дополнительных аппликаций все тахикардии были купированы. Кроме того, мы отметили, что после изоляции ЛВ у 11 пациентов произошло удлинение и стабилизация цикла ФП. Всем остальным пациентам проведена ЭКВ. Двоим пациентам СР удалось восстановить только после введения нагрузочной дозы амиодарона. У 34 пациентов выявлено наличие общего коллектора ЛВ слева, у двоих – справа, еще у 7 пациентов – дополнительные вены справа. После восстановления СР у 79 пациентов обнаружена эктопическая активность в ЛВ. Вегетативные реакции зарегистрированы у 34 пациентов. Выявлено 12 осложнений, из которых 1 гемоперикард, 3 артерио-венозные фистулы, 8 бедренных гематом. Все осложнения были устранены консервативными методами.

Срок наблюдения за пациентами составил от 25 до 68 мес., общая эффективность – 75,12%, у 163 из 217 пациентов ФП не зарегистрирована (Рисунок 16). В течение срока наблюдения выявлено 54 рецидива, из которых 35 пациентов с ФП, 9 – с типичным ТП, 8 – с инцизионными тахикардиями. У 9 пациентов зарегистрировано появление типичного ТП, причем двое из них имели его и до вмешательства, им проведена РЧА и больше рецидивов аритмий не было. У 8 пациентов выявлены инцизионные тахикардии, связанные с наличием рубцов после изоляции ЛВ: у троих вокруг правого коллектора ЛВ, при повторной РЧА тахикардии были успешно устранены; у 5 пациентов тахикардии были вокруг левого коллектора ЛВ, устранить тахикардию удалось у 4 пациентов. У последнего пациента тахикардия изменяла цикл и направление, поэтому первым этапом пациенту была выполнена процедура «лабиринт» в ЛП, после стабилизации цикла тахикардия была устранена и более не рецидивировала. Из

оставшихся 37 пациентов с ФП у 29 было проведено повторное вмешательство. Выявлено восстановление проведения в ЛВ у 26 пациентов. Повторно были изолированы ЛВ, дополнительно ЗС и левый истмус сердца. После этого у 11 из этих пациентов эпизоды ФП не повторялись. У двоих пациентов с неудачной ЭКВ во время операции СР сохранялся 6 и 17 дней соответственно, несмотря на прием амиодарона. Повторное вмешательство у одного из них через 3 недели, показало отсутствие восстановления проведения в ЛВ. Была изолирована ЗС ЛП, ушко ЛП, после чего ФП приобрела пароксизмальный характер и прекращалась как самостоятельно, так и при применении препаратов, чего не наблюдалось до операции. От третьего вмешательства пациент отказался. Второму пациенту попытки восстановления СР не предпринимались. Шесть пациентов от повторного вмешательства отказались. Через год наблюдения у четверых ФП перешла в постоянную форму, с двумя пациентами связь была потеряна. Таким образом, эффективность первичной и повторной процедуры составила 86,63%, 188 из 217 пациентов были свободны от аритмий (Таблица 14).

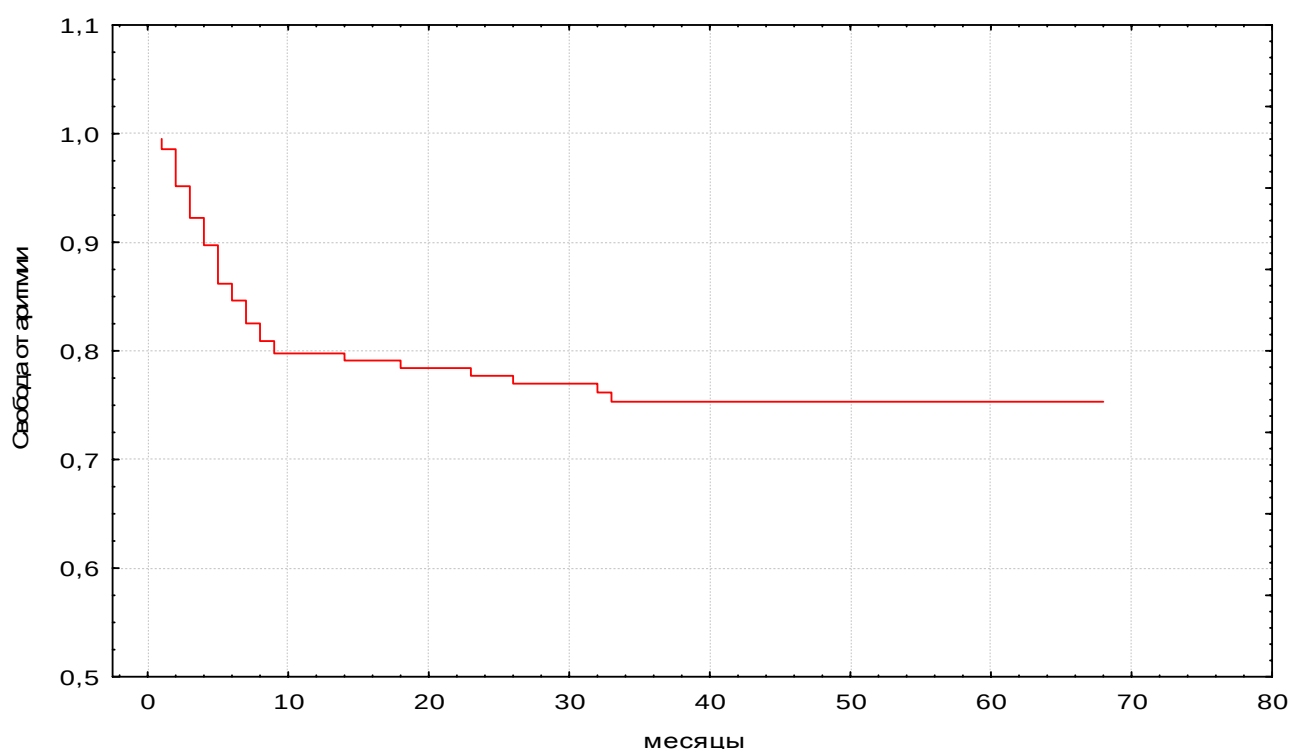


Рисунок 16. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после антральной изоляции ЛВ при использовании циркулярного электрода

Таблица 14 – Результаты антральной изоляции ЛВ с применением циркулярного электрода у пациентов с персистирующей ФП

Изучаемые показатели	п, (%)
Наличие СР на начало вмешательства	138 (63,59%)
- возникновение ФП	44 (20,28%)
- купирование ФП при проведении РЧА	39 (88,64%)
- проведена ЭКВ	5 (11,36%)
Наличие ФП на начало вмешательства	79 (57,35%)
- купирование ФП при проведении РЧА	22 (27,85%)
- проведена ЭКВ	57 (72,15%)
Аномалии ЛВ	43 (19,82%)
Эктопическая активность в ЛВ	79 (36,41%)
Вегетативные реакции при изоляции ЛВ	34 (15,67%)
Осложнения	12 (5,53%)
- гемоперикард	1 (0,46%)
- артерио-венозная фистула	3 (1,38%)
- бедренные гематомы	8 (3,69%)
Эффективность после 1-й процедуры	163 (75,12%)
Аритмии после вмешательств	54 (24,88%)
- ФП	37 (17,05%)
- типичное ТП	9 (4,15%)
- инцизионные ЛП тахикардии	8 (3,69%)
Повторные процедуры	
- РЧА ФП	30 (13,82%)
- РЧА инцизионных тахикардий	8 (3,69%)
Эффективность после 2-й процедуры	188 (86,63%)
Пароксизмальная форма ФП	-
Персистирующая форма ФП	24 (11,06%)
Постоянная форма ФП	5 (2,3%)

Описанное можно проиллюстрировать клиническим примером.

Пациент К., 61 года впервые обратился в поликлинику по месту жительства в 2001 г. с жалобами на частое сердцебиение слабость при незначительной физической нагрузке. Проведя комплекс обследований, пациенту был установлен диагноз – постоянная форма ФП, в связи с чем были назначены бета-блокаторы, дигиталис, антикоагулянты. В 2003 г. пациент поступил в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии. При проведении обследования и

оценке предыдущих ЭКГ, было выявлено типичное ТП. Пациент был взят в операционную, где выполнена РЧА каво-трикуспидального перешейка по поводу атипичного варианта ТП I типа. В течение 2 лет наблюдения эпизоды тахикардии не регистрировались. В 2005 г. появились жалобы на эпизоды неритмичного сердцебиения. В ходе обследования при записи ЭКГ зарегистрирована частая предсердная экстрасистолия с короткими эпизодами ФП, купирующимися самостоятельно. Через полгода, несмотря на постоянный прием амиодарона, пароксизмы ФП приобрели устойчивый характер и требовали медикаментозной и ЭКВ. Пациенту проведена РЧА антральная изоляция ЛВ с циркулярным электродом Lasso. Последующее наблюдение в течение 5 лет, суточное мониторирование ЭКГ не менее чем раз в полгода эпизодов аритмии не выявили.

3.2.4 Дополнительные воздействия у пациентов с персистирующей ФП

Процедура антральной изоляции ЛВ в дополнение к изоляции ЗС ЛП и левого истмуса сердца проведена у 197 пациентов (группа VIa). Методика антральной изоляции не отличалась от вышеописанной. После изоляции ЛВ коллекторы сверху соединяли линией по границе ЗС и крыше, снизу по границе ЗС и дна, также соединяли эти линии между собой, тем самым разбивая ЗС на отдельные участки. Критерием прекращения процедуры, кроме антральной изоляции ЛВ, служило уменьшение на 90% и более или исчезновение предсердных потенциалов, а также отсутствие навязанной стимуляции в ограниченных линиями участках. Кроме того, формировали линию между левым коллектором ЛВ и кольцом митрального клапана по левому истмусу сердца, после чего проводились стимуляционные маневры для подтверждения ее полноценности (Рисунок 17).

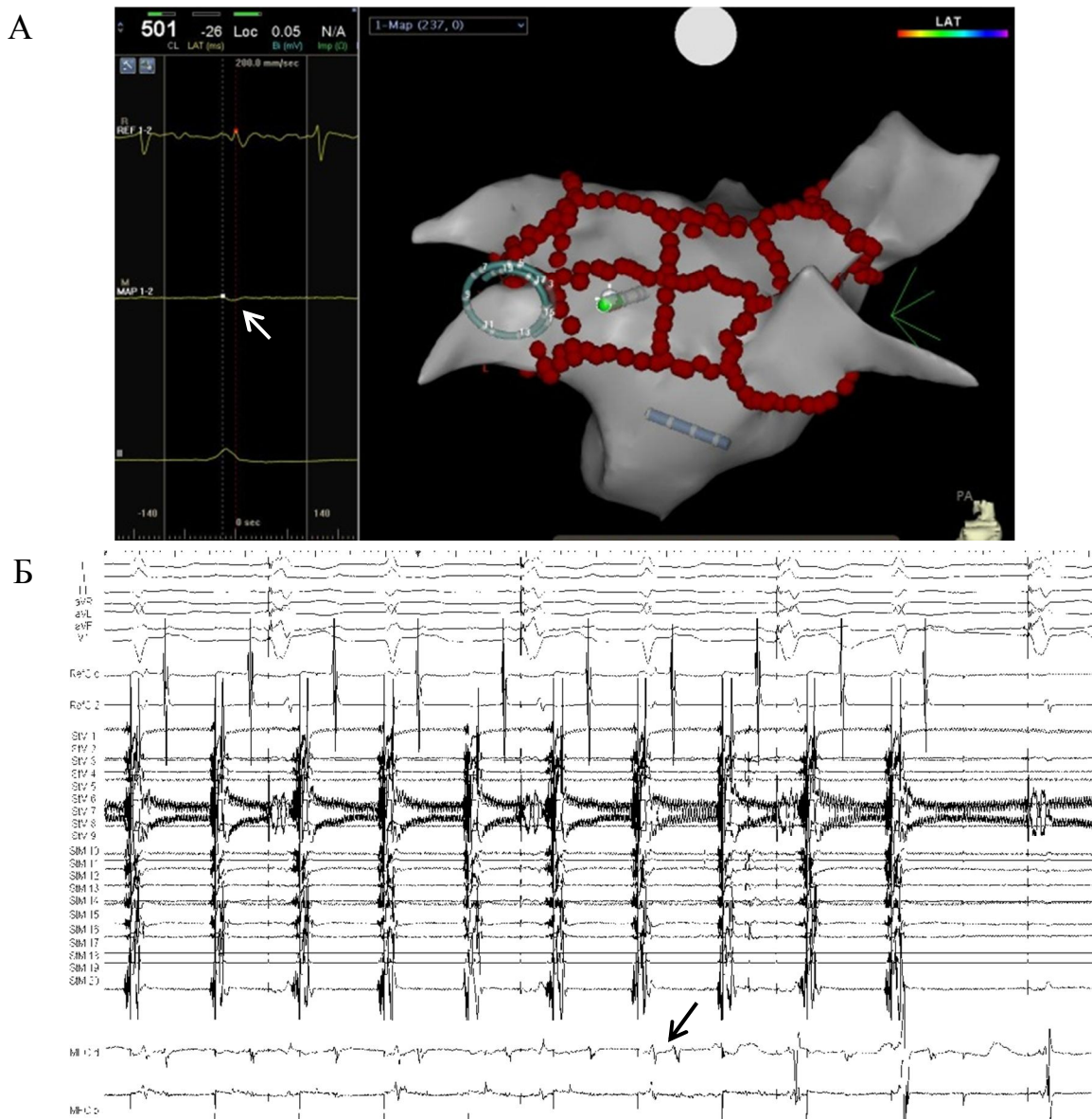


Рисунок 17. Фрагмент ЭФИ. А – трехмерная реконструкция ЛП (технология FAM), вид сзади. Циркулярный электрод Lasso в ЛНАВ. Антральная изоляция каждой ЛВ и ЗС ЛП. Отсутствие потенциала предсердий в изолированном участке, указано стрелкой. Б – блок проведения на левом истмусе сердца при стимуляции ушка ЛП – двойной потенциал, указано стрелкой
Примечания – I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 – отведения ЭКГ; RefC – ЭГ из правого желудочка; StM – электрограммы с циркулярного электрода Lasso; MPC – электрограммы с абляционного электрода.

На начало операции СР зарегистрирован у 102 (51,78%) пациентов. При проведении электродов и манипуляции ими, ФП индуцировалась у 21 пациента, из них при изоляции ЛВ СР восстановился у пятерых пациентов, а у троих – после изоляции ЗС ЛП. У 95 пациентов на начало вмешательства зарегистрирована ФП,

причем СР при изоляции ЛВ восстановился у 13 пациентов, а после воздействия на ЗС ЛП – еще у семерых. Общий коллектор ЛВ выявлен у 17 пациентов, у троих дополнительная вена справа. Эктопическая активность из ЛВ найдена у 89 пациентов, причем коллектор ЛВ всегда был аритмогенен. Вегетативная реакция на РЧА выявлена у 17 пациентов. При сохранении ФП на момент окончания процедуры выполнялась ЭКВ, после чего проводилось стимуляционное тестирование полноценности сформированных линий, а при необходимости дополнительно наносились аппликации. У 14 пациентов зарегистрированы осложнения: у троих пациентов – гемоперикард, что потребовало дренирования полости перикарда; у семерых на 1–2-е сутки выявлены бедренные гематомы, которые в трех случаях разрешились самостоятельно; у одного потребовалось хирургическое ушивание дефекта бедренной вены и дренирование гематомы. У одного пациента через пять дней после вмешательства выявлен парез левого купола диафрагмы, который разрешился самостоятельно через 3 дня наблюдения. У троих пациентов выявлено наличие артерио-венозных фистул, которые были устранены консервативно.

Срок наблюдения за пациентами составил от 16 до 67 мес. Общая эффективность процедуры составила 77,66%, 153 из 197 пациентов не имели эпизодов аритмии (Рисунок 18). У семерых пациентов после вмешательства документировано типичное ТП, которое потребовало проведения РЧА, в ходе процедуры выявлено восстановление проведения в ЛВ у троих пациентов. Проведение в ЛВ, как и ТП было успешно устранено во всех случаях. В дальнейшем четверо из этих пациентов не имели эпизодов аритмии. У 18 пациентов документированы ПТ, причем у 13 пациентов они были связанные с рубцами после первичной РЧА, у троих – с наличием рубца в ПП, у двоих выявлены эктопические левопредсердные тахикардии. Тахикардии были устранены у двоих пациентов из ПП, у 14 пациентов из ЛП, причем у всех этих пациентов выявлено восстановление проведения и, в половине случаев, эктопическая активность в ЛВ. При дальнейшем наблюдении у троих из этих пациентов сохранялись эпизоды ФП. У двоих пациентов устранить ПТ не

удалось, что в итоге через 3 и 7 мес. наблюдения соответственно потребовало создания искусственной АВ блокады и имплантации ЭКС. У 19 больных сохранялись эпизоды ФП, из них 9 пациентов отметили, что аритмия стала переноситься легче, у 5 приступы утяжелились, у 5 не изменились. Повторные процедуры проведены 11 пациентам. Восстановление проведения в ЛВ выявлено у всех пациентов. Дальнейшее наблюдение за ними в течение 6–19 мес. показало, что только 7 из этих пациентов не имели эпизодов ФП. У остальных пациентов аритмия сохранилась. В итоге после первичной процедуры у 13 и повторной – у 15 пациентов сохранились эпизоды аритмии.

Таким образом, эффективность после первичной и повторной процедуры составила 90,86%, 179 из 197 пациентов были свободны от аритмий (Таблица 15).

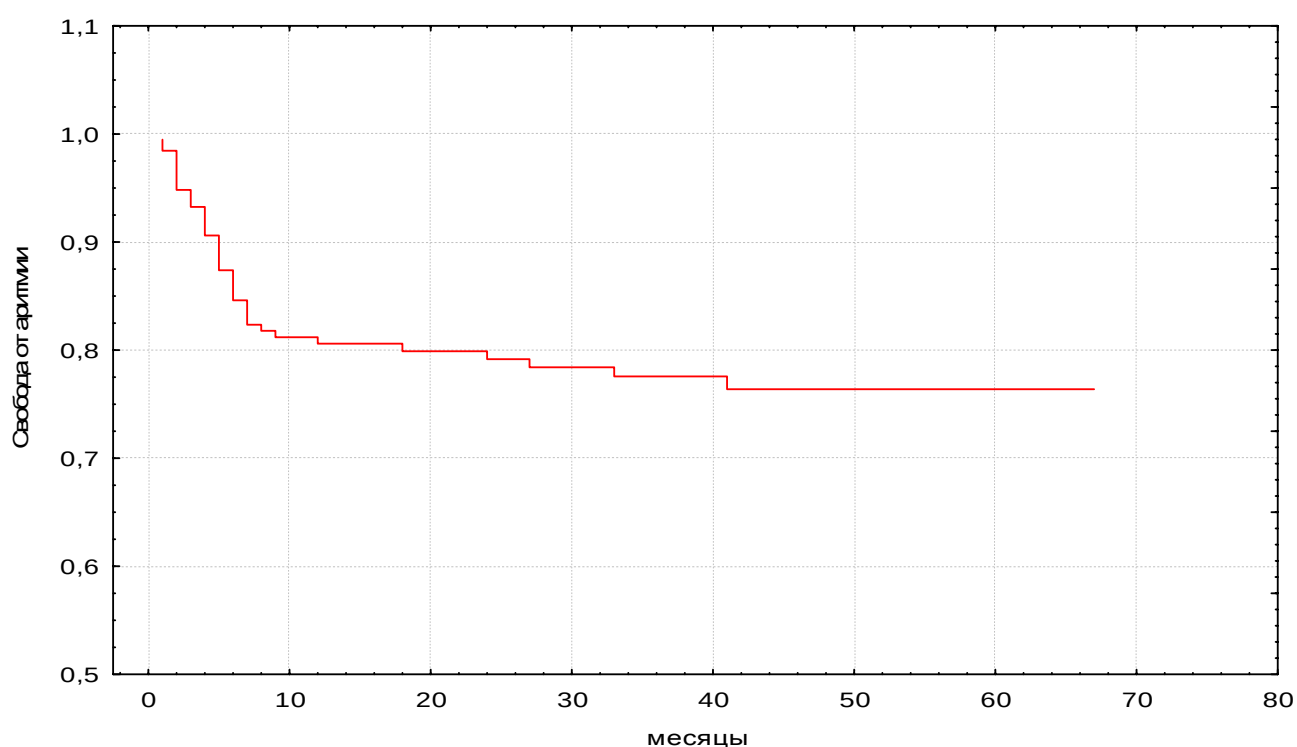


Рисунок 18. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после антральной изоляции ЛВ и нанесения дополнительных воздействия в ЛП

Таблица 15 – Результаты РЧА при применении дополнительных воздействий у пациентов с персистирующей ФП

Изучаемые показатели	n, (%)
Наличие СР на начало вмешательства	102 (51,78%)
- возникновение индуцировалась ФП	21 (10,66%)
- купирование ФП при проведении РЧА	8 (38,1%)
- проведена ЭКВ	13 (61,9%)
Наличие ФП на начало вмешательства	95 (48,22%)
- купирование ФП при проведении РЧА	20 (21,05%)
- проведена ЭКВ	75 (78,95%)
Аномалии ЛВ	20 (10,15%)
Эктопическая активность в ЛВ	89 (45,18%)
Вегетативные реакции при изоляции ЛВ	17 (8,63%)
Осложнения	14 (7,11%)
- гемоперикард	3 (1,52%)
- артерио-венозная фистула	3 (1,52%)
- бедренные гематомы	7 (3,55%)
- парез купола диафрагмы	1 (0,51%)
Эффективность после 1-й процедуры	153 (77,66%)
Аритмии после вмешательств	44 (22,34%)
- ФП	19 (9,64%)
- типичное ТП	7 (3,55%)
- инцизионные ЛП/ПП	13 (6,6%) / 3 (1,52%)
- эктопические тахикардии	2 (1,02%)
Повторные процедуры	
- РЧА ФП	11 (5,58%)
- РЧА ТП/ и ИЛВ	8 (4,06%) / 3 (1,52%)
- РЧА инцизионных тахикардий	16 (8,12%)
- искусственная АВБ и имплантация ЭКС	2 (1,02%)
Эффективность после 2-й процедуры	179 (90,86%)

Примечание – АВБ – атриовентрикулярная блокада.

3.2.5 РЧА «лабиринт» в ЛП

Процедура «лабиринт» в ЛП выполнена у 145 пациентов (группа VIб), имевших размеры ЛП более 50 мм, по результатам трансторакального ЭхоКГ, и более 120 мл по результатам КТ-исследования. В дополнение к антральной изоляции ЛВ, ЗС ЛП, левого истмуса сердца формировались линии РЧА по передней стенке и крыше ЛП, тем самым изолируя крышу, ушко ЛП и часть передней стенки по методике, разработанной в ходе проведенного исследования и защищенной патентом РФ №2437688, приоритет от 23 марта 2010 г. (Рисунок 19)

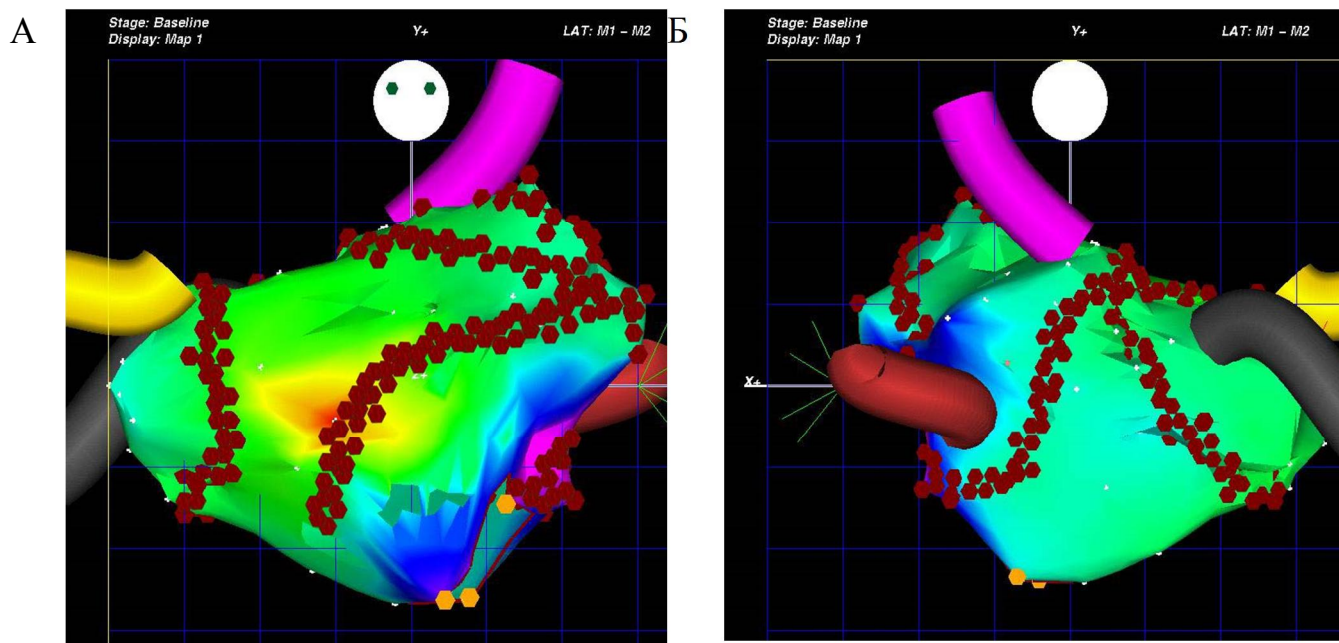


Рисунок 19. Фрагмент ЭФИ. Трехмерная реконструкция ЛП (технология Carto-XP). А – вид сзади. Б – вид спереди. Объяснение в тексте

На начало операции СР зарегистрирован у 42 (28,96%) пациентов. При выполнении трехмерной реконструкции ЛП аритмия возникла у 14 пациентов. После антральной изоляции ЛВ СР восстановился у 1 пациента, стабилизация и удлинение цикла произошло у троих пациентов. Изоляция ЗС ЛП привела к восстановлению ритма еще у 2 пациентов, а у четверых удлинился цикл. У 103 пациентов на момент начала операции зарегистрирована ФП, которая сохранялась от 7 до 87 дней. После изоляции ЛВ восстановление СР произошло у 7 пациентов, ЗС – у 3 пациентов. Нанесение линий по передней стенке не привело к восстановлению СР, однако у 5 пациентов ФП перешла в левопредсердную тахикардию, у 3 – в правопредсердную у одного – в типичное ТП. Все аритмии были картированы и успешно устранены с восстановлением СР. После выполнения полного объема процедуры удлинение цикла произошло у 28 пациентов. При сохранении ФП, проводилась ЭКВ, после чего выполнялись стимуляционные тесты на изолированность. При необходимости наносились дополнительные аппликации. У одного из пациентов, СР сохранялся в течение 30 мин, после чего перешел в ФП. Попытки восстановления СР через сутки после вмешательства к успеху не привели. У 31 пациента выявлено наличие общего коллектора ЛВ слева, у 7 – дополнительной вены справа. После восстановления СР эктопическая активность в ЛВ зарегистрирована у 51 пациента. Из осложнений выявлен 1 гемоперикард, 5 бедренных гематом и одна артерио-

венозная фистула, которые разрешились с использованием консервативных методов. Срок наблюдения за пациентами составил от 21 до 37 мес. Общая эффективность составила 73,1%, 106 из 145 пациентов не имели аритмий (Рисунок 20).

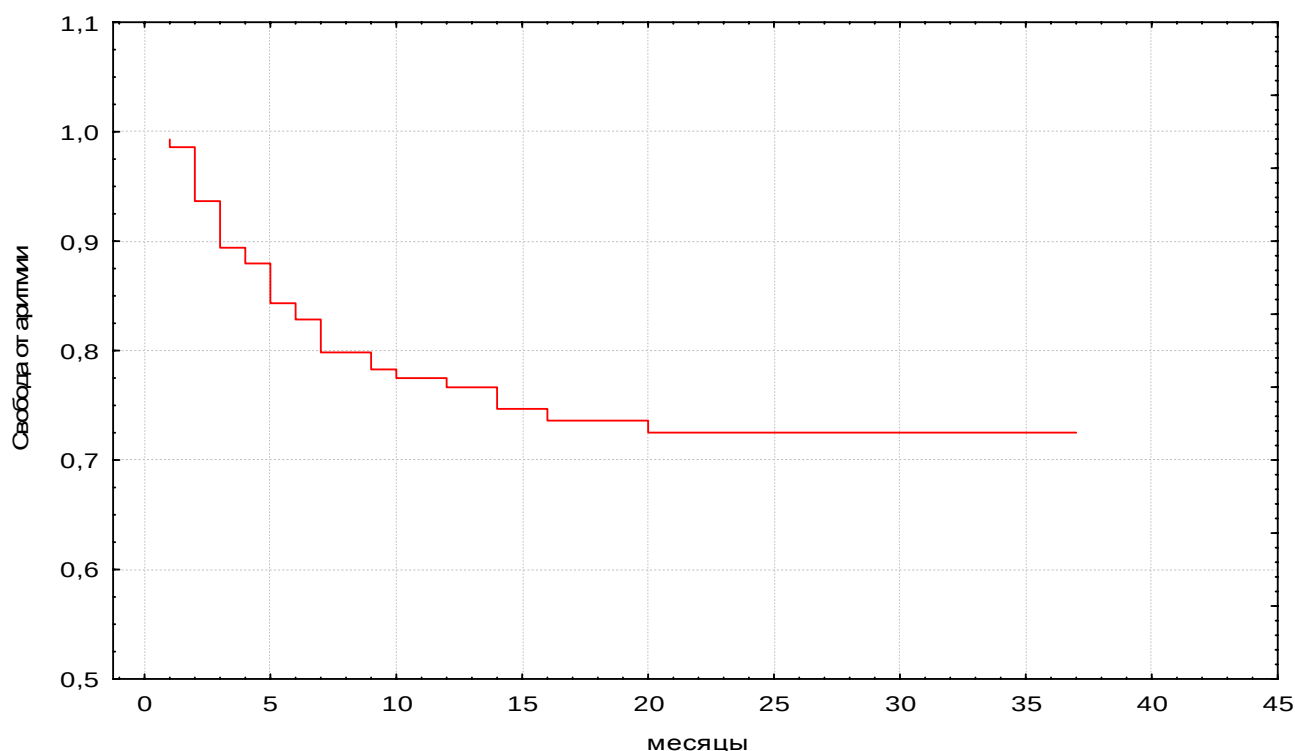


Рисунок 20. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после процедуры «лабиринт» в ЛП

Среди больных, имевших аритмии выявлено двое с типичным ТП, трое с левопредсердными инцизионными тахикардиями, двое с эктопической тахикардией из ПП, 32 – ФП. Типичное ТП было успешно устранено, при проведении повторных процедур. В обоих случаях зарегистрировано восстановление проведения в ЛВ, причем у одного пациента с эктопической активностью из ЛВ, в дальнейшем аритмий у этого пациента не выявлено. У второго пациента впоследствии имелись пароксизмы ФП. При повторном вмешательстве у пациентов с инцизионными тахикардиями успешно были устранены все аритмии. Из них восстановление проведения в ЛВ найдено у одного пациента. Эктопические правопредсердные тахикардии устранены у обоих пациентов, причем оба пациента после этого не имели аритмий. Повторные процедуры при ФП выполнены у 14 пациентов, из которых только у 5 при последующем наблюдении не было эпизодов аритмий. Оставшиеся 18 пациентов

наблюдались еще в течение 11–23 мес. Из них двое перешли в постоянную форму ФП, у 11, несмотря на прием ААП, сохранились пароксизмы аритмии, троим сформирована искусственная АВ блокада, имплантирован ЭКС, у двоих эпизоды аритмии регистрировались не чаще одного раза в год. Таким образом, эффективность после двух процедур составила 80,69%, 117 из 145 не имели аритмий (Таблица 16).

Таблица 16 – Результаты процедуры «лабиринт» у пациентов с персистирующей ФП

Изучаемые показатели	n, (%)
Наличие СР на начало вмешательства	42 (28,97%)
- возникновение ФП	14 (9,66%)
- купирование ФП при проведении РЧА	3 (21,43%)
- проведена ЭКВ	11 (78,57%)
Наличие ФП на начало вмешательства	103 (71,03%)
- купирование ФП при проведении РЧА	19 (18,45%)
- проведена ЭКВ	84 (81,55%)
Аномалии ЛВ	38 (26,21%)
Эктопическая активность в ЛВ	51 (35,17%)
Осложнения	7 (4,83%)
- гемоперикард	1 (0,69%)
- артерио-венозная фистула	1 (0,69%)
- бедренные гематомы	5 (3,45%)
Эффективность после 1-й процедуры	106 (73,1%)
Аритмии после вмешательств	39 (26,9%)
- ФП	32 (22,07%)
- типичное ТП	2 (1,38%)
- инцизионные ЛП тахикардии	3 (2,07%)
- эктопические тахикардии из ПП	2 (1,38%)
Повторные процедуры	
- РЧА ФП	14 (9,66%)
- РЧА ТП/+ИЛВ	2 (1,38%)
- РЧА инцизионных тахикардий/+ИЛВ	3 (2,07%) / 1 (0,69%)
- РЧА эктопических тахикардий	2 (1,38%)
Эффективность после второй процедуры	117 (80,69%)
Персистирующая форма ФП	23 (15,86%)
Постоянная форма ФП	2 (1,38%)
Искусственная АВБ и имплантация ЭКС	3 (2,07%)

Примечание – АВБ – атриовентрикулярная блокада.

3.2.6 РЧА «лабиринт» в ПП

Процедура «лабиринт» в ПП выполнена у 34 пациентов (группа VIв) с персистирующей ФП. После создания реконструкции ПП формировали аблационную линию по задне-боковой стенке от ВПВ к НПВ, от этой линии к кольцу трикуспидального клапана по каво-трикуспидальному истмусу сердца (Рисунок 21). У 5 больных дополнили изоляцией ВПВ после регистрации эктопической активности из нее. После создания линий проводили стимуляционное тестирование для подтверждения непрерывности линий. На начало процедуры все пациенты были на СР, который сохранялся на протяжении всего времени вмешательства. В результате процедур получено 3 осложнения. В первые сутки выявлен парез правого купола диафрагмы у двоих пациентов, что свидетельствует о повреждении правого диафрагмального нерва. У одного пациента парез был обратимым явлением и разрешился через 4 суток. У третьего пациента после процедуры зарегистрирован синдром слабости синусового узла, что потребовало имплантации ЭКС.

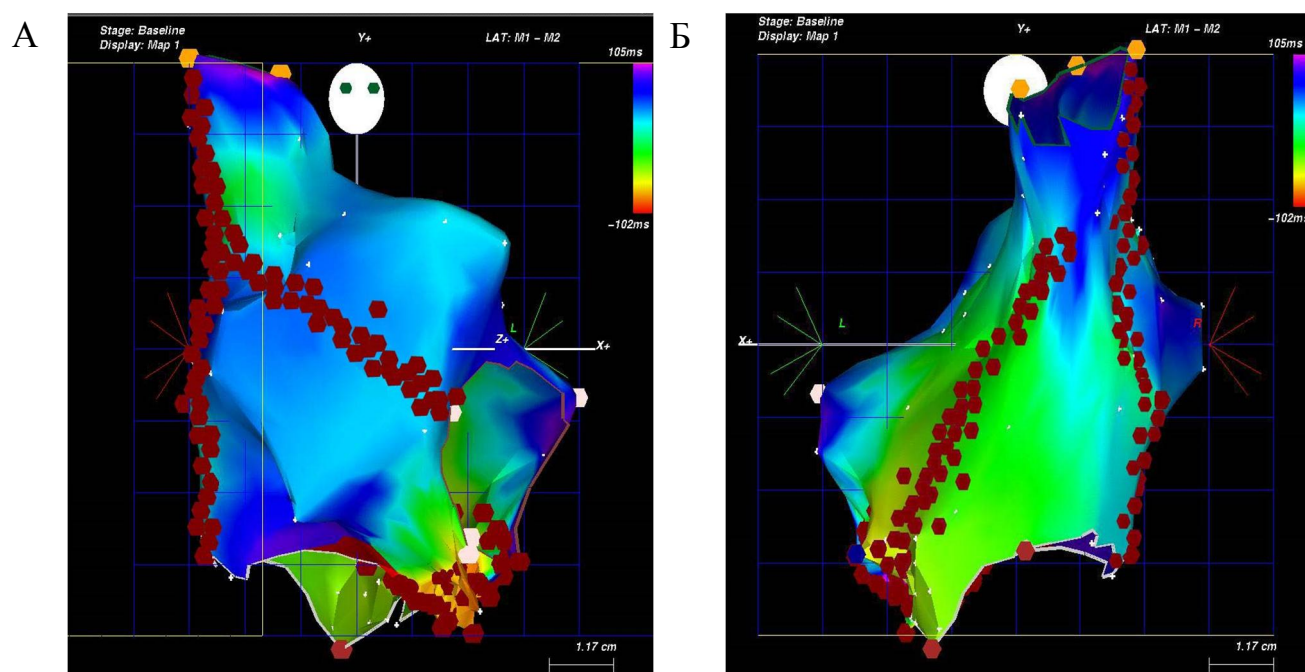


Рисунок 21. Фрагмент ЭФИ. Трехмерная реконструкция ПП (технология Carto-XP). А – вид правая косая проекция. Б – вид сзади. Линии РЧА между верхней и нижней полых венами, к кольцу трикуспидального клапана, на правом истмусе, по ЗС ПП

Срок наблюдения за пациентами составил 14 мес. В течение последующих 14 мес. наблюдения, ФП рецидивировала у всех пациентов. Кроме того, у 18 пациентов зарегистрированы инцизионные тахикардии, связанные с наличием рубцов в ПП, у 5 – эпизоды типичного ТП. Двум пациентам в связи с их желанием, создана искусственная АВ блокада и имплантирован ЭКС. Остальным пациентам проведены повторные процедуры антральной изоляции ЛВ и РЧА инцизионных тахикардий. Инцизионные тахикардии были успешно устранены у 17 пациентов. В дальнейшем при наблюдении в течение 34 мес. рецидивы ФП зарегистрированы у 4 пациентов. Еще троим пациентам повторно проведены вмешательства в связи с наличием правопредсердных инцизионных тахикардий, которые в последующем пациентов не беспокоили. Таким образом, эффективность после 2-й процедуры при условии того, что повторной процедурой была РЧА изоляция ЛВ, составила 88,24%, 30 из 34 пациентов не имели рецидивов аритмий (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты процедуры «лабиринт» в ПП у пациентов с персистирующей ФП

Изучаемые показатели	п, (%)
Наличие СР на начало вмешательства	34 (100%)
Эктопическая активность в ВПВ	5 (14,71%)
Осложнения	3 (8,82%)
- парез купола диафрагмы	2 (5,88%)
- СССУ	1 (2,94%)
Эффективность после 1-й процедуры	0
Аритмии после вмешательства	34 (100%)
- ФП	34 (100%)
- типичное ТП	5 (14,71%)
- инцизионные тахикардии в ПП	18 (52,94%)
Повторные процедуры	
- РЧА ФП	32 (94,12%)
- РЧА ТП/ и ИЛВ	13 (38,24%)
- РЧА инцизионных тахикардий и ИЛВ	17 (50,0%)
- искусственная АВБ и имплантация ЭКС	2 (5,88%)
Эффективность после 2-й процедуры	30 (88,24%)

Примечания – АВБ – атриовентрикулярная блокада; СССУ – синдром слабости синусового узла.

3.2.7 «Лабиринт» в ЛП и ПП

Процедура «лабиринт» в ЛП и ПП была проведена у 79 пациентов (группа VIг). Отличительной особенностью этой группы пациентов была более частая активация ПП, которая была зарегистрирована во время проведения вмешательства, а также увеличенные размеры ЛП и ПП. В этом случае процедуру «лабиринт» для ЛП дополняли аблационными линиями в ПП по методике, описанной выше. На начало операции все пациенты имели ФП, которая сохранялась и после проведения вмешательства в ЛП, причем частота предсердной активации не изменялась. После создания линий повреждения в ПП у 34 пациентов было отмечено удлинение цикла тахикардии. У остальных пациентов ФП сохранялась без изменений. Во всех случаях СР был восстановлен ЭКВ. У 3 пациентов выявлено наличие общего коллектора ЛВ слева, у одного – дополнительная ЛВ справа. После восстановления СР эктопическая активность в ЛВ найдена у 10 пациентов. Вегетативных реакций на воздействия не было. Осложнения зарегистрированы у 12 больных. Среди осложнений у двоих пациентов выявлено повреждение правого диафрагмального нерва, проявившееся в виде стойкого пареза правого купола диафрагмы. У троих пациентов после ЭКВ развилась полная синоатриальная блокада, что потребовало имплантации ЭКС. Двум пациентам выполнена хирургическая коррекция по поводу бедренной гематомы и артерио-венозной фистулы. Остальные пациенты имели бедренные гематомы, которые разрешились консервативно. Срок наблюдения за пациентами составил от 14 до 38 мес. Эффективность составила 74,68%, 59 из 79 пациентов не имели эпизодов аритмии (Рисунок 22). У троих пациентов за время наблюдения выявлены правопредсердные тахикардии, которые, по результатам повторного вмешательства, были связаны с наличием рубцов. Все тахикардии были успешно устранены, однако только у одного пациента в последующем сохранялся СР, двое имели пароксизмы ФП, которые по их мнению легче переносились и купировались. Также у четверых пациентов зарегистрированы левопредсердные

инцизионные тахикардии. У двоих пациентов тахикардии были успешно устранены РЧА, и в последующем аритмии у них не рецидивировали. Еще двоим после двукратных попыток РЧА была создана искусственная АВ блокада, имплантирован ЭКС. Тринадцать пациентов сохранили ФП, однако она хорошо контролировалась приемом ААП – пароксизмы были редкие – от 1 в 3-4 в мес. до 1 в год, поэтому повторные процедуры этим пациентам не выполнялись. Четверым пациентам проведены повторные процедуры. У троих из них выявлено восстановление проведения в ЛВ. Однако только один из них после повторного вмешательства был свободен от аритмий при наблюдении в течение 23 мес. Остальные пациенты имели пароксизмы ФП, которые однако стали легче переноситься и купироваться. Таким образом, общая эффективность этого подхода составила 79,75% (Таблица 18).

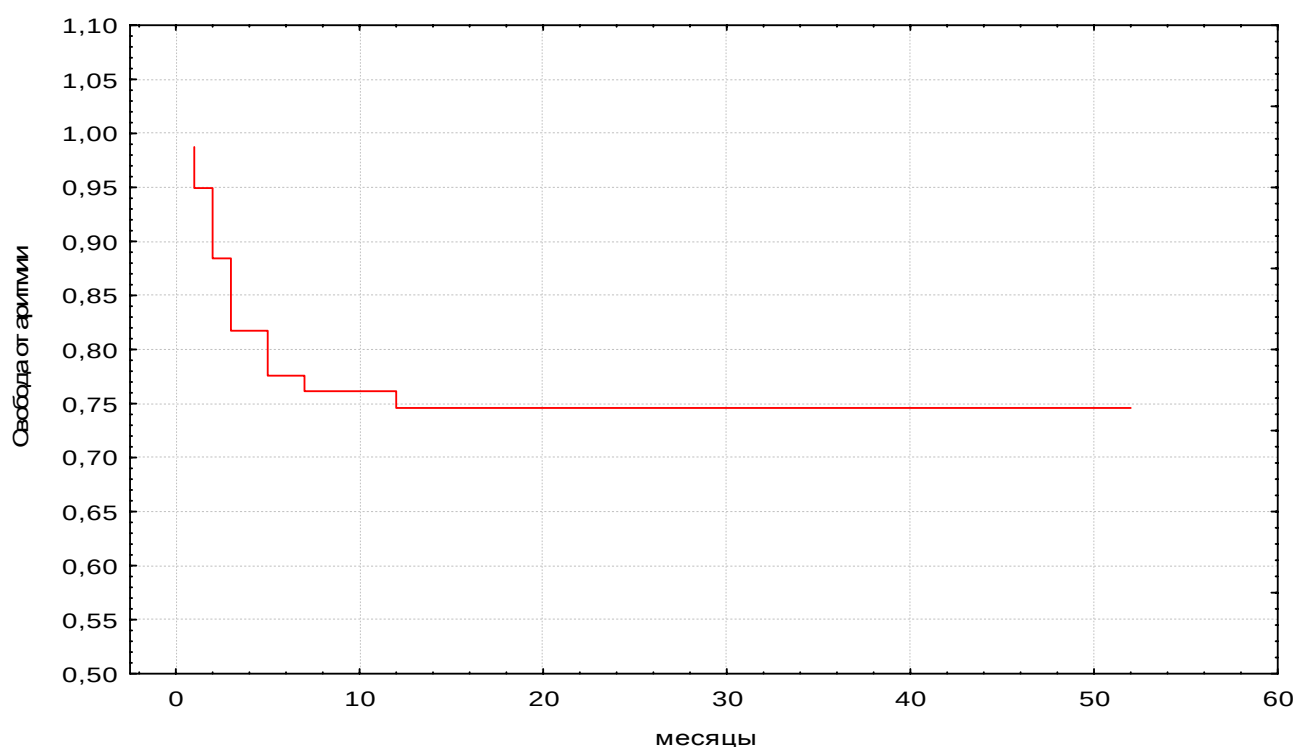


Рисунок 22. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после процедуры «лабиринт» в ЛП и ПП

Таблица 18 – Результаты РЧА процедуры «лабиринт» в ЛП и ПП у пациентов с персистирующей ФП

Изучаемые показатели	n, (%)
Наличие СР на начало вмешательства	0
ФП на начало вмешательства	79 (100%)
- проведена ЭКВ	79 (100%)
Аномалии ЛВ	4 (5,06%)
Эктопическая активность в ЛВ	10 (12,66%)
Вегетативные реакции при изоляции ЛВ	-
Осложнения	12 (15,19%)
- парез купола диафрагмы	2 (2,53%)
- бедренная гематома	6 (7,59%)
- артерио-венозная фистула	1 (1,27%)
- СССУ	3 (3,8%)
Эффективность после 1-й процедуры	59 (74,68%)
Аритмии после вмешательств	20 (25,32%)
- ФП	13 (16,46%)
- инцизионные тахикардии в ПП/ЛП	3 (3,8%) / 4 (5,06%)
Повторные процедуры	
- РЧА ФП	4 (5,06%)
- РЧА инцизионных тахикардий ПП/ЛП	3 (3,8%) / 4 (5,06%)
- РЧА АВБ + ЭКС	2 (2,53%)
Эффективность после 2-й процедуры	63 (79,75%)
Персистирующая форма ФП	13 (16,46%)
Искусственная АВБ и имплантация ЭКС	2 (2,53%)

Примечания – АВБ – атриовентрикулярная блокада; СССУ – синдром слабости синусового узла.

3.2.8 РЧА ганглионарных сплетений

Изолированная РЧА ГС была проведена у 23 пациентов с персистирующей ФП. В местах анатомического залегания ГС проводилась электрическая стимуляция с аблационного электрода с частотой 50 Гц и амплитудой 20 мА. При возникновении брадикардии или появления АВ блокады считали, что в этом месте располагается ГС. В случае, если при стимуляции ответа ГС не было, не считали это противопоказанием для РЧА. Воздействие проводили в соответствии с методикой, описанной выше. Критерием прекращения процедуры было создание областей РЧА над ГС. На начало процедуры все пациенты были с СР. При проведении стимуляции реакция в виде замедления АВ проведения выявлена

у 14 (60,86%) пациентов, причем у 7 развилась полная АВ блокада, потребовавшая временной ЭКС желудочков, которая исчезла после прекращения воздействия. Осложнений во время проведения процедур не было.

Срок наблюдения за пациентами составил от 3 до 19 мес. В первые полгода наблюдения зарегистрированы рецидивы аритмии у 9 пациентов. Все пациенты отметили, что аритмия изменила характер – снизилась ЧСС, аритмия стала легче купироваться, однако количество эпизодов аритмии не изменилось. Один из пациентов настоял на повторном проведении операции, во время которой была выявлена эктопическая залповая активность из ЛВЛВ, которая и запускала ФП. Пациенту выполнена антральная изоляция всех ЛВ с циркулярным электродом. Последующее наблюдение за пациентом в течение 25 мес. не выявило наличие аритмий. У остальных 8 пациентов сохранились эпизоды ФП, и они также были прооперированы повторно в разные сроки. К концу 12 мес. наблюдения ФП рецидивировала еще у 12 пациентов, а через 19 мес. – у оставшихся двоих. Таким образом, через 19 мес. наблюдения все пациенты имели рецидивы ФП (Рисунок 23).

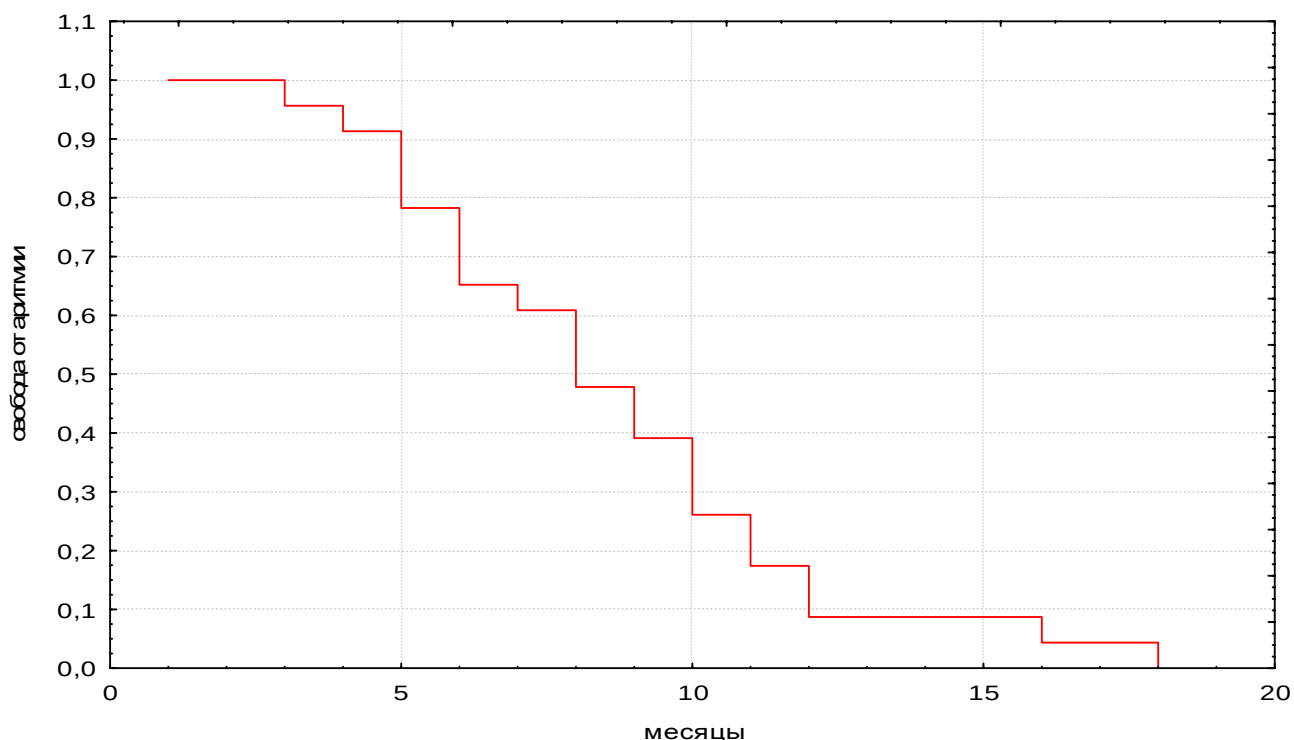


Рисунок 23. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после РЧА ГС

К 24 мес. все пациенты были повторно прооперированы. Выполнена антральная изоляция ЛВ с циркулярным катетером. При проведении процедуры у всех пациентов имелось проведение в ЛВ, а у 14 пациентов выявлена эктопическая активность из ЛВ. При последующем наблюдении в течение 27 мес. зарегистрировано 3 рецидива ФП у двух пациентов. Двум пациентам рекомендован прием ААП. Один от приема препаратов отказался. У всех троих эпизоды ФП не повторялись (Таблица 19).

Таблица 19 – Результаты РЧА ГС сплетений у пациентов с персистирующей ФП

Изучаемые показатели	n, (%)
Наличие СР на начало вмешательства	23 (100%)
Вегетативные реакции при РЧА	7 (30,43%)
Эффективность после 1-й процедуры	0
Аритмии после вмешательств	23 (100%)
- ФП	23 (100%)
Повторные процедуры	
- антральная ИЛВ	23 (100%)
Эффективность после 2-й процедуры	20 (86,96%)

Для оценки эффективности РЧА у пациентов с пароксизмальной формой ФП была использована модель пропорциональности интенсивностей Кокса. Предикторы рецидивов ФП представлены в таблице 20.

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми критериями возникновения рецидивов у пациентов с персистирующей ФП являются: наличие ГБ (HR-3,475; 95% CI-1,659–7,937; p-0,0007); индекс объем ЛП/ППТ превышающий 52,4 мл/м² (HR-2,984; 95% CI-1,318–6,273; p-0,037); объем ЛП более 124,7 мл (HR-2,849; 95% CI-1,097–5,413; p-0,042); высокое систолическое давление в ЛП более 19,1 мм рт. ст. (HR-2,756; 95% CI-0,712–7,543; p-0,015); среднее давление в ЛП более 12,3 мм рт. ст. (HR-2,354; 95% CI-0,529–4,218; p-0,039); сниженная скорость изгнания из ушка ЛП менее 52,9 см/с (HR-2,388; 95% CI-0,649 – 6,851; p-0,006); вид проведенной процедуры (HR-1,637; 95% CI-1,079–2,187; p-0,018); наличие СН (HR-1,671; 95% CI-1,019–1,981; p-0,006); повышенное диастолическое давление в ПП более 8,9 мм рт. ст. (HR-1,247; 95% CI-0,711–2,168; p-0,047); увеличенный индекс массы миокарда более 98,2 г/м² (HR-1,758; 95% CI-0,852–3,124; p-0,022); сниженная ФВ ЛЖ менее 55,3% (HR-1,964; 95% CI-0,782–5,219; p-0,019).

То есть расчетная вероятность рецидива у пациентов с персистирующей ФП при наличии одного из указанных признаков может соответствовать ~ 0,554–0,777. Сочетание признаков, соответственно, уменьшит эффективность РЧА.

Таблица 20 – Модель пропорциональности интенсивностей Кокса в оценке рецидивов у пациентов с персистирующей формой ФП

Изучаемые показатели	HR	95% CI	p
Возраст	0,575	0,234–1,283	0,237
Пол	0,657	0,328 – 2,852	0,476
ИБС	0,581	0,161–1,793	0,358
ГБ	3,475	1,659–7,937	0,0007
РБС	0,432	0,108–1,619	0,438
Идиопатическое НРС	1,119	0,420–2,689	0,379
СН	1,671	1,019–1,981	0,006
Амиодарон	0,642	0,174–2,263	0,327
Соталол	0,527	0,195–2,538	0,839
Пропафенон	0,664	0,347–1,728	0,369
БАБ	0,734	0,413–2,861	0,682
Антагонисты кальция	0,561	0,167–1,453	0,336
Вид процедуры	1,637	1,079–2,187	0,018
Объем ЛП	2,849	1,097–5,413	0,042
Индекс объем ЛП/ППТ	2,984	1,318–6,273	0,037
Диаметр ЛВЛВ	1,067	1,007–1,224	0,056
Диаметр ЛНЛВ	0,761	0,171–1,985	0,378
Диаметр ПВЛВ	1,533	0,690–2,833	0,227
Диаметр ПНЛВ, мм	0,971	0,627–1,317	0,346
Систолическое давление в ЛП	2,756	0,712–7,543	0,015
Среднее давление в ЛП	2,354	0,529–4,218	0,039
Диастолическое давление в ЛП	1,847	0,429–3,371	0,217
Систолическое давление в ПП	0,942	0,288–1,914	0,396
Среднее давление в ПП	0,937	0,501–2,339	0,669
Диастолическое давление в ПП	1,247	0,711–2,168	0,047
ИММ	1,758	0,852–3,124	0,022
Диаметр ЛП	2,018	0,496–4,438	0,008
КДР ЛЖ	0,752	0,281–2,644	0,473
КСР ЛЖ	0,863	0,518–1,377	0,117
КДО ЛЖ	1,148	1,012–1,541	0,059
КСО ЛЖ,	0,988	0,258–1,639	0,651
ФВ ЛЖ	1,964	0,782–5,219	0,019
Скорость изгнания из ушка ЛП	2,388	0,649 – 6,851	0,006

Примечания – HR – отношение рисков; 95% CI – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости; ИММ – индекс массы миокарда; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

3.3 Эффективность интервенционного лечения пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий

В соответствии с методикой проведенных вмешательств, пациенты были разделены на 2 группы. В VIII группу вошли пациенты с антральной изоляцией ЛВ. В IX группе использовались методики с нанесением дополнительных линий повреждения, как в дополнение к ИЛВ, так и самостоятельно – изоляция ЗС ЛП (IXа группа), «лабиринт» ЛП (IXб группа), «лабиринт» обоих предсердий (IXв группа). Клинические и анатомо-функциональные характеристики пациентов представлены в таблицах 21 и 22.

Таблица 21 – Клиническая характеристика пациентов с длительно персистирующей ФП

Изучаемые показатели	Группы наблюдения			
	VIII	IXа	IXб	IXв
Количество пациентов	47	98	71	59
Мужчины, п (%)	36 (76,6%)	57 (58,16%)	42 (59,15%)	33 (55,93%)
Средний возраст, лет (M±SD)	51,9±5,3	57,6±3,4	62,3±7,6	58,8±10,8
30-40, п (%)	5 (10,64%)	7 (7,14%)	8 (11,27%)	3 (5,08%)
40-50, п (%)	9 (19,15%)	27 (27,55%)	31 (43,66%)	12 (20,34%)
50-60, п (%)	21 (44,68%)	47 (47,96%)	18 (25,35%)	27 (45,76%)
60-70, п (%)	11 (23,4%)	14 (14,29%)	13 (18,31%)	13 (22,04%)
>70, п (%)	1 (2,13%)	3 (3,06%)	1 (1,41%)	4 (6,78%)
Основное заболевание				
ИБС, п (%)	35 (74,47%)	71 (72,45%)	32 (45,07%)	29 (49,15%)
из них без ГБ, п (%)	-	2 (2,82%)	6 (8,75%)	3 (10,34%)
в сочетании с ГБ, п (%)	35 (100%)	69 (97,18%)	26 (81,25%)	26 (89,66%)
ГБ, п (%)	3 (6,38%)	14 (14,29%)	8 (11,26%)	27 (45,77%)
II ст., п (%)	3 (100%)	9 (64,29%)	5 (62,5%)	23 (85,19%)
III ст., п (%)	-	5 (35,71%)	3 (37,5%)	4 (14,81%)
РБС, п (%)	-	5 (5,1%)	19 (26,76%)	3 (5,08%)
Идиопатическое НРС, п (%)	9 (19,15%)	8 (8,16%)	12 (16,9%)	-
Сердечная недостаточность:				
ФК I, п (%)	15 (31,91%)	9 (9,18%)	7 (9,86%)	3 (5,08%)
ФК II, п (%)	3 (6,38%)	4 (4,08%)	3 (4,23%)	1 (1,69%)
ФК III, п (%)	2 (4,26%)	1 (1,02%)	-	2 (3,39%)
ФК IV, п (%)	-	1 (1,02%)	2 (2,82%)	-
Применявшаяся терапия				
Амиодарон, п (%)	47 (100%)	94 (95,92%)	71 (100%)	59 (100%)
Соталол, п (%)	32 (68,09%)	78 (79,59%)	62 (87,32%)	38 (64,41%)
Пропафенон, п (%)	46 (97,87%)	84 (85,71%)	70 (98,59%)	53 (89,83%)
БАБ, п (%)	28 (59,57%)	54 (55,1%)	37 (52,11%)	44 (74,58%)
Дигоксин, п (%)	12 (25,53%)	28 (28,57%)	32 (45,07%)	25 (42,37%)
Антагонисты кальция, п (%)	23 (48,94%)	41 (41,84%)	26 (36,62%)	14 (23,73%)
Антикоагулянты, п (%)	45 (95,74%)	98 (100%)	67 (94,37%)	54 (91,53%)
Без препаратов	-	1 (1,02%)	-	-

Таблица 22 – Анатомо-функциональные характеристики пациентов с длительно персистирующей ФП

Изучаемые показатели	Группы наблюдения			
	VIII n = 47	IXa n = 98	IXб n = 71	IXв n = 59
Площадь поверхности тела, м ²	1,62±0,8	1,77±0,74	1,81±0,91	1,72±0,64
Объем ЛП, мл	142,8±23,6	154,3±34,0	151,9±19,8	156,7±21,1
Объем ЛП/ППТ	69,2±12,4	76,7±14,5	72,9±12,2	74,6±13,1
Диаметр ЛВЛВ, мм	22,9±2,0	21,1±1,2	18,8±1,4	20,2±1,5
Диаметр ЛНЛВ, мм	16,1±3,2	17,2±2,3	15,3±1,9	14,9±2,2
Диаметр ПВЛВ, мм	20,7±1,9	21,0±1,6	20,2±1,7	20,5±1,4
Диаметр ПНЛВ, мм	16,7±2,4	22,5±1,7	14,9±1,9	15,4±2,0
Систолическое давление в ЛП, мм рт. ст.	21,1±1,4	27,3±2,4	26,8±1,9	23,3±2,2
Среднее давление в ЛП, мм рт. ст.	12,7±2,6	22,8±1,9	20,4±1,3	17,8±1,5
Диастолическое давление в ЛП, мм рт. ст.	6,9±1,7	16,4±2,6	15,4±1,8	14,5±0,7
Систолическое давление в ПП, мм рт. ст.	16,4±2,8	26,1±1,8	14,1±2,3	21,6±1,8
Среднее давление в ПП, мм рт. ст.	11,9±1,2	21,6±1,6	12,2±1,9	16,3±2,4
Диастолическое давление в ПП, мм рт. ст.	9,2±2,5	12,3±1,8	10,2±0,9	12,8±2,2
Эхокардиографические показатели				
ИММ, г/м ²	82,1±12,0	78,9±10,8	83,4±11,1	82,5±12,5
Диаметр ЛП, мм	55,1±12,1	52,8±9,9	49,8±13,3	56,3±7,4
КДР ЛЖ, мм	48,5±6,9	50,1±7,7	52,3±6,1	51,4±5,9
КСР ЛЖ, мм	30,5±3,8	31,9±4,3	32,2±2,9	31,8±1,9
КДО ЛЖ, мл	92,7±15,2	91,4±18,6	93,5±14,0	92,8±13,8
КСО ЛЖ, мл	32,8±5,6	31,7±5,4	33,1±6,1	32,8±6,3
ФВ ЛЖ, %	59,4	57,3	55,4	58,7
Скорость изгнания из ушка ЛП, см/с	30,1±9,9	28,1±8,4	22,1±9,7	26,4±9,7

Примечания – данные представлены в виде (M±SD); ИММ – индекс массы миокарда; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

3.3.1 Антральная изоляция ЛВ у пациентов с длительно персистирующей ФП

Антральная изоляция ЛВ у пациентов с длительно персистирующей ФП проводилась только с использованием циркулярного электрода у 47 пациентов, большинство из которых имели большие размеры ЛП по результатам ЭхоКГ и

КТ. (Таблица 22). Процедура проводилась по описанной выше методике. На начало процедуры все пациенты имели ФП. Во всех случаях СР был восстановлен ЭКВ. Коллектор ЛВ слева выявлен у 9 пациентов, дополнительная ЛВ справа – у 3. После восстановления СР эктопическая активность в ЛВ была зарегистрирована у 3 пациентов. У семерых пациентов после изоляции ЛВ произошло удлинение и стабилизация цикла ФП. У троих пациентов СР сохранялся только в течение суток. После введения ААП предпринимались повторные попытки ЭКВ. Из этих пациентов только у одного СР сохранялся в течение 1 мес. наблюдения. Зарегистрировано 3 осложнения, которые заключались в двух бедренных гематомах и одной артерио-венозной фистуле и были устранены консервативно. Срок наблюдения за пациентами составил от 20 до 45 мес. Общая эффективность составила 44,68%, у 21 из 47 пациентов ФП не зарегистрирована (Рисунок 24).

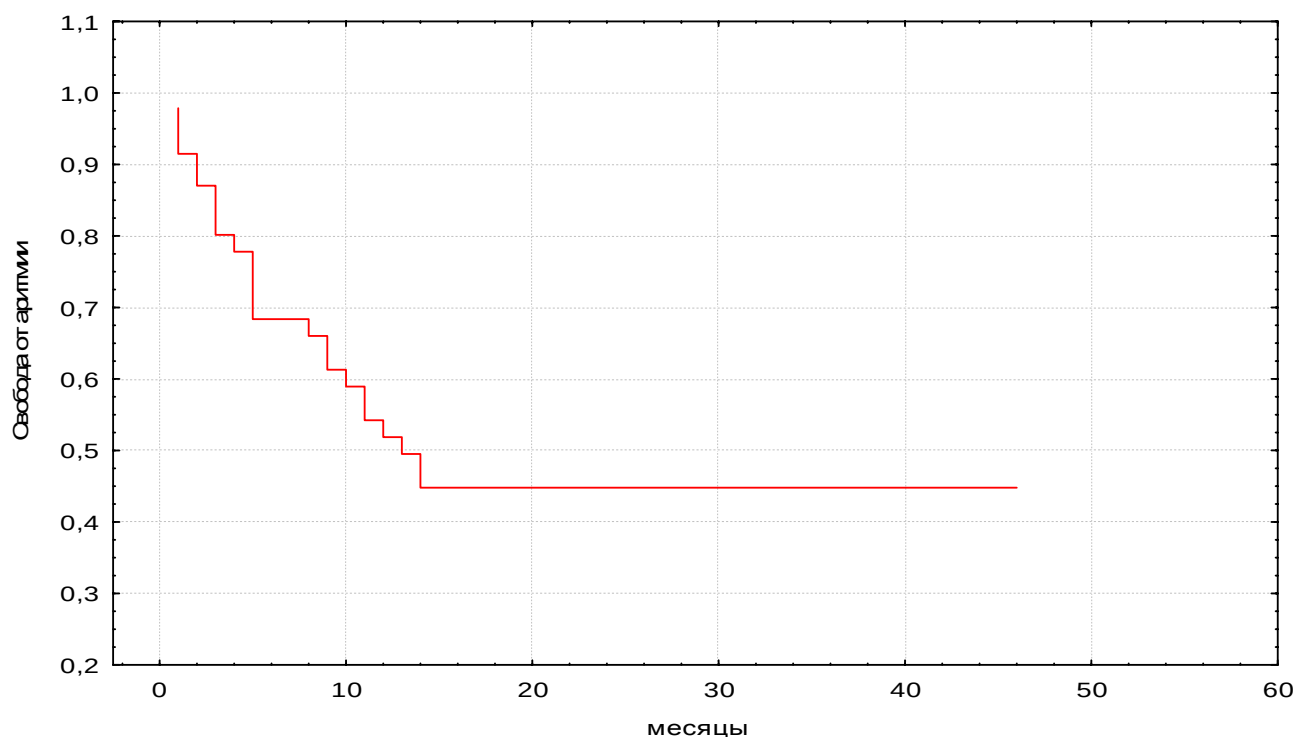


Рисунок 24. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с длительно персистирующей ФП после антральной изоляции ЛВ

Только у одного из 26 пациентов рецидив аритмии произошел в виде типичного ТП, потребовавшего повторного вмешательства, во время которого

возникла стойкая ФП, что послужило причиной выполнения процедуры «лабиринт» в ЛП. Всем остальным пациентам было предложено повторное вмешательство, которое проведено у 19, и всем выполнена повторная изоляция ЛВ и ЗС ЛП, после чего 7 из них не имели пароксизмов аритмии. Среди отказавшихся, а также после неуспешной повторной процедуры у 8 пациентов на фоне приема ААП ФП приобрела пароксизмальный характер, у 7 – постоянный, и была выбрана тактика контроля частоты. Еще троим создана искусственная АВ блокада, имплантирован ЭКС. Таким образом, общая эффективность составила 59,57%, у 28 из 47 пациентов не было аритмии (Таблица 23).

Таблица 23 – Результаты антральной изоляции ЛВ у пациентов с длительно персистирующей ФП

Изучаемые показатели	п, (%)
Наличие ФП на начало вмешательства	47 (100%)
- проведена ЭКВ	47 (100%)
Аномалии ЛВ	12 (25,53%)
Эктопическая активность в ЛВ	3 (6,38%)
Осложнения	3 (6,38%)
- бедренная гематома	2 (4,26%)
- артерио-венозная фистула	1 (2,13%)
Эффективность после 1-й процедуры	21 (44,68%)
Аритмии после вмешательства	26 (55,32%)
- ФП	25 (53,19%)
- типичное ТП	1 (2,13%)
Повторные процедуры	
- антральная ИЛВ	19 (40,43%)
- РЧА типичного ТП и ИЛВ	1 (2,13%)
- искусственная РЧА АВБ и имплантация ЭКС	3 (6,38%)
Эффективность после 2-й процедуры	28 (59,57%)
Пароксизмальная форма ФП	8 (17,02%)
Персистирующая форма ФП	1 (2,13%)
Постоянная форма ФП	7 (14,89%)
Искусственная АВБ и имплантация ЭКС	3 (6,38%)

Примечание – АВБ – атриовентрикулярная блокада.

3.3.2 Дополнительные воздействия у пациентов с длительно персистирующей ФП

Процедура антральной изоляции ЛВ в дополнение к изоляции ЗС ЛП и левого истмуса сердца проведена у 98 пациентов. Методика не отличалась от вышеописанной. На начало операции все пациенты имели ФП. У 7 пациентов выявлено наличие общего коллектора ЛВ слева, у двоих – дополнительные вены справа. После изоляции ЛВ, удлинение и стабилизация цикла ФП произошло у 8 пациентов, ЗС – еще у пятерых. СР у всех пациентов был восстановлен ЭКВ. После восстановления СР у 11 пациентов зарегистрирована эктопическая активность в ЛВ. У 9 пациентов отмечены осложнения. У одного пациента после операции диагностирован гемоперикард, что потребовало дренирования полости перикарда. У 7 пациентов в 1–2-е сутки выявлены бедренные гематомы, у 1 пациента – артерио-венозная фистула, что не потребовало хирургического вмешательства.

Срок наблюдения за пациентами составил от 20 до 43 мес. Общая эффективность процедуры составила 59,18%, 58 из 98 пациентов не имели эпизодов аритмии (Рисунок 25, Таблица 24).

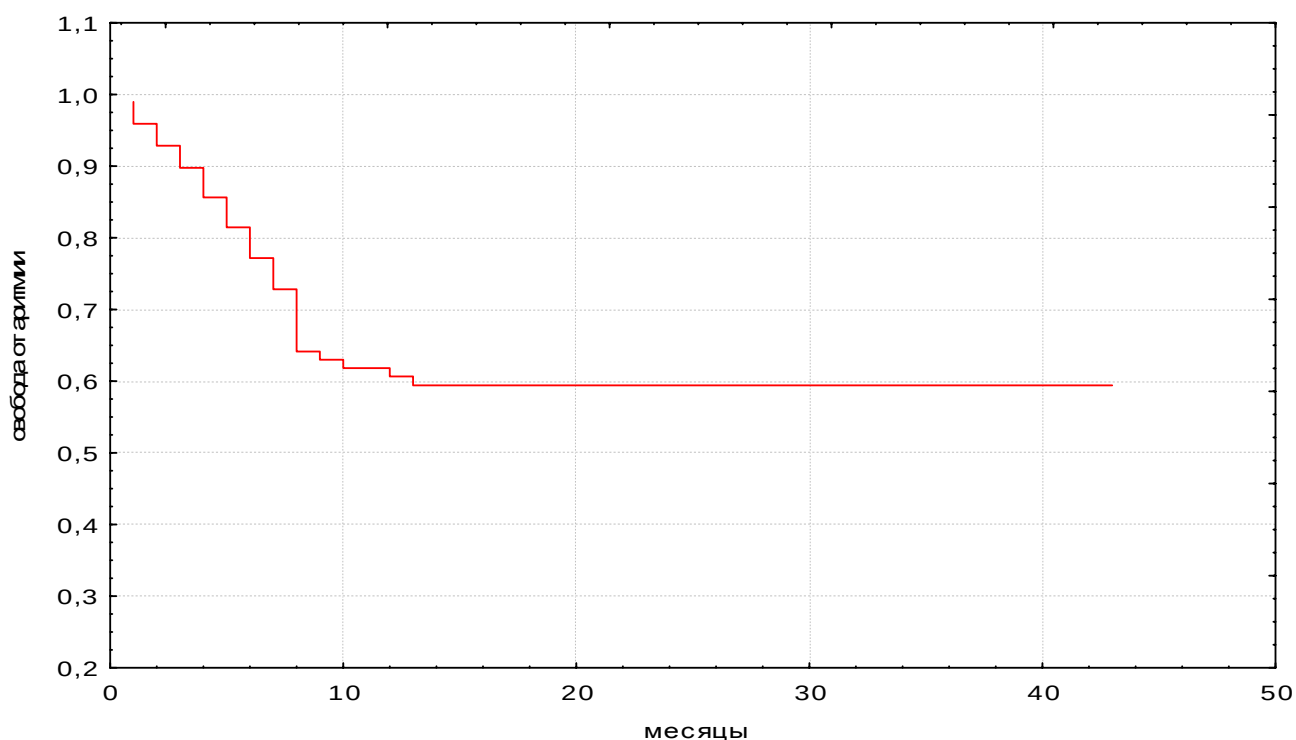


Рисунок 25. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с длительно персистирующей ФП после антральной изоляции ЛВ и формирования дополнительных линий повреждения в ЛП

Таблица 24 – Результаты РЧА с применением дополнительных воздействий у пациентов с длительно персистирующей ФП

Изучаемые показатели	n, (%)
Наличие ФП на начало вмешательства	98 (100%)
- проведена ЭКВ	98 (100%)
Аномалии ЛВ	9 (9,18%)
Эктопическая активность в ЛВ	11 (11,22%)
Осложнения	9 (9,18%)
- гемоперикард	1 (1,02%)
- бедренная гематома	7 (7,14%)
- артерио-венозная фистула	1 (1,02%)
Эффективность после 1-й процедуры	58 (59,18%)
Аритмии после вмешательств	40 (40,81%)
- ФП	28 (28,57%)
- типичное ТП	9 (9,18%)
- инцизионные ЛП тахикардии	3 (3,06%)
Повторные процедуры	
- антральная ИЛВ	17 (17,35%)
- РЧА ТП	9 (9,18%)
- РЧА инцизионных тахикардий ЛП	3 (3,06%)
Эффективность после 2-й процедуры	61 (62,24%)
Пароксизмальная форма ФП	12 (12,24%)
Персистирующая форма ФП	18 (18,37%)
Постоянная форма ФП	3 (3,06%)
Искусственная АВБ и имплантация ЭКС	4 (4,08%)

Примечания те же, что и в таблице 23.

У 9 пациентов после вмешательства выявлено типичное ТП, что потребовало проведения РЧА, во время которой обнаружено восстановление проведения в ЛВ у шести пациентов. Проведение в ЛВ, как и ТП было успешно устранено во всех случаях. В дальнейшем семь из этих пациентов не имели эпизодов аритмии. У 3 пациентов документированы левопредсердные тахикардии, которые потребовали проведения повторного вмешательства, они были связаны с рубцами после первичной РЧА. Тахикардия была устранена у всех пациентов, из них у двоих было выявлено восстановление проведения в ЛВ, которые повторно были изолированы. В дальнейшем эти пациенты не имели аритмий. Эпизоды ФП сохранились у 28 пациентов, из них 17 пациентам проведено повторное вмешательство, во время которого у 11 выявлено

восстановление проведения в ЛВ, что потребовало повторной изоляции ЛВ. У шестерых выполнена изоляция ушка и крыши ЛП. После повторных процедур эпизоды ФП регистрировались у 5 пациентов, причем они приобрели пароксизмальный характер и хорошо купировались ААП. Из 11 пациентов, не подвергшихся повторным вмешательствам, в течение года наблюдения у троих развилась постоянная форма ФП, у 7 – пароксизмальная, у 4 – была создана искусственная АВ блокада, имплантирован ЭКС. Таким образом, эффективность вмешательства составила 62,24%, 61 из 98 пациентов не имели аритмий.

Описанное можно проиллюстрировать клиническим примером:

Пациент С., 50 лет, впервые обратил внимание на неритмичное сердцебиение в 2004 г., однако значения этому не придавал. Случайная запись ЭКГ выявила ФП, попыток кардиоверсии не предпринималось. В течение последующих 3 лет сохранялся неритмичный пульс, не лечился. В 2009 г. на медосмотре при регистрации ЭКГ выявлена ФП, пациент госпитализирован в стационар по месту жительства. Попытки медикаментозной кардиоверсии безуспешны. Предпринята однократная ЭКВ на фоне приема кордарона. Синусовый ритм сохранялся 3 недели. В 2009 г., пациент обратился в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии. При проведении обследования общие и биохимические анализы крови и мочи без патологии. На ЭКГ нормоформа ФП. Трансторакальная ЭхоКГ: Аорта 29 мм; ЛП 43 мм; КДР 51 мм; КСР 30 мм; ФВ 66%; КСО 35 мл; КДО 103 мл; МЖП 11,5 мм; ЛП 48 x 62 мм; ПП 46 x 52 мм. Небольшая дилатация обоих предсердий. Незначительно утолщена МЖП. Сократимость ЛЖ в норме. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Аорта не расширена, стенка уплотнена. Аортальный клапан без структурных и функциональных изменений. Створки митрального клапана уплотнены, подвижные, фиброзное кольцо расширено незначительно, стеноза нет, регургитация до 1 ст. Трикуспидальная регургитация 1 ст. На чреспищеводной ЭхоКГ: в полостях сердца тромбов нет.

Пациенту проведена РЧА антральная изоляция ЛВ с циркулярным электродом Lasso. Изоляция ЗС, сформирована линия на левом истмусе сердца. СР восстановлен ЭКВ. Через 6 мес. наблюдения пациент самостоятельно прекратил прием ААП и антикоагулянтных препаратов. Многократное наблюдение и суточное мониторирование ЭКГ показали отсутствие эпизодов аритмии в течение 6 лет наблюдения.

3.3.3 «лабиринт» в ЛП

Процедура «лабиринт» в ЛП выполнена у 71 пациента с длительно персистирующей ФП, отличительной особенностью этой группы также были большие размеры ЛП по результатам ЭхоКГ и КТ. Методика не отличалась от описанной выше. На начало операции ФП зарегистрирована у всех пациентов. После изоляции ЛВ удлинение и стабилизация цикла ФП произошло у 3 пациентов, ЗС – еще у 2, ушка – у 4, крыши ЛП – у 3 пациентов. СР у всех пациентов был восстановлен ЭКВ. После восстановления СР эктопическая активность в ЛВ была зарегистрирована у 27 пациентов. Общий коллектор ЛВ слева обнаружен у 7 пациентов, у одного – дополнительная вена справа. Осложнения выявлены у 5 пациентов: у одного обнаружен гемоперикард, у двоих – бедренные гематомы, у одного – артерио-венозная фистула, что не требовало хирургического вмешательства. Также диагностирован парез левого купола диафрагмы, прошедший самостоятельно через 4 суток. Срок наблюдения за пациентами составил от 25 до 41 мес. Общая эффективность составила 60,56%, 43 из 71 пациента не имели аритмий (Рисунок 26). При наблюдении у одного пациента зарегистрировано типичное ТП, у 7 – левопредсердные инцизионные тахикардии, у одного – правопредсердная тахикардия, у 19 пациентов – ФП. Типичное ТП было успешно устранено при проведении повторной процедуры. Также у этого пациента выявлено восстановление проведения в ЛВ, которое было повторно устранено. При дальнейшем наблюдении пациент был свободен от аритмий. Из 7 пациентов с левопредсердными инцизионными тахикардиями четверо были успешно прооперированы, после чего пароксизмы аритмий у них не

выявлялись. Двум пациентам для устранения тахикардии проведены два вмешательства, причем в обоих случаях выявлялись разные тахикардии. После вмешательств у одного из пациентов аритмии не зарегистрированы, а у второго обнаружены кратковременные «немые» эпизоды ПТ. У одного пациента тахикардию устранить не удалось, после чего была сформирована искусственная АВ блокада, имплантирован ЭКС. Из 19 пациентов с ФП у 11 проведены повторные процедуры, у троих второй и третий раз, пятеро от вмешательств отказались. После повторных процедур 5 пациентов не имели аритмий, причем у всех из них документировано восстановление проведения в ЛВ. Один пациент из троих после трех процедур также не имел аритмий при наблюдении в течение 15 мес. Пяти пациентам создана искусственная АВ блокада, имплантирован ЭКС. Остальные пациенты в течение 1 года перешли в постоянную форму ФП. Таким образом, общая эффективность после первичных и повторных вмешательств составила 76,06%, 54 из 71 не имели аритмий (Таблица 25).

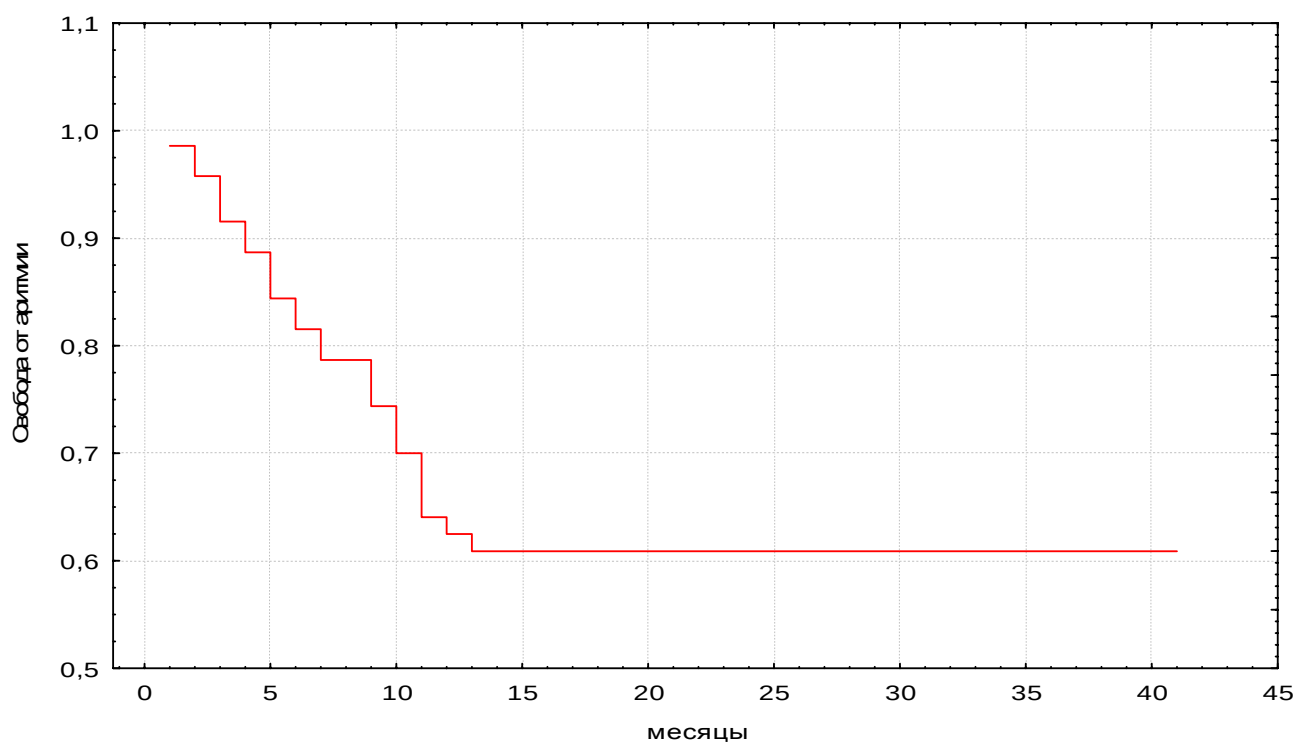


Рисунок 26. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с длительно персистирующей ФП после процедуры «лабиринт» в ЛП

Таблица 25 – Результаты процедуры «лабиринт» в ЛП у пациентов с длительно персистирующей ФП

Изучаемые показатели	n, (%)
Наличие ФП на начало вмешательства	71 (100%)
- проведена ЭКВ	71 (100%)
Аномалии ЛВ	8 (11,27%)
Эктопическая активность в ЛВ	27 (38,03%)
Осложнения	5 (7,04%)
- гемоперикард	1 (1,41%)
- бедренная гематома	2 (2,82%)
- артерио-венозная фистула	1 (1,41%)
- парез купола диафрагмы	1 (1,41%)
Эффективность после 1-й процедуры	43 (60,56%)
Аритмии после вмешательств	28 (39,44%)
- ФП	19 (26,76%)
- типичное ТП	1 (1,41%)
- инцизионные ЛП	7 (9,86%)
- эктопические тахикардии из ПП	1 (1,41%)
Повторные процедуры	
- антральная ИЛВ	11 (15,49%)
- РЧА типичного ТП	1 (1,41%)
- РЧА инцизионных тахикардий ЛП	7 (9,86%)
- искусственная АВБ и имплантация ЭКС	5 (7,04%)
Эффективность после 2-й процедуры	54 (76,06%)
Постоянная форма ФП	12 (16,9%)

Примечания те же, что и в таблице 23.

3.3.4 «Лабиринт» в ЛП и ПП

У 59 пациентов с длительно персистирующей ФП процедура «лабиринт» в ЛП была дополнена вмешательством в ПП. Показанием для вмешательства послужило наличие больших размеров как ЛП, так и ПП, а также высокая частота активации в ПП после созданий линий РЧА в ЛП. На начало операции ФП зарегистрирована у всех пациентов. После изоляции ЛВ, удлинение и стабилизация цикла ФП произошло у 7 пациентов, ЗС – еще у 1, ушка – у 2, крыши ЛП – у 4, кава-кавальной линии – у 2, линии к ТК – у 1 пациента. СР у всех пациентов был восстановлен ЭКВ. После восстановления СР эктопическая активность в ЛВ была зарегистрирована у 18 пациентов. У 4 пациентов обнаружено наличие общего коллектора ЛВ слева. Осложнения выявлены у 10

пациентов: у двоих пациентов зарегистрирован гемоперикард, у троих – бедренные гематомы, что не требовало хирургического вмешательства. Также диагностирован парез правого купола диафрагмы, разрешившийся самостоятельно через 2 суток. У двоих пациентов после восстановления СР развилась полная сино-атриальная блокада с ЧСС до 30 в мин, что потребовало имплантации ЭКС. Срок наблюдения за пациентами составил от 32 до 49 мес. Общая эффективность составила 61,02%, 36 из 59 пациентов не имели аритмий (Рисунок 27).

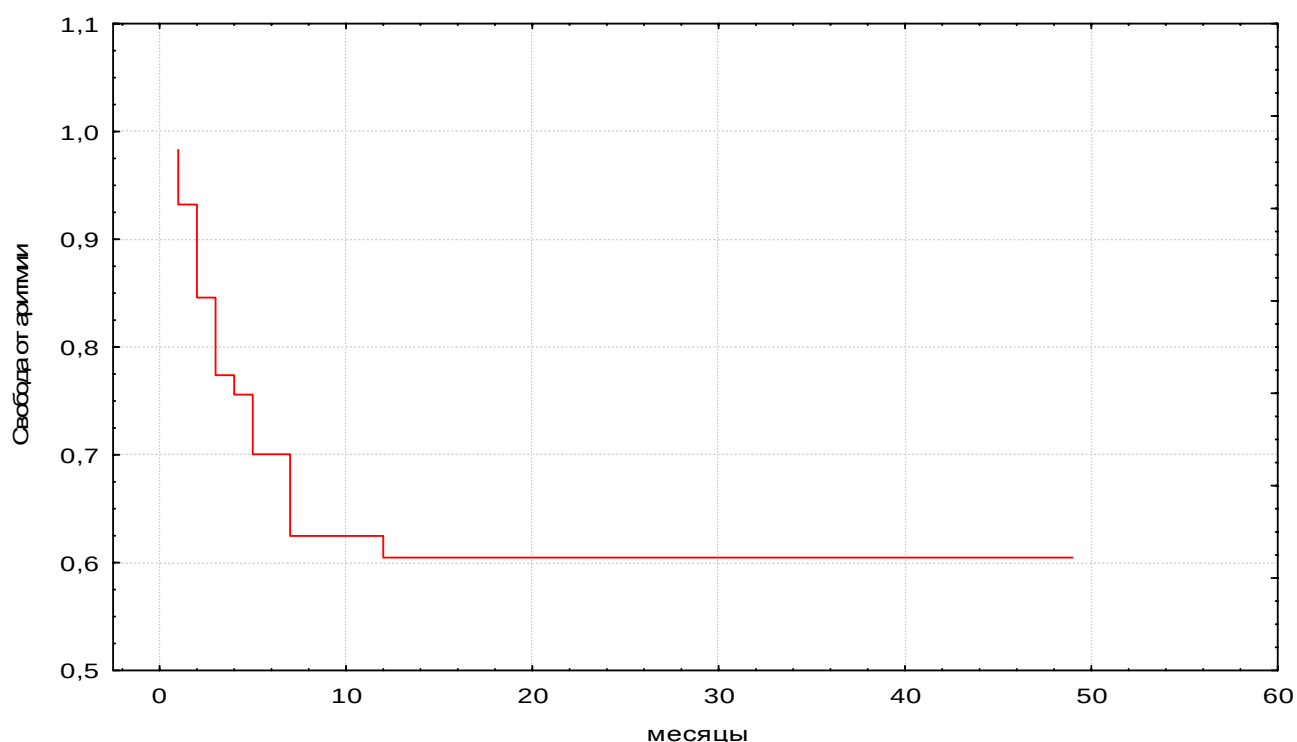


Рисунок 27. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с длительно персистирующей ФП после процедуры «лабиринт» в ЛП и ПП

При последующем наблюдении у 4 пациентов зарегистрированы левопредсердные инцизионные тахикардии, у 5 – правопредсердные, у 14 – ФП. Правопредсердные инцизионные тахикардии были успешно устранены у всех пациентов. У одного из них зарегистрировано восстановление проведения в ЛВ. В дальнейшем двое из этих пациентов не имели аритмий. Из 4 пациентов с левопредсердными инцизионными тахикардиями у троих тахикардии были устранены, однако в дальнейшем у них у всех регистрировалась ФП. Одному

пациенту после трехкратной попытки устранить инцизионную тахикардию, была сформирована искусственная АВ блокада, имплантирован ЭКС. Из 14 пациентов с ФП у 9 проведены повторные процедуры, у двоих третий раз, остальные от вмешательств отказались. После повторных процедур 2 пациента были свободны от аритмий. Трое пациентов на фоне приема ААП перешли в пароксизмальную форму ФП, пятеро – в постоянную. Четверым пациентам создана искусственная АВ блокада, имплантирован ЭКС. Таким образом, общая эффективность после первичных и повторных вмешательств составила 67,8%, 40 из 59 пациентов не имели аритмий (Таблица 26).

Таблица 26 – Результаты процедуры «лабиринт» в ЛП и ПП у пациентов с длительно персистирующей ФП

Изучаемые показатели	n, (%)
Наличие ФП на начало вмешательства	59 (100%)
- ЭКВ	59 (100%)
Аномалии ЛВ	4 (6,78%)
Эктопическая активность в ЛВ	18 (30,5%)
Осложнения	10 (16,95%)
- гемоперикард	2 (3,39%)
- бедренная гематома	3 (5,08%)
- СССУ	2 (3,39%)
- парез купола диафрагмы	1 (1,69%)
Эффективность после 1-й процедуры	36 (61,02%)
Аритмии после вмешательств	23 (38,98%)
- ФП	14 (23,73%)
- инцизионные тахикардии в ЛП/ПП	4 (6,78%) / 5 (8,47%)
Повторные процедуры	
- РЧА ФП	9 (15,25%)
- РЧА инцизионных тахикардий в ПП/ЛП	4 (6,78%) / 5 (8,47%)
- искусственная АВБ и имплантация ЭКС	1 (1,69%)
Эффективность после 2-й процедуры	40 (67,8%)
Пароксизмальная форма ФП	3 (5,08%)
Постоянная форма ФП	5 (8,47%)
Искусственная АВБ и имплантация ЭКС	5 (8,47%)

Примечания те же, что и в таблице 23.

Для оценки эффективности РЧА у пациентов с длительно персистирующей формой ФП была использована модель пропорциональности интенсивностей Кокса. Предикторы рецидивов ФП представлены в таблице 27.

Таблица 27 – модель пропорциональности интенсивностей Кокса в оценке рецидивов ФП у пациентов с длительно персистирующей формой аритмии

Изучаемые показатели	HR	95% CI	p
Возраст	0,684	0,327–1,218	0,227
Пол	0,839	0,275–2,566	0,638
ИБС	0,988	0,329–1,751	0,195
ГБ	4,287	0,507–10,151	0,101
РБС	0,863	0,357–1,379	0,097
Идиопатическое НРС	0,685	0,264–1,539	0,675
СН	0,937	0,795–1,204	0,682
Амиодарон	0,532	0,251–0,877	0,974
Соталол	0,766	0,141–2,019	0,584
Пропафенон	0,525	0,418–1,932	0,914
БАБ	0,182	0,048–1,551	0,079
Антагонисты кальция	0,391	0,102–0,784	0,655
Вид процедуры	1,261	0,413–2,188	0,047
Объем ЛП	2,098	0,393–10,154	0,028
Индекс объем ЛП/ППТ	5,817	0,651–8,229	0,0012
Диаметр ЛВЛВ	0,861	0,459–1,317	0,522
Диаметр ЛНЛВ	0,744	0,329–1,106	0,105
Диаметр ПВЛВ	0,922	0,371–1,692	0,125
Диаметр ПНЛВ	0,843	1,125–2,980	0,469
Систолическое давление в ЛП	6,389	1,228–9,873	0,006
Среднее давление в ЛП	1,142	0,862–1,621	0,027
Диастолическое давление в ЛП	2,755	0,962–5,467	0,0071
Систолическое давление в ПП	1,673	0,733–3,284	0,094
Среднее давление в ПП	0,989	0,106–2,767	0,307
Диастолическое давление в ПП	3,378	1,185–6,574	0,032
ИММ	1,717	0,274–3,459	0,233
Диаметр ЛП	2,751	1,119–4,376	0,0081
КДР ЛЖ	0,779	0,208– 2,801	0,876
КСР ЛЖ	0,617	0,346–1,673	0,711
КДО ЛЖ	0,597	0,261–0,709	0,498
КСО ЛЖ	0,959	0,655 –1,344	0,333
ФВ ЛЖ	1,875	0,752–2,971	0,047
Скорость изгнания из ушка ЛП	2,374	0,957–5,685	0,029

Примечания – HR – отношение рисков; 95% CI – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости; ИММ – индекс массы миокарда; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми критериями возникновения рецидивов у пациентов с длительно персистирующей ФП являются: повышенное систолическое давление в ЛП более 19,1 мм рт. ст. (HR-6,389; 95% CI-1,228–9,873; $p=0,006$); увеличение индекса объем ЛП/ППТ превышающее 52,4 мл/м² (HR-5,817; 95% CI-0,651–8,229; $p=0,0012$); повышенное диастолическое давление в ПП более 8,9 мм рт. ст. (HR-3,378; 95% CI-1,185–6,574; $p=0,032$) и в ЛП более 9,3 мм рт. ст. (HR-2,755; 95% CI-0,962–5,467; $p=0,0071$); увеличение диаметра ЛП более 53,4 мм (HR-2,751; 95% CI-1,119–4,376; $p=0,0081$); снижение скорости изгнания из ушка ЛП менее 52,9 см/с (HR-2,374; 95% CI-0,957–5,685; $p=0,029$); увеличение объема ЛП более 124,7 мл (HR-2,098; 95% CI-0,393–10,154; $p=0,028$); вид процедуры (HR-1,261; 0,413–2,188; $p=0,047$); повышенное среднее давление в ЛП более 12,3 мм рт.ст (HR-1,142; 95% CI-0,862–1,621; $p=0,027$).

Таким образом, расчетная вероятность рецидива у пациентов с длительно персистирующей ФП при наличии одного из указанных признаков может соответствовать ~ 0,533–0,864. Сочетание признаков, соответственно, уменьшит эффективность РЧА.

Объединив данные многофакторного анализа по всем формам ФП, критерии были сгруппированы между собой по принципу общих патогенетических механизмов. Были выделены следующие группы факторов:

- ГБ и индекс массы миокарда;
- СН – ФВ ЛЖ;
- индекс объем ЛП/ППТ, объем ЛП, диаметр ЛП, скорость изгнания из ушка ЛП;

Отдельно были выделены факторы, связанные с операцией:

- систолическое давление в ЛП;
- среднее давление в ЛП;
- диастолическое давление в ЛП;
- диастолическое давление в ПП;
- вид процедуры.

Полученные результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Модель пропорциональности интенсивностей Кокса в оценке рецидивов у пациентов с различными формами ФП

Изучаемые показатели	Пароксизмальная ФП		Персистирующая ФП		Длительно персистирующая ФП	
	HR 95% CI p	P	HR 95% CI p	P	HR 95% CI p	P
ГБ	1,975 1,348–4,791 0,0081	0,664	3,475 1,659–7,937 0,0007	0,777		
ИММ			1,758 0,852–3,124 0,022	0,637		
СН			1,671 1,019–1,981 0,006	0,626		
ФВ ЛЖ			1,964 0,782–5,219 0,019	0,663		
Индекс объем ЛП/ППТ	2,279 0,876 – 4,627 0,0051	0,695	2,984 1,318–6,273 0,037	0,749	5,817 0,651–8,229 0,0012	0,853
Объем ЛП			2,849 1,097–5,413 0,042	0,74	2,098 0,393–10,154 0,028	0,677
Диаметр ЛП					2,751 1,119–4,376 0,008	0,734
Скорость изгнания из ушка ЛП			2,388 0,649 – 6,851 0,006	0,705	2,374 0,957–5,685 0,029	0,704
Систолическое давление в ЛП	2,378 0,997 – 3,478 0,0037	0,704	2,756 0,712–7,543 0,015	0,733	6,389 1,228–9,873 0,006	0,864
Среднее давление в ЛП	2,199 0,514–3,541 0,0068	0,687	2,354 0,529–4,218 0,039	0,701	1,142 0,862–1,621 0,027	0,533
Диастолическое давление в ЛП	2,118 1,014–2,144 0,007	0,679			2,755 0,962–5,467 0,0071	0,734
Диастолическое давление в ПП			1,247 0,711–2,168 0,047	0,555	3,378 1,185–6,574 0,032	0,772
Вид процедуры	2,057 0,984 – 5,628 0,0021	0,673	1,637 1,079–2,187 0,018	0,621	1,261 0,413–2,188 0,047	0,558

Примечания – HR – отношение рисков; 95% CI – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости; P – вероятность развития рецидива аритмии; ИММ – индекс массы миокарда.

Анализируя полученные данные, можно резюмировать, что из кардиологических заболеваний фактором риска рецидива ФП является только ГБ, причем в то же время эта патология имеет значение у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, тогда как при длительно персистирующей форме аритмии ее наличие не играет роли. Наличие ГБ увеличивает риск развития ФП в 1,32 раза. При этом, как показывают данные Датского регистра, хорошо контролируемое артериальное давление с применением ИАПФ позволяет снизить количество эпизодов ФП, а сочетание с антиаритмической терапией увеличивает «светлый» промежуток до рецидива аритмии [50]. В исследовании К.Р. Letsas наличие ГБ наряду с повышенной массой тела также является неблагоприятным фактором риска рецидива ФП после РЧА изоляции ЛВ. А в сообщениях S. Themistoclakis с соавт. HR составил 1,65 (95% 95% CI 1,14-2,39). В исследовании A. Berrueto с соавт. HR был 2,8 (95% 95% CI 1,5-5,4) [111, 304]. Кроме того, мы выявили, что такой фактор, как индекс массы миокарда имеет значение в отношении возникновения рецидивов только у пациентов с персистирующей формой ФП. А одним из наиболее значимых факторов при всех формах аритмии является индекс объем ЛП/ППТ, который зависит, как от объема ЛП, так и росто-весовых характеристик пациента. Таким образом, избыточный вес, наличие которого коррелирует с появлением ГБ, также может являться неблагоприятным фактором в развитии рецидива аритмии.

Одним из интересных наблюдений, полученных в нашем исследовании, явилось появление СН и сниженной ФВ ЛЖ как факторов риска рецидива ФП, которые имели значение только в группе пациентов с персистирующей формой аритмии. Таким образом, это подтверждает синергизм ФП и СН, который неоднократно был выявлен во множестве исследований. Так, D. Kotecha указывает на то, что от 33% при пароксизмальной, до 56% пациентов при постоянной форме ФП имеют признаки СН [240]. Патогенетически ФП и СН связаны через множество механизмов, таких как, увеличение ЛП, нарушение систолической и диастолической функций ЛЖ, тахикардией. Однако влияние СН на эффективность РЧА ФП не определено. Продолжающиеся исследования – CASTLE-AF и RAFT AF, возможно, позволят дать ответ на этот вопрос. В то же время в нашем исследовании мы выявили, что, с одной стороны, фактор СН при пароксизмальной аритмии, можно сказать, «еще» не оказывает влияния на

эффективность процедуры, а при длительно персистирующей «уже» не оказывает. Таким образом, косвенно, через призму эффективности лечения, просматривается эволюция аритмии.

Также нами было отмечено, что один из самых распространенных критериев отбора пациентов для РЧА – размер и объем ЛП, в нашем исследовании не проявил себя как универсальный и подходящий для всех форм ФП. Если индекс объем ЛП/ППТ имел значение при любой форме ФП, то объем ЛП (измеренный по результатам контрастной КТ) и скорость изгнания из ушка ЛП – только при персистирующей и длительно персистирующей формах аритмии. Увеличение диаметра ЛП (измеренного при трансторакальной ЭхоКГ) имело значение только у пациентов с длительно персистирующей аритмией, тогда как по результатам многих исследований и рекомендаций, этот показатель явился одним из ключевых моментов для отбора пациентов на вмешательство. Большинство исследователей считают, что размер ЛП более 55 мм является фактором, исключающим проведение вмешательства [4, 304]. В то же время нужно понимать, что размер ЛП находится в прямой зависимости не только от происходящих структурных изменений, но и от анатомического строения отдельного индивида, поэтому индекс объем ЛП/ППТ, который в нашем исследовании во всех группах показал высокую прогностическую ценность, дает право считать его более приоритетным для отбора пациентов на вмешательство.

Из факторов риска, измеренных прямым методом во время проведения вмешательства, необходимо выделить увеличение давления в полости ЛП и ПП у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП. Это подтверждает факт того, что с утяжелением формы аритмии в патогенез аритмии вовлекается ПП, в котором также как и в ЛП увеличивается систолическое и диастолическое давление и, как следствие, изменяется объем. Результатом этого является сочетанное структурное ремоделирование ПП и ЛП, а следовательно, требуется влиять на субстрат обоих предсердий. Однако, как нами было установлено, проведение вмешательств только в ПП бессмысленно и потенциально проаритмогенно. При комбинированных процедурах в ЛП и ПП

эффективность вмешательства одинакова, что в какой-то степени опровергает теоретические предпосылки, связанные с его ремоделированием и поддержанием аритмии, но увеличивает возможности для возникновения инцизионных тахикардий.

Наличие такого фактора риска, как вид проведенной процедуры, имеет, бесспорно, важное значение и, как показывают исследования, зависит от множества причин, в том числе и от опытности оператора. До настоящего времени не определен объем необходимого вмешательства. Большинство исследователей и рекомендаций сходятся во мнении, что всегда требуется электрическая изоляция ЛВ [18]. Однако также известно, что более сложные и продолжительные формы ФП требуют более экстенсивных вмешательств, тем самым подразумевая, что роль триггерной активности из ЛВ в поддержании аритмии уменьшается, а увеличивается роль восприимчивого субстрата, способствующего поддержанию аритмии. И если найти и изолировать электрическую активность в ЛВ довольно просто, то повлиять на уязвимый субстрат сложно, а иногда невозможно. Связано это, прежде всего, с невозможностью выявить причину происходящих изменений в структуре миокарда предсердий, их скорости и исходах. Причина, в конечном итоге приводящая к развитию фиброза, чаще всего не известна. Соответственно, поиск причины позволит предсказать возможные эффекты проведенных вмешательств.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

В данный раздел исследования вошли 89 пациентов с персистирующей ФП, как с идиопатической формой ФП, так и с доказанным основным кардиологическим заболеванием – артериальной гипертензией.

В группу с идиопатической формой ФП было включено 47 (52,8%) пациентов (группа 1) в возрасте от 29 до 55 лет (средний возраст – $37,4 \pm 11,9$ лет), из которых 26 (55,3%) мужчин (Таблица 29). Продолжительность аритмического анамнеза составила $3,4 \pm 2,9$ года.

В группу с наличием кардиальной патологии были включены 42 (47,2%) пациента (группа 2) в возрасте от 49 до 61 лет (средний возраст – $52,4 \pm 7,1$ лет) с диагностированной артериальной гипертензией II стадии, из которых 24 (57,1%) мужчины. Продолжительность аритмического анамнеза составила $4,7 \pm 1,9$ лет (Таблица 29).

Таблица 29 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Изучаемые показатели	Группы наблюдения	
	1	2
Количество пациентов	47	42
Мужчины, n (%)	26 (55,3%)	24 (57,1%)
Возраст, лет	$37,4 \pm 11,9$	$52,4 \pm 7,1$
Основное заболевание		
Идиопатическое НРС., n (%)	47 (100%)	
АГ II ст., n (%)	-	42 (100%)
Применявшаяся терапия		
Амиодарон, n (%)	38 (80,9%)	33 (78,6%)
Соталол, n (%)	11 (23,4%)	14 (33,3%)
Пропафенон, n (%)	19 (40,4%)	29 (69,0%)
БАБ, n (%)	3 (6,4%)	27 (64,3%)
Антикоагулянты, n (%)	7 (14,9%)	18 (42,9%)

Всем пациентам проведено интервенционное лечение ФП в объеме антральной изоляции ЛВ с использованием циркулярного электрода Lasso, ЗС ЛП, левого истмуса сердца по методике, описанной выше. При выполнении реконструкции ЛП, которая проводилась только на СР, оценивались электрические свойства миокарда с «построением» изопотенциальных карт. Всем пациентам выполнена ЭМБ МПП.

После проведенной процедуры на 3 мес. назначались ААП. Первые 3 мес. наблюдения считали «слепым» периодом, и эффект от проведенной процедуры не оценивали. Срок наблюдения за пациентами составил от 17 до 32 мес., в среднем $19,8 \pm 8,4$ мес., в течение которого оценивали жалобы (большинство пациентов были симптомны до вмешательства), регистрировали ЭКГ 2 раза в квартал, проводили холтеровское мониторирование ЭКГ 2 раза в полгода, а наличие аритмии более 30 с считали устойчивым пароксизмом. По результатам наблюдения каждая группа пациентов была разделена по наличию рецидивов аритмий. В группе 1 – 32 (68,1%) пациента не имели эпизодов аритмии (группа 1а), у 15 (31,9%) пациентов зарегистрированы эпизоды ФП и/или предсердных тахикардий (группа 1б), в группе 2 – у 28 (66,7%) и 14 (33,3%) пациентов, соответственно (группы 2а и 2б).

По результатам электрофизиологического картирования были приняты градации зон сниженной амплитуды:

- 0 – отсутствие зон сниженной амплитуды;
- 1 – наличие одного нераспространенного электрического «рубца» (зона занимает менее $\frac{1}{4}$ площади анатомической части ЛП);
- 2 – наличие двух и более зон сниженной амплитуды предсердного сигнала или распространенного электрического «рубца» (более $\frac{1}{4}$, но менее $\frac{3}{4}$ площади анатомической части ЛП);

3 – наличие распространенной зоны сниженной амплитуды предсердного сигнала, которая занимает всю анатомическую область ЛП, в том числе с переходом на соседнюю область.

В таблице 30 представлены результаты распределения пациентов по градациям зон сниженной амплитудной активности в группах эффективной и неэффективной РЧА. Получены статистически высоко достоверные отличия зависимости наличия рубцов и эффективности РЧА. Так, в группе 1 среди пациентов с эффективной РЧА не встречались пациенты, имевшие распространенные области низкой амплитуды, в то время как в подгруппе с наличием рецидивов были обнаружены как множественные, так и распространенные низкоамплитудные области. Подобная картина наблюдалась и в группе пациентов с артериальной гипертонией. Однако в подгруппе с эффективной РЧА все же найдены пациенты со 2 и 3 градациями, что было не характерно для группы с идиопатической ФП.

Таблица 30 – Распределение пациентов по градациям зон сниженной амплитудной активности и эффективности РЧА

Градация зон сниженной амплитудной активности	Группы					
	1а n=32	1б n=15	2а n=28	2б n=14	P ₁₋₂	P ₃₋₄
	1	2	3	4		
0, n (%)	21 (65,6%)	3 (20,0%)	13 (46,5%)	2 (14,3%)	<0,001	<0,001
1, n (%)	11 (34,4%)	6 (40,0%)	9 (32,1%)	6 (42,9%)	<0,001	<0,001
2, n (%)	-	5 (33,3%)	4 (14,3%)	3 (21,4%)	-	<0,001
3, n (%)	-	1 (6,7%)	2 (7,1%)	3 (21,4%)	-	<0,001

Примечание – p – уровень статистической значимости.

Гистологические исследования показали, что в группе пациентов с идиопатической формой ФП и эффективной РЧА 23 (71,9%) пациента имели интактный миокард, а у 9 (28,1%) выявлены проявления фиброза. В то же время среди пациентов с зарегистрированными рецидивами аритмии только у 3 (20,0%) не обнаружено каких-либо изменений в гистологической структуре МПП, еще у 3 (20,0%) выявлены воспалительные изменения, из которых у 2 (13,3%) пациентов

обнаружена лимфоцитарная инфильтрация, у одного (6,7%) – активный миокардит (Рисунок 28). Девять (60,0%) пациентов имели фиброзные изменения МПП, причем часто встречался феномен «замурованных» в соединительную ткань кардиомиоцитов (Рисунок 29). Таким образом, у пациентов с идиопатической ФП и неэффективной РЧА чаще обнаруживаются воспалительные ($p<0,001$) и фиброзные ($p<0,001$) изменения, реже – интактный миокард (Таблица 31).

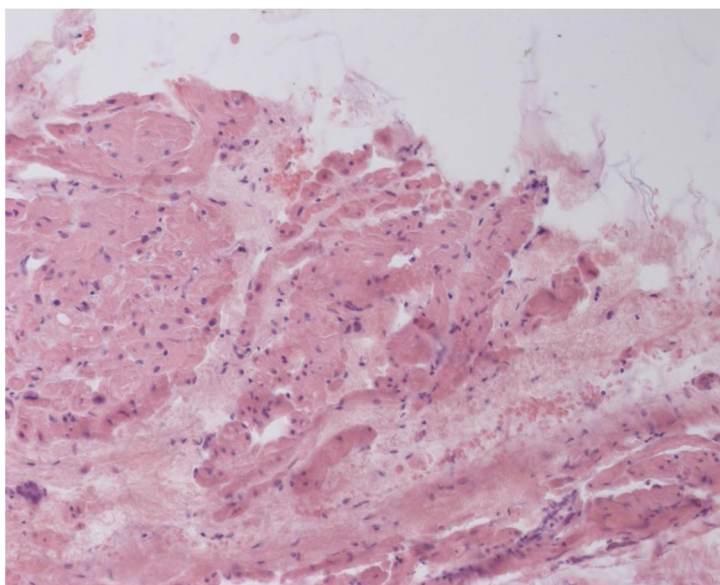


Рисунок 28. Инфильтрация эндомиокарда МПП лимфоцитами, x200. Окраска Гематоксилин-Эозин

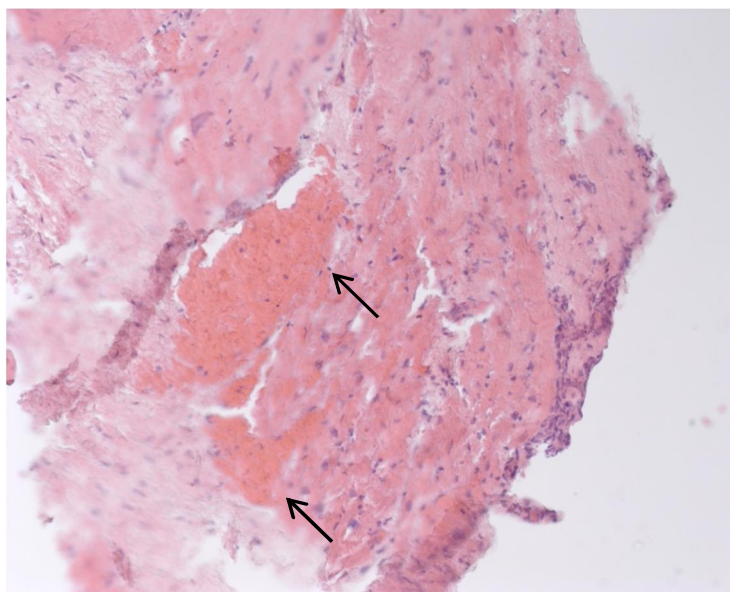


Рисунок 29. Фиброз в МПП x200, окраска по Ван Гизону. Стрелками указаны очаги разрастания соединительной ткани

Таблица 31 – Результаты эндомиокардиальной биопсии исследуемых пациентов

Изучаемые показатели	Группы				Kruskal-Wallis test			
	1a n=32	1б n=15	2a n=28	2б n=14	p ₁₋₂	p ₃₋₄	p ₁₋₃	p ₂₋₄
	1	2	3	4				
Интактный миокард	23 (71,9%)	3 (20,0%)	17 (60,7%),	5 (35,7%)	<0,001	0,001	0,009	нд
Воспалительные изменения	-	3 (20,0%)	3 (10,7%)	3 (21,4%)	-	нд	-	нд
лимфоцитарная инфильтрация	-	2 (13,3%)	3 (10,7%)	1 (7,1%)	-	<0,001	-	<0,001
миокардит	-	1(6,7%)	-	2 (14,3%)	-	-	-	-
Фиброзные изменения	9 (28,1%)	9 (60,0%)	8 (28,6%)	6 (42,9%)	<0,001	<0,001	0,06	0,008

Примечание – p – уровень статистической значимости.

В группе пациентов с АГ и эффективной РЧА у 17 (60,7%) обнаруживался интактный миокард чаще ($p=0,009$), чем при неэффективной РЧА – 5 (35,7%). Однако в каждой из подгрупп по 3 пациента имели воспалительные изменения, чего не наблюдалось в группе с эффективной РЧА и идиопатической ФП. Также практически одинаковое количество пациентов имели фиброзные изменения МПП, 8 (28,6%) и 6 (42,9%) соответственно (Таблица 31).

При сопоставлении результатов ЭМБ и электрофизиологического картирования во многом обнаружено совпадение результатов обоих исследований (Таблица 32). Так, в подгруппе пациентов с идиопатической ФП и успешной РЧА у 21 (65,6%) индивида не выявлено ни гистологических, ни электрических рубцов, у 2 (6,3%) МПП была интактна, но выявлен нераспространенный рубец в других отделах ЛП, еще у 9 (28,1%) электрический и гистологический рубцы располагались в МПП. В противоположность этим результатам обнаружены изменения в группе неэффективной РЧА. Так, морфологические и электрические изменения отсутствовали только у 3 (20,0%) пациентов. У 2 (13,3%) обследованных выявлена лимфоцитарная инфильтрация и нераспространенный рубец, еще у 1 (6,7%) гистологические изменения в МПП соответствовали критериям миокардита, а в ЛП выявлен распространенный электрический рубец,

во всех случаях рубцы не были анатомически связаны с МПП. Еще у 4 (26,7%) обнаружен гистологический и морфологический рубец в МПП, а у других 4 (26,7%) обследованных он либо распространялся на другую анатомическую область ЛП, либо имелся второй. Один (6,7%) пациент имел гистологический и электрический рубец, который захватывал МПП и распространялся на всю ЗС ЛП (Рисунок 30).

Таблица 32 – Сравнение результатов эндомиокардиальной биопсии и результатов электрофизиологического картирования.

Исследуемые показатели	Град .	Группы наблюдения				Kruskal-Wallis test			
		1а n=32	1б n=15	2а n=28	2б n=14	p ₁₋₂	p ₃₋₄	p ₁₋₃	p ₂₋₄
		1	2	3	4				
Интактный миокард	0	21 (65,6%)	3 (20,0%)	12 (42,9%)	2 (14,4%)	<0,001	<0,001	0,0003	нд
	1	2 (6,3%)	-	3 (10,7%)	1 (7,1%)	-	<0,001	<0,001	-
	2	-	-	2 (7,1%)	1 (7,1%)	-	<0,001	-	-
Воспалительные изменения	0	-	-	1 * (3,6%)	-	-	-	-	-
	1	-	2 * (13,3%)	1 * (3,6%)	4 *,** (28,6%)	-	<0,001	-	<0,001
	2	-	1 ** (6,7%)	1 * (3,6%)	1 (7,1%)	-	нд	-	нд
	3	-	-	-	1 ** (7,1%)	-	-	-	-
Фиброзные изменения	1	9 (28,1%)	4 (26,7%)	5 (17,9%)	1 (7,1%)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	2	-	4 (26,7%)	1 (3,6%)	1 (7,1%)	-	нд	-	нд
	3	-	1 (6,7%)	2 (7,1%)	2 (14,4%)	-	нд	-	нд

Примечания – p – уровень статистической значимости; * – лимфоцитарная инфильтрация; ** – миокардит.

Более сложные изменения наблюдались в подгруппе 2а, у пациентов с АГ, эффективной РЧА и персистирующей ФП (Таблица 32). Гистологических и электрофизиологических изменений не найдено у 12 (42,9%) обследованных, отсутствие поражения МПП при наличии одного небольшого электрического рубца обнаружено у 3 (10,7%) и распространенных «молчащих» зон еще у 2 (7,1%) пациентов. У 3 пациентов гистологически в МПП выявлена лимфоцитарная инфильтрация, однако у 1 (3,6%) электрических изменений в ЛП

не найдено, у другого (3,6%) определялся небольшой электрический рубец, а еще у одного (3,6%) – распространенный рубец. Совпадение морфологических и электрических изменений в МПП выявлено у 5 (17,9%) обследованных, еще у 1 (3,6%) обнаружен второй небольшой электрический рубец на ЗС ЛП, а у 2 (7,1%) – рубец распространялся с МПП на ЗС ЛП, захватывая ее практически полностью.

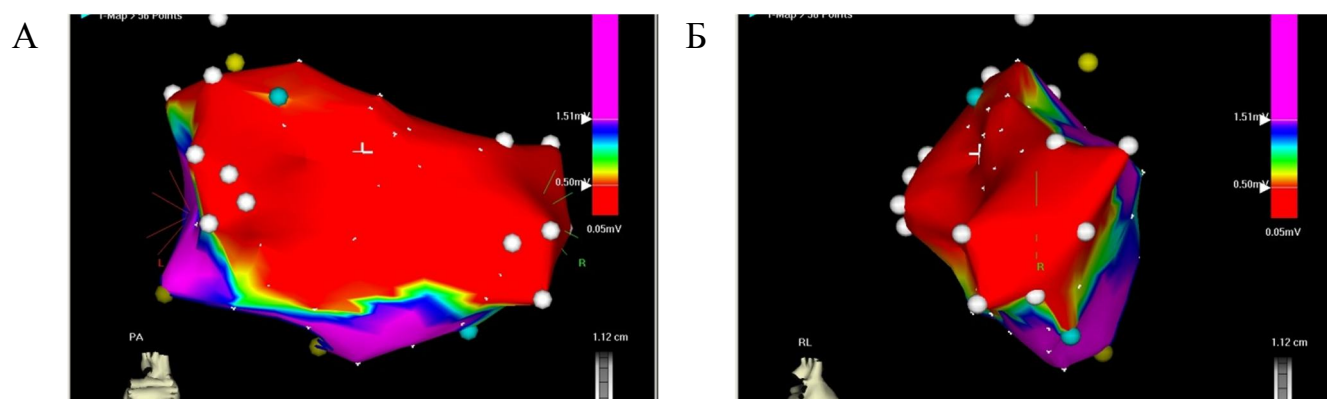


Рисунок 30. Биполярная вольтажная трехмерная реконструкция ЛП. А – вид сзади. Б – правая косая проекция

Примечания – красный цвет – области амплитуды предсердного сигнала менее 0,5 В; пурпурный – области амплитуды предсердного сигнала более 1,5 В; градиентная окраска – переходная зона. Белыми точками обозначены устья ЛВ.

В подгруппе неэффективной РЧА у пациентов с АГ морфологических и электрических изменений не выявлено у 2 (14,4%) обследованных, у двоих не было гистологических отклонений в МПП, но у 1 (7,1%) обнаружен небольшой, а у другого пациента (7,1%) распространенный рубец на ЗС ЛП. У четверых (28,6%) больных выявлены небольшие электрически молчащие зоны на ЗС ЛП, причем у одного из них гистологически определялся миокардит, а у другого – лимфоцитарная инфильтрация. По одному пациенту имели распространенные электрофизиологические рубцы, причем у одного морфологически обнаружен миокардит. Гистологически и электрофизиологически фиброз МПП выявлен у четверых индивидов: у одного (7,1%) – локально, у одного (7,1%) – с переходом на переднюю стенку, у двоих (14,4%) – с захватом всей ЗС ЛП (Рисунок 31).

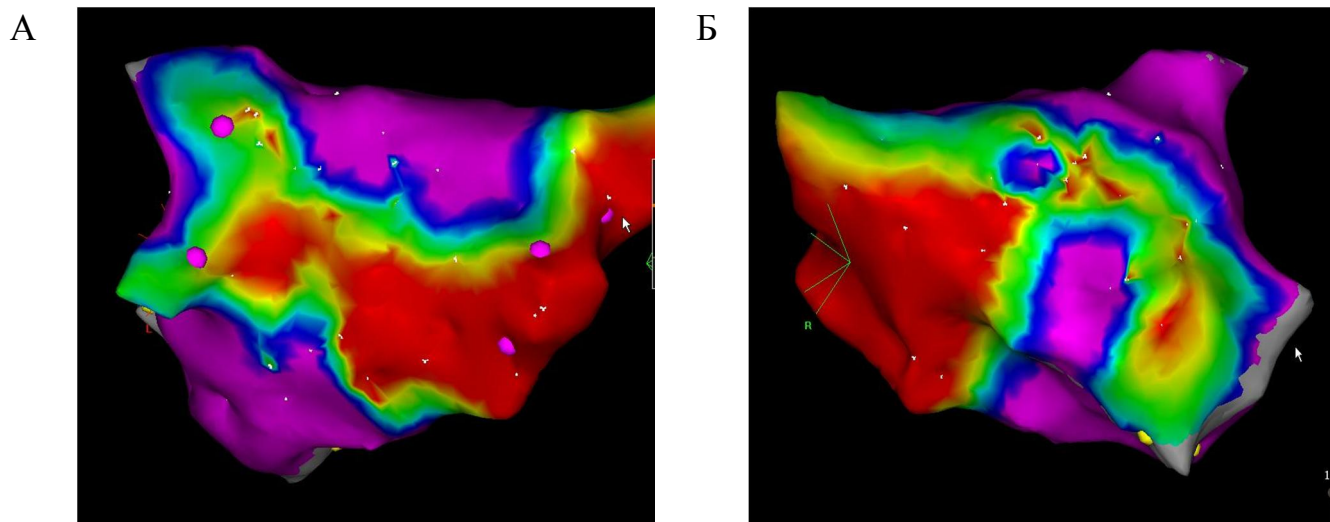


Рисунок 31. Биполярная вольтажная трехмерная реконструкция ЛП. А – вид сзади. Б – правая косая проекция

Примечания – красный цвет – области амплитуды предсердного сигнала менее 0,5 В; пурпурный – области амплитуды предсердного сигнала более 1,5 В; градиентная окраска – переходная зона. Фиолетовыми точками обозначены устья ЛВ.

Полученные результаты, свидетельствуют о том, что большинство пациентов с идиопатической ФП не имеют морфологических и электрических изменений, которые могли бы быть ответственны за возникновение аритмии, тем самым предполагая, что аритмия имеет патогенез электрической болезни миокарда муфт ЛВ, а эффективность лечения таких пациентов высока. Отсутствие эффекта проведенной РЧА может быть также объяснено морфологическими изменениями, как то: распространенные рубцовые изменения, а также найденные проявления миокардита и лимфоцитарной инфильтрации, которые могут как сами через цепь воспалительных и гуморальных сигнальных систем приводить к появлению фиброза и аритмии, так и при непосредственном влиянии на кардиомиоциты, вызывая их электрическую альтерацию. Наличие гистологических и электрических изменений дает возможность предполагать о начавшемся процессе морфологического видоизменения субстрата, то есть перерождения предсердного миокарда в соединительную ткань – развитие фиброза. Однако для этого процесса характерны не локальные, а диффузные изменения, которые, возможно, не были нами обнаружены ввиду физического ограничения применяемых методик. С другой стороны, подобные локальные

повреждения миокарда могут возникать после перенесенного воспалительного заболевания миокарда, что требует доказательств.

Обнаруженные морфологические изменения у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с идиопатической формой аритмии позволяют заключить, что само по себе наличие гипертензии приводит к развитию фиброзных изменений различной выраженности, которые способствуют поддержанию аритмии и снижают эффективность РЧА. Интересным остается факт обнаружения воспалительных изменений в обеих группах, если учесть, что клинических данных о наличии воспалительной патологии миокарда выявлено не было. Таким образом, факт гистологического наличия и электрической распространенности рубцов напрямую влияет на эффективность лечения ФП.

ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В данный раздел исследования были включены 356 пациентов с персистирующей ФП, из них 274 с диагнозом «идиопатическая форма ФП» и 82 с доказанным основным кардиологическим заболеванием.

В группу с идиопатической формой ФП вошли пациенты, не имевшие каких-либо заболеваний, которые потенциально могли бы быть причиной развития ФП. Кроме того, при проведении клинического обследования в случае выявления патологических отклонений пациент из группы исключался. Не обнаружив всеми доступными способами причину ФП, в исследование было включено 73 (26,6 %) пациента, из которых 43 (58,9 %) мужчины в возрасте от 34 до 50 лет (средний возраст – $41,1 \pm 7,6$ лет) – группа 1 (Таблица 33). При поступлении в клинику все пациенты предъявляли жалобы на перебои в работе сердца. Продолжительность аритмического анамнеза составила $5,7 \pm 1,4$ года.

В группу с наличием кардиальной патологии, были включены 82 пациента: у 55 (67,1%) диагностирована ГБ II ст.; у 17 (20,7%) ИБС без значимого поражения коронарных сосудов, у 10 (12,2%) сочетание ИБС и ГБ), из которых 51 (62,2 %) мужчина в возрасте от 54 до 67 лет (средний возраст – $58,9 \pm 5,3$ лет) – группа 2. Продолжительность аритмического анамнеза составила $6,1 \pm 2,5$ лет (Таблица 33).

Всем пациентам проведено интервенционное лечение ФП в объеме антральной изоляции ЛВ с использованием циркулярного электрода Lasso, ЗС ЛП, левого истмуса сердца по методике, описанной выше. Выполнена ЭМБ с последующим гистологическим и ИГХ исследованиями. Осуществлен забор сыворотки крови и ткани эндомиокарда для проведения ПЦР диагностики.

Таблица 33 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Изучаемые показатели		Группы наблюдения	
		1	2
Количество пациентов		73	82
Мужчины, n (%)		43 (58,9%)	51 (62,2%)
Возраст, лет		41,1±7,6	58,9±5,3
Основное заболевание			
	Идиопатическое НРС, n (%)	100%	-
	ИБС, n (%)	-	17 (20,7%)
	ГБ II ст., n (%)	-	55 (67,1%)
	ИБС в сочетании с ГБ II ст., n (%)	-	10 (12,2%)
Применявшаяся терапия			
	Амиодарон, n (%)	49 (67,1%)	74 (90,2%)
	Соталол, n (%)	8 (10,9%)	19 (23,2%)
	Пропафенон, n (%)	21 (28,8%)	32 (39,0%)
	БАБ, n (%)	-	64 (78,0%)
	Антикоагулянты, n (%)	3 (4,1%)	60 (73,2%)

После проведенной процедуры на 3 мес. назначались ААП и антикоагулянтные препараты. Все пациенты были выписаны из клиники с СР. Первые 3 мес. наблюдения считали «слепым» периодом, и эффект от проведенной процедуры не оценивали, однако возникновение эпизодов ФП расценивали как ранние рецидивы. Появление аритмии в отдаленные сроки, считали поздними рецидивами. Срок наблюдения за пациентами составил 2 года, в этот период оценивали жалобы (большинство пациентов были симптомны до вмешательства), регистрировали ЭКГ 2 раза в квартал, проводили холтеровское мониторирование ЭКГ 2 раза в полгода. Наличие аритмии более 30 с считали устойчивым пароксизмом.

В группе пациентов с идиопатической формой ФП гистологических изменений в миокарде правого желудочка, по данным ЭМБ, не обнаружено у 15 (20,6%) пациентов (Таблица 34).

Таблица 34 – Результаты гистологических исследований

Изучаемые показатели		Группы наблюдения			р	
		1	2			
			ИБС	ГБ	ИБС и ГБ	
Количество пациентов		73	82			нд
			17	55	10	
Интактный миокард		15 (20,6%)	7 (8,5%)			нд
			-	7 (12,7%)		
Воспалительные изменения		32 (43,8%)	14 (17,1%)			<0,01
			4 (23,5%)	8 (14,5%)	2 (20,0%)	
	лимфоцитарная инфильтрация	9 (12,3%)	8 (9,8%)			нд
			3 (17,6%)	4 (7,3%)	1 (10,0%)	
	миокардит	23 (31,5%)	6 (42,9%)			<0,01
			1 (5,9%)	4 (7,3%)	1 (10,0%)	
Фиброзные изменения		26 (35,6%)	61 (74,4%)			<0,01
			13 (76,5%)	40 (72,7%)	8 (80,0%)	
	периваскулярный фиброз	7 (9,6%)	26 (31,7%)			<0,01
			5 (29,4%)	17 (30,9%)	4 (40,0%)	
	перимускулярный фиброз	11 (15,1%)	20 (24,4%)			нд
			2 (11,8%)	15 (27,3%)	3 (30,0%)	
	мелкоочаговый фиброз	8 (10,9%)	15 (18,3%)			нд
6 (35,3%)			8 (14,5%)	1 (10,0%)		

Примечание – p – уровень статистической значимости.

У 26 (35,6%) выявлены фиброзные изменения миокарда: у 11 (15,1%) - преимущественно перимускулярный фиброз, у 8 (10,9%) – мелкоочаговый, у 7 - (9,6%) – периваскулярный (Рисунки 32, 33). Воспалительные изменения (согласно Далласским критериям) отмечены у 32 (43,8%) пациентов, из которых у 9 (12,3%) обнаружена лимфоцитарная инфильтрация (менее 14 лимфоцитов в мм²). У одного из этих пациентов (11,1%) было выявлено сочетание экспрессии ВПГЧ 2 типа и ВЭБ (Рисунок 34). У 23 пациентов (31,5 %) найден миокардит, из них у 18

(78,3%) обнаружена экспрессия вирусов (Рисунок 35). У одного (5,6 %) пациента выявлена экспрессия трех вирусов (ВПГЧ 2 типа и ВПП 6 типа, ВЭБ), у шести (33,3 %) пациентов – двух вирусов (сочетания ВППЧ 2 типа, парвовируса В19, энтеровируса и ВЭБ), у 11 пациентов (61,1%) - одного вирусного антигена (ВПГЧ 1 и 2 типов, ВПП 6 типа, парвовируса В19, энтеровируса и ВЭБ).

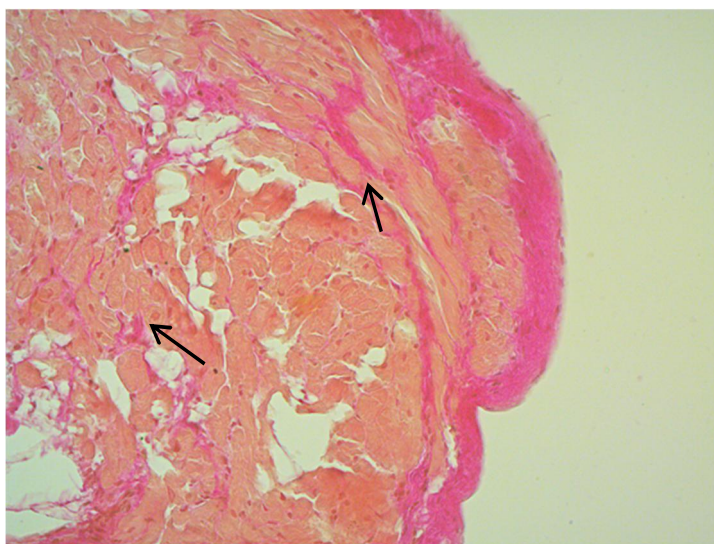


Рисунок 32. Перимускулярный фиброз в МЖП, x100, окраска по Ван Гизону. Стрелками указано разрастание соединительной ткани

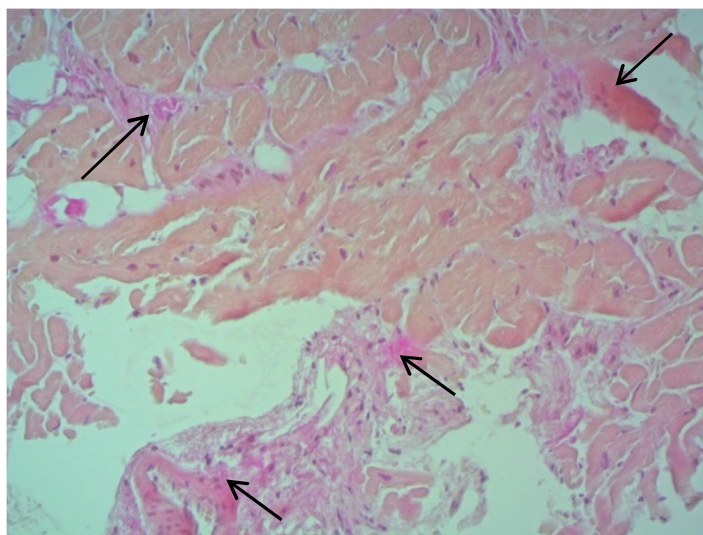


Рисунок 33. Мелкоочаговый фиброз в МЖП x200, окраска по Ван Гизону. Стрелками указаны очаги разрастания соединительной ткани

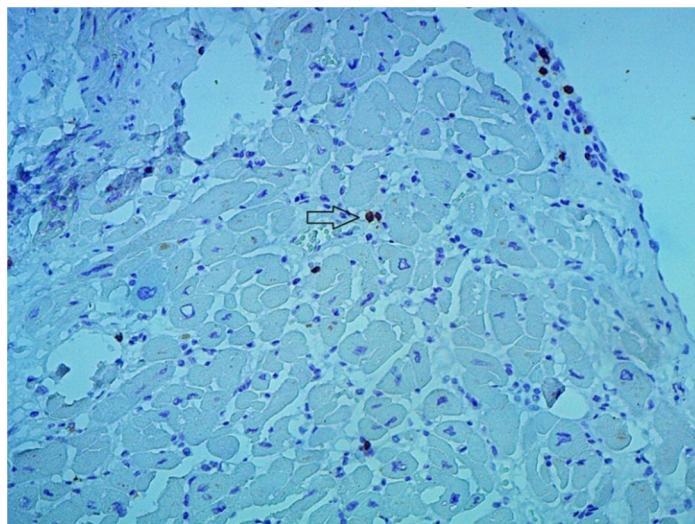


Рисунок 34. Инфильтрация эндомиокарда CD3+ лимфоцитами. ИГХ исследование, антитела к ВЭБ. x200. Стрелкой указан CD3+ лимфоцит

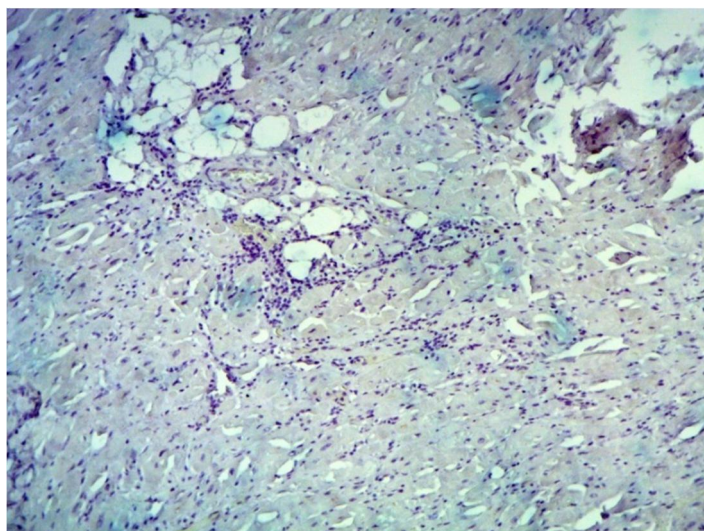


Рисунок 35. Лимфоцитарный миокардит, x200. Окраска Гематоксилин-Эозин

В группе пациентов, имевших кардиологическое заболевание, гистологических изменений в миокарде не выявлено у 7 (8,5%) пациентов, причем все они имели ГБ (Таблица 34). Воспалительные изменения обнаружены у 14 (17,1%) обследуемых: четверо (23,5%) из них с диагнозом ИБС, из которых у троих (17,6%) выявлена лимфоцитарная инфильтрация, у одного (5,9%) миокардит; у 8 (9,8%) был диагноз ГБ, из них у 4 (7,3%) – лимфоцитарная инфильтрация, у 4 (7,3%) – миокардит; у 2 (20,0%) – ИБС и ГБ, из них у одного (10,0%) лимфоцитарная инфильтрация и у одного (10,0%) миокардит

(Рисунок 36). Фиброзные изменения миокарда обнаружены у 61 (74,4%) пациента: из них у 13 (76,5%) пациентов с ИБС, у 5 (29,4%) – периваскулярный, у 2 (11,8%) – перимускулярный, у 6 (35,3%) – мелкоочаговый фиброз миокарда; у 40 (72,7%) с ГБ, у 17 (30,9%) – периваскулярный, у 15 (27,3%) – перимускулярный, 8 (14,5%) – мелкоочаговый фиброз миокарда; у 8 (80,0%) пациентов при сочетании ИБС и ГБ, у 4 (40,0%) – периваскулярный, у 3 (30,0%) – перимускулярный, у 1 (10,0%) – мелкоочаговый фиброз миокарда.

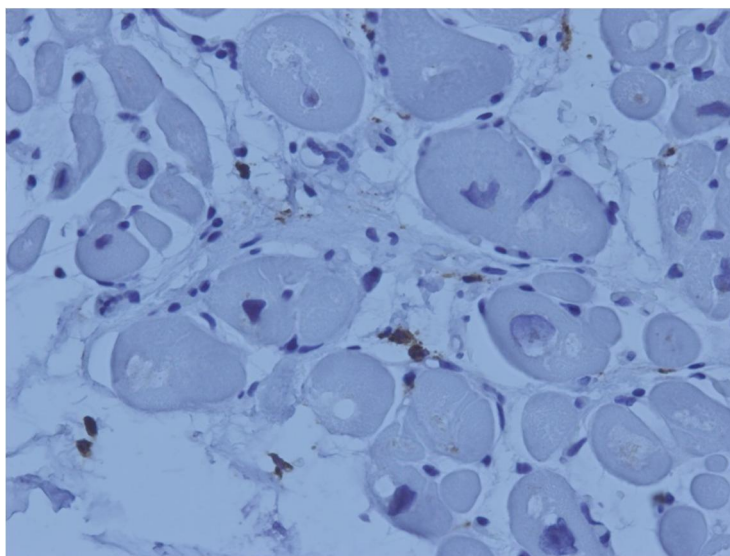


Рисунок 36. Инфильтрация эндомиокарда CD68+ лимфоцитами. x400

Из 8 пациентов с ГБ и воспалительными изменениями у одного (12,5%) была выявлена экспрессия ВПГЧ 2 типа, еще у одного (12,5%) – ВЭБ, троих (37,5%) – сочетание ВПГЧ 2 типа и ВЭБ, у троих (37,5%) – энтеровируса (Рисунок 37). В группе с ИБС и воспалительными изменениями у троих (75,0%) обнаружена экспрессия ВПГЧ 2 типа, ВЭБ и энтеровируса, а у одного (25,0%) – сочетание аденовируса и ВПГЧ 2 типа. В группе с ИБС и ГБ и воспалительными изменениями у обоих пациентов зарегистрирована экспрессия аденовируса и энтеровируса.

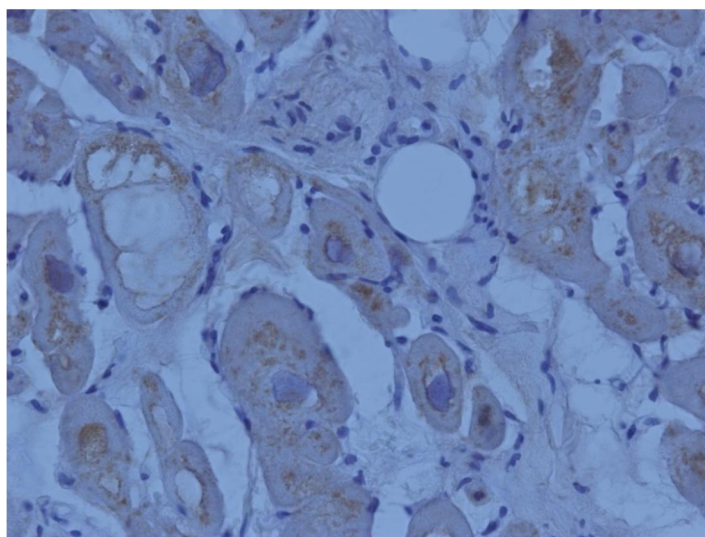


Рисунок 37. Экспрессия энтеровирусного антигена VP1 в миокарде. ИГХ исследование, моноклональные мышинные антитела. x400

Общая эффективность РЧА в группе пациентов с «идиопатической» персистирующей ФП (группа 1) составила 58,9%, причем при наличии интактного миокарда – 93,3%, фиброзных изменений различной степени выраженности – 61,5%, воспалительных изменений – 40,6%. При гистологически неизменном миокарде отсутствовали ранние рецидивы, а у одного (6,7%) пациента зарегистрирован поздний рецидив ФП. При наличии воспалительных изменений, чаще выявлялись поздние рецидивы (57,9%), но реже ранние (42,1%). Необходимо отметить, что у пациентов с лимфоцитарной инфильтрацией выявлены только поздние рецидивы, в то время как при наличии гистологически подтвержденного миокардита зарегистрированы, практически в одинаковом количестве как ранние, так и поздние рецидивы. Наличие фиброзных изменений чаще (60,0%) приводило к развитию ранних рецидивов. Однако при анализе по виду фиброза периваскулярный вид чаще (100,0%) имел ранние рецидивы ФП (Таблица 35). Статистической достоверности в количестве рецидивов получить не удалось ввиду малого количества выборки.

Таблица 35 – Результаты РЧА в группе пациентов с «идиопатической» ФП

Изучаемые показатели	без ФП (n=43)	рецидивы (n=30)		
		ранние	поздние	p
Интактный миокард (n=15)	14 (93,3%)	-	1 (6,7%)	<0,01*
Воспалительные изменения (n=32)	13 (40,6%)	19 (59,4%)		нд*
		8 (42,1%)	11 (57,9%)	нд**
лимфоцитарная инфильтрация (n=9)	7 (77,8%)	2 (22,2%)		нд*
		-	2 (100%)	-
миокардит (n=23)	6 (26,1%)	17 (73,9%)		0,02*
		8 (47,1%)	9 (52,9%)	нд**
Фиброзные изменения (n=26)	16 (61,5%)	10 (38,5%)		нд*
		6 (60,0%)	4 (40,0%)	нд**
периваскулярный фиброз (n=7)	5 (71,4%)	2 (28,6%)		нд*
		2 (100,0%)	-	-
перимускулярный фиброз (n=11)	6 (54,5%)	5 (45,5%)		нд*
		3 (60,0%)	2 (40,0%)	нд**
мелкоочаговый фиброз (n=8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)		нд*
		1 (33,3,0%)	2 (66,7%)	нд**

Примечания – p – уровень статистической значимости (χ^2 – тест), * – уровень статистической значимости между группами без ФП и ее рецидивами; ** – уровень статистической значимости между группами ранних и поздних рецидивов.

Общая эффективность РЧА в группе обследуемых лиц с подтвержденным кардиологическим заболеванием составила 60,9%, у пациентов с интактным миокардом – 71,4%, с фиброзными изменениями различной степени выраженности – 63,9%, при наличии воспалительных изменений – 42,9% (Таблица 36). При наличии гистологически неизмененного миокарда ранних рецидивов зарегистрировано не было, а поздние выявлены у 2 (28,6%) пациентов. Эффективность процедуры при обнаружении лимфоцитарной инфильтрации составила 50%, причем большую часть из них представляли поздние рецидивы. Наличие гистологически подтвержденного миокардита привело к развитию рецидивов у 4 из 6 (66,7%) пациентов, в целом за счет ранних рецидивов. Наименьшую эффективность процедуры среди фиброзных изменений показали пациенты, имевшие мелкоочаговый фиброз – 53,3%, а рецидивов – 46,7%, причем большинство из них ранние – 71,4%. При наличии перимускулярного фиброза количество рецидивов составило 40,0%, большинство из них были ранние – 62,5%. Наибольший эффект (73,1%) был выявлен среди пациентов, имевших

периваскулярный фиброз, а наличие аритмий после операции составило 26,9%, при этом по количеству ранних и поздних рецидивов отличий практически не было. Выявить статистическую достоверность между группами из-за малого количества наблюдений не удалось.

Таблица 36 – Результаты РЧА в группе пациентов с ФП и кардиологическим заболеванием

Изучаемые показатели	Без ФП (n=50)	Рецидивы (n=31)		p
		ранние	поздние	
Интактный миокард (n=7)	5 (71,4%)	-	2 (28,6%)	нд*
Воспалительные изменения (n=14)	6 (42,9%)	8 (57,1%)		нд*
		5 (62,5%)	3 (37,5%)	нд**
лимфоцитарная инфильтрация (n=8)	4 (50,0%)	4 (50,0%)		нд*
		1 (25,0%)	3 (75,0%)	нд**
миокардит (n=6)	2 (33,3%)	4 (66,7%)		нд*
		4 (100%)	-	
Фиброзные изменения (n=61)	39 (63,9%)	22 (36,1%)		0,03*
		14 (63,6%)	8 (36,4%)	нд**
периваскулярный фиброз (n=26)	19 (73,1%)	7 (26,9%)		0,02*
		4 (57,1%)	3 (42,9%)	нд**
перимускулярный фиброз (n=20)	12 (60,0%)	8 (40,0%)		нд*
		5 (62,5%)	3 (37,5%)	нд**
мелкоочаговый фиброз (n=15)	8 (53,3%)	7 (46,7%)		нд*
		5 (71,4%)	2 (28,6%)	нд**

Примечания – p – уровень статистической значимости (χ^2 – тест), * – уровень статистической значимости между группами без ФП и ее рецидивами, ** – уровень статистической значимости между группами ранних и поздних рецидивов.

Всем пациентам из группы с идиопатической формой ФП была проведена ПЦР-диагностика сыворотки крови. Все результаты ПЦР на определяемые вирусы были отрицательны, даже при наличии клеточной инфильтрации или положительных результатов ИГХ исследования. Данная находка поставила под сомнение результаты гистологического и ИГХ исследований. Для подтверждения или опровержения результатов у части этих пациентов (ввиду ограниченного объема получаемого объема ткани при проведении ЭМБ) проведена сочетанная ПЦР-диагностика ткани и сыворотки крови. Для исключения внешних влияний все пробирки с исследуемыми материалами, были заслеплены. Результаты ПЦР-диагностики представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Результаты ПЦР исследования

№	ВЭБ, (копий/кл.)		ВПГЧ 1 и 2 типов, (копий/кл.)		ВГЧ 6 типа, (копий/кл.)		Гистологическое и ИГХ исследования
	Св.	М-д.	Св.	М-д.	Св.	М-д.	
1	0	1	0	0	0	7	гистиоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса
2	0	0	0	0	0	9	миокардит, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса
3	0	0	0	0	0	10	неактивный лимфоцитарный миокардит, экспрессия вируса герпеса
4	0	0	0	18	0	31	активный лимфоцитарный миокардит, экспрессия вируса герпеса
5	0	0	0	0	0	15	лимфоцитарная инфильтрация, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса
6	0	2	0	0	0	2	интерстициальный фиброз
7	0	0	0	0	0	0	слабовыраженный склероз эндокарда
8	0	0	0	0	0	4	субэндокардиальный склероз
9	0	0	0	0	0	9	лимфоцитарная инфильтрация, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса
10	0	1	0	0	0	32	кардиопатия, экспрессия вируса герпеса
11	0	0	0	0	0	9	фиброз, экспрессия вируса герпеса
12	0	0	0	0	1	0	субэндокардиальный склероз
13	0	0	0	0	0	9	лимфоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса
14	0	0	0	0	0	4	гистиоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса
15	0	0	0	0	0	0	диффузный и мелкоочаговый интерстициальный фиброз
16	0	0	0	0	0	4	склероз эндокарда
17	0	0	0	0	0	2	фиброзно-жировое замещение миокарда
18	0	0	0	0	0	0	интерстициальный фиброз
19	0	0	0	0	0	0	интерстициальный фиброз
20	0	1	0	0	0	0	диффузный и мелкоочаговый интерстициальный фиброз
21	0	0	0	0	0	41	миокардит, периваскулярный фиброз, экспрессия вируса герпеса
22	0	0	0	0	0	0	периваскулярный фиброз
23	0	0	0	0	0	0	выраженный склероз эндокарда
24	0	0	0	0	0	0	выраженный склероз эндокарда
25	0	0	0	0	0	7	активный лимфоцитарный миокардит, выраженная экспрессия вируса герпеса
26	0	5	0	0	0	0	интерстициальный фиброз
27	0	0	0	0	0	2	фиброзно-жировое замещение миокарда

Примечания – Св. – сыворотка крови, М-д. – ткань миокарда, для ВЭБ – 1-3 копии/кл. – малозначимая, 5-9 – значимая, более 9 копий – повышенная вирусная нагрузка; для ВПГЧ 1 и 2 типов – 1-10 копий/кл. – малозначимая, 10-20 – значимая, более 20 – повышенная вирусная нагрузка. Для ВГЧ 6 типа – 1-10 копий/кл. – малозначимая, 10-20 – значимая, более 20 копий – повышенная вирусная нагрузка.

Сопоставив полученные результаты ПЦР, гистологического и ИГХ исследований, было выяснено, что ПЦР биоптатов эндомиокарда полностью совпадают с результатами гистологического и ИГХ исследований. Кроме того, сопоставление ПЦР ткани и сыворотки у одних и тех же пациентов показало, что несмотря на то, что в ткани обнаруживается ДНК вирусов, в сыворотке крови ее нет. Таким образом, это привело нас к заключению, что ПЦР-диагностика латентных миокардитов, а также возможный контроль результатов лечения по результатам исследования сыворотки крови невозможны.

В качестве способа неинвазивной диагностики воспалительных заболеваний миокарда у 22 пациентов из группы 1 была выполнена МРТ сердца с контрастным усилением. Областей высокой интенсивности МРТ-сигнала на T2-ВИ, появляющихся при наличии отека тканей, или участков накопления парамагнетика на ранних постконтрастных T1-ВИ как результат гиперемии не выявлено ни у одного пациента, несмотря на наличие у большинства пациентов активного миокардита по данным гистологического и ИГХ исследований (Таблица 38). У 21 из 22 пациентов найдена задержка вымывания парамагнетика на поздних постконтрастных T1-ВИ, что является критерием наличия фиброзных изменений в миокарде (Рисунок 38).

Задержка вымывания контрастного препарата носила очаговый характер у 18 (85,7%) из 21 пациента, а у троих (14%) – диффузный, выявляемый во всех отделах ЛЖ. При очаговой задержке вымывания контраста у 11 (61,1%) обследованных включение контраста наблюдалось в перегородке, у 8 (44,4%) в боковой стенке ЛЖ, у троих (16,6%) – в передней, у двоих (11,1%) – в 3С ЛЖ.

Таблица 38 – Сопоставление результатов гистологического и МРТ исследований

№ проб	Гистологическое и ИГХ исследования	МРТ признаки отека	Задержка вымывания контраста
1	Гистиоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
2	Миокардит, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
3	Неактивный лимфоцитарный миокардит, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
4	Активный лимфоцитарный миокардит, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
5	Лимфоцитарная инфильтрация, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
7	Слабовыраженный склероз эндокарда	нет	нет
8	Субэндокардиальный склероз	нет	нет
9	Лимфоцитарная инфильтрация, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
10	Кардиопатия, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
11	Фиброз, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
13	Лимфоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
14	Гистиоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
15	Диффузный и мелкоочаговый интерстициальный фиброз	нет	нет
16	Склероз эндокарда	нет	нет
17	Фиброзно-жировое замещение миокарда	нет	нет
19	Интерстициальный фиброз	нет	нет
20	Диффузный и мелкоочаговый интерстициальный фиброз	нет	нет
22	Периваскулярный фиброз	нет	нет
23	Выраженный склероз эндокарда	нет	нет
24	Выраженный склероз эндокарда	нет	нет
25	Активный лимфоцитарный миокардит, выраженная экспрессия вируса герпеса	нет	да
27	Фиброзно-жировое замещение миокарда	нет	нет

Примечание – номера проб те же, что и в таблице 37.

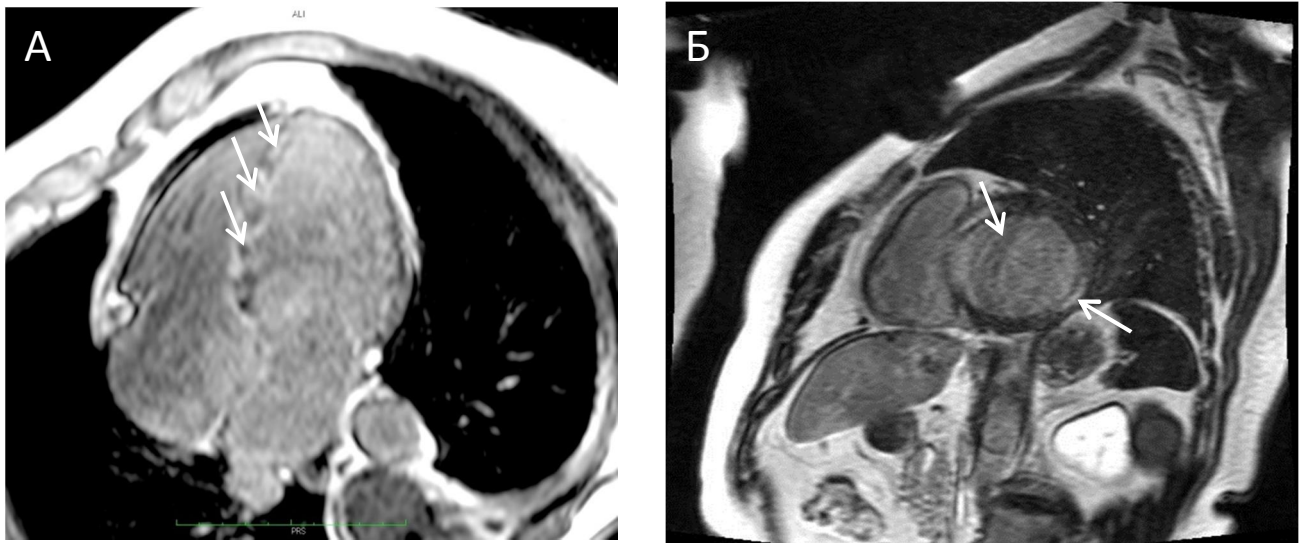


Рисунок 38. МРТ-срезы желудочков (градиентная последовательность инверсия-восстановление через 15 мин после введения парамагнетика). А – срез по длинной оси, диффузное включение контрастного препарата в области МЖП ЛЖ, (указано стрелками). Б – срез по короткой оси, очаговое включение контрастного препарата в толщу миокарда в области МЖП и боковой стенки ЛЖ, свидетельствующее о рубцовых изменениях

Для неинвазивной МРТ-диагностики миокардита были использованы Lake Louise критерии [88], которые учитывают: регионарное или глобальное, двукратное и более по отношению к скелетным мышцам увеличение сигнала в Т2-взвешенных изображениях, соответствующих отеку; глобальное увеличение раннего накопления парамагнетика на ранних контрастных Т1-взвешенных изображениях; обнаружение минимум одного очагового неишемического повреждения в режиме инверсия-восстановление на Т1-взвешенных изображениях, что свидетельствует о миокардиальном фиброзе и повреждении кардиомиоцитов. Однако можно констатировать, что ни у одного пациента, имевшего гистологический диагноз миокардит, подтвержденного данными ИГХ и ПЦР исследований по результатам МРТ диагностировать миокардит не удалось.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что наличие субклинического воспаления уменьшает эффективность РЧА ФП, а потому пациенты, не имеющие данных за наличие кардиальной и внесердечной патологии, которая может быть причиной ФП, требуют тщательного клинического и инструментального

обследования. При наличии указаний на возможное субклиническое воспаление необходимо рассмотреть вопрос о проведении ЭМБ и ИГХ исследования. По результатам комплексного обследования, возможно, требуется применение этиотропного лечения, а затем выполнение интервенционного лечения ФП. МРТ сердца с контрастированием является методом выбора для неинвазивной диагностики острого миокардита, но определение диагностических возможностей данного метода у пациентов с подозрением на хронический миокардит требует проведения дальнейших исследований.

Из 73 пациентов с «идиопатической» формой ФП, не имевших клинических и анамнестических данных за наличие воспалительных заболеваний миокарда, практически у половины (43,8%) были обнаружены воспалительные изменения миокарда с клеточной инфильтрацией или критериями миокардита, а экспрессия вируса, по результатам ИГХ исследования, обнаружена у большинства из них – 59,4%. В то же время интересным представляются обнаруженные воспалительные изменения у пациентов с определенным кардиологическим заболеванием (ИБС, ГБ и их сочетание). Несмотря на наличие «явной» причины появления ФП, скорее всего, немаловажную роль в патогенезе развития аритмии играют выявленные у 17,1% пациентов воспалительные изменения и имеющаяся вирусная инвазия, подтвержденная ИГХ исследованием. Необходимо отметить, что отсутствие данных за наличие вирусной инфекции у вирус-негативных пациентов не исключает наличие таковой в случае использования диагностических наборов для других вирусов, не вошедших в рамки нашего исследования.

ГЛАВА 6 БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как известно, ФП запускает каскад гуморальных, вне- и внутриклеточных изменений в миокарде, что влияет на уровень НУП, ММП, ТИМП и приводит к увеличению медиаторов воспаления в сыворотке крови, таких как СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β и т.д., однако остается неизвестным, каким образом изменяется их содержание в крови после РЧА. Для изучения этих изменений у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП до, после процедуры РЧА, а также через 3 и 6 мес. наблюдения были взяты пробы крови, в которых определялась концентрация НУП, показатели системы протеолиза внеклеточного матрикса, маркеры воспаления.

6.1 Динамика маркеров воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий после интервенционных вмешательств

В данный раздел исследования включено 173 человек (98 мужчин и 75 женщин), из них 121 пациент с ИБС и наличием стенокардии не выше II ФК и отсутствием значимых стенозов коронарных артерий, подтвержденных по результатам инвазивной ангиографии. У 58 из них была диагностирована пароксизмальная форма ФП, у 63 – персистирующая форма ФП. Идиопатическая форма ФП выявлена у 52 пациентов. В качестве референтных групп были включены 20 пациентов с ИБС аналогичных возрастных и клинических характеристик без ФП, а также 20 практически здоровых добровольцев (Таблица 39).

Все исследуемые были разделены на группы:

1 группа – 58 (33,5%) пациентов, из них 34 (58,6%) мужчины с ИБС и пароксизмальной ФП. Возраст больных – 47-55 лет (средний возраст – $48,6 \pm 1,9$ лет).

2 группа – 63 (36,4%) пациента, из которых 36 (57,1%) мужчин с ИБС и персистирующей ФП. Возраст больных – 48-65 лет (средний возраст составил $53,8 \pm 3,9$ лет).

3 группа – 52 (30,1%) пациента, из которых 28 (53,8%) мужчин с идиопатической персистирующей ФП. Возраст больных – 34-42 лет (средний возраст составил $37,3 \pm 0,9$ лет).

4 группа – 47 пациентов, из которых 24 (51,1%) мужчины, с пароксизмальной идиопатической ФП. Возраст больных – 36-43 лет (средний возраст составил $39,8 \pm 2,1$ лет).

5 группа – 20 пациентов, из которых 10 (50,0%) мужчин с ИБС и отсутствием в анамнезе зарегистрированных аритмий. Возраст больных – 49-66 лет (средний возраст составил $54,7 \pm 4,1$ лет).

6 группа – 20 практически здоровых добровольцев, из которых 10 (50,0%) мужчин без наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Возраст больных – 35-40 лет (средний возраст составил $36,1 \pm 1,3$ лет).

Таблица 39 – Клиническая характеристика пациентов

Изучаемые показатели	1 гр. (n = 58)	2 гр. (n = 63)	3 гр. (n = 52)	4 гр. (n = 47)	5 гр. (n = 20)	6 гр. (n = 20)
ИБС, n (%)	14 (24,1%)	12 (19,0%)	-	-	7 (35,0%)	-
ИБС + ГБ, n (%)	44 (75,9%)	51 (81,0%)	-	-	13 (65,0%)	-
Клинические проявления стенокардии, n (%)	18 (31,0%)	19 (30,2%)	-	-	4 (20,0%)	-
Без стенокардии, n (%)	40 (69,0%)	44 (69,8%)	-	-	16 (80,0%)	-
Принимаемые препараты						
ИАПФ, n (%)	11 (18,9%)	15 (23,8%)	-	-	9 (28,1%)	-
Амиодарон, n (%)	14 (24,1%)	16 (25,4%)	11 (21,2%)	18 (38,3%)	21 (65,6%)	-
Соталол, n (%)	9 (15,5%)	10 (15,9%)	3 (5,8%)	7 (14,9%)	3 (9,4%)	-
Пропафенон, n (%)	3 (5,2%)	1 (1,6%)	21 (40,4%)	17 (57,4%)	-	-
БАБ, n (%)	38 (65,5%)	43 (68,3%)	2 (3,9%)	5 (10,6%)	6 (18,8%)	-
Антагонисты кальция, n (%)	14 (24,1%)	12 (19,0%)	-	-	5 (15,6%)	-
Антикоагулянты, n (%)	47 (81,0%)	38 (60,3%)	-	-	28 (87,5%)	-
Без препаратов	2 (3,4%)	-	15 (28,8%)	-		20 (100%)

Критериями исключения были острые или обострение хронических воспалительных заболеваний в течение 8 недель до включения в исследование; СН любого ФК по NYHA; острый коронарный синдром, перенесенный менее 2 месяцев назад; стенозирующий атеросклероз коронарных артерий требующий реваскуляризации; некорригированный тиреотоксикоз, сахарный диабет, ревматическая болезнь сердца.

Больные получали терапию основного заболевания, ААП и антикоагулянтные препараты (таблица 39). Необходимо отметить, что никто из лиц, включенных в исследование, не принимал препаратов из группы статинов.

Всем пациентам проводилось катетерное лечение ФП, а также исследовались концентрации СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , БСЖК в сыворотке крови. Образцы крови забирались по методике, описанной выше. У части пациентов была проведена ЭМБ с последующим гистологическим и ИГХ исследованиями.

Антральная изоляция ЛВ и ЗС ЛП выполнялась по схеме, описанной выше. После операции в течение 3 мес. все пациенты принимали амиодарон или соталол, антикоагулянты и сопутствующие препараты. В последующем все пациенты были свободны от приема антиаритмиков, но, при необходимости продолжали принимать антикоагулянты и сопутствующие препараты.

По результатам полугодового наблюдения рецидивов аритмий не зарегистрировано у 46 (79,3%) пациентов с ИБС и пароксизмальной ФП (подгруппа 1а), у 46 (73,0%) – с ИБС и персистирующей ФП (подгруппа 2а), у 41 (78,8%) с идиопатической пароксизмальной ФП, (подгруппа 3а), у 35 (74,5%) – с идиопатической персистирующей ФП (подгруппа 4а). Соответственно, с рецидивами аритмий 12 (20,7%) пациентов – представляли подгруппу 1б, 19 (27,0%) – подгруппу 2б, 11 (21,2%) – подгруппу 3б, 12 (25,5%) – подгруппу 4б.

В таблице 40 представлены результаты концентраций маркеров воспаления и БСЖК у пациентов всех групп, а также референтной и контрольной групп.

Таблица 40 – Концентрация маркеров воспаления и БСЖК в исследуемых группах

Группы наблюдения	СРБ, мг/л	ИЛ-1 β , пг/мл	ФНО- α , пг/мл	БСЖК, нг/мл
1 группа (n = 58)	1,21 (0,61-2,76) p<0,01	21,42 (13,72-32,15) p<0,001	22,8 (17,65-38,14) p<0,01	1,54 (0,92-3,37) p=0,12
2 группа (n = 63)	1,91 (1,12-2,38) p<0,05	17,41 (5,52-24,57) p<0,001	19,62 (10,53-56,22) p<0,05	1,96 (1,13 – 3,17) p=0,18
3 группа (n = 52)	2,3 (2,05-7,05) p<0,05	15,8 (11,0-31,19) p<0,001	14,6 (7,73-18,31) p<0,01	1,25 (0,80-3,24) p=0,27
4 группа (n = 47)	2,58 (1,35-3,04) p<0,01	12,2 (9,5-14,05) p<0,01	12,43 (7,51-18,03) p<0,01	1,16 (0,71-2,23) p<0,01
5 группа (n = 20)	0,38 (0,14-1,18) p=0,27	6,02 (3,89-11,57) p=0,04	10,21 (4,87-20,24) p=0,078	2,18 (1,21 – 4,02) p=0,037
6 группа (n = 20)	0,29 (0,09-1,12)	1,14 (0,61-3,07)	5,58 (3,34-13,27)	1,36 (1,20-1,61)

Примечания – данные представлены в виде [Me (Q1 – Q3)]; p – уровень статистической значимости в сравнении с группой здоровых добровольцев – 6 группа.

Для оценки роли компонентов воспаления в патогенезе ФП высокочувствительным методом ИФА было проведено определение уровня СРБ, ИЛ-1 β , ФНО- α в сыворотке крови у пациентов с разными формами ФП, а также лиц из референтной группы и контроля (Рисунки 39–41).

Во всех группах уровень СРБ оказался в пределах нормальной концентрации (нижняя граница области определения составляет 0,5 мг/л, уровень СРБ от 3 до 10 мг/л является признаком вялотекущего воспалительного процесса, выше 10 мг/л – наличия острого воспаления, хронического заболевания, травмы) (Рисунок 39).

Однако следует отметить, что в группах пациентов, имеющих ФП, концентрация СРБ оказалась статистически достоверно (p<0,01) выше, чем в группах здоровых добровольцев и хронической ИБС. Статистически достоверных различий между группой пациентов с ИБС и здоровыми добровольцами не было.

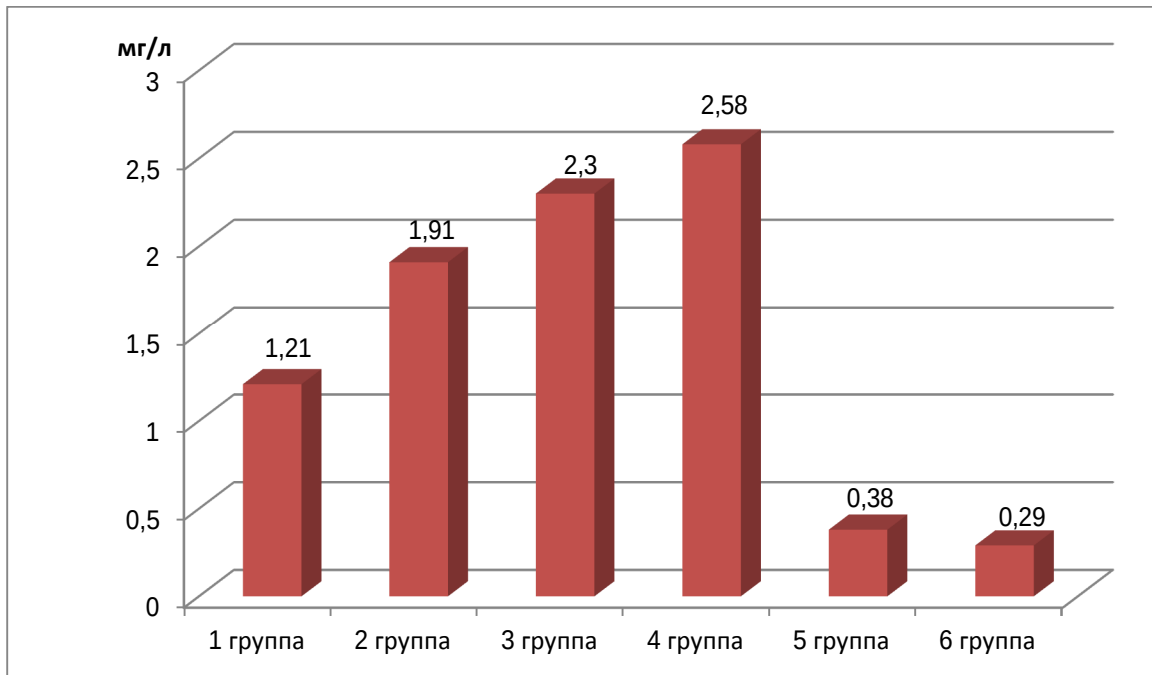


Рисунок 39. Концентрация СРБ у пациентов с ФП, референтной и контрольной групп

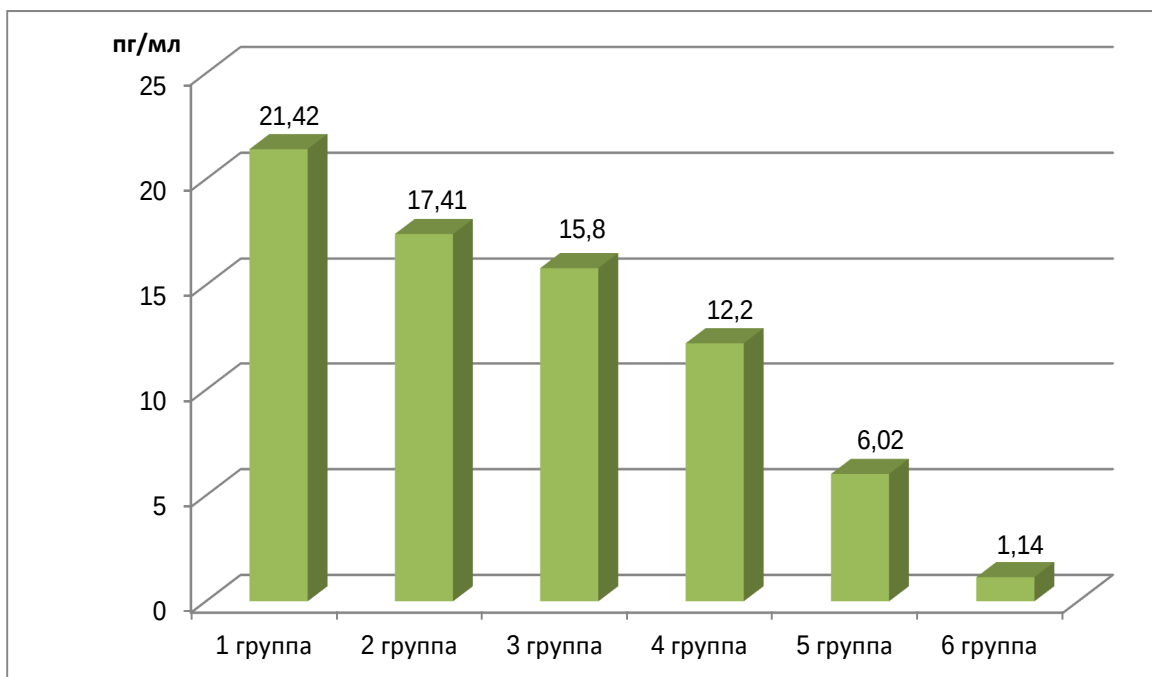


Рисунок 40. Концентрация ИЛ-1β у пациентов с ФП, референтной и контрольной групп

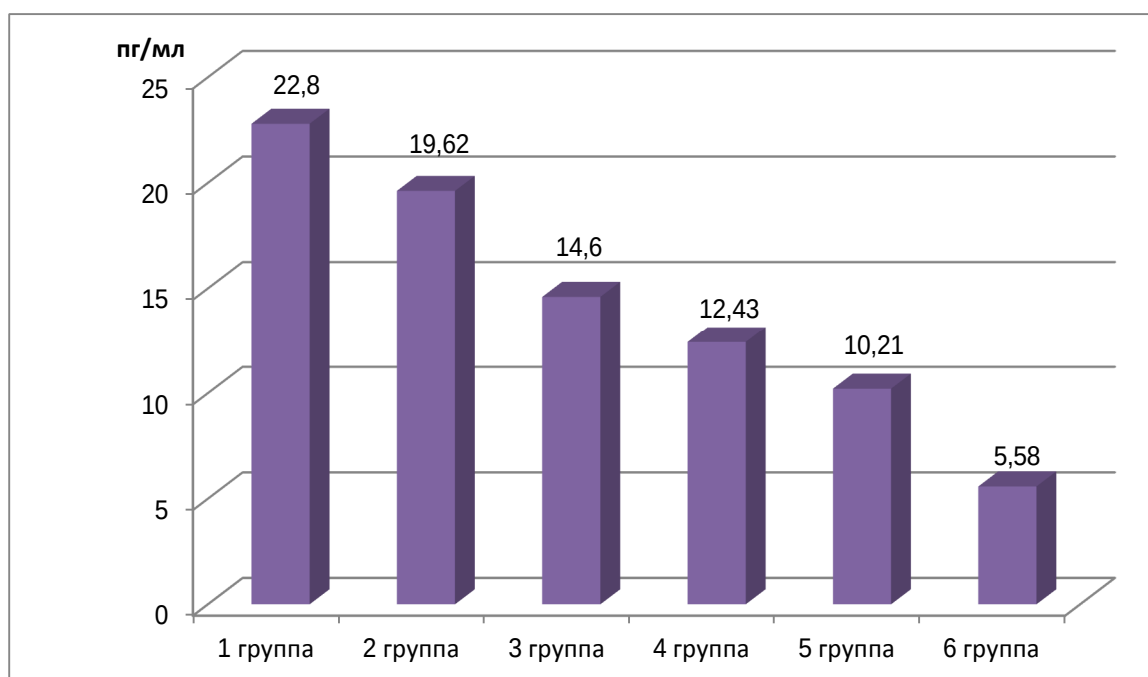


Рисунок 41. Концентрация ФНО-α у пациентов с ФП, референтной и контрольной групп

Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов выявлено во всех клинических группах и было наибольшим при пароксизмальной ФП у пациентов с ИБС. Концентрация ИЛ-1β изменялась наиболее значительно. Так, при пароксизмальной и персистирующей ФП медиана концентрации ИЛ-1β превышала таковую более чем в 20 и 17 раз соответственно в сравнении с группой здоровых добровольцев. В то же время нужно отметить, что и у пациентов с ИБС концентрация ИЛ-1β была увеличена более чем в 5 раз (Таблица 40, Рисунок 40).

Концентрация ФНО-α при пароксизмальной и персистирующей ФП у пациентов с ИБС была также выше, чем в контрольной группе ($p=0,005$), также как и концентрация ИЛ-1β. При идиопатической форме ФП, как пароксизмальной так и персистирующей также выявлены статистически достоверные отличия в концентрации как ИЛ-1β так и ФНО-α в сравнении с контрольной группой (Таблица 40, Рисунок 41).

При исследовании концентрации маркера повреждения миокарда БСЖК в сыворотке крови статистически достоверного увеличения его содержания у пациентов исследуемых групп найдено не было, однако во всех группах верхний

квартиль превышал референтные значения, исключение составили только здоровые добровольцы (Таблица 40, Рисунок 42).

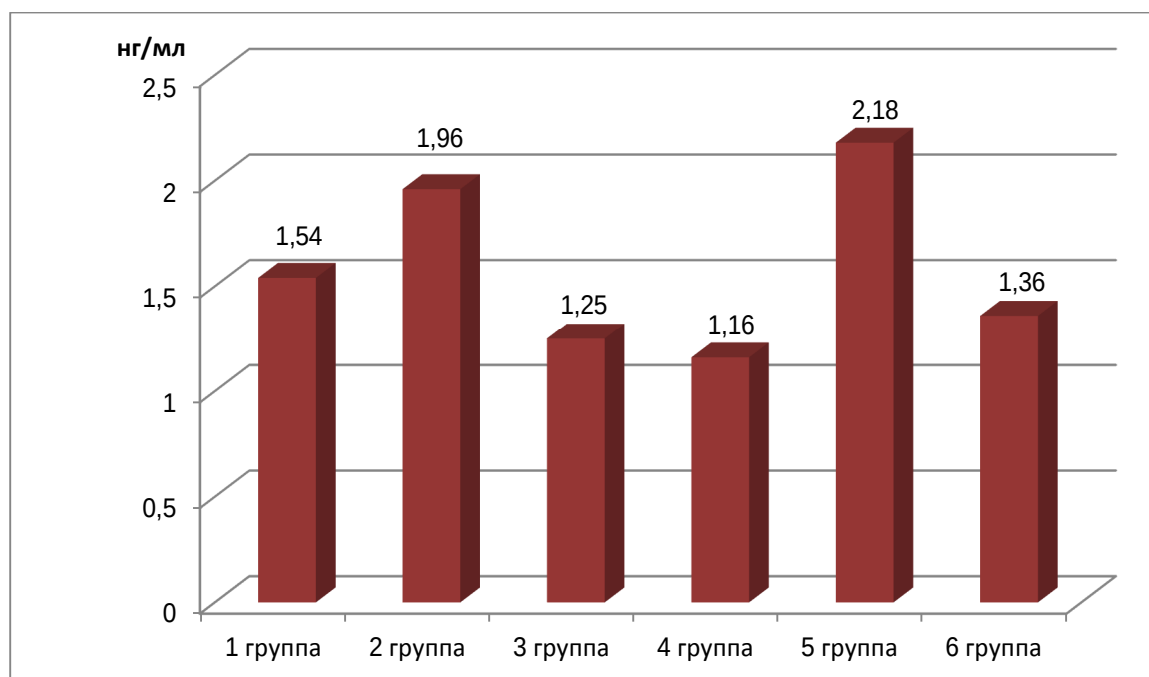


Рисунок 42. Концентрация БСЖК у пациентов с ФП, референтной и контрольной групп

По результатам полугодового наблюдения рецидивов аритмий не зарегистрировано у 46 (79,3%) пациентов с ИБС и пароксизмальной ФП (подгруппа 1а), у 46 (73,0%) – с ИБС и персистирующей (подгруппа 2а), 41 (78,8%) – с идиопатической пароксизмальной ФП, (подгруппа 3а), 35 (74,5%) – с идиопатической персистирующей ФП (подгруппа 4а). Соответственно, с рецидивами аритмий 12 (20,7%) пациентов – представляли подгруппу 1б, 19 (27,0%) – подгруппу 2б, 11 (21,2%) – подгруппу 3б, 12 (25,5%) – подгруппу 4б. Динамика концентраций воспалительных маркеров представлена в таблицах 41 – 44.

Оценивая динамику концентрации маркеров воспаления у пациентов до и после РЧА, не было выявлено прямого влияния вмешательства, а также сохранения СР в течение 6 мес. наблюдения. Естественным оказалось статистически достоверное увеличение концентрации всех маркеров через сутки

после вмешательства, что соответствует перенесенной хирургической травме предсердий, а также последующее снижение всех показателей через 3 мес. наблюдения. Однако мы обратили внимание на то, что при сохранении СР у пациентов с пароксизмальной ФП и ИБС имеется некая тенденция к снижению СРБ через 6 мес. наблюдения, в то время как при развитии рецидива ФП концентрация несущественно, но возрастает. При персистирующей ФП у пациентов с ИБС, независимо от сохранения СР, концентрация СРБ увеличивалась. В то же время в группе с идиопатической пароксизмальной ФП и эффективным вмешательством через 6 мес. наблюдения концентрация СРБ изменялась незначительно, тогда как при наличии рецидивов аритмии увеличивалась статистически достоверно от исходных значений. При этом в группе с идиопатической персистирующей ФП, независимо от результатов вмешательства, концентрация СРБ становилась меньше исходной (Таблица 41, Рисунок 43).

Таблица 41 – Динамика концентраций СРБ, мг/л

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1а (n = 46)	1,38 (0,95-3,95)	2,63* (1,21-5,17)	14,28** (7,56-18,25)	2,11* (1,23-4,73)	1,17 (0,62-3,48)
1б (n = 12)	1,29 (1,11-4,07)	2,75* (1,09-4,73)	13,82** (8,17-19,51)	2,34* (1,58-5,38)	1,48 (0,51-2,79)
2а (n = 46)	1,87 (1,27-3,81)	3,35* (1,92-5,13)	15,21** (8,78-29,18)	3,37** (1,58-5,38)	2,37 (1,34-4,51)
2б (n = 19)	2,01 (1,33-4,23)	3,52* (1,84-4,84)	15,37** (7,97-31,43)	4,25* (2,36-6,11)	3,72* (2,14-5,32)
3а (n = 41)	2,18 (1,95-6,88)	2,84 (0,91-6,48)	12,3** (8,7-12,85)	1,76* (1,14-3,57)	2,51 (0,97-3,23)
3б (n = 11)	2,34 (2,17-6,54)	3,01 (1,21-5,82)	11,9** (8,89-13,75)	2,27 (1,54-4,03)	3,14* (1,76-4,17)
4а (n = 35)	2,82 (1,12-3,22)	1,77** (0,8-1,8)	11,85** (2,86- 12,75)	2,0 (1,55-2,64)	2,16 (1,7-3,27)
4б (n = 12)	2,37 (1,01-3,98)	0,85** (0,83-1,77)	12,14** (1,99 -11,97)	1,97 (1,21-3,01)	1,97 (1,24-3,15)

Примечания – данные представлены в виде [Me(Q1-Q3)]; * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями; ** – $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями;

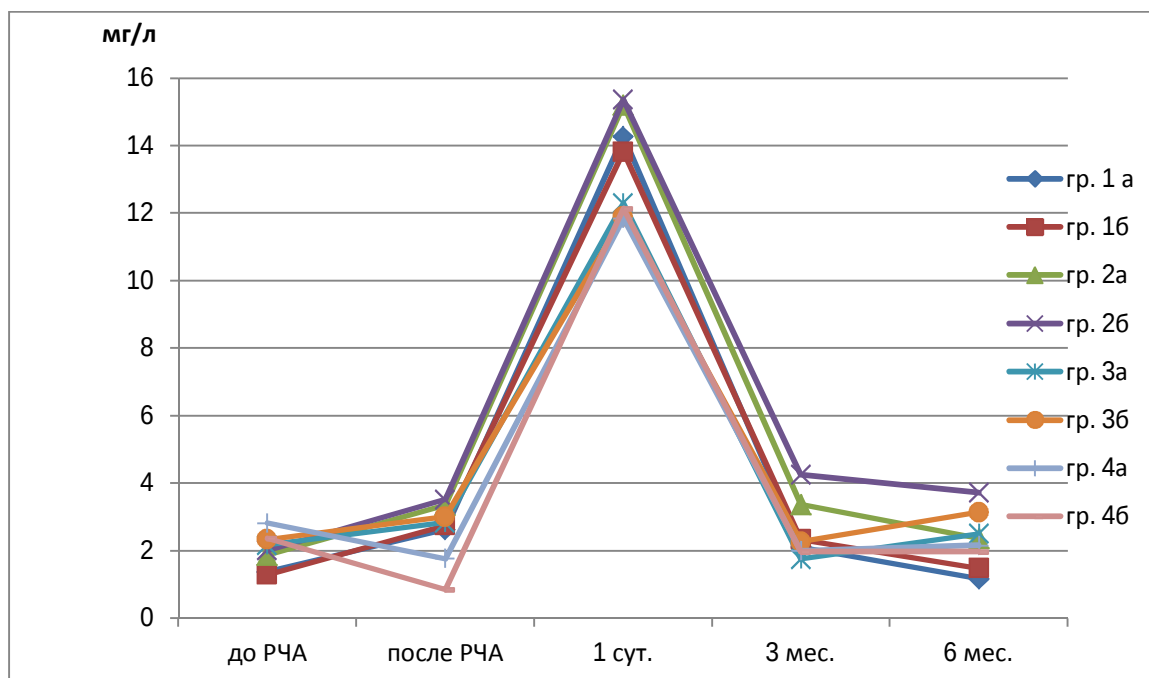


Рисунок 43. – динамика концентраций СРБ у пациентов с ФП после РЧА и у здоровых добровольцев

Несколько другая динамика выявлена при оценке ФНО-α. Во всех группах через 6 мес. после РЧА концентрация маркера снижалась, но не достигала статистической достоверности. Более значимое снижение выявлено в группах пациентов с персистирующей ФП и ИБС, а также с пароксизмальной идиопатической ФП, особенно при сохранении СР. Также мы отметили, что только в группе с персистирующей идиопатической ФП при наличии рецидивов через 6 мес. концентрация ФНО-α статистически недостоверно выросла (Таблица 42, Рисунок 44)

Отличия выявлены и в динамике концентрации ИЛ-1β. Во всех случаях, статистической достоверности достичь не удалось. В группах с пароксизмальной и персистирующей ИБС при сохранении СР в течение 6 мес. концентрация ИЛ-1β была выше исходной, в то время как в случае сохранения аритмии концентрация практически не изменялась. В то же время в группах с пароксизмальной и персистирующей идиопатической ФП при сохранении СР концентрация ИЛ-1β

возвращалась к исходным значениям, а при наличии рецидивов аритмии немного увеличивалась (Таблица 43, Рисунок 45).

Таблица 42 – Динамика концентраций ФНО- α , пг/мл

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1a (n = 46)	24,3 (19,61-37,14)	25,09 (10,22-34,72)	30,27* (21,91-41,56)	23,82 (9,74-26,61)	22,31 (7,99-24,52)
1б (n = 12)	23,12 (11,84-39,43)	24,38 (15,47-38,89)	31,72* (19,43-44,26)	22,97 (12,39-31,17)	21,28 (15,73-26,47)
2a (n = 46)	20,58 (10,04-41,1)	24,67 (13,71-33,27)	32,3* (15,17-38,53)	19,69 (11,42-38,85)	17,34 (12,64-31,52)
2б (n = 19)	21,17 (15,22-37,91)	22,06 (11,3-28,71)	34,09 (18,35-39,1)	17,51 (10,04-28,96)	19,67 (13,12-29,84)
3a (n = 41)	14,61 (9,26-17,97)	15,49 (8,65-20,7)	17,15* (8,19-22,35)	14,38 (9,27-18,27)	10,55 (4,29-12,23)
3б (n = 11)	15,27 (11,67-19,3)	14,87 (7,92-21,14)	18,64* (10,83-23,17)	13,71 (8,45-18,99)	12,38 (6,71-15,83)
4a (n = 35)	14,09 (9,21-20,84)	15,18 (10,17-20,57)	17,27* (9,71-22,71)	14,95 (9,05-19,13)	13,41 (8,28-16,07)
4б (n = 12)	12,11 (6,38-19,1)	14,24 (9,95-18,42)	18,72* (10,94-25,92)	15,34 (11,78-19,05)	14,7 (9,29-17,33)

Примечания – данные представлены в виде [Me(Q1-Q3)]; * – $p < 0,05$ при сравнении с группой здоровых добровольцев.

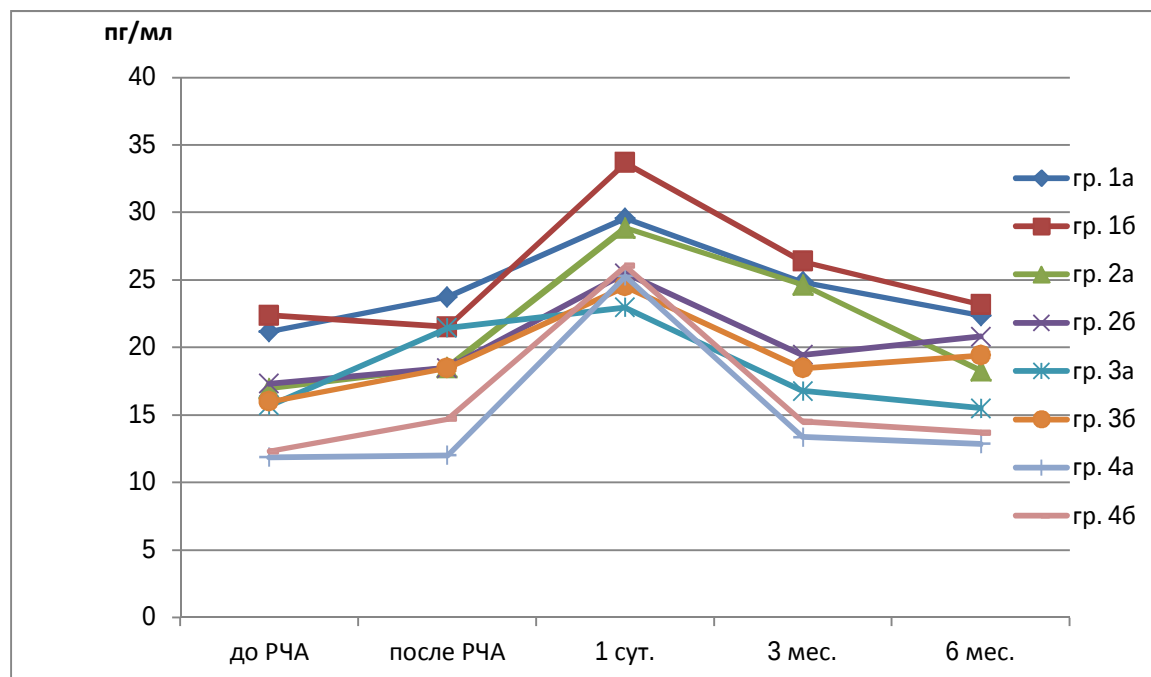
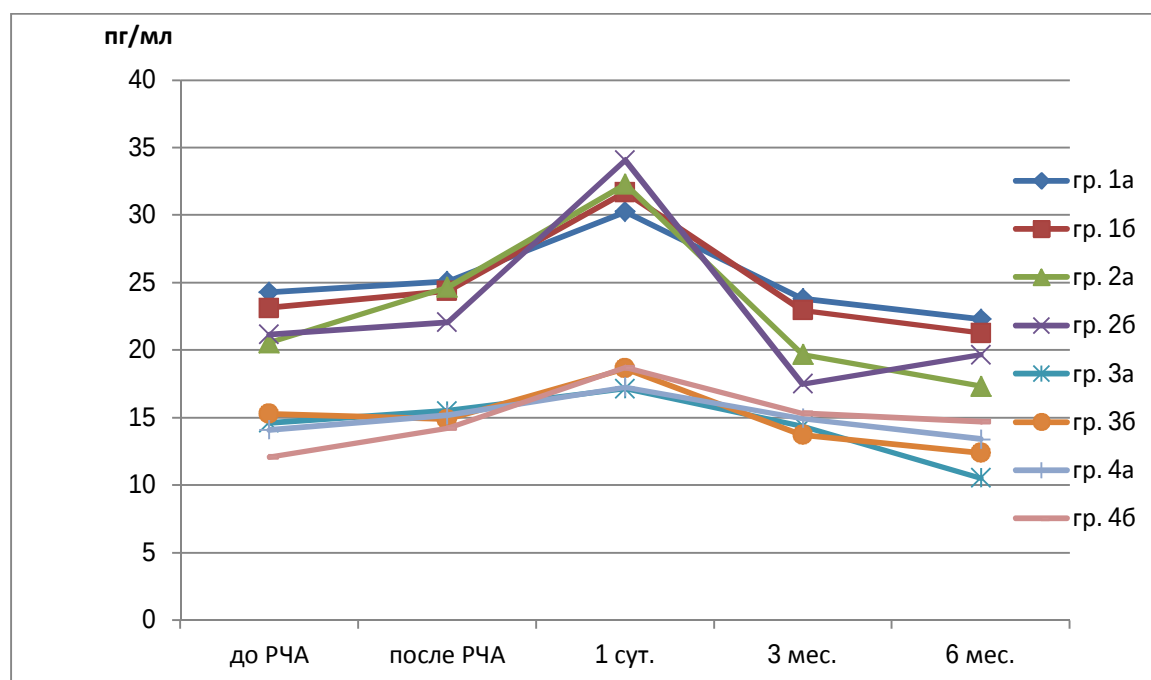


Рисунок 44. Динамика концентраций ФНО- α у пациентов с ФП до и после РЧА

Таблица 43 – Динамика концентраций ИЛ-1 β , пг/мл

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1a (n = 46)	21,18 (11,02-33,54)	23,75 (9,84-27,23)	29,59* (18,47-48,12)	24,85 (14,57-41,98)	22,37 (12,58-37,61)
1б (n = 12)	22,37 (10,49-38,97)	21,51 (12,38-37,15)	33,68** (19,11-50,48)	26,37* (12,39-42,71)	23,18 (10,61-38,98)
2a (n = 46)	16,97 (9,65-23,67)	18,53 (10,45-24,84)	28,87* (17,61-53,49)	24,64* (9,06-50,34)	18,29 (8,13-24,84)
2б (n = 19)	17,33 (10,27-32,16)	18,49 (8,7-31,71)	25,51** (10,62-41,3)	19,46* (11,91-38,92)	20,8 (9,69-26,47)
3a (n = 41)	15,7 (11,02-41,19)	21,44 (8,15-29,35)	22,96* (10,23-33,82)	16,77 (10,82-38,21)	15,5 (8,11-27,75)
3б (n = 11)	16,0 (7,31-19,71)	18,48 (10,79-23,81)	24,53* (9,44-31,72)	18,45 (8,17-23,39)	19,41 (9,77-24,87)
4a (n = 35)	11,86 (6,67-18,78)	12,02 (6,28-20,19)	25,29* (10,94-29,99)	13,37 (7,65-19,54)	12,87 (7,06-17,56)
4б (n = 12)	12,32 (5,98-16,37)	14,71 (7,37-18,68)	26,04* (12,49-30,28)	14,51 (9,94-21,78)	13,69 (6,35-19,88)

Примечания – данные представлены в виде [Me(Q1-Q3)]; * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями; ** – $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями.

Рисунок 45. Динамика концентраций ИЛ-1 β у пациентов с ФП до и после РЧА

Динамика концентрации БСЖК также имела общую тенденцию с повышением концентрации сразу после процедуры, с еще большим увеличением через сутки, что, естественно, связано с термическим повреждением миокарда предсердий и дальнейшим снижением к 3 и 6 мес. наблюдения. Однако

интересным оказался факт того, что во всех группах, за исключением пациентов с персистирующей идиопатической ФП и неэффективной РЧА, медиана концентрации БСЖК была выше как исходных, так и нормальных значений (Таблица 44, Рисунок 46).

Таблица 44 – Динамика концентраций БСЖК, нг/мл

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1а (n = 46)	1,5 (1,12-2,35)	2,53* (1,98-3,43)	2,53 (1,58-2,95)	1,02* (0,73-1,41)	1,75 (0,86-1,83)
1б (n = 12)	1,37 (0,89-3,37)	2,18 (1,12-3,21)	2,61 (1,77-3,05)	1,14* (0,85-1,68)	1,63 (1,03-2,17)
2а (n = 46)	1,28 (0,74-2,17)	2,37* (1,35-3,74)	4,11* (3,08-5,57)	1,97* (1,16-4,25)	1,78 (1,04- 3,37)
2б (n = 19)	1,71 (1,14-2,78)	2,57* (1,52-4,07)	4,36** (2,92-6,01)	2,17* (1,33-4,48)	1,64 (0,99- 3,74)
3а (n = 41)	1,61 (0,55-3,57)	1,41 (0,97-2,34)	3,31* (2,88-5,24)	1,94 (1,19-4,17)	1,88 (0,94- 2,69)
3б (n = 11)	1,77 (0,85-2,97)	1,57 (1,14-2,89)	3,75* (2,32-5,71)	1,82 (0,87-3,34)	1,31 (0,77- 3,08)
4а (n = 35)	1,34 (1,12-2,24)	1,74 (1,01-3,18)	4,19** (1,97-6,15)	2,23* (1,35-4,07)	1,57 (1,1- 2,89)
4б (n = 12)	1,47 (1,2-3,24)	1,61 (1,23-4,08)	3,79** (1,72-5,33)	1,97 (1,05-3,39)	1,72 (1,31- 3,48)

Примечания – данные представлены в виде [Me(Q1-Q3)]; * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями; ** – $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями.

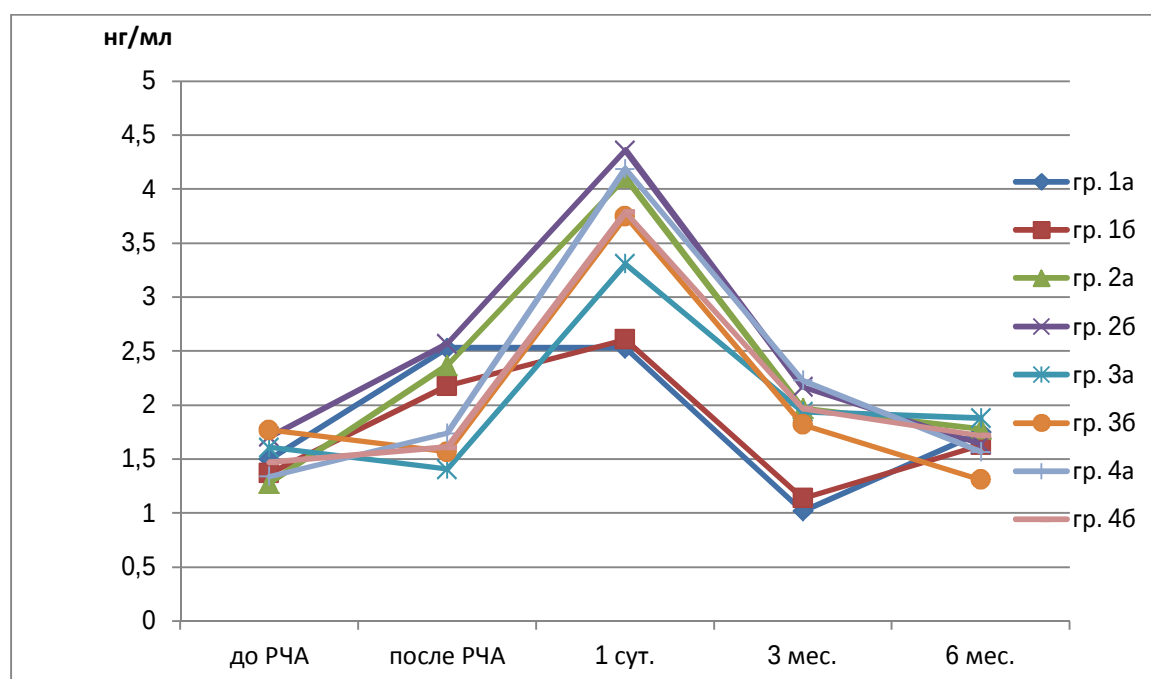


Рисунок 46. Динамика концентраций БСЖК у пациентов с ФП до и после РЧА

Резюмируя все вышесказанное, можно заключить, что во всех группах у большинства пациентов показатели медиаторов воспаления были в пределах их базовой концентрации. Однако как при пароксизмальной, так и при персистирующей ФП, независимо от наличия или отсутствия основной кардиальной патологии, уровень маркеров воспаления был статистически достоверно выше, чем в группе здоровых добровольцев, а также пациентов с верифицированной ИБС без наличия нарушений ритма сердца. Отмечено, что при персистирующей форме аритмии концентрация маркеров воспаления выше, чем при пароксизмальной. Также выявлено, что у разных групп маркеры воспаления имеют свои особенности. Так, концентрация СРБ выше в группах с идиопатической ФП в сравнении с группой ИБС, в то время как ФНО- α и ИЛ-1 β имеют обратную зависимость.

Обнаружено, что после вмешательства уровень СРБ снижался у пациентов с пароксизмальной формой аритмии и ИБС при условии отсутствия рецидивов и в группах с пароксизмальной идиопатической ФП при сохранении аритмии. ФНО- α снижается после эффективной аблации у пациентов с персистирующей ФП и ИБС. Также было отмечено, что были пациенты, у которых концентрация маркеров воспаления была значительно выше общей группы и находилась как в пределах 75-го перцентиля, так и выше. Что осталось необъяснимым в пределах этого раздела, так это увеличение маркера повреждения – БСЖК через 6 мес. наблюдения, что в какой-то степени мы смогли объяснить при сопоставлении результатов с гистологическими исследованиями.

6.2 Динамика натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий после интервенционных вмешательств

В данный раздел исследования вошли 127 пациентов, которые были разделены на группы в соответствии с формой ФП: пароксизмальной – 41 пациент (1 группа), средний возраст – $49,2 \pm 9,8$, персистирующей – 54 (2 группа), средний возраст – $46,1 \pm 13,7$ лет и длительно персистирующей – 32 (3 группа), средний

возраст – $57,2 \pm 7,6$ лет. Клиническая характеристика представлена в таблице 45. В качестве референтных групп были набраны здоровые добровольцы ($n = 20$) и пациенты с постоянной формой аритмии продолжительностью от 3 до 5 лет ($n = 20$).

Таблица 45 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Изучаемые показатели	1 группа ($n = 41$)	2 группа ($n = 54$)	3 группа ($n = 32$)
Возраст, лет	$49,2 \pm 9,8$	$46,1 \pm 13,7$	$57,2 \pm 7,6$
Пол (мужчины), n (%)	24 (58,5%)	30 (55,6%)	18 (56,3%)
Стаж ФП, лет	$3,2 \pm 2,0$	$4,7 \pm 2,1$	$5,1 \pm 2,8$
Идиопатическое НРС, n (%)	11 (26,8%)	7 (12,9%)	3 (9,3%)
ИБС, n (%)	11 (26,8%)	15 (27,8%)	9 (28,1%)
ИБС+ГБ, n (%)	10 (24,5%)	18 (33,4%)	10 (31,3%)
ГБ, n (%)	9 (21,9%)	14 (25,9%)	10 (31,3%)
Принимаемые препараты			
ИАПФ, n (%)	13 (31,7%)	7 (12,9%)	9 (28,1%)
Статины, n (%)	8 (19,5%)	4 (7,4%)	6 (18,8%)
Амиодарон, n (%)	9 (21,9%)	13 (24,1%)	21 (65,6%)
Соталол, n (%)	7 (17,1%)	5 (9,3%)	3 (9,4%)
Пропафенон, n (%)	10 (24,4%)	8 (14,8%)	-
БАБ, n (%)	8 (19,5%)	4 (7,4%)	6 (18,8%)
Антикоагулянты, n (%)	9 (21,9%)	43 (79,6%)	28 (87,5%)
Антагонисты кальция, n (%)	6 (14,6%)	3 (5,6%)	5 (15,6%)
Без препаратов	3 (7,3%)	-	-

Всем пациентам проводилось катетерное лечение ФП, а также исследовалась концентрация НУП в крови. Образцы крови забирались по методике описанной выше. В референтных группах взятие крови проводилось в аналогичных временных интервалах. Для определения влияния процедуры «лабиринт» на эндокринную функцию сердца определялась концентрация в сыворотке крови ПНУП и МНУП.

Антральная изоляция ЛВ и ЗС ЛП выполнялась по схеме, описанной выше. После операции в течение 3 мес. все пациенты принимали амиодарон или соталол, антикоагулянты и сопутствующие препараты. В последующем при

отсутствии рецидивов пациенты были свободны от приема антиаритмиков, но при необходимости продолжали принимать антикоагулянты и сопутствующие препараты.

По результатам полугодового наблюдения, в зависимости от эффективности устранения ФП, каждая группа была разделена на соответствующие подгруппы. Рецидивов аритмий не зарегистрировано у 32 (78,0%) пациентов с пароксизмальной ФП (подгруппа 1а), у 38 (70,4%) – с персистирующей (подгруппа 2а), у 20 (62,5%) – с длительно персистирующей ФП (подгруппа 3а). Соответственно, с рецидивами аритмий 9 (22%) пациентов – подгруппа 1б, 16 (29,6%) – подгруппа 2б, 12 (37,5%) – подгруппа 3б.

В таблицах 46 и 47 представлены результаты концентрации ПНУП и МНУП у пациентов исследуемых и референтных групп.

Таблица 46 – Динамика концентраций ПНУП, нмоль/л

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1а (n = 32)	4,0 [*] (3,4-5,9)	7,2 ^{*,**} (3,1-8,4)	7,8 ^{*,**} (3,7-9,3)	2,0 ^{*,**} (1,1-3,4)	1,6 ^{**} (0,7-2,5)
1б (n = 9)	3,9 [*] (2,8-5,6)	7,4 ^{*,**} (2,9-7,5)	7,6 ^{*,**} (3,9-8,9)	6,7 ^{*,**} (4,7-8,4)	4,9 ^{*,**} (3,7-7,1)
2а (n = 38)	6,6 [*] (4,1-8,2)	7,6 ^{*,**} (4,2-8,7)	7,7 ^{*,**} (4,8-9,1)	6,3 [*] (5,3-7,7)	4,7 ^{*,**} (2,7-6,2)
2б (n = 16)	6,7 [*] (4,3-7,9)	7,5 ^{*,**} (4,5-8,3)	7,2 ^{*,**} (4,3-9,5)	6,9 [*] (5,9-8,7)	6,9 [*] (5,7-7,9)
3а (n = 20)	4,4 [*] (2,5-5,3)	6,4 ^{*,**} (4,2-7,8)	6,6 ^{*,**} (4,2-7,8)	4,9 [*] (2,6-6,3)	3,9 [*] (2,5-6,1)
3б (n = 12)	4,2 [*] (2,7-5,8)	6,5 ^{*,**} (4,4-7,2)	6,5 ^{*,**} (4,1-7,3)	5,8 [*] (4,7-7,0)	4,9 [*] (3,3-6,1)
Здоровые добровольцы	1,53 (0,93-1,73)	1,47 (0,81-1,54)	1,32 (0,74-1,48)	1,52 (0,98-1,57)	1,44 (0,79-1,77)
Постоянная ФП	3,7 [*] (2,4-4,8)	4,1 [*] (3,5-6,0)	3,8 [*] (2,8-5,1)	4,3 [*] (2,9-6,1)	3,8 [*] (1,6-5,4)

Примечания – данные представлены в виде [Me(Q1-Q3)]; * – $p < 0,01$ при сравнении с группой здоровых добровольцев; ** – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями.

Таблица 47 – Динамика концентраций МНУП, фмоль/мл

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1а (n = 32)	43,1 [*] (30,2-51,8)	64,9 ^{*,**} (51,7-75,1)	65,2 ^{*,**} (52,1-73,8)	40,9 [*] (32,4-52,3)	16,3 ^{**} (12,3-25,4)
1б (n = 9)	45,2 [*] (33,6-52,7)	66,9 ^{*,**} (49,8-73,2)	66,1 ^{*,**} (51,7-74,1)	55,4 ^{*,**} (38,7-68,3)	42,3 [*] (37,9-51,4)
2а (n = 38)	64,3 [*] (42,5-71,4)	72,3 ^{*,**} (54,1-81,2)	73,5 ^{*,**} (68,5-77,8)	55,8 ^{*,**} (53,9-63,8)	21,7 ^{**} (17,5-23,8)
2б (n = 16)	64,8 [*] (43,6-72,8)	73,1 ^{*,**} (58,9-80,1)	73,8 ^{*,**} (69,1-76,8)	64,2 [*] (58,7-69,7)	58,9 [*] (49,9-68,5)
3а (n = 20)	63,9 [*] (47,5-73,0)	73,4 ^{*,**} (62,4-75,6)	74,0 ^{*,**} (64,8-77,9)	58,9 ^{*,**} (50,1-67,4)	50,1 ^{*,**} (47,5-62,3)
3б (n = 12)	64,1 [*] (46,9-72,3)	74,3 ^{*,**} (64,2-77,1)	74,6 ^{*,**} (67,1-82,3)	67,1 [*] (59,9-78,5)	61,1 [*] (53,2-67,4)
Здоровые добровольцы	14,8 (12,1-16,0)	13,9 (11,1-15,2)	15,0 (12,9-16,1)	14,6 (12,1-16,8)	13,6 (12,7-15,2)
Постоянная ФП	38,7 [*] (36,1-39,5)	39,1 [*] (37,8-41,2)	38,5 [*] (36,2-40,1)	37,9 [*] (35,7-39,3)	38,0 [*] (36,4-40,2)

Примечания те же, что и в таблице 46.

Анализ полученных результатов показал, что пациенты с пароксизмальной ФП имели значительно более высокую концентрацию ПНУП в крови в сравнении со здоровыми индивидами ($p < 0,01$). В группе с персистирующей формой зарегистрировано практически четырехкратное увеличение уровня пептида (Рисунок 47). В то же время пациенты с длительно персистирующей ФП имели концентрацию, схожую с пароксизмальной формой аритмии. При постоянной форме аритмии уровень ПНУП был самый низкий из всех форм аритмии, однако все-таки выше, чем у здоровых добровольцев. Измерения концентрации МНУП показали, что наибольшие значения были у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП. Они были меньше при пароксизмальной и постоянной, но все-таки выше, чем у здоровых добровольцев (Рисунок 48).

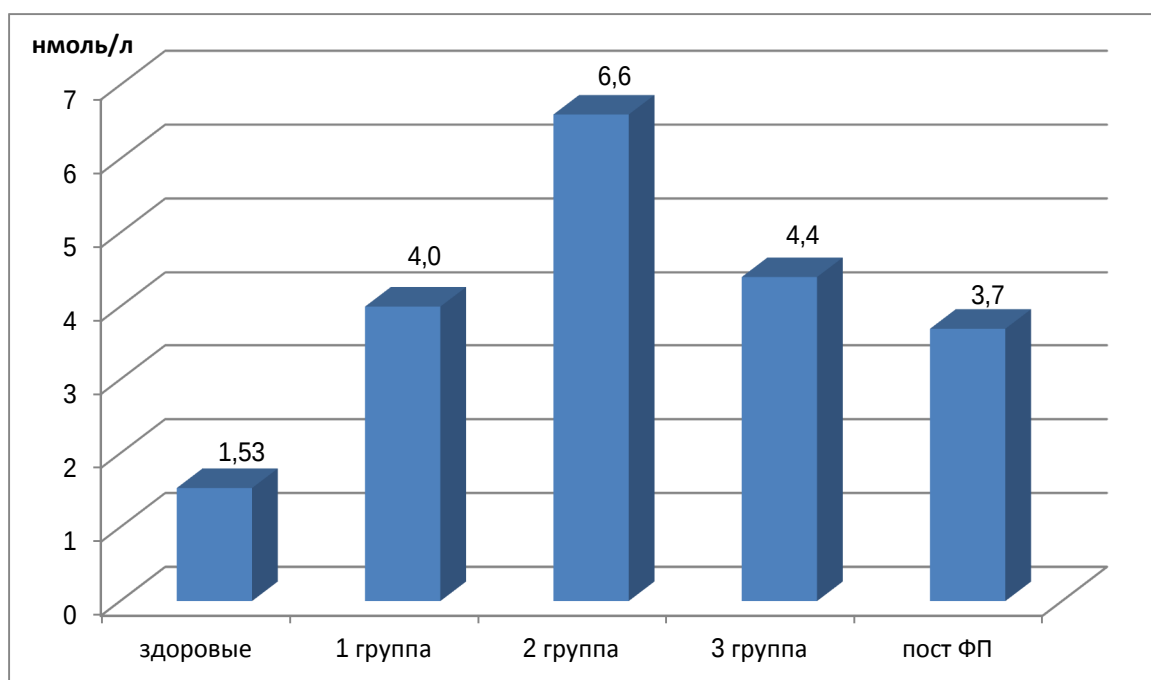


Рисунок 47. Концентрация ПНУП у пациентов с ФП до вмешательства и у референтных групп

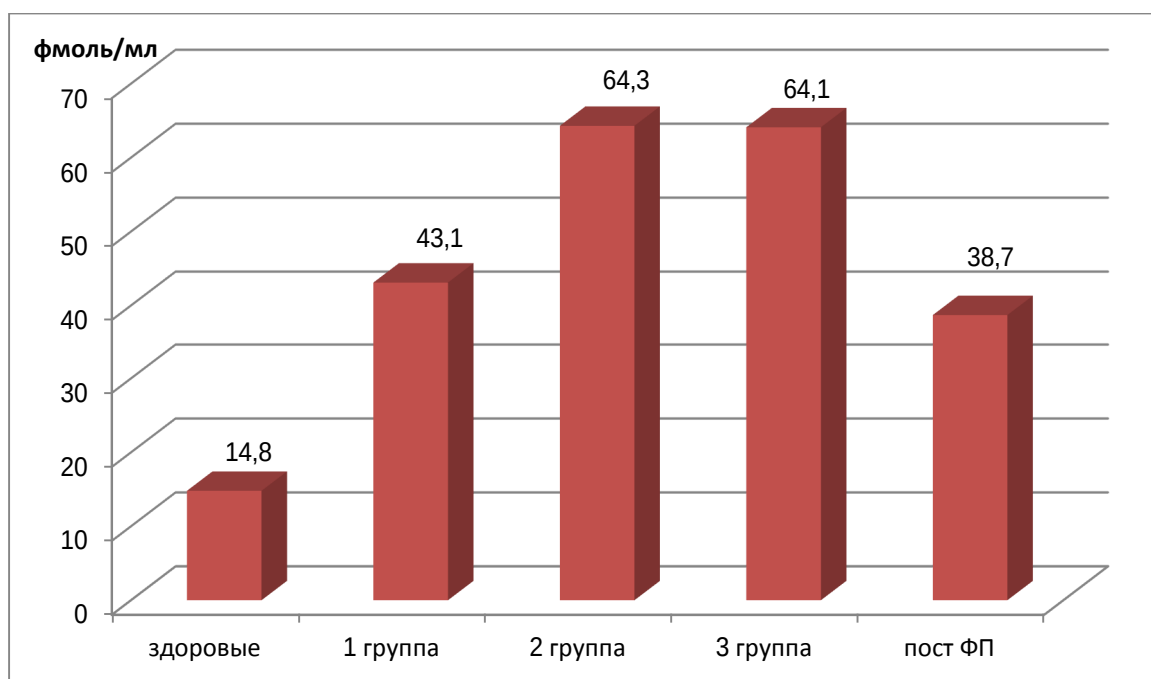


Рисунок 48. Концентрация МНУП у пациентов с ФП до вмешательства и у референтных групп

Таким образом, было выявлено, что наличие любой формы ФП приводит к повышению концентрации, а, следовательно, и синтезу обоих НУП. При пароксизмальной и персистирующей форме ФП увеличивается концентрация

обоих НУП пропорционально, в то время как при длительно персистирующей ФП прирост концентрации ПНУП отстает от МНУП. Таким образом, возможно, что при длительно персистирующей ФП (более одного года), концентрация ПНУП снижается, что косвенным образом доказывают низкие показатели у пациентов с постоянной формой аритмии.

Также отмечено, что исходная концентрация обоих НУП в соответствующих сформированных подгруппах в зависимости от результатов РЧА не отличалась.

Оценивая результаты динамики ПНУП, были получены следующие результаты. Во всех группах после процедуры уровень пептида повышался, продолжал увеличиваться к первым суткам наблюдения и не имел отличий в соответствующих подгруппах (Рисунок 49), что является результатом ответа предсердий на РЧА. Через 3 мес. уровень ПНУП в группе пациентов с пароксизмальной ФП с отсутствием рецидивов аритмии (подгруппа 1а) снизился значительно и практически достиг значений, полученных в группе здоровых добровольцев, а к 6 мес. наблюдения эти значения сравнялись. При сохранении пароксизмов аритмии к 3 мес. наблюдения концентрация снижалась, однако даже к 6 мес. не достигла исходных значений, а осталась выше исходной. В подгруппе 2а уровень ПНУП к 3 мес. наблюдения имел тенденцию к снижению, и значения были меньше исходных, но все же оставались значительно выше референтных. К 6 мес. наблюдения концентрация еще снизилась, однако не достигла референтных значений. В группе 2б (с рецидивами при персистирующей ФП) также через 3 месяца происходило снижение концентрации ПНУП, однако к 6 мес. его уровень вернулся к исходным значениям (Рисунок 49). В подгруппе 3а концентрация ПНУП через 3 мес. уменьшалась, а через 6 мес. вернулась к исходным значениям. В группе 3б также имелась тенденция к уменьшению концентрации, однако даже к 6 мес. наблюдения она не достигла исходных значений. Таким образом, можно заключить, что РЧА пароксизмальной ФП восстанавливает концентрацию ПНУП через 6 мес. При персистирующей и длительно персистирующей ФП отсутствие

рецидивов значительно снижает концентрацию ПНУП, однако полное восстановление происходит, возможно, в более поздние сроки.

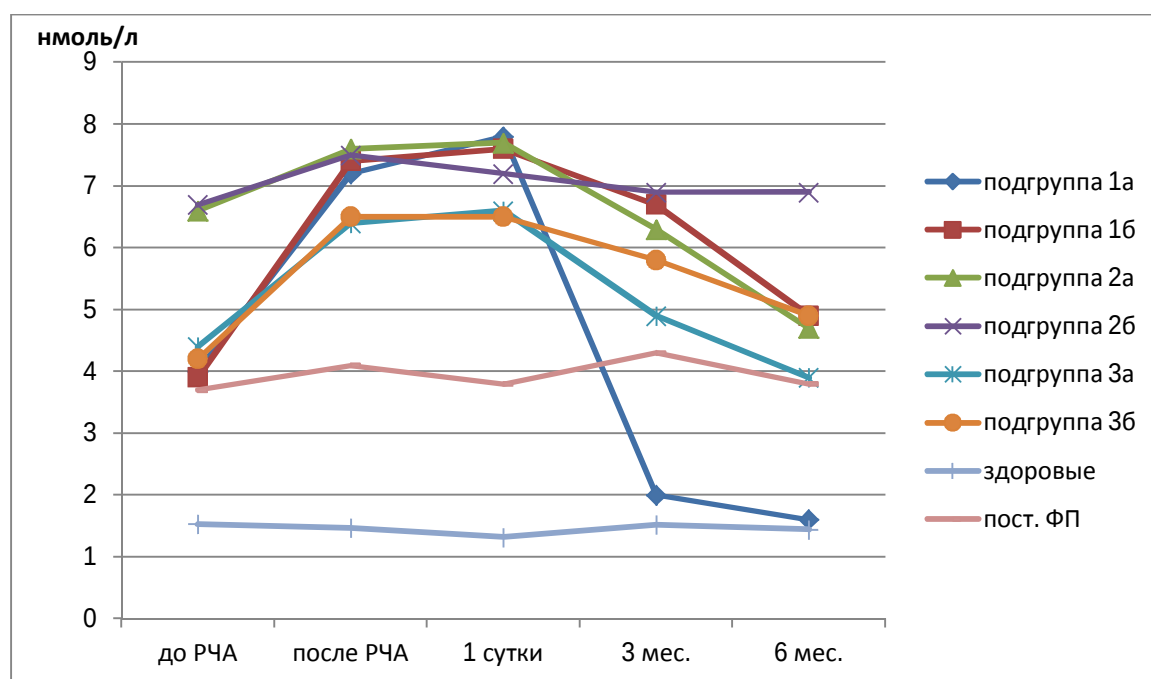


Рисунок 49. Динамика концентраций ПНУП у пациентов с ФП после РЧА, у здоровых добровольцев и пациентов с постоянной ФП

Динамика МНУП после вмешательства и через сутки была подобна изменениям ПНУП (Рисунок 50). У пациентов с пароксизмальной (подгруппа 1а), так и у пациентов с персистирующей формой ФП (подгруппа 2а), при отсутствии рецидивов аритмий, уровень пептида снижался через 3 мес. и практически достигал значений группы здоровых добровольцев к 6 мес. наблюдения. У пациентов с длительно персистирующей формой аритмии и эффективной РЧА (подгруппа 3а) уровень МНУП снизился, однако все-таки был значительно выше референтных значений. В подгруппах 1б, 2б и 3б наличие рецидивов аритмий привело к тому, что концентрация МНУП через 6 мес. наблюдения вернулась к исходным значениям. Таким образом, устранение ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП приводит к нормализации уровня МНУП до референтных значений здоровых добровольцев. При длительно персистирующей ФП восстановления МНУП к 6 мес. не наблюдается, возможно,

для этого требуется более длительный срок. При сохранении аритмии изменений концентрации МНУП через 6 мес. не происходит.

Можно отметить, что у пациентов с пароксизмальной ФП после успешной РЧА и при отсутствии рецидивов аритмий, восстановление синтеза ПНУП и МНУП происходит через 6 мес. У пациентов с персистирующей ФП, восстановление синтеза МНУП происходит также к 6 мес., а ПНУП значительно снижается, но не достигает нормальных значений. У пациентов с длительно персистирующей ФП при отсутствии рецидивов также имеется тенденция к снижению концентрации пептидов через 6 мес. наблюдения. При этом ПНУП более чувствителен к наличию ФП, и в тоже время его концентрация восстанавливается быстрее в сравнении с МНУП, что, скорее всего, связано с тем, что он синтезируется в основном предсердиями, а их функция восстанавливается быстрее, чем желудочков. Это также подтверждается тем, что через 3 мес. наблюдения уровень МНУП продолжает оставаться высоким, тогда как уровень ПНУП достигает нормальных значений.

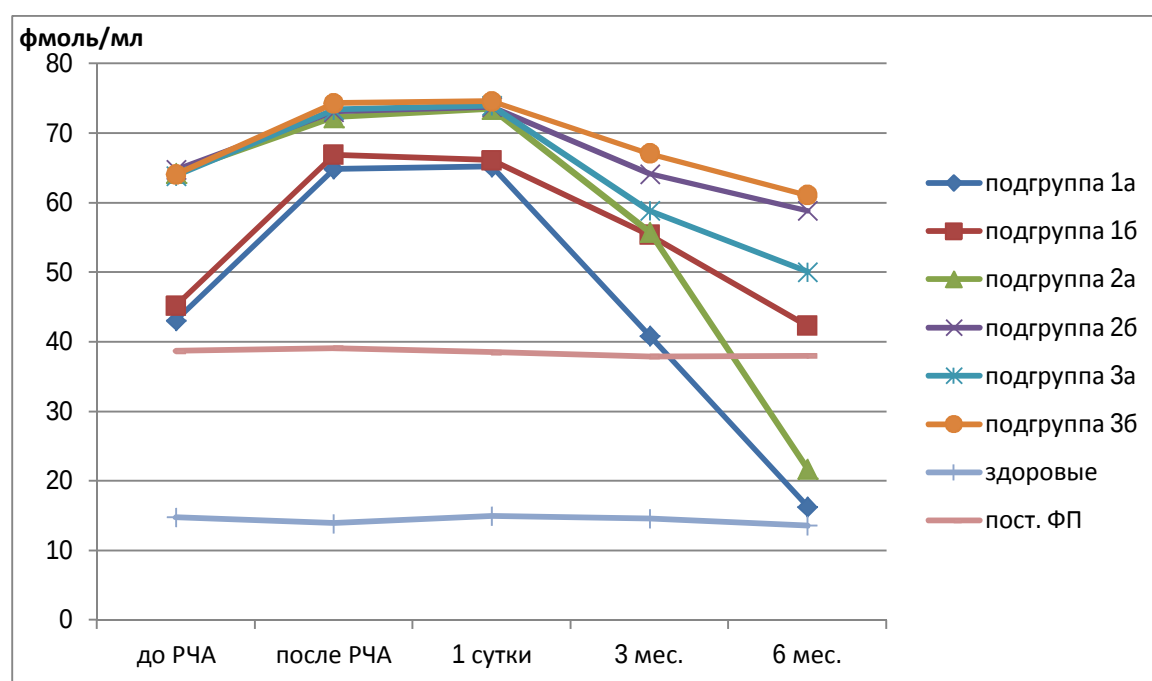


Рисунок 50. Динамика концентраций МНУП у пациентов с ФП после РЧА и у здоровых добровольцев

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что наличие ФП влияет на синтез и концентрацию НУП, увеличивая их содержание в крови. Более продолжительные формы аритмии вызывают увеличение концентрации НУП, однако дальнейшее удлинение приводит к обратным изменениям. Так, для ПНУП уже при длительно персистирующей форме ФП концентрация пептида снижается и становится меньше при постоянной, возможно, при более длительном анамнезе аритмии достигает и нормальных значений. Сохранение СР после РЧА в течение полугода позволяет восстановиться эндокринной функции сердца у пациентов с пароксизмальной ФП и только в отношении МНУП – у пациентов с персистирующей ФП. У пациентов с любой формой аритмии после успешной РЧА происходит снижение концентрации НУП, в то же время сохранение ФП после РЧА не оказывает восстановительного влияния на эндокринную функцию сердца. Измененная концентрация НУП перед процедурой не является предиктором эффективности процедуры. В то же время сохранение высоких значений НУП после процедуры позволяет предположить наличие незарегистрированных рецидивов аритмии, что, несомненно, оказывает влияние на принятие решения о дальнейшем продолжении приема ААП и антикоагулянтных препаратов.

6.3 Динамика показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса и факторов роста у пациентов с фибрилляцией предсердий после интервенционных вмешательств

В данный раздел исследования вошли 87 пациентов: 38 (43,7%) с идиопатической персистирующей формой ФП (группа 1) и 49 с кардиологическим заболеванием, среди которых, 27 (31,0%) пациентов (группа 2) с персистирующей и 22 (25,3%) пациента (группа 3) с длительно персистирующей аритмией. В качестве референтной группы были выбраны 20 здоровых добровольцев, средний возраст которых составил $28,7 \pm 5,7$ лет. Основным критерием включения в исследование было сохранение СР и отсутствие пароксизмов любых аритмий в

течение 2 лет наблюдения от момента проведения процедуры «лабиринт». Критериями исключения являлись любые значимые кардиологические и некардиологические заболевания, за исключением стабильной ИБС и незлокачественной ГБ. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 48.

Таблица 48 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Изучаемые показатели	1 группа (n = 38)	2 группа (n = 27)	3 группа (n = 22)
Возраст, лет	43,7±6,2	48,3±11,2	51,1±7,1
Пол (мужчины), n (%)	21 (55,3%)	29 (53,7%)	17 (53,1%)
Стаж ФП, лет	2,7±1,4	5,6±3,8	6,3±4,7
Идиопатическое НРС, n (%)	38 (100%)	-	-
ИБС, n (%)	-	9 (33,3%)	7 (31,8%)
ИБС+ГБ, n (%)	-	7 (25,9%)	6 (27,3%)
ГБ, n (%)	-	11 (40,8%)	9 (40,9%)
Принимаемые препараты			
ИАПФ, n (%)	-	18 (66,7%)	16 (72,7%)
Статины, n (%)	-	7 (25,9%)	4 (18,2%)
Амиодарон, n (%)	14 (36,8%)	21 (77,8%)	22 (100%)
Соталол, n (%)	3 (7,9%)	11 (40,7%)	8 (36,4%)
Пропафенон, n (%)	9 (23,7%)	23 (85,2%)	20 (90,9%)
БАБ, n (%)	4 (10,5%)	14 (51,9%)	18 (81,8%)
Антикоагулянты, n (%)	-	23 (85,2%)	21 (95,5%)
Антагонисты кальция, n (%)	-	6 (22,2%)	9 (40,9%)
Без препаратов	5 (13,2%)	-	-

Для определения влияния антральной изоляции ЛВ и ЗС ЛП на динамику показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса и факторов определялась концентрация в сыворотке крови ММП -1, -3, -9, ТФР-β1, ТИМП-1, ФРФ. Образцы крови забирались до вмешательства, непосредственно после него, через одни сутки, через 2 и 6 мес. После взятия крови из вены ее центрифугировали, плазму замораживали и хранили при -70 °С до проведения окончательного анализа.

Антральная изоляция ЛВ и ЗС ЛП выполнялась по схеме, описанной выше. После операции в течение 3 мес. все пациенты принимали амиодарон или соталол, антикоагулянты и сопутствующие препараты. В последующем все пациенты были свободны от приема антиаритмиков, но продолжали принимать антикоагулянты и сопутствующие препараты. Все пациенты после проведенного вмешательства и весь срок наблюдения не имели пароксизмов аритмий. Исходные концентрации ММП и факторов роста представлены в таблице 49.

Таблица 49 – Концентрация ММП, ТИМП и факторов роста до вмешательства в исследуемых и референтных группах

Изучаемые показатели	1 группа	2 группа	3 группа	Здоровые добровольцы	Kruskal-Wallis test		
	1	2	3	4	P ₁₋₄	P ₂₋₄	P ₃₋₄
ММП-1, нг/мл	3,22 (2,24-4,02)	3,85 (2,97-5,01)	4,42 (3,47-5,94)	1,91 (0,97-2,38)	0,05	<0,05	<0,01
ММП-3, нг/мл	8,21 (7,26-9,37)	8,85 (7,61-9,84)	9,51 (8,18-10,03)	7,75 (6,38-8,79)	нд	нд	<0,05
ММП-9, пг/мл	0,481 (0,311-0,582)	0,339 (0,217-0,589)	0,444 (0,258-0,539)	0,451 (0,251-0,522)	нд	<0,05	нд
ТИМП, нг/мл	397,1 (316,5-425,7)	407,1 (384,2-418,6)	443,8 (418,3-462,0)	224,8 (167,5-301,8)	<0,01	<0,01	<0,01
ТФР-β1, нг/мл	8,21 (6,26-11,08)	8,84 (6,19-10,53)	9,71 (6,42-11,98)	7,97 (5,94-9,31)	нд	нд	<0,05
ФРФ, пг/мл	11,29 (9,38-14,77)	13,27 (11,81-15,43)	12,65 (8,32-16,26)	10,41 (7,72-13,18)	<0,05	<0,01	<0,05
ММП-1/ТИМП-1*10 ²	0,81 (0,64-1,73)	0,91 (0,73-1,68)	0,99 (0,79-1,13)	0,78 (0,64-0,95)	нд	<0,05	<0,05
ММП-3/ТИМП-1*10 ²	2,01 (1,58-2,79)	2,08 (1,33-2,67)	2,14 (1,65-2,87)	1,96 (1,51-2,67)	нд	нд	нд
ММП-9/ТИМП-1	1,11 (0,79-1,38)	0,87 (0,71-1,09)	1,0 (0,89-1,23)	0,93 (0,74-1,17)	нд	0,06	нд

Примечания – данные представлены в виде [Me(Q1-Q3)]; p – уровень статистической значимости.

Во всех исследуемых группах обнаружено статистически достоверное повышение уровня ММП-1 в сравнении со здоровыми добровольцами.

Концентрация ММП-3 не отличалась от референтных значений у пациентов с персистирующей формой ФП, однако была выше ($p < 0,05$) в группе с длительно персистирующей аритмией. В то же время значения ММП-9 были ниже ($p < 0,05$) в группе пациентов с персистирующей ФП и кардиологическим заболеванием. Отмечено, что концентрация ТИМП-1 была значимо выше во всех исследуемых группах в сравнении со здоровыми добровольцами. Однако только в группах с наличием кардиологического заболевания отношение ММП-1 к ТИМП-1 имело достоверно высокие значения ($p < 0,05$), при этом статистически значимых отличий в отношении ММП-3 к ТИМП-1 и ММП-9 к ТИМП-1 получено не было. Среди факторов роста только ФРФ показал значимое повышение во всех группах в сравнении с референтными значениями, в то время как уровень ТФР- β 1 был выше в группе с длительно персистирующей ФП. Таким образом, при наличии ФП повышается уровень ММП-1 и ТИМП-1, тогда как их соотношение меняется только при сочетании основного кардиологического заболевания и ФП. Уровень ММП-3 повышен при длительно персистирующей форме ФП, а ММП-9 – при персистирующей аритмии при наличии кардиальной патологии. В то же время их отношение к ТИМП-1 не изменяется. Все это в сочетании с повышенным уровнем ФРФ может свидетельствовать о повышении активности профибротических процессов и, как следствие, разрастании соединительной ткани.

Анализ изменений концентраций ферментов показал, что во всех группах уровень всех ММП непосредственно после процедуры резко снижался, что, скорее всего, связано со значительным и объемным термическим поражением ЛП (Таблицы 50–52, Рисунки 51, 52).

Таблица 50 – Динамика концентраций ММП, ТИМП и факторов роста у пациентов 1 группы – идиопатической ФП, [Me(Q1-Q3)]

Изучаемые показатели	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.	Kruskal-Wallis test			
	1	2	3	4	5	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₁₋₅
ММП-1, нг/мл	3,22 (2,24-4,02)	1,81 (0,98-3,02)	2,95 (1,74-3,99)	4,01 (2,58—4,87)	2,74 (1,62-4,65)	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05
ММП-3, нг/мл	8,21 (7,26-9,37)	7,13 (3,87-8,84)	6,22 (4,25-8,45)	8,37 (6,12-9,28)	9,06 (7,73-10,5)	<0,05	<0,01	нд	<0,05
ММП-9, пг/мл	0,481 (0,311-0,582)	0,278 (0,207-0,416)	0,389 (0,321-0,572)	0,324 (0,168-0,474)	0,303 (0,198-0,485)	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
ТИМП, нг/мл	397,1 (316,5-425,7)	187,8 (149,7-116,8)	364,8 (294,3-399,3)	368,4 (367,6-439,5)	415,8 (331,9-458,1)	<0,01	нд	нд	<0,05
ТФР-β1, нг/мл	8,21 (6,26-11,08)	2,99 (1,18-5,12)	3,87 (2,17-6,57)	6,32 (3,87-9,94)	7,86 (6,11-8,94)	<0,01	<0,01	<0,01	нд
ФРФ, пг/мл	11,29 (9,38-14,77)	9,35 (6,13-11,73)	12,38 (8,26-14,21)	9,98 (8,37-12,54)	8,38 (6,72-12,08)	<0,01	нд	<0,01	<0,01
ММП-1/ТИМП-1*10 ²	0,81 (0,64-1,73)	0,94 (0,75-1,81)	0,71 (0,63-0,98)	1,12 (0,92-1,41)	0,68 (0,51-0,92)	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
ММП-3/ТИМП-1*10 ²	2,01 (1,58-2,79)	3,65 (2,81-4,57)	1,68 (1,38-2,93)	2,38 (1,54-3,18)	2,14 (1,48-2,97)	<0,01	<0,01	нд	нд
ММП-9/ТИМП-1	1,11 (0,79-1,38)	1,37 (0,91-1,85)	1,01 (0,92-1,78)	0,89 (0,62-1,19)	0,73 (0,55-1,7)	0,07	0,06	<0,05	<0,01

Примечания те же, что и в таблице 49.

Таблица 51 – Динамика концентраций ММП, ТИМП и факторов роста у пациентов 2 группы – с длительно персистирующей ФП и кардиологическим заболеванием, [Me(Q1-Q3)]

Изучаемые показатели	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.	Kruskal-Wallis test			
	1	2	3	4	5	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₁₋₅
ММП-1, нг/мл	4,42 (3,47-5,94)	2,09 (1,09-4,15)	3,02 (2,11-4,04)	3,87 (2,67-5,32)	3,16 (2,06-6,01)	<0,01	<0,01	<0,01	0,07
ММП-3, нг/мл	9,51 (8,18-10,03)	7,63 (4,29-8,78)	7,75 (4,86-9,19)	9,17 (5,38-9,77)	9,74 (6,78-9,97)	<0,01	0,01	нд	нд
ММП-9, пг/мл	0,444 (0,258-0,539)	0,242 (0,124-0,388)	0,467 (0,402-0,687)	0,294 (0,116-0,442)	0,334 (0,202-0,504)	<0,01	<0,05	<0,01	нд
ТИМП, нг/мл	443,8 (418,3-462,0)	201,9 (155,9-296,4)	382,1 (316,4-407,3)	411,6 (396-443,6)	435,0 (374,2-444,5)	<0,01	0,09	нд	нд
ТФР-β1, нг/мл	9,71 (6,42-11,98)	2,38 (1,51-6,06)	3,35 (1,85-7,12)	7,33 (4,59-9,74)	8,01 (6,64-8,4)	<0,01	<0,01	0,03	нд
ФРФ, пг/мл	12,65 (8,32-16,26)	10,05 (5,6-12,28)	11,75 (7,32-13,28)	10,47 (7,03-15,83)	8,01 (7,19-11,33)	0,01	нд	нд	<0,01
ММП-1/ТИМП-1*10 ²	0,99 (0,79-1,13)	1,04 (0,89-1,24)	0,79 (0,69-0,95)	0,94 (0,88-1,02)	0,73 (0,71-0,87)	нд	<0,05	нд	<0,05
ММП-3/ТИМП-1*10 ²	2,14 (1,65-2,87)	3,78 (2,97-4,23)	2,03 (1,79-2,65)	2,23 (1,71-2,97)	2,24 (1,62-3,01)	<0,05	нд	нд	нд
ММП-9/ТИМП-1	1,0 (0,89-1,23)	1,19 (0,89-1,96)	1,22 (1,01-1,57)	0,72 (0,54-0,95)	0,77 (0,53-0,98)	0,06	нд	0,05	0,05

Примечания те же, что и в таблице 49.

Таблица 52 – Динамика концентраций ММП, ТИМП и факторов роста у пациентов 3 группы – с персистирующей ФП и кардиологическим заболеванием, [Me(Q1-Q3)]

Изучаемые показатели	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.	Kruskal-Wallis test			
	1	2	3	4	5	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₁₋₅
ММП-1, нг/мл	3,85 (2,97-5,01)	1,97 (1,14-3,34)	3,22 (2,64-4,79)	3,71 (2,09-5,18)	2,91 (1,81-4,20)	<0,01	нд	нд	<0,01
ММП-3, нг/мл	8,85 (7,61-9,84)	8,12 (5,63-10,56)	8,64 (6,17-11,08)	8,54 (4,76-10,22)	9,34 (7,11-10,31)	0,07	нд	нд	<0,05
ММП-9, пг/мл	0,339 (0,217-0,589)	0,181 (0,097-0,338)	0,399 (0,354-0,497)	0,221 (0,106-0,391)	0,309 (0,194-0,473)	<0,01	нд	<0,01	нд
ТИМП, нг/мл	407,1 (384,2-418,6)	218,9 (174,3-267,5)	276,2 (213,4-388,7)	375,9 (322,8-401,5)	399,1 (368,6-429,7)	<0,01	<0,01	<0,01	нд
ТФР-β1, нг/мл	8,84 (6,19-10,53)	3,08 (1,97-5,61)	3,19 (1,22-6,34)	5,91 (4,06-8,27)	7,46 (5,95-8,77)	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
ФРФ, пг/мл	13,27 (11,81-15,43)	10,84 (7,38-13,18)	11,97 (8,18-13,68)	11,71 (8,56-14,89)	9,12 (7,08-10,92)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01
ММП-1/ТИМП-1*10 ²	0,91 (0,73-1,68)	0,87 (0,67-1,51)	1,11 (0,96-1,54)	0,96 (0,71-1,82)	0,75 (0,66-1,03)	нд	нд	нд	<0,01
ММП-3/ТИМП-1*10 ²	2,08 (1,33-2,67)	3,61 (2,37-4,54)	3,09 (2,58-3,97)	2,18 (1,81-2,64)	2,41 (1,28-2,96)	<0,01	<0,01	нд	0,06
ММП-9/ТИМП-1	0,87 (0,71-1,09)	0,79 (0,61-1,13)	1,41 (0,86-1,83)	0,62 (0,49-0,81)	0,84 (0,62-1,05)	нд	<0,01	<0,01	нд

Примечания те же, что и в таблице 49.

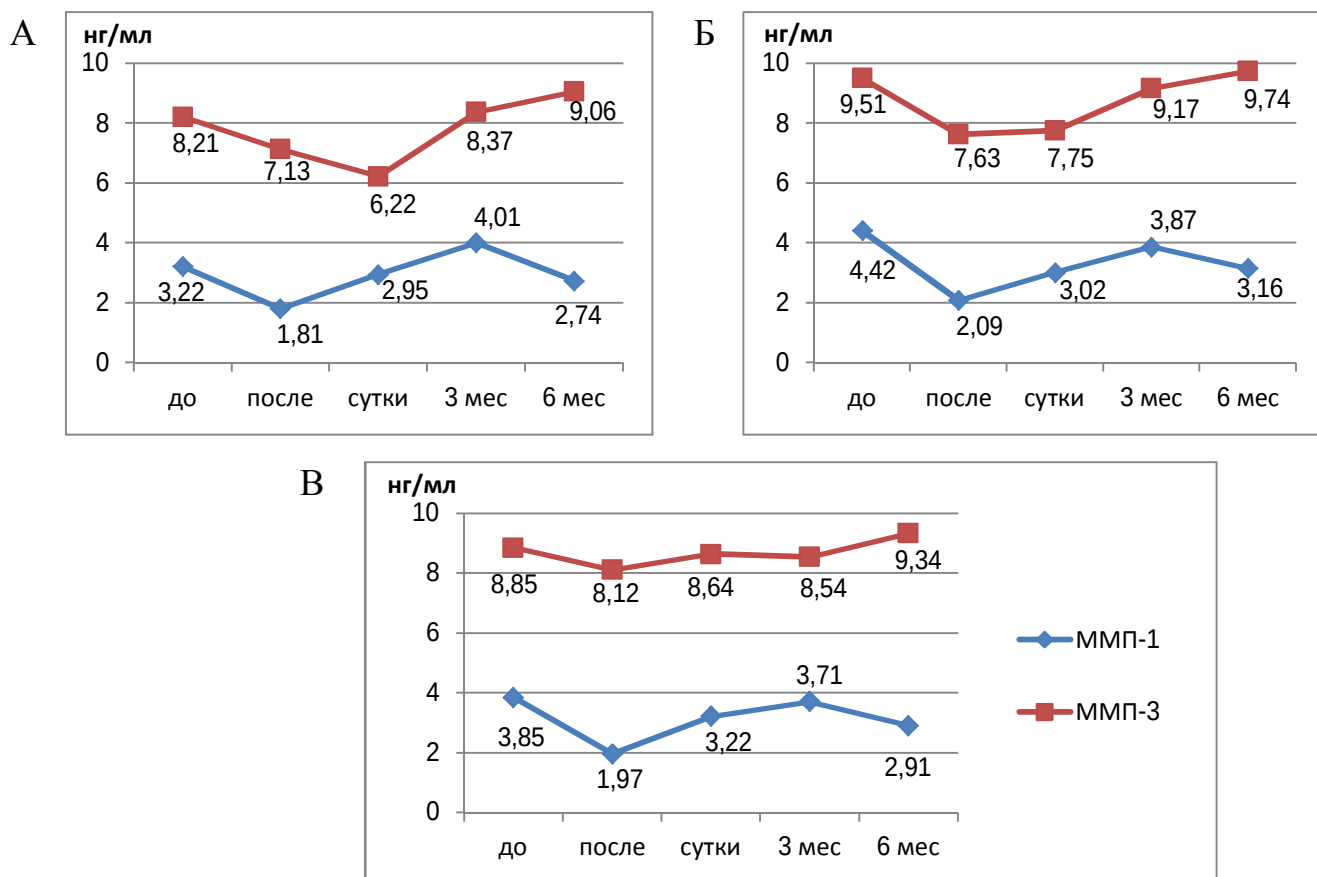


Рисунок 51. Динамика концентраций ММП -1,-3 у пациентов после РЧА ФП А – 1 группа, Б – 2 группа, В – 3 группа

Происходящие изменения в концентрации ММП могут характеризовать процессы синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Динамика ММП-1 (из группы коллагеназ) во всех группах была практически идентична: отмечалось резкое снижение сразу после процедуры ($p < 0,01$), что может свидетельствовать, во-первых, о массивной термической травме предсердий, а во-вторых, об увеличении процессов коллагенообразования, опять же в ответ на его повреждение при нанесении РЧ воздействий. Через сутки концентрация ММП-1 увеличивается ($p < 0,01$), с восстановлением исходных цифр к 3 мес., это позволяет думать, что деградация коллагена возвращается к исходным значениям. Но через 6 мес. концентрация ММП-1 статистически достоверно снижается ($p < 0,05$), таким образом, процессы накопления коллагена сменяются на его деградацию, что приводит к уменьшению профибротических процессов.

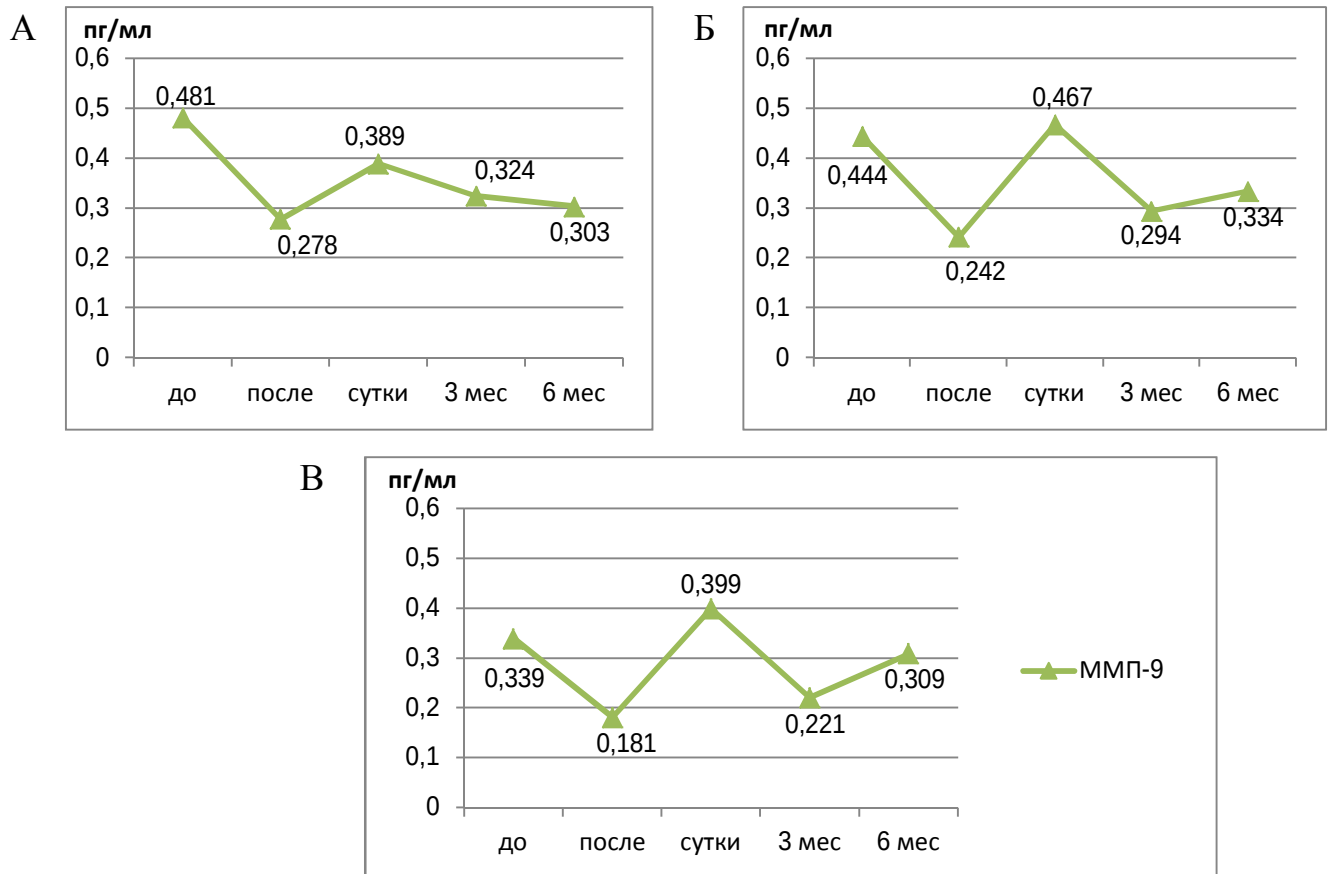


Рисунок 52. Динамика концентраций ММП-9 у пациентов после РЧА ФП А – 1 группа, Б – 2 группа, В – 3 группа

Изменения ММП-3 (из группы стромелизинов) в группах отличались. Так, в 1 группе (пациенты с идиопатической персистирующей ФП) концентрация ММП-3 снижалась сразу после процедуры, что является отражением депрессии разрушения протеогликанов, фибронектина, ламинина и желатина. Она продолжала уменьшаться на первые сутки, увеличиваясь к исходным значениям через 3 и возрастая к 6 мес., что может быть знаком усиления фиброза. Во 2 группе (пациенты с ИБС и персистирующей ФП) уровень ММП-3 снижался сразу после вмешательства, сохранялся через сутки и восстанавливался к 3 и 6 мес. наблюдения, таким образом, никак не изменяя накопление протеогликанов, фибронектина и ламинина. В 3 группе снижение сразу после вмешательства было не такое значимое, с восстановлением через сутки и 3 мес. и увеличением к 6 мес. Таким образом, в этой группе влияние вмешательства на изменение содержания протеогликанов, фибронектина и ламинина в миокарде было минимальным, что

позволяет предположить незначительное участие этих белков в процессе фиброза, а, возможно, даже преимущественное накопление других фибротических молекул, в частности коллагена.

Изменения ММП-9 (из группы желатиназ) также имели свои отличительные особенности в разных группах. В 1 группе сразу после операции концентрация ММП-9 уменьшалась, что является проявлением снижения активности в расщеплении одной из двух молекул деградации коллагена. Затем концентрация возрастала к 1 суткам, затем уровень вновь снижался к 3 и 6 мес. Во 2 группе динамика до 3 мес. была подобной, но к 6 мес. уровень возрос и достиг практически исходных значений. В 3 группе изменения повторялись, но к 6 мес. концентрация не достигала исходных значений, а соответствовала концентрации ММП-9 во 2 группе (Рисунок 52). При сравнении динамики ММП-3 и ММП-9 между группами обращает на себя внимание факт того, что чем больше уменьшается концентрация ММП-3, тем больше растет ММП-9. Кроме того, концентрация ММП-9 через 6 мес. наблюдения в 1 и 2 группах также снижалась, что может быть фактором увеличения фиброза.

Концентрация ТИМП-1 имела более предсказуемый характер: с резким снижением сразу после вмешательства и с медленным восстановлением к 6 мес. наблюдения (Рисунок 53).

Однако были некоторые отличия динамики в разных группах. Так, если в 1 и 2 группе резкое снижение после вмешательства сменялось восстановлением уровня ТИМП-1 через сутки к исходным значениям, а затем продолжалось его восстановление на 3 и 6 мес., то в 3 группе через сутки нормализации не происходило, а уровень оставался значительно снижен, но к 3 и 6 мес. происходило восстановление.

Более интересным является отношение концентрации ММП к тканевому ингибитору, что, по данным разных авторов, может являться отражением активности профибротических процессов [386]. Так, по нашим данным, отношение всех ММП к тканевому ингибитору резко возрастает сразу после процедуры, что, скорее всего, связано со значительным повреждением тканей и появлением в них большого количества белковых фрагментов, остатков

коллагена, желатина, протеогликанов, фибронектина, ламинина и эластина и, как следствие, резким повышением синтеза соединительной ткани (Рисунок 54).

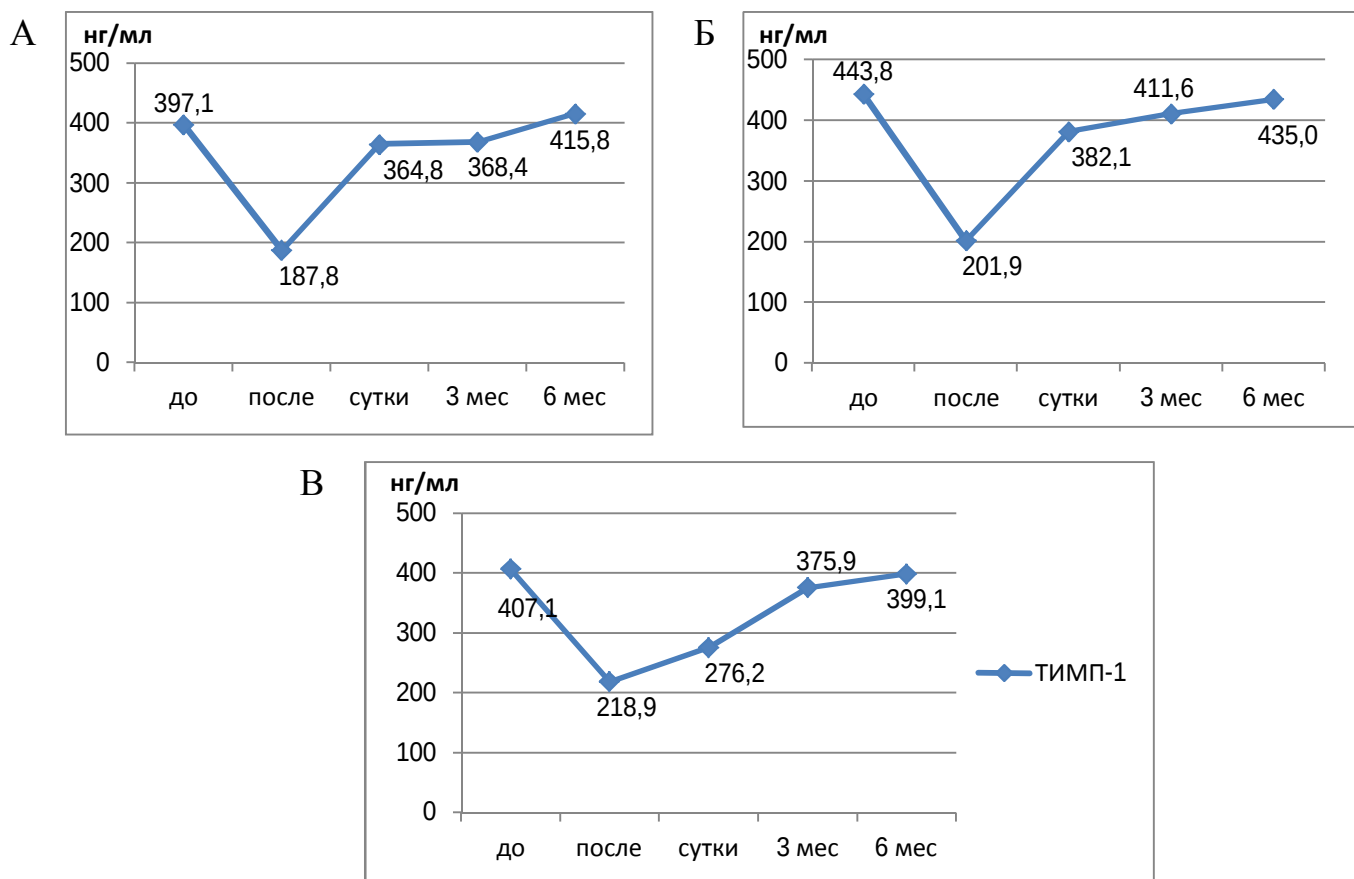


Рисунок 53. Динамика концентрации ТИМП-1 у пациентов после РЧА ФП. А – 1 группа, Б – 2 группа, В – 3 группа

Однако анализ динамики отношения ММП/ТИМП-1 между группами показал, что в 1 группе оно возрастает сразу после вмешательства (особенно ММП-3/ТИМП-1), но уже через сутки происходит его снижение ниже исходных значений, что свидетельствует об активизации профибротических процессов. Затем происходит некоторое увеличение ММП-1/ТИМП-1 и ММП-3/ТИМП-1 через 3 мес., что является отражением антифибротических процессов. Стабилизация для ММП-1/ТИМП-1 и ММП-3/ТИМП-1 происходит к 6 мес., а ММП-9/ТИМП-1 остается низким, что свидетельствует о преобладании процессов деградации соединительной ткани.

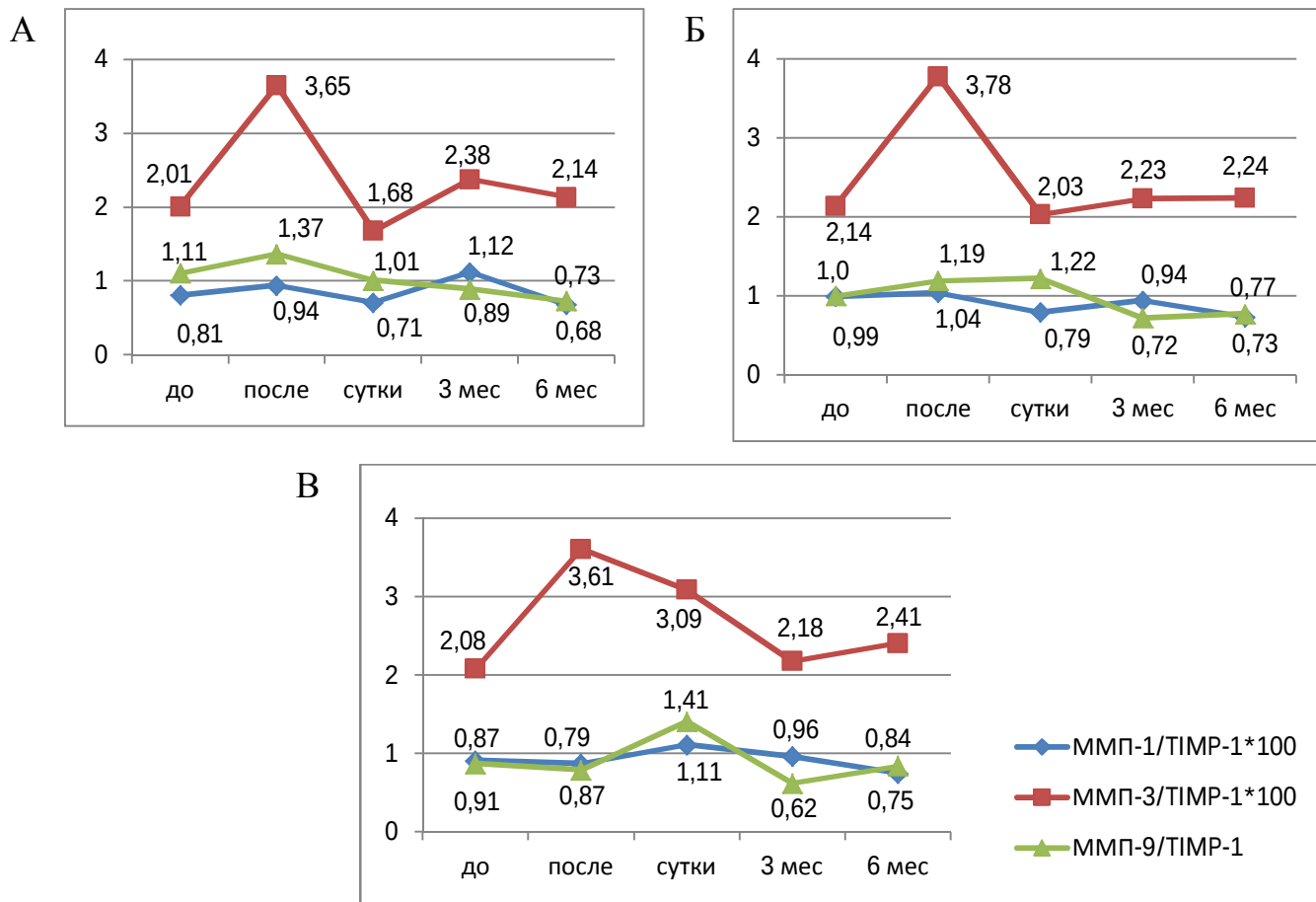


Рисунок 54. Отношение концентрации матриксных металлопротеиназ -1, -3, -9 к их тканевому ингибитору -1. А – 1 группа, Б – 2 группа, В – 3 группа

Во 2 группе картина в целом напоминает изменения в 1 группе, за исключением того, что отношение ММП-9/ТИМП-1 на 1 сутки возрастает. Кроме того, увеличение ММП-1/ТИМП-1 и ММП-3/ТИМП-1 через 3 мес. отсутствует, что говорит об отсутствии антифибротических процессов. В 3 группе также резко возрастает отношение ММП-3/ТИМП-1, а ММП-1/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 незначительно, но снижается, что свидетельствует о разнонаправленности протекающих процессов. Если считать, что основным «источником» грубого фиброза является коллаген, то именно отсутствие повышения отношения ММП-1/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 является отражением этого процесса. Через сутки ММП-3/ТИМП-1 остается высоким, возможно, как компенсация отсутствия повышения ММП-1/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 сразу после вмешательства. Также значительно повышается ММП-9/ТИМП-1, в меньшей степени ММП-

1/ТИМП-1. К 3 мес. наблюдения происходит стабилизация ММП-1/ТИМП-1, а ММП-3/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 снижаются и восстанавливаются к 6 мес. Таким образом, у пациентов 3 группы процессы образования фиброза наиболее выраженные и сложные.

Изменение концентрации ферментов экстрацеллюлярного матрикса характеризуют процессы репарации и фиброза, происходящие в миокарде. В то же время необходимо отметить, что через 6 мес. происходит стабилизация процесса в отношении ММП-3, ее концентрация и отношение к ТИМП-1 возвращаются к исходным значениям. Что касается ММП-1 и -9 и их отношений к ТИМП-1, то их концентрация через 6 мес. в отсутствии эпизодов ФП стабилизируется, что, по всей видимости, свидетельствует об изменении фибротических процессов в тканях, и это, вероятно, останавливает процесс ремоделирования или даже приводит к его регрессу. Повышение активности ММП-9 у пациентов с кардиологическим заболеванием (2 и 3 группа) через сутки после вмешательства, возможно, отражает непосредственное влияние ИБС и ГБ на миокард.

Динамика концентрации ТФР- β 1 также имела резкое снижение сразу после процедуры с медленным восстановлением к 6 мес. наблюдения (Рисунок 55). В то же время имелись и групповые отличия. В 1 группе вслед за резким падением после процедуры уровень ТФР- β 1 начинал увеличиваться через 1 сутки и затем линейно восстанавливался к 6 мес. Во 2 группе динамика была схожа с 1 группой, но выявлено резкое увеличение концентрации к 3 мес. наблюдения, однако к 6 мес. концентрация становилась нормальной. В 3 группе после значительного уменьшения концентрация ТФР- β 1 практически не изменялась через сутки и также восстанавливалась к 3 и 6 мес.

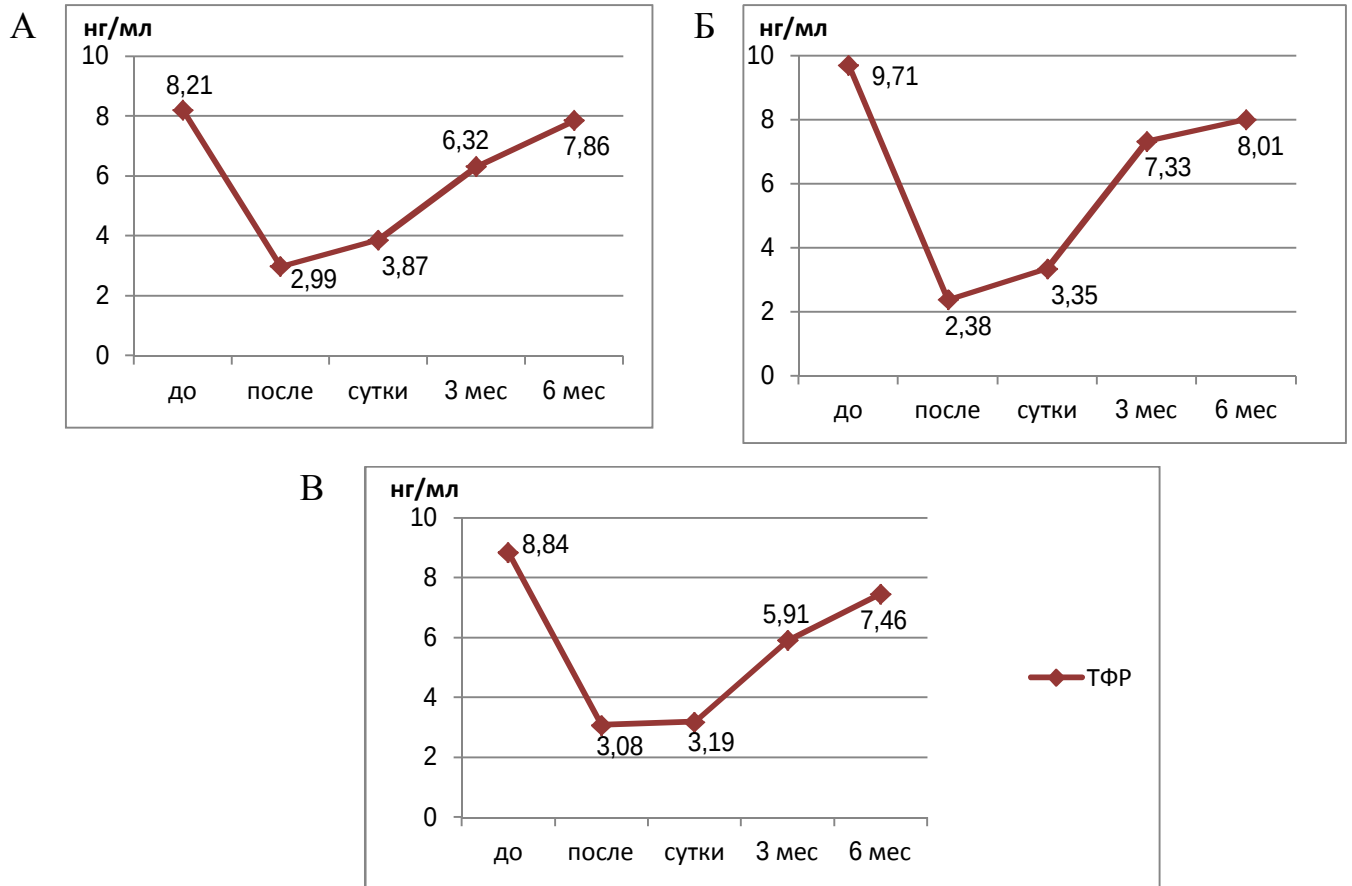


Рисунок 55. Динамика ТФР-β1, у пациентов после РЧА ФП. А – 1 группа, Б – 2 группа, В – 3 группа

Динамика концентраций ФРФ также имела свои особенности (Рисунок 56). Так, сразу после процедуры, его концентрация снижалась, что можно объяснить массовой гибелью клеток в миокарде предсердий. И если через сутки в 1 группе концентрация увеличивалась выше исходных значений, то во 2 и 3 группах она повышалась, но не превышала исходных значений. К 3 мес. наблюдения во всех группах происходило снижение концентрации ФРФ, но если в 1 и 3 группах оно было значимым, то во 2 группе оно было практически незаметным. При этом концентрация ФРФ через 6 мес. во всех группах снизилась и стала значимо меньше исходных значений. Данный факт можно объяснить либо влиянием сохранения СР, либо тем, что восстановление концентрации произошло после 6 мес. наблюдения. Падение концентрации ФРФ через 3 и 6 мес., можно объяснить только уменьшением активности фибробластов в отношении синтеза коллагена, снижением профибротической составляющей процессов ремоделирования, что

напрямую соотносится с активностью ММП и может являться еще одним доказательством замедления или остановки процессов ремоделирования.

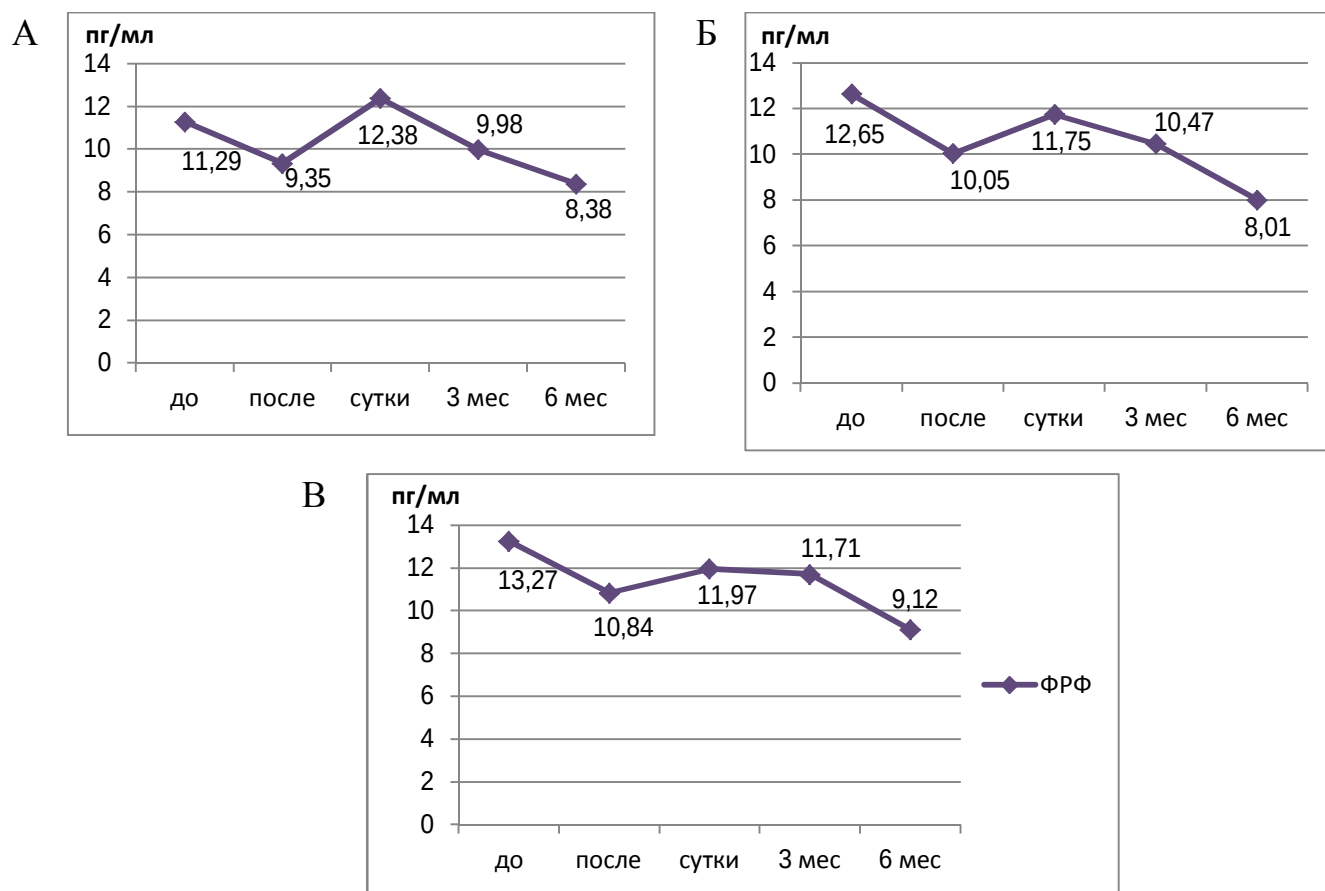


Рисунок 56. Динамика концентрации ФРФ у пациентов после РЧА ФП. А – 1 группа, Б – 2 группа, В – 3 группа

Таким образом, полученные результаты указывают на прямое влияние интервенционного вмешательства на концентрацию ММП и факторов роста. Изменение отношения металлопротеиназа/тканевой ингибитор является одним из ключевых моментов ремоделирования предсердий, проявляющегося в виде избыточного коллагенообразования и, соответственно, приводящего к фиброзу. Снижение активности металлопротеиназ и факторов роста при отсутствии аритмии после РЧА – результат прекращения структурного ремоделирования и, возможно, его регресса. Уменьшение фиброзных изменений – прямой результат исчезновения ФП и, как следствие, электрического ремоделирования, что в итоге приводит к длительному сохранению СР. Однако, скорее всего, достигнутое

равновесие нестабильно в течение первого полугодия наблюдения, учитывая то, что в течение этого времени продолжают изменяться в динамике факторы роста и ММП. Небольшие изменения в электрическом состоянии миокарда предсердий (восстановление проведения из ЛВ с появлением экстрасистолии, появление новых триггеров, тахикардия) могут вновь продолжить процессы электрического, а затем и структурного ремоделирования, а это значит, что продолжится избыточный синтез коллагена и замещение кардиомиоцитов фиброзной тканью. Поэтому, как показывают полученные данные, в течение первого полугодия после процедуры требуется обращать внимание на возникновение аритмий, осуществлять их профилактику, что может оказывать прямое влияние на отдаленную эффективность процедуры.

ГЛАВА 7 СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНОЙ БИОПСИИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ КАТЕТЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И БИОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полностью сопоставить результаты исследований маркеров воспаления, НУП, системы протеолиза и ЭМБ удалось у 34 пациентов с идиопатической формой ФП и у 37 пациентов с ИБС в сочетании с ГБ. Как и в соответствующих разделах, все пациенты были разделены на группы в соответствии с основной патологией и результатами РЧА при наблюдении в течение 6 мес.

1 группа – 15 пациентов с пароксизмальной идиопатической формой ФП, возраст 34–41 год (средний возраст – $33,4 \pm 5,1$ лет), из которых 7 (46,7%) мужчин.

2 группа – 19 пациентов с идиопатической персистирующей ФП, возраст 36–47 лет (средний возраст – $37,9 \pm 2,1$ лет), из которых 9 (47,4%) мужчин.

3 группа – 18 пациентов с документированной ИБС в сочетании с ГБ и пароксизмальной ФП, возраст 45–56 лет (средний возраст – $49,1 \pm 1,7$ лет), из них 11 (61,1%) мужчин.

4 группа – 19 пациентов с документированной ИБС в сочетании с ГБ и персистирующей ФП, возраст 47–59 лет (средний возраст – $52,7 \pm 2,3$ лет), из которых 9 (47,4%) мужчин.

Группы достоверно не отличались по полу. Однако имелись достоверные отличия по возрасту ($p < 0,05$). Чаще в группах с ИБС применялись бета-адреноблокаторы и антикоагулянты. Клиническая характеристика представлена в таблице 53.

До вмешательства всем пациентам были взяты образцы крови для определения биохимических показателей. Процедура «лабиринт» выполнялась по схеме, описанной ранее. В ходе операции проводилась ЭМБ с последующей фиксацией образцов для проведения гистологического исследования. Через 6 мес.

наблюдения оценивалась клиническая эффективность проведенного лечения и повторно забирались образцы крови.

Таблица 53 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Исследуемые показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество пациентов	15	19	18	19
Мужчины, n (%)	7 (46,7%)	9 (47,4%)	11 (61,1%)	9 (47,4%)
Возраст, лет	33,4±5,1	37,9±2,1	49,1±1,7*	52,7±2,3*
Основное заболевание				
Идиопатическое НРС, n (%)	100%	100%	-	-
ИБС в сочетании с ГБ II ст., n (%)	-		100%	100%
Применявшаяся терапия				
Амиодарон, n (%)	8 (53,3%)	12 (63,2%)	16 (88,9%)	19 (100%)
Соталол, n (%)	4 (26,7%)	7 (36,8%)	6 (33,3%)	10 (52,6%)
Пропафенон, n (%)	10 (66,7%)	14 (73,7%)	17 (94,4%)	12 (63,2%)
БАБ, n (%)	3 (20,0%)	7 (36,8%)	18 (100%)*	17 (89,5%)*
Антикоагулянты, n (%)	1 (6,7%)	2 (10,5%)	14 (77,8%)*	19 (100%)*

Примечание – * – $p < 0,05$ в сравнении с 1 и 2 группами.

В качестве референтных значений использовались результаты биохимических исследований здоровых добровольцев, характеристики которых даны в соответствующих разделах и представлены в таблице 54.

В зависимости от эффективности проведенной РЧА и наблюдения в течение 6 мес. в каждой группе были выделены подгруппы: а – эффективная РЧА, б – неэффективная (Таблица 55).

Таблица 54 – Референтные значения исследуемых параметров в группе здоровых добровольцев

Изучаемые показатели	Здоровые добровольцы
СРБ, мг/л	0,29 (0,09-1,12)
ИЛ-1 β , пг/мл	1,14 (0,61-3,07)
ФНО- α , пг/мл	5,58 (3,34-13,27)
БСЖК, нг/мл	1,36 (1,20-1,61)
ММП-1, нг/мл	1,91 (0,97-2,38)
ММП-3, нг/мл	7,75 (6,38-8,79)
ММП-9, пг/мл	0,451 (0,251-0,522)
ТИМП, нг/мл	224,8 (167,5-301,8)
ТФР- β 1, нг/мл	7,97 (5,94-9,31)
ФРФ, пг/мл	10,41 (7,72-13,18)
МНУП, фмоль/мл	14,8 (12,1-16,0)
ПНУП, нмоль/л	3,7 (2,4-4,8)

Примечание – данные представлены в виде [Me (Q1 – Q3)].

Таблица 55 – Результаты РЧА

Группы	а (эффективная РЧА)	б (без эффекта)	р
1 группа, n (%)	12 (80,0%)	3 (20,0%)	p<0,01
2 группа, n (%)	16 (84,2%)	3 (15,8%)	p<0,01
3 группа, n (%)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	p<0,01
4 группа, n (%)	14 (73,7%)	5 (26,3%)	p<0,01

По клиническим результатам РЧА проведено сопоставление данных гистологических и биохимических исследований в подгруппах пациентов, которые представлены в таблицах 56 – 58.

Таблица 56 – Динамика маркеров воспаления и БСЖК

Группы	ЭМБ		СРБ, мг/л		ФНО-α, пг/мл		ИЛ-1β, пг/мл		БСЖК, нг/мл	
		n	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.
1a (n = 12)	Миокардит	5	4,24 (3,17-4,76)	4,75 (3,05-5,12)	30,5 (18,9-47,2)	29,5 (16,4-39,3)	27,9 (21,1-30,1)	28,2 (26,7-32,3)	3,23 (3,12-4,56)	3,45 (3,21-4,78)
	Инфильтрация	4	3,12 (2,75-4,01)	2,89 (2,59-4,33)	29,9 (27,5-40,2)	31,2 (25,4-49,7)	26,9 (24,3-32,4)	27,2 (22,4-29,6)	2,65 (2,12-2,98)	2,87 (2,65-3,23)
	Фиброз	1	1,42*	1,25*	30,2	29,5	25,2	28,9	2,12*	1,45*†
	Без изменений	2	0,89; 1,13***	1,12; 1,02***	21,1; 23,1*	20,2; 22,9*	19,7; 22,2	23,3; 27,7	0,74; 1,26***	0,87; 1,34***
1б (n = 3)	Миокардит	2	2,99; 3,79	3,34; 4,08	26,7; 48,2	29,1; 51,1	27,5; 28,7	21,1; 29,9	3,18; 4,65	4,89; 4,77†
	Инфильтрация	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Фиброз	1	1,22*	1,17*	27,5	29,9	23,2	21,8	1,89*	2,01*
	Без изменений	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2a (n = 16)	Миокардит	3	3,21 (2,89-4,62)	3,34 (3,06-4,12)	31,3 (27,2-48,5)	28,2 (26,3-43,5)	25,6 (23,2-31,3)	26,8 (22,4-31,3)	2,98 (2,5-3,54)	3,14 (2,85-3,87)
	Инфильтрация	3	3,02 (2,98-3,63)	3,47 (3,24-3,89)	32,7 (28,6-54,1)	33,2 (21,2-47,7)	32,2 (28,9-34,0)	28,9 (26,7-32,5)	2,12 (1,87-2,65)	2,96 (2,54-3,16)
	Фиброз	7	2,34 (1,21-2,69)	2,17 (0,98-2,87)	32,2 (21,6-43,2)	25,6 (18,5-41,1)	28,2 (26,5-31,1)	29,2 (28,6-31,3)	1,54* (1,02-1,87)	1,27* (1,11-2,78)
	Без изменений	3	1,54 (1,13-2,04)*	1,14 (0,98-2,15)*	22,6 (17,5-27,8)*	23,6 (19,1-28,9)*	27,5 (25,6-29,4)	26,9 (24,7-29,0)	1,05*** (0,64-1,23)	0,97*** (0,87-1,16)
2б (n = 3)	Миокардит	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Инфильтрация	1	3,12	3,59	44,1‡	48,9‡	43,2	38,6	2,97	3,18
	Фиброз	2	1,68; 2,33*	1,29; 2,01*	23,7; 42,1	26,5; 38,9	33,2; 34,9	28,8; 25,6	2,45; 2,89	2,56; 2,97
	Без изменений	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечания – данные представлены в виде [Me (Q1 – Q3)], при количестве наблюдений 3 и более, если не указано другое. * – $p < 0,05$ в сравнении с группами Миокардит и Инфильтрация; ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой Фиброз. † – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; ‡ – $p < 0,05$ в сравнении с подгруппой «а».

Таблица 56 (продолжение)

Группы	ЭМБ	СРБ, мг/л		ФНО-α, пг/мл		ИЛ-1β, пг/мл		БСЖК, нг/мл	
		До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.
3а (n = 14)	Миокардит	2	2,78; 3,12	3,25; 4,02	28,5; 29,2	25,2; 27,6	23,1; 24,5	21,5; 22,3	2,78; 3,19
	Инфильтрация	1	3,65	3,98	31,3	30,2	26,2	25,4	3,56
	Фиброз	9	2,51 (1,81-2,87)	2,21 (1,65-2,54)	23,6 (19,8-29,4)	21,1 (18,6-27,4)	21,3 (15,3-29,7)	22,9 (18,7-29,4)	2,15 (1,42-2,75)
	Без изменений	2	1,87; 2,03*	1,61; 2,12*	23,2; 25,6*	22,1; 23,9*	23,6; 35,1	21,9; 31,3	0,64; 1,89 *,**
3б (n = 4)	Миокардит	-	-	-	-	-	-	-	-
	Инфильтрация	-	-	-	-	-	-	-	-
	Фиброз	4	2,54 (2,08-2,97)	2,23 (1,87-2,76)	26,6 (24,6-28,1)	28,9 (26,2-31,0)	29,4‡ (27,2-31,4)	32,5‡ (29,8-34,2)	2,27 (1,81-2,64)
	Без изменений	-	-	-	-	-	-	-	-
4а (n = 14)	Миокардит	-	-	-	-	-	-	-	-
	Инфильтрация	2	2,87; 3,37	3,56; 3,98	29,3; 32,1	30,2; 33,7	28,5; 35,9	27,6; 28,9	3,59; 4,01
	Фиброз	1	2,04 (0,92-2,37)	1,75 (0,97-2,18)	24,8 (21,1-27,9)	22,4 (19,3-26,2)	23,5 (17,1-34,6)	24,9 (19,2-31,3)	2,06* (0,89-2,64)
	Без изменений	2	1,18; 2,12*	0,97; 1,97*	21,5; 22,0	23,2; 24, 7*	29,2; 34,1	29,9; 31,7	1,12; 2,27 *,**
4б (n = 5)	Миокардит	1	3,14	3,54	28,5	29,6	31,0	27,6	3,59
	Инфильтрация	1	2,71	2,97	31,1	30,5	29,9	32,5	3,81
	Фиброз	2	2,18; 2,67	1,56; 2,37	29,6; 35,9	28,6; 31,2	31,4; 38,9‡	32,1; 35,7 ‡	1,61; 2,57* *,†
	Без изменений	1	1,59 *	1,12*	20,2*	16,1*	27,2	30,8	1,19 ^{***} , 2,09 ^{***}

Примечания те же.

Таблица 57 – Динамика ферментов системы протеолиза

Группы	ЭМБ	n	ММП-1, нг/мл		ММП-3, нг/мл		ММП-9, пг/мл		ТИМП-1, нг/мл	
			До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.
1a (n = 12)	Миокардит	5	2,21 (1,89-2,37)	2,84 [†] (2,31-3,10)	7,78 (6,84-8,21)	6,37 [†] (6,04-7,21)	0,394 (0,327-0,421)	0,471 [†] (0,407-0,523)	402,2 (387,5-434,8)	417,9 (395,7-452,1)
	Инфильтрация	4	2,31 (1,94-2,87)	2,78 [†] (2,13-3,21)	7,15 (6,42-8,16)	6,33 [†] (5,97-6,81)	0,352 (0,294-0,423)	0,449 [†] (0,387-0,499)	412,7 (383,6-431,7)	428,9 (399,1-446,8)
	Фиброз	1	1,12	1,05	8,34	8,09	0,367	0,398	322,5 [*]	341,9 [*]
	Без изменений	2	1,87; 1,96 ^{*,**}	1,64; 1,81 ^{*,**}	7,33; 7,97	6,94; 7,27	0,424; 0,461	0,387; 0,412	315,8; 327,9 [*]	308,8; 324,5 [*]
1б (n = 3)	Миокардит	2	2,61; 2,84	2,73; 3,02	7,79; 8,15	7,12; 7,24 [†]	0,427; 0,486	0,491; 0,528 [†]	394,3; 421,7	427,9; 438,1
	Инфильтрация	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Фиброз	1	1,23 [*]	1,34 [*]	8,21	7,98	0,399	0,431	328,4 [*]	347,2 [*]
	Без изменений	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2a (n = 16)	Миокардит	3	2,68 (2,21-3,08)	2,87 (2,35-3,24)	7,51 (6,68-7,99)	6,34 [†] (5,97-7,12)	0,357 (0,296-0,388)	0,464 [†] (0,391-0,498)	397,1 (371,2-411,8)	384,3 (357,5-403,4)
	Инфильтрация	3	3,18 (2,87-3,54)	3,56 [†] (2,98-3,97)	7,46 (6,51-8,02)	7,11 (6,41-7,63)	0,401 (0,365-0,438)	0,427 [†] (0,398-0,487)	409,7 (381,5-423,8)	397,2 (374,1-412,1)
	Фиброз	7	1,56 [*] (1,18-2,32)	2,09 [*] (1,54-2,68)	8,37 (7,58-8,74)	7,97 (7,21-8,08)	0,388 (0,321-0,413)	0,379 (0,327-0,421)	341,8 [*] (322,4-351,7)	334,6 [*] (311,8-362,7)
	Без изменений	3	2,07 ^{*,**} (1,84-2,51)	1,87 ^{*,**} (1,53-2,33)	7,69 (7,12-7,95)	6,69 [†] (6,27-7,34)	0,417 (0,385-0,477)	0,421 (0,374-0,451)	322,7 [*] (297,5-318,7)	308,3 [*] (284,1-323,9)
2б (n = 3)	Миокардит	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Инфильтрация	1	2,47	2,89	7,67	7,31	0,387	0,426 [†]	398,3	412,8
	Фиброз	2	1,38; 1,65 [*]	1,86; 1,91 [*]	7,97; 8,35	7,46; 7,81	0,359	0,381	311,5 [*]	327,8 [*]
	Без изменений	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечания те же что и в таблице 56.

Таблица 57 (продолжение)

Группы	ЭМБ	ММП-1, нг/мл		ММП-3, нг/мл		ММП-9, пг/мл		ТИМП-1, нг/мл	
		До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.
3а (n = 14)	Миокардит	2	2,78; 3,02	3,13; 3,54 [†]	7,72; 7,83	0,351; 0,372	0,418; 0,429 [†]	317,5; 329,6	337,4; 368,7
	Инфильтрация	1	2,88	3,41 [†]	6,84 [†]	0,385	0,438 [†]	402,8	394,6
	Фиброз	9	1,65 [*] (1,05-2,18)	1,44 [*] (0,97-2,47)	8,07 (7,82-8,59)	0,412 (0,362-0,445)	0,387 (0,347-0,395)	381,7 (332,8-415,6)	315,7 (274,3-362,5)
	Без изменений	2	1,98; 2,09 ^{***}	1,51; 1,62 ^{***}	7,38; 7,82	0,386; 0,428	0,375; 0,397	238,9; 287,5	224,1; 282,4 ^{***}
3б (n = 4)	Миокардит	-	-	-	-	-	-	-	-
	Инфильтрация	-	-	-	-	-	-	-	-
	Фиброз	4	1,55 (1,21-2,18)	1,31 (0,99-1,97)	6,31 (6,02-7,25)	0,438 (0,387-0,498)	0,374 [†] (0,312-0,428)	365,8 (319,6-408,7)	325,2 (285,3-374,1)
	Без изменений	-	-	-	-	-	-	-	-
4а (n = 14)	Миокардит	-	-	-	-	-	-	-	-
	Инфильтрация	2	2,13; 2,37	2,45; 2,81 [†]	7,51; 7,82	0,331; 0,396	0,456; 0,487 [†]	399,4; 413,2	324,7; 366,7
	Фиброз	1	1,87 (1,24-2,56)	1,67 (1,12-2,39)	7,11 (6,74-7,85)	0,352 (0,305-0,393)	0,348 (0,291-0,411)	407,9 (352,7-422,5)	381,1 (319,3-405,8)
	Без изменений	2	2,06; 2,34	1,74; 2,19	6,91; 7,18	0,312; 0,367	0,328; 0,381 [†]	288,5; 301,8	274,4; 296,3 ^{***}
4б (n = 5)	Миокардит	1	2,84	3,15 [†]	7,43	0,401	0,489 [†]	334,3	352,8
	Инфильтрация	1	2,72	2,91	7,52 [†]	0,383	0,452 [†]	387,4	428,1
	Фиброз	2	1,91; 2,18 [*]	1,63; 1,78 [*]	7,01; 7,39	0,332; 0,357	0,227; 0,307 [†]	324,5; 338,9	281,6; 318,4
	Без изменений	1	1,28 ^{***}	1,37 ^{***}	6,82	0,419	0,364 [†]	245,3	259,8

Примечания те же что и в таблице 56.

Таблица 58 – Динамика натрийуретических пептидов и факторов роста

Группы	ЭМБ	ПНУП, нмоль/л		МНУП, фмоль/мл		ТФР-β1, нг/мл		ФРФ пг/мл	
		До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.
1a (n = 12)	Миокардит	5	4,7 (2,9-5,8)	33,4 (29,7-41,4)	28,4 [†] (21,1-32,3)	8,3 (7,4-9,1)	7,2 (6,2-8,0)	12,8 (11,3-13,1)	11,4 (10,8-11,9)
	Инфильтрация	4	3,8 (2,2-4,5)	28,4 (26,5-34,1)	24,1 [†] (22,8-28,2)	7,8 (6,9-8,1)	7,4 (6,5-7,9)	12,3 (10,6-12,8)	12,1 (11,3-12,4)
	Фиброз	1	3,1 [*]	30,1	25,1 [†]	9,1	7,1	14,8	11,0
	Без изменений	2	2,6; 2,9 [*]	37,5; 34,2	18,4; 19,7 [†]	7,6; 7,9	7,2; 7,5	12,1; 12,8	11,6; 12,2
1б (n = 3)	Миокардит	2	5,3; 6,1	44,5; 47,6	45,1; 48,2	8,6; 8,8	7,1; 7,6	13,0; 13,8	12,7; 13,2
	Инфильтрация	-	-	-	-	-	-	-	-
	Фиброз	1	4,3 [*]	39,5	42,1	7,7	7,1	13,9	13,2
	Без изменений	-	-	-	-	-	-	-	-
2a (n = 16)	Миокардит	3	5,3 (4,6-5,8)	41,2 (38,7-43,5)	42,4 (39,7-43,8)	8,2 (6,7-8,8)	6,9 (6,1-7,5)	12,6 (11,4-12,8)	12,4 (10,9-12,7)
	Инфильтрация	3	4,8 (3,9-5,4)	39,4 (38,5-39,9)	36,1 [†] (34,2-37,3)	7,3 (6,4-7,8)	7,0 (6,1-7,4)	11,8 (11,1-12,2)	11,7 (10,8-11,9)
	Фиброз	7	4,2 (3,1-5,2)	38,7 (37,4-38,9)	33,9 [†] (31,8-34,5)	8,3 (7,5-9,1)	7,2 (6,3-8,1)	13,2 (12,4-13,8)	12,7 (11,9-13,1)
	Без изменений	3	2,7 ^{*,**} (1,9-3,1)	33,8 (31,9-35,1)	29,8 [†] (28,6-31,1)	7,2 (6,6-7,9)	6,9 (6,1-7,5)	11,7 (10,5-12,0)	11,2 (10,1-11,9)
	Миокардит	-	-	-	-	-	-	-	-
	Инфильтрация	1	3,9	45,8	46,7	7,7	7,4	13,6	12,8
2б (n = 3)	Фиброз	2	4,5; 5,2	42,7; 44,8	41,5; 45,7	8,0; 8,5	7,4; 7,9	13,8; 14,8;	13,1; 13,7
	Без изменений	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечания те же что и в таблице 56.

Таблица 58 (продолжение)

Группы	ЭМБ	ПНУП, нмоль/л		МНУП, фмоль/мл		ТФР-β1, нг/мл		ФРФ пг/мл	
		До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.	До РЧА	6 мес.
3а (n = 14)	Миокардит	2	3,8; 4,2	2,8; 3,1 [†]	46,9; 52,7	22,8; 26,8 [†]	7,7; 8,7	13,7; 14,1	10,8; 12,1
	Инфильтрация	1	3,9	2,7 [†]	55,7	21,4 [†]	6,3	13,8	12,6
	Фиброз	9	3,5 (2,7-4,1)	2,8 [†] (1,8-3,2)	52,1 (48,4-54,1)	24,5 [†] (21,9-28,7)	7,1 (6,4-7,9)	14,0 (12,9-14,5)	13,4 (12,1-13,8)
	Без изменений	2	3,5; 3,9	2,1; 2,8 [†]	48,7; 51,6	27,4; 28,9 [†]	7,9; 8,2	13,2; 13,8	12,8; 13,3
3б (n = 4)	Миокардит	-	-	-	-	-	-	-	-
	Инфильтрация	-	-	-	-	-	-	-	-
	Фиброз	4	4,1 (3,5-4,8)	3,7 (2,9-4,2)	49,8 (47,4-52,6)	31,1 [†] (25,8-33,5)	7,0 (6,2-7,6)	13,9 (12,8-14,3)	13,6 (12,7-13,9)
4а (n = 14)	Без изменений	-	-	-	-	-	-	-	-
	Миокардит	-	-	-	-	-	-	-	-
	Инфильтрация	2	3,4; 4,2	2,5; 3,3 [†]	52,1; 57,2	27,1; 28,4 [†]	6,8; 7,5	13,1; 14,2	12,7; 13,5
	Фиброз	1 0	3,8 (2,7-4,5)	2,2 [†] (1,7-2,9)	48,7 (44,7-49,6)	33,5 [†] (28,4-34,8)	6,9 (6,1-7,8)	14,1 (12,7-15,0)	13,3 (12,1-14,4)
4б (n = 5)	Без изменений	2	3,1; 3,4	2,2; 2,8 [†]	53,1; 52,8	27,6; 29,1 [†]	6,3; 6,9	12,8; 13,9	12,1; 13,0
	Миокардит	1	5,3	4,8	48,7	28,5 [†]	7,4	14,3	13,5
	Инфильтрация	1	3,4	2,7	51,9	32,3 [†]	6,2	13,7	12,9
	Фиброз	2	3,8; 4,1	4,3; 4,5	49,7; 52,2	21,4; 28,5 [†]	7,3; 7,8	13,9; 14,8	13,3; 14,7
	Без изменений	1	2,9	3,6	47,2	22,7 [†]	7,1	12,7	13,1

Примечания те же что и в таблице 56.

Сопоставив данные с результатами микроскопических исследований, было выявлено, что изменения концентрации СРБ носили абсолютно предсказуемый воспалительный характер. Во всех группах, независимо от формы и продолжительности ФП, концентрация СРБ коррелировала с гистологическими изменениями (Рисунок 57). У пациентов с выявленными воспалительными изменениями значения СРБ были статистически достоверно выше референтных значений групп без гистологических изменений и фиброза ($p < 0,05$).

В подгруппах с наличием фиброза изменения не имели выраженный характер. Так, в группе с идиопатической пароксизмальной ФП, независимо от эффективности РЧА, уровень СРБ соответствовал референтным, в то время как у пациентов с персистирующей ФП уровень СРБ имел более высокие значения. В то же время в группах пациентов с кардиологической патологией уровень СРБ всегда превышал референтные ($p < 0,01$). Независимо от эффективности РЧА у пациентов с гистологически выявленным фиброзом концентрация СРБ через 6 мес. наблюдения имела тенденцию к снижению.

У пациентов с идиопатической ФП без гистологических изменений значения СРБ соответствовали референтным. Однако в группах с имеющимся кардиологическим заболеванием значения СРБ были выше референтных ($p < 0,05$) и имели тенденцию к снижению после 6 мес. наблюдения.

Таким образом, высокая концентрация СРБ ассоциировалась с выявляемым гистологическими признаками воспаления. Более низкие значения могут соответствовать наличию фиброза, что является следствием перенесенного воспаления, либо они могут регистрироваться у пациентов с кардиологическими заболеваниями. У пациентов с идиопатической ФП и нормальными значениями СРБ гистологически обнаруживается здоровый миокард.

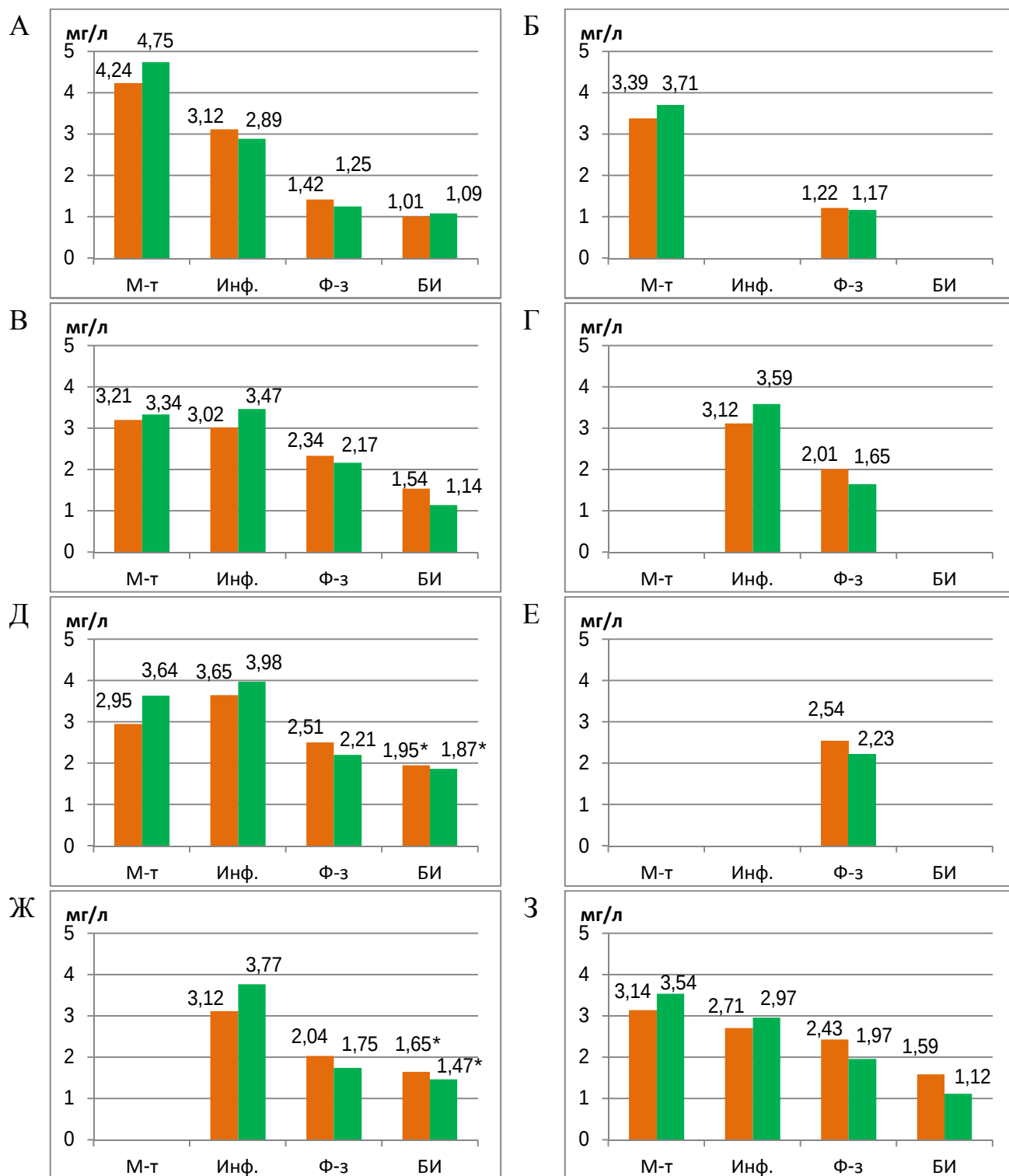


Рисунок 57. Динамика СРБ до вмешательства и через 6 мес наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

Примечания – Здесь и далее. А – подгруппа 1а; Б – подгруппа 1б; В – подгруппа 2а; Г – подгруппа 2б; Д – подгруппа 3а; Е – подгруппа 3б; Ж – подгруппа 4а; З – подгруппа 4б; М-т. – миокардит; Инф. – инфильтрация; Ф-з. – фиброз; БИ – без изменений; * – $p < 0.05$ в сравнении с подгруппами 1а и 2а.

Выявленные изменения ФНО- α имели яркий воспалительный характер (Рисунок 58). Во всех группах значения как до вмешательства, так и после него превышали референтные значения ($p < 0,01$). В то же время отмечено, что в подгруппах пациентов, имевших гистологически выявленные признаки воспаления, концентрация ФНО- α статистически достоверно превышала таковые в группах без изменений ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что в подгруппах 1б и 2б у пациентов с воспалительными изменениями значения ФНО- α были очень высокие, что может свидетельствовать об активном воспалительном процессе. Это подтверждается высокими цифрами ИЛ-1 β , СРБ и БСЖК в этих же подгруппах. Также отмечено, что в подгруппах с пароксизмальной и персистирующей идиопатической ФП при наличии фиброза концентрация ФНО- α была такая же высокая, как и в подгруппах с воспалительными изменениями. В то же время в соответствующих подгруппах с кардиологическим заболеванием при выявленном фиброзе значения ФНО- α были одинаковыми с пациентами, имевшими гистологически неизмененный миокард. Возможным объяснением этому факту может служить разное происхождение фиброза. Так, скорее всего, у пациентов с идиопатической ФП фиброз является следствием перенесенного воспаления, тогда как при кардиологическом заболевании – следствием основной патологии. Во всех группах с гистологически неизмененным миокардом концентрация ФНО- α , также была выше референтных значений, что, скорее всего, можно объяснить прямым влиянием ФП на миокард. С другой стороны, если это непосредственное влияние ФП, то по истечении 6 мес. наблюдения при устранении аритмии значения ФНО- α должны были нормализоваться, но этого не происходило. Возможно, это объясняется коротким сроком наблюдения, а ФНО- α снижается в более отдаленные сроки.

Таким образом, концентрация ФНО- α повышена у пациентов с гистологически доказанным воспалением как у пациентов с идиопатической ФП, так и при наличии кардиальной патологии. Кроме того, пациенты с идиопатической ФП, перенесшие воспаление, также имеют высокие значения ФНО- α . Концентрация ФНО- α не зависит от формы ФП и эффективности РЧА при наблюдении в течение 6 мес.

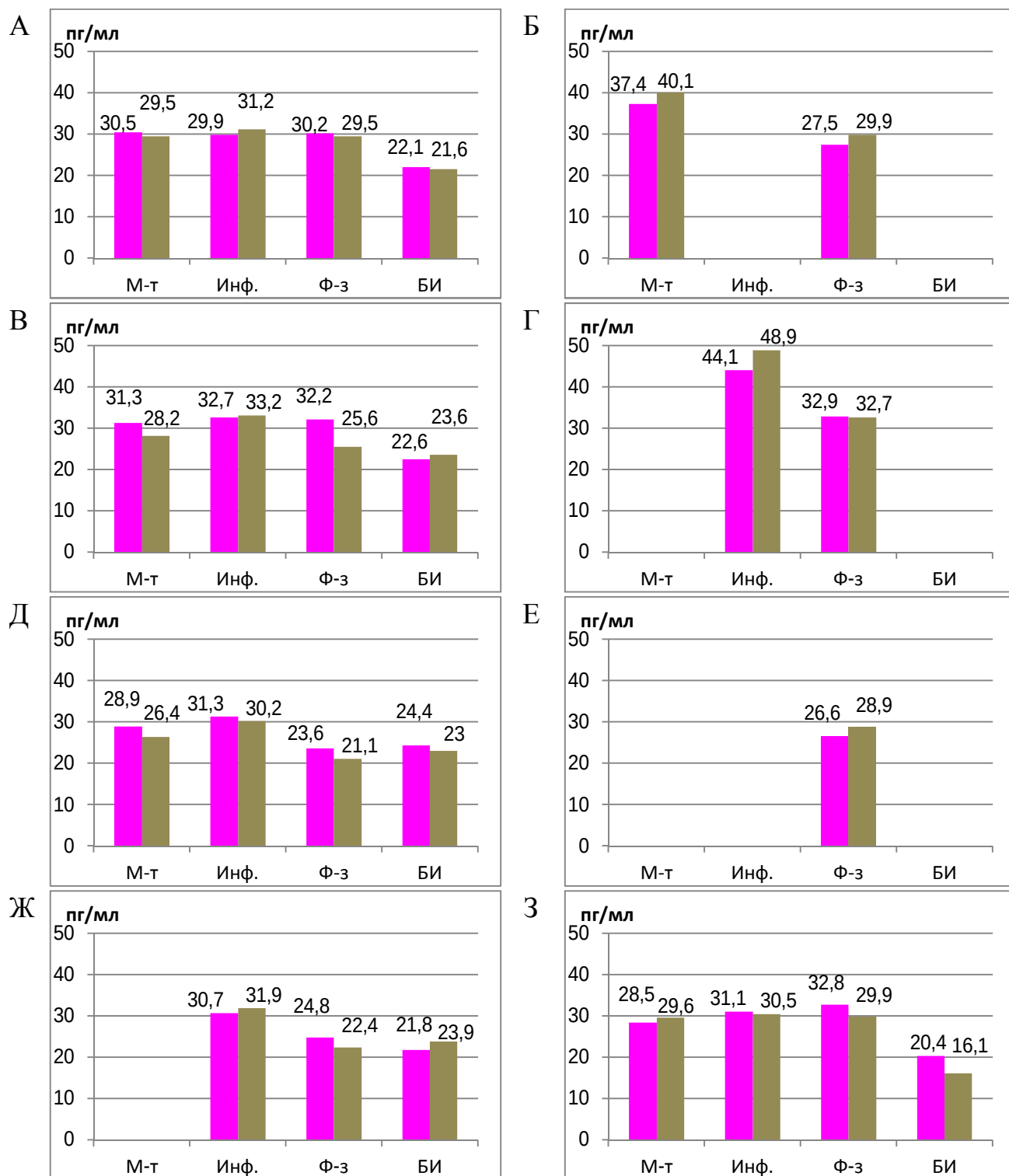


Рисунок 58. Динамика ФНО-α до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

В отличие от СРБ и ФНО-α динамика концентрации ИЛ-1β не имела четкой связи с наличием или отсутствием воспаления в миокарде (Рисунок 59).

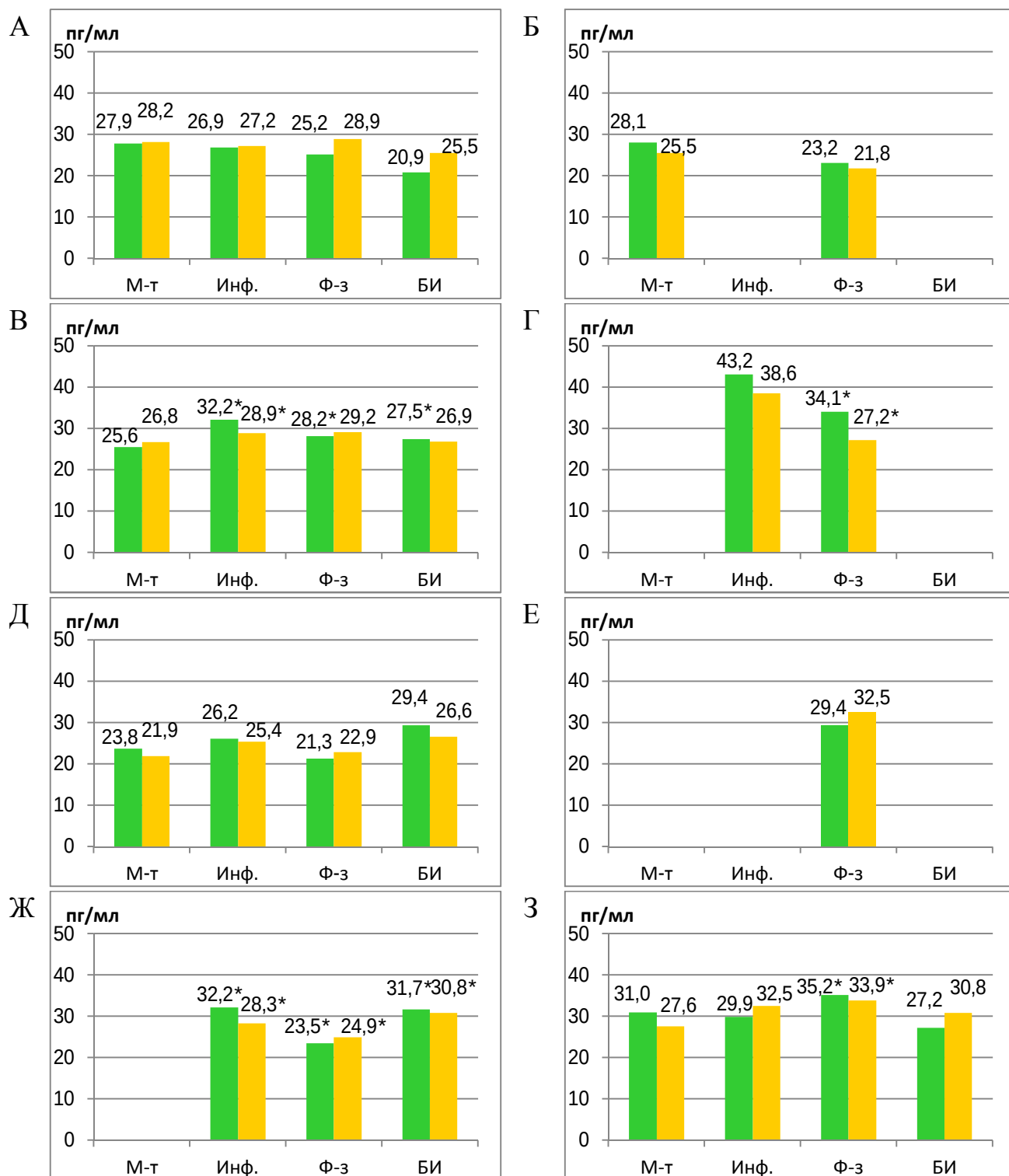


Рисунок 59. Динамика ИЛ-1 β до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений. * - $p < 0,05$ в сравнении с подгруппой 1а и 3а, а также 1б и 3б соответственно

Во всех группах обнаружены высокие значения ИЛ-1 β , превышающие референтные значения ($p < 0,01$). В группах с персистирующей ФП и выявленной

инфильтрацией значения концентраций ИЛ-1 β статистически достоверно превышали таковые в группах с пароксизмальной ФП, причем у одного пациента из группы 2б значения были очень высокие в сочетании с высокими значениями СРБ и ФНО- α . Изменений концентрации ИЛ-1 β через 6 мес. также не наблюдалось. Кроме того, мы обратили внимание, что в группах с наличием кардиологического заболевания и гистологически выявленным фиброзом высокая концентрация ИЛ-1 β была ассоциирована с неэффективной РЧА. В других группах подобной закономерности не обнаружено.

Таким образом, можно отметить, что концентрация ИЛ-1 β не зависит от гистологических изменений в миокарде. У пациентов с персистирующей формой ФП концентрация ИЛ-1 β выше, чем в группах с пароксизмальной. Концентрация ИЛ-1 β не изменяется после РЧА ФП и не зависит от ее успешности.

Концентрация БСЖК как одного из маркеров повреждения миокарда имела значимую связь с выявленными гистологическими изменениями (Рисунок 60). Во всех группах при наличии воспалительных изменений уровень БСЖК был значимо выше как референтных значений, так и данных, полученных при исследовании пациентов с отсутствием гистологических изменений и фиброзом ($p < 0,05$). При наличии миокардита во всех группах через 6 мес. наблюдения концентрация БСЖК увеличивалась во всех случаях незначительно, что может соответствовать процессу продолжающейся гибели кардиомиоцитов. Однако в группах с неэффективной РЧА при пароксизмальной идиопатической и персистирующей ФП при кардиологическом заболевании увеличение БСЖК имело значимые и статистически достоверные изменения ($p < 0,05$). Объяснений подобным изменениям может быть несколько. С одной стороны, продолжающиеся процессы воспаления, приводили к апоптозу кардиомиоцитов, и, как следствие, неэффективной РЧА, в том числе, возможно, что проведенное вмешательство усугубляет воспалительные процессы. С другой стороны, сохранение ФП потенцирует воспаление и гибель кардиомиоцитов. Наличие воспалительной инфильтрации в разных группах по разному влияло на концентрацию БСЖК.

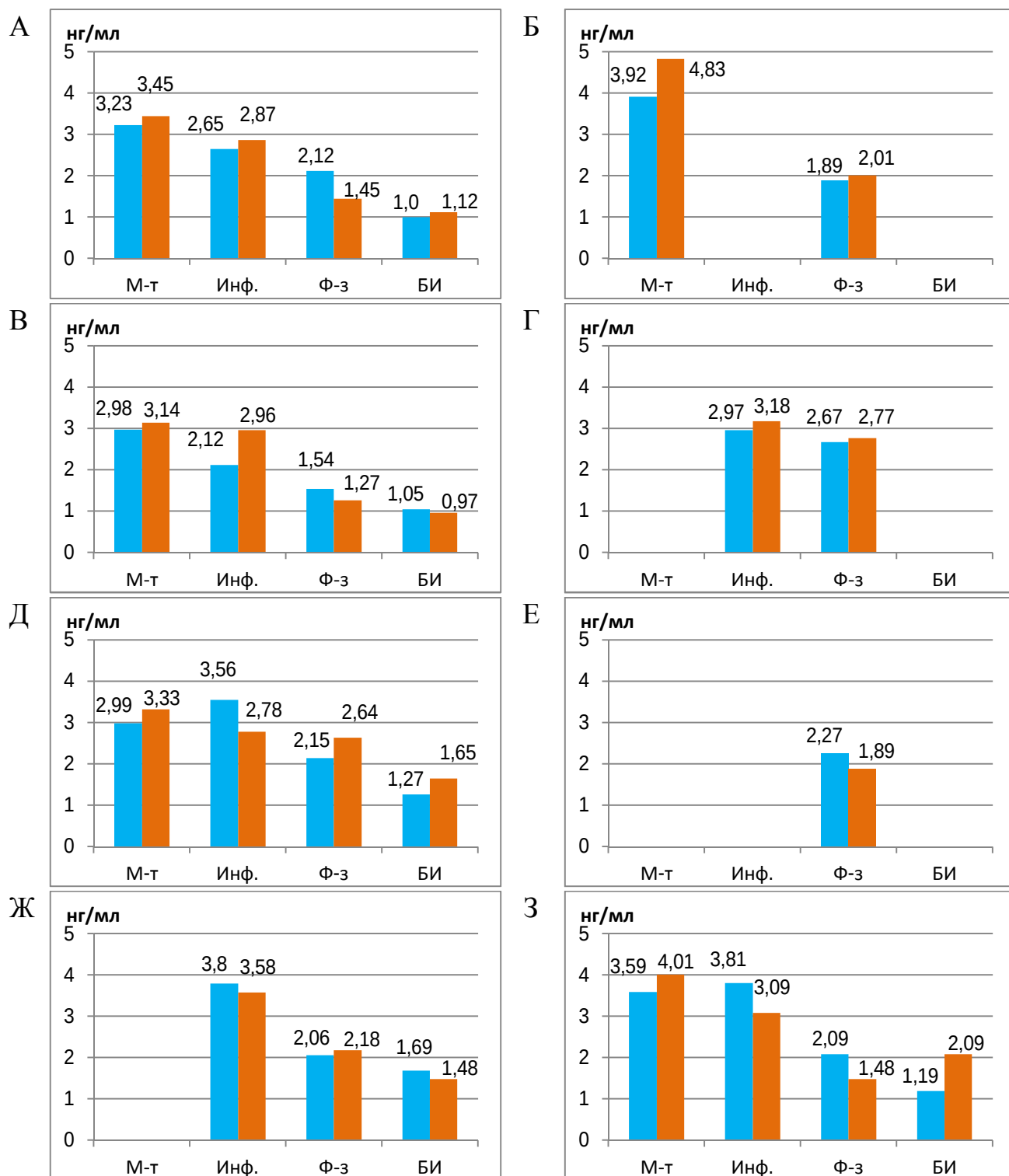


Рисунок 60. Динамика БСЖК до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

В группах с идиопатической ФП значения были выше референтных, но несколько ниже, чем при миокардите. При этом как при пароксизмальной, так и персистирующей формах ФП и эффективной РЧА через 6 мес. концентрация

БСЖК увеличивалась. При неэффективной РЧА в группе 2б уровень БСЖК исходно был высокий и остался таковым, тогда как в группе 4б (при имеющейся кардиальной патологии) он значительно снизился.

При наличии фиброзных изменений концентрация БСЖК была не такой высокой, как при воспалительных изменениях, но все же выше референтных. В обеих подгруппах идиопатической ФП при успешной РЧА значения БСЖК снижались до референтных, в то время как в соответствующих подгруппах при кардиальной патологии они увеличивались. В подгруппах с неэффективной РЧА и идиопатической ФП концентрация БСЖК через 6 мес. оставалась прежней, а при кардиальной патологии снижалась.

Значения, близкие к референтным, как до вмешательства, так и после зарегистрированы во всех группах у пациентов, не имевших гистологических изменений.

Таким образом, наличие воспаления приводит к повышению уровня БСЖК, а устранение ФП не вызывает его уменьшения. При сохранении аритмии концентрация БСЖК увеличивается.

Концентрация ММП-1 зависела от гистологической картины (Рисунок 61). Было выявлено, что независимо от формы ФП и успешности процедуры у пациентов с наличием воспалительных изменений по результатам ЭМБ содержание ММП-1 превышало референтные значения ($p < 0,05$) и увеличивалось через 6 мес. наблюдения ($p < 0,05$). В то же время при отсутствии гистологических изменений концентрация ММП-1 имела одинаковые значения с референтными. Сохранение СР приводило к уменьшению содержания ММП-1 у пациентов без гистологических изменений. Наиболее низкие концентрации ММП-1 обнаружены во всех группах у пациентов с выявленным гистологическим фиброзом, причем, как правило, значения всегда были меньше референтных, а после вмешательства практически во всех группах концентрация еще более снижалась, что может свидетельствовать о продолжающихся фиброзных изменениях, независимо от эффективности РЧА. Развитие фиброза – это не только активизация синтеза коллагена, но и нарушение его деградации. Фиброз миокарда сопровождается преимущественным накоплением коллагена I типа. В нашем случае, существенное и достоверное снижение ММП-1 у пациентов с выявленным гистологическим фиброзом подтверждает это.

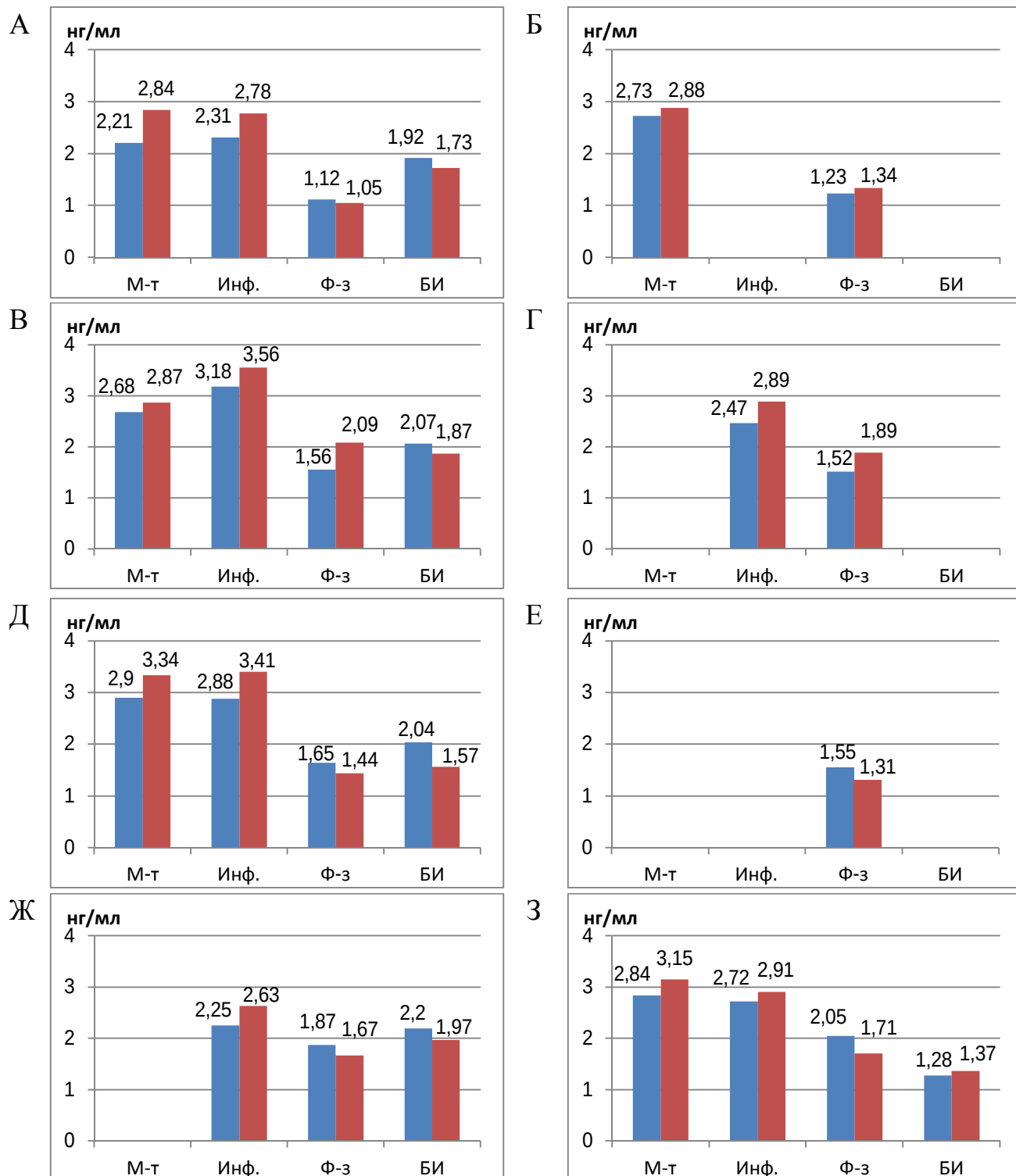


Рисунок 61. Динамика ММП-1 до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

Таким образом, у пациентов, имевших гистологические воспалительные изменения, концентрация ММП-1 выше, чем при неизменном миокарде и фиброзе. Проведение РЧА у пациентов с воспалительными изменениями еще

больше повышает концентрацию ММП-1, независимо от достигнутого эффекта, что свидетельствует о продолжающихся процессах накопления коллагена. Напротив, у пациентов с гистологически выявленным фиброзом уровень ММП-1 снижен, что может являться отражением снижения накопления коллагена.

Динамика концентраций ММП-3 отличалась от ММП-1 (Рисунок 62). Выявлено, что независимо от формы аритмии и при наличии гистологически найденных воспалительных изменений, концентрация ММП-3 не отличалась как от референтных значений, так и результатов, полученных у пациентов с неизмененным миокардом. После РЧА у пациентов с идиопатической ФП и миокардитом концентрация ММП-3 уменьшалась, независимо от достигнутого эффекта. Такие же изменения выявлены у пациентов с кардиологическим заболеванием при наличии лимфоцитарной инфильтрации. У пациентов с идиопатической ФП и гистологически выявленным фиброзом концентрация ММП-3 была самой высокой, не изменялась после РЧА и не зависела от ее эффективности. Подобных изменений не выявлено у пациентов с кардиологической патологией. Небольшое уменьшение концентрации ММП-3 после РЧА обнаружено у пациентов с нормальной гистологической картиной, однако только в группе 2а они достигли статистически достоверных отличий ($p < 0,05$)

Таким образом, наличие гистологически подтвержденного воспаления не влияет на концентрацию ММП-3, но в то же время приводит к ее уменьшению после РЧА, что также характерно для пациентов с неизмененным миокардом. Эти изменения могут соответствовать увеличению накопления протеогликанов и фибронектина после РЧА, тогда как высокое содержание ММП-3 у пациентов с гистологическим фиброзом, напротив, приводит к их уменьшению в ткани, в то время как уменьшение ММП-1 приводит к накоплению коллагена.

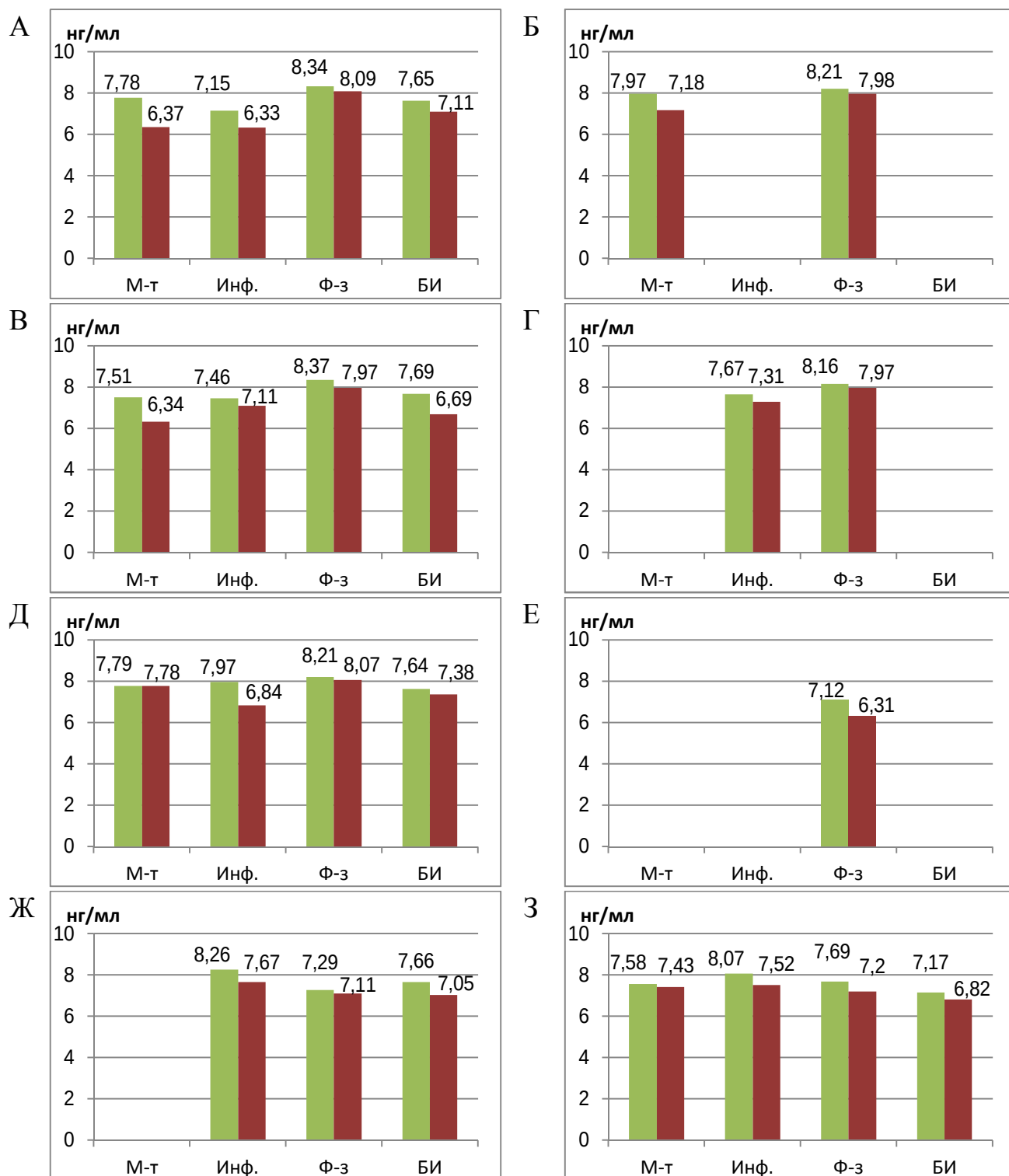


Рисунок 62. Динамика ММП-3 до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

Концентрация ММП-9 также имела свои отличия (Рисунок 63). Во всех подгруппах при гистологически выявленном миокардите и лимфоцитарной инфильтрации исходные значения ММП-9 не превышали референтных. Однако при последующем наблюдении концентрация увеличивалась, в большинстве

случаев статистически достоверно ($p < 0,05$), но все же не превысила референтных. В случае отсутствия гистологических изменений или при наличии фиброза концентрации ММП-9 находились в пределах референтных значений, и их изменения носили разнонаправленный характер. При эффективной РЧА концентрации ММП-9 изменялась незначительно, а при наличии кардиальной патологии и неэффективной РЧА значения концентрации ММП-9 становились достоверно ниже через 6 мес. наблюдения.

Таким образом, можно отметить, что при наличии воспалительных изменений увеличивается концентрация ММП-9, отвечающая за расщепление продуктов деградации коллагена. Сохранение ФП у пациентов с кардиологическим заболеванием, отсутствием гистологических изменений или при наличии фиброза приводит к снижению уровня ММП-9.

Концентрация ТИМП-1 во всех подгруппах с воспалительными изменениями превышала референтные значения ($p < 0,05$). Зависимости значений от формы ФП, основной патологии или эффективности РЧА выявлено не было (Рисунок 64).

В подгруппах с идиопатической ФП и отсутствием гистологических изменений или при наличии фиброза уровень ТИМП-1 превышал референтные значения незначительно, но значимо уступал значениям при воспалительных изменениях.

У пациентов с имеющимся кардиологическим заболеванием и эффективной РЧА при выявленных фиброзных изменениях концентрация ТИМП-1 была значительно выше референтных, в то время как при гистологически интактном миокарде приближалась к референтным значениям. В подгруппах с неэффективной РЧА этого не наблюдалось.

Таким образом, при наличии воспалительных изменений в миокарде повышается активность ТИМП-1, вероятно, для компенсации или уравнивания нарастающей ММП-1 и, как следствие, для предотвращения избыточной деградации коллагена. В таком же сбалансированном состоянии находятся процессы у пациентов без выявленных гистологических изменений, тогда как у пациентов с диагностированным фиброзом имеется низкое содержание ТИМП-1 и ММП-1, что соответствует профибротическим процессам.

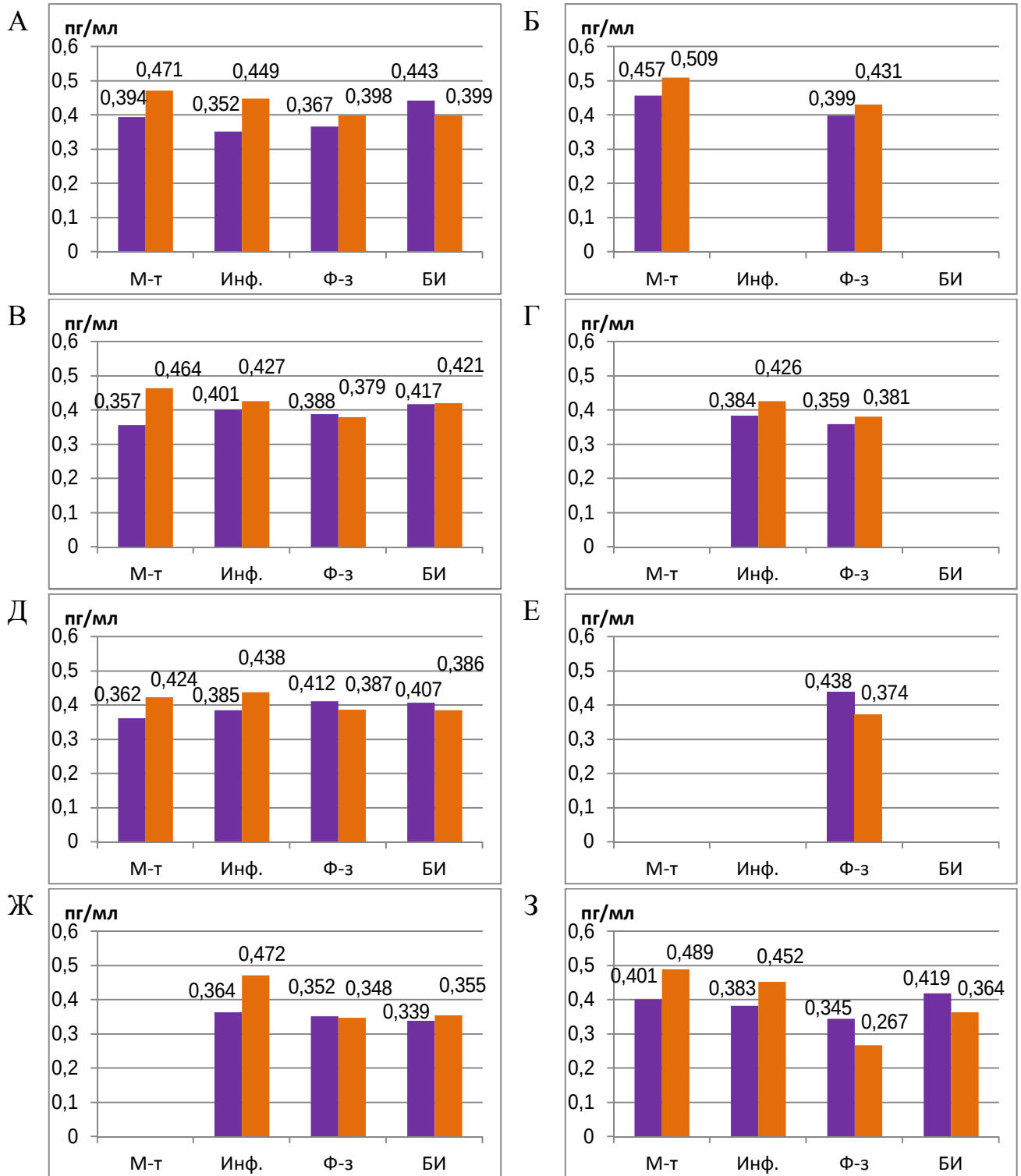


Рисунок 63. Динамика ММП-9 до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

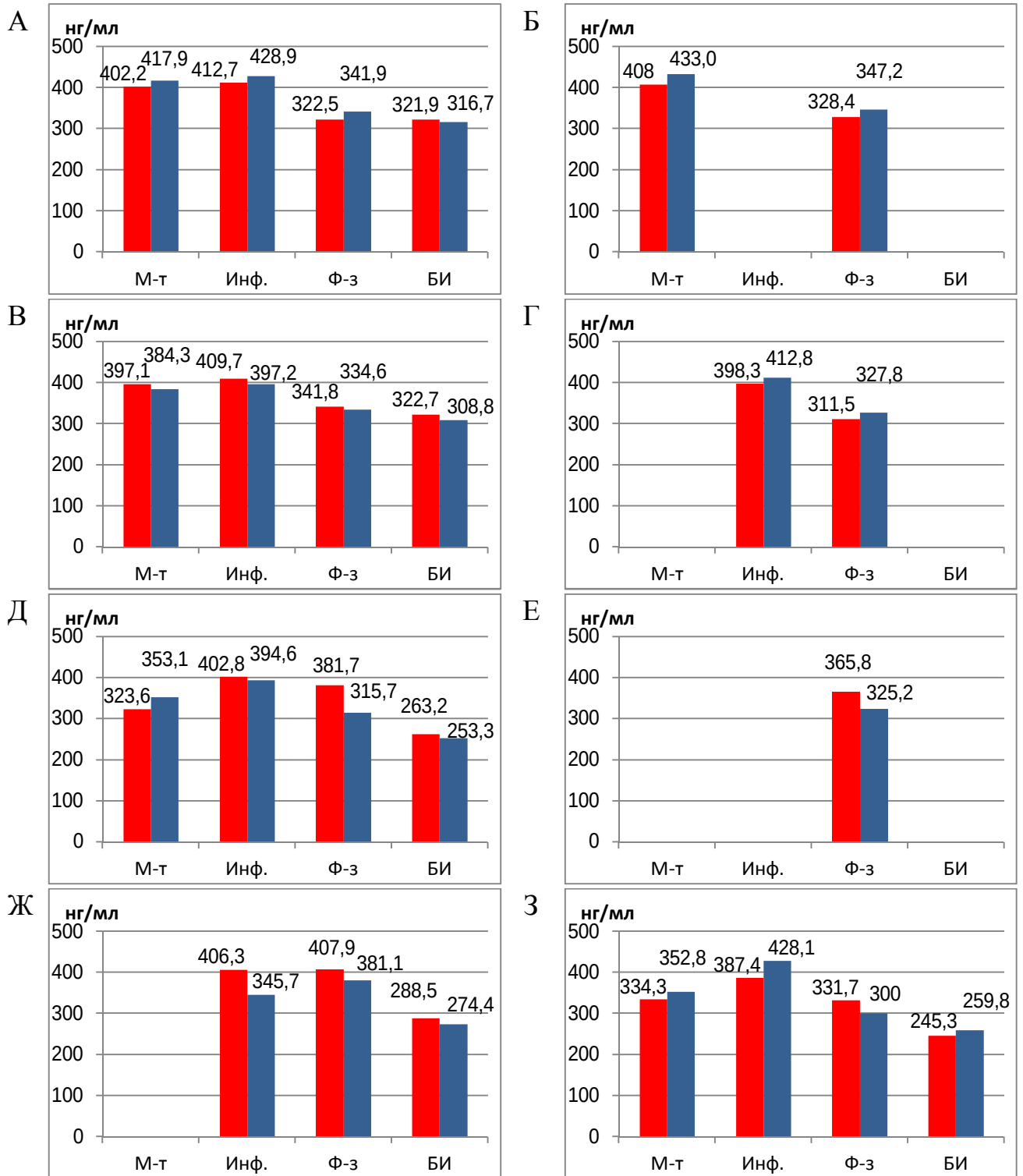


Рисунок 64. Динамика ТИМП-1 до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

Сопоставляя результаты ЭМБ и исследования ПНУП в группах с идиопатической пароксизмальной формой ФП, было обнаружено, что пациенты с выявленными гистологическими признаками миокардита или лимфоцитарной инфильтрации имели значимо более высокие концентрации пептида ($p < 0,01$) в сравнении с референтными значениями (Рисунок 65). При отсутствии гистологических изменений в миокарде уровень ПНУП был также выше референтных значений, однако не достигал таких высоких концентраций, как при воспалительных изменениях. Наличие фиброзных изменений также соответствовало высоким концентрациям пептида в крови. В случае успешной РЧА уровень ПНУП в подгруппе пациентов без гистологических изменений достигал референтных значений. При наличии воспалительных или фиброзных изменений концентрация ПНУП снижалась ($p < 0,05$), но все-таки оставалась выше референтных значений. При сохранении эпизодов аритмии как при наличии миокардита, так и при наличии фиброза, концентрация пептида остается на значительно высоком уровне через 6 мес. наблюдения (Рисунок 65). В случае персистирующей формы аритмии исходные концентрации ПНУП также были значительно выше референтных значений ($p < 0,01$), а кроме того, превышали таковые при пароксизмальной форме аритмии ($p < 0,05$). В целом, влияние РЧА оказалось таким же, как и в группе пациентов с пароксизмальной ФП.

При имеющемся кардиологическом заболевании в группах с пароксизмальной и персистирующей ФП концентрации пептида также были значимо выше референтных значений ($p < 0,01$). У пациентов с эффективной РЧА через 6 мес. наблюдалось снижение содержания ПНУП, независимо от выявленных гистологических изменений, однако оно оставалось выше референтных значений. Это наблюдение, возможно, связано с тем, что пациенты этой группы имели кардиологические заболевания и принимали препараты различных групп. При сохранении ФП после РЧА, также как и в группе с идиопатической формой аритмии, концентрация ПНУП не изменялась, а в некоторых случаях и повышалась.

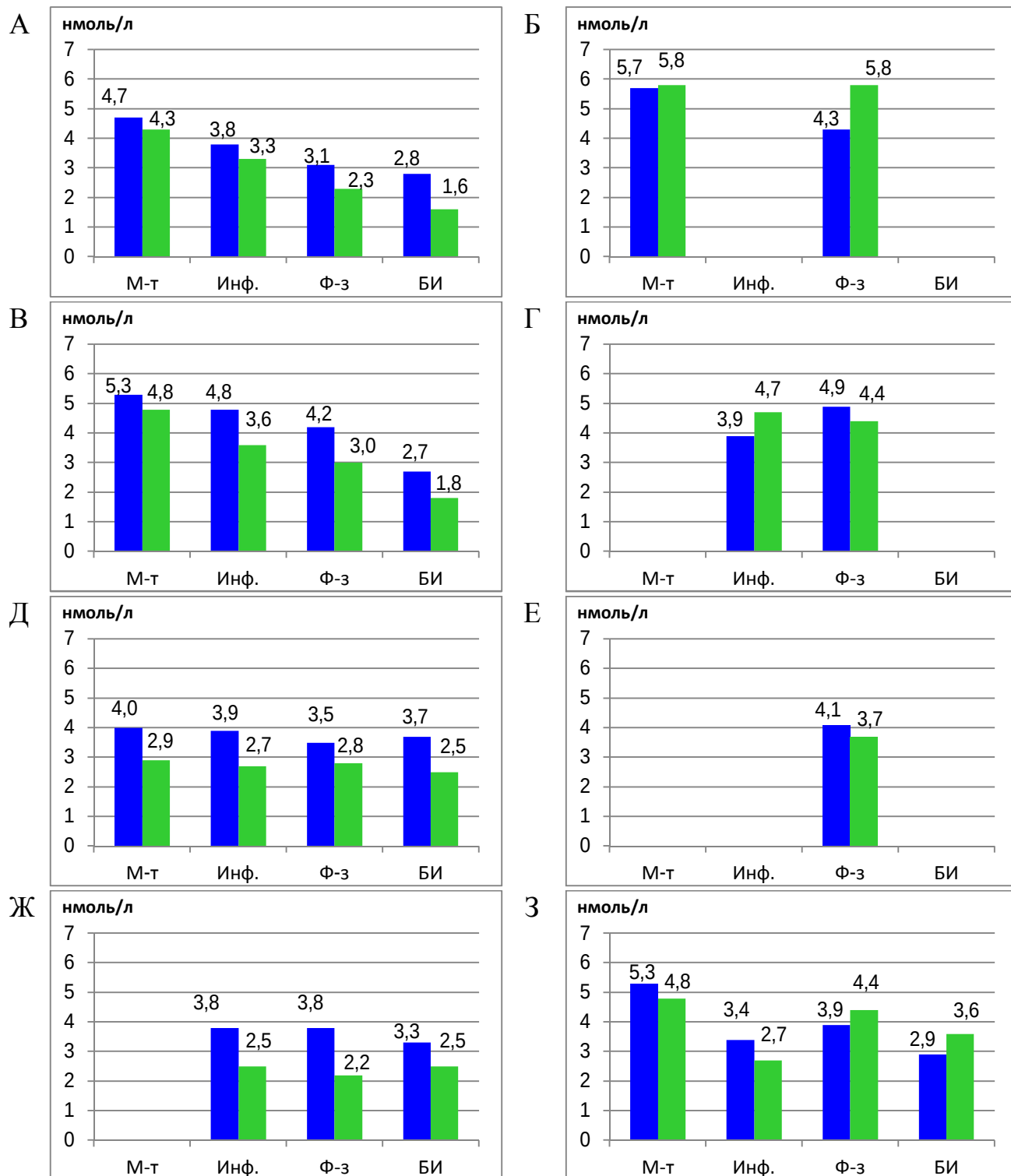


Рисунок 65. Динамика ПНУП до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

Таким образом, необходимо отметить, что наличие воспалительных изменений в сочетании с ФП, независимо от основного заболевания, приводит к

повышению концентраций ПНУП. Однако отсутствие гистологических изменений у пациентов с идиопатической формой ФП и ее устранение приводят к восстановлению концентрации ПНУП, тогда как при наличии воспаления этого не происходит. Наличие кардиологического заболевания сопровождается повышенной экскрецией ПНУП во всех группах, а после устранения ФП наблюдается ее снижение. Сохранение ФП либо не изменяет содержание ПНУП, либо повышает его концентрацию, независимо от этиологии аритмии.

Изменения МНУП в группе пациентов как с пароксизмальной, так и персистирующей идиопатической ФП имели практически идентичный тренд – исходно высокие значения в сравнении с референтными достоверно уменьшались во всех группах, но не достигали референтных (Рисунок 66). Исключение составили пациенты с миокардитом из группы 2а, у которых концентрация МНУП увеличилась. В то же время отмечено, что только у индивидов с пароксизмальной формой ФП, не имевших гистологических изменений, значения концентрации после успешного вмешательства достигли референтных. Также выяснилось, что исходные концентрации МНУП у пациентов с неэффективной процедурой были значительно больше в сравнении с группой эффективного лечения ($p < 0,01$). Кроме того, при сохранении аритмии концентрация МНУП оставалась такой же высокой и достоверно не изменялась.

У пациентов с кардиологическим заболеванием с пароксизмальной и персистирующей ФП исходные концентрации мозгового пептида были значительно выше как референтных показателей ($p < 0,01$), так и значений в соответствующих группах пациентов с идиопатическим вариантом аритмии ($p < 0,05$).

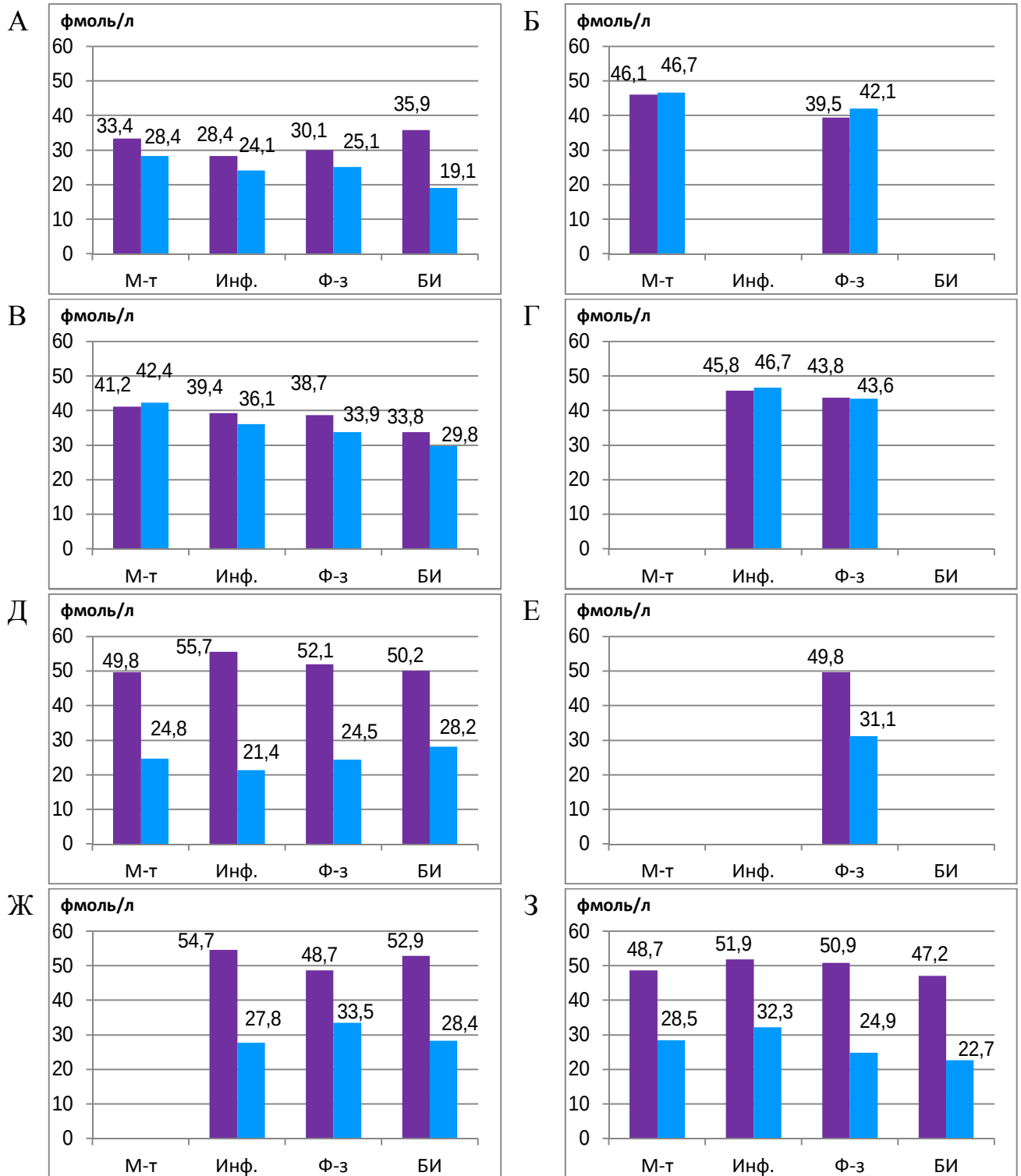


Рисунок 66. Динамика МНУП до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

Также интересен факт, что снижение концентрации МНУП через 6 мес. наблюдения имело более значимый характер, в большинстве случаев в 2 раза ($p < 0,01$), причем как после успешного, так и неуспешного вмешательства. Объяснить это можно приемом препаратов для лечения кардиологической патологии, снижающих артериальное давление и влияющих непосредственно на РААС, одним из звеньев которой являются МНУП.

Таким образом, у пациентов с идиопатической ФП концентрация МНУП превышает референтные значения и не зависит от гистологического состояния миокарда, однако при успешной РЧА у пациентов с пароксизмальной ФП значения становятся нормальными. У пациентов с неэффективной РЧА концентрация МНУП значительно выше, чем в группе с эффективной РЧА. При наличии кардиологической патологии значения МНУП уменьшаются, независимо от формы аритмии и исходов лечения.

Достоверных изменений концентрации ТФР- β 1 и ФРФ у пациентов различных подгрупп, независимо от гистологических изменений, эффективности РЧА не было (Рисунки 67, 68). Все значения колебались в пределах референтных. Во всех подгруппах отмечено снижение величин ТФР- β 1 и ФРФ после вмешательства, однако достоверных изменений не выявлено.

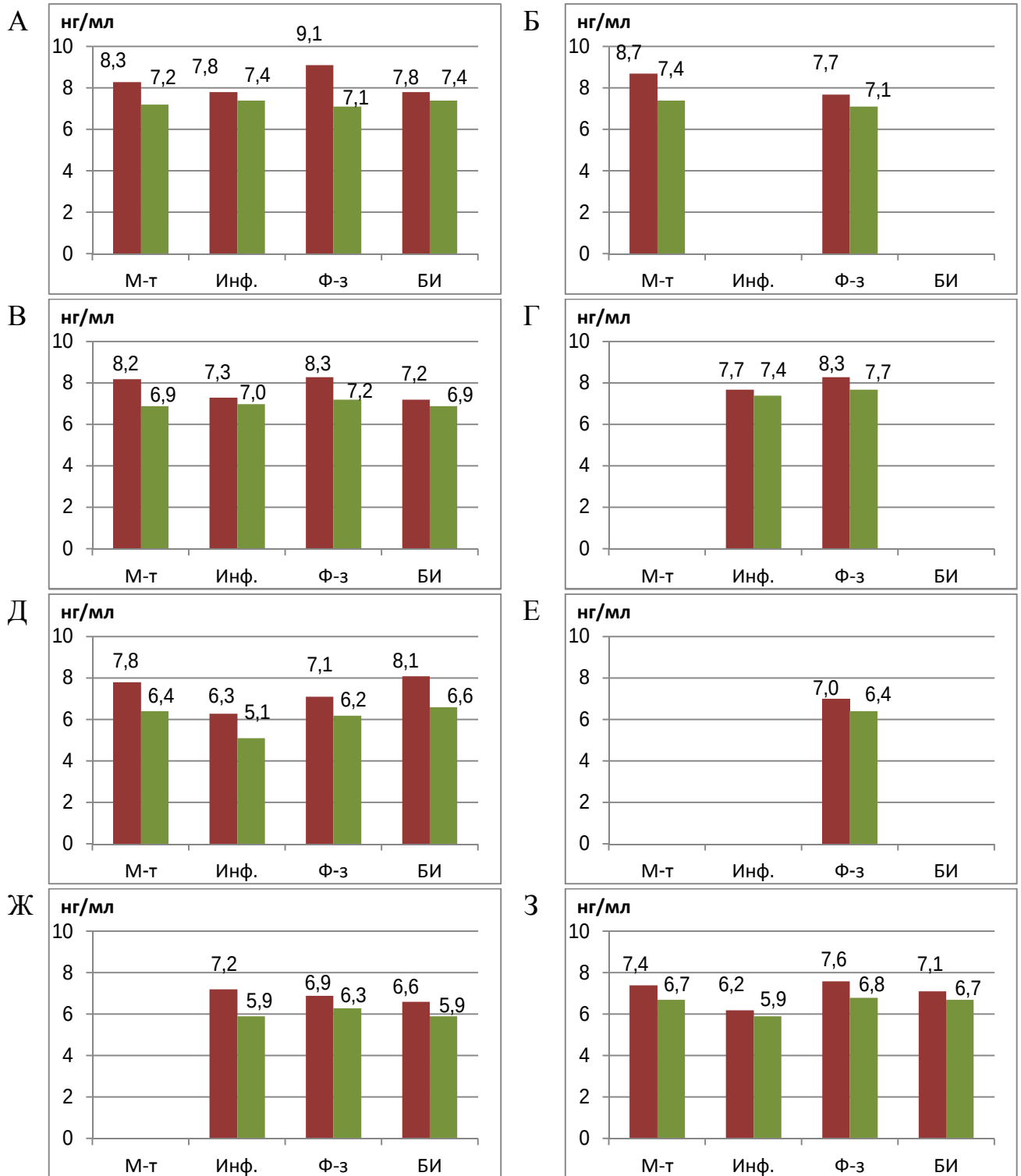


Рисунок 67. Динамика ТФР- β 1 до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

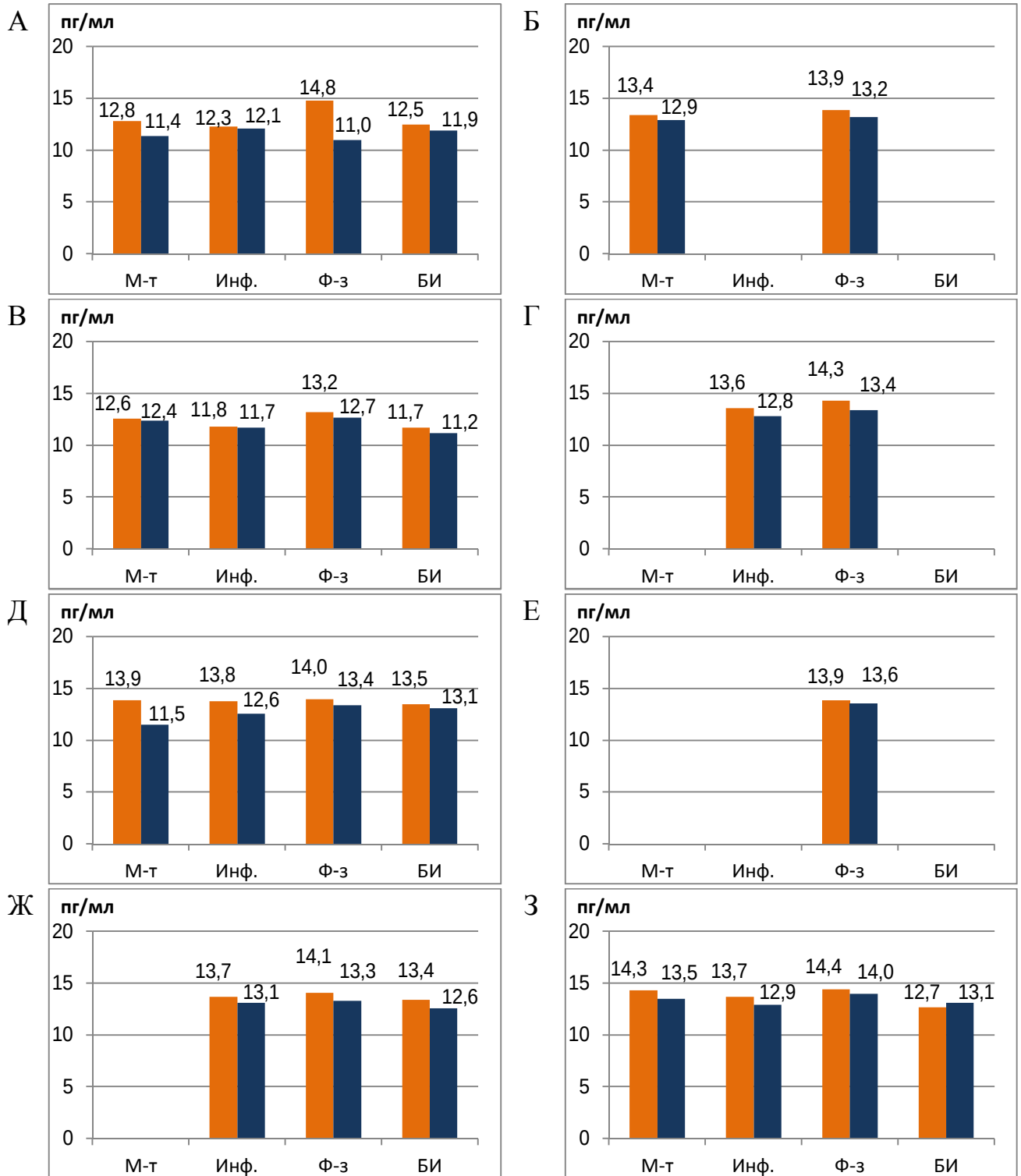


Рисунок 68. Динамика ФРФ до вмешательства и через 6 мес. наблюдения у пациентов с различными формами и этиологией ФП в зависимости от гистологических изменений

Для оценки предиктивности влияния всех выявленных изменений также была использована модель пропорциональных интенсивностей Кокса, результаты представлены в таблице 59.

Таблица 59 – Модель пропорциональности интенсивностей Кокса в оценке влияния гистологических и биохимических факторов на развитие рецидивов ФП у пациентов после интервенционных вмешательств

Изучаемые показатели	HR	95% CI	p
Интактный миокард	0,131	0,091–0,761	0,082
Лимфоцитарная инфильтрация	0,637	0,119–2,097	0,127
Миокардит	2,138	0,988–3,775	0,0087
Фиброз	1,731	0,633–4,357	0,012
Фиброз МПП	2,189	0,961–4,578	0,043
Электрический «рубец» в ЛП	1,841	0,637–1,084	0,0071
СРБ	1,253	0,548–2,288	0,037
ИЛ-1 β	0,952	0,357–1,672	0,159
ФНО- α	0,586	0,286–1,053	0,384
БСЖК	0,374	0,128–0,752	0,875
ММП-1	1,009	0,152–1,814	0,051
ММП-3	0,863	0,356–1,752	0,117
ММП-9	0,661	0,163–1,846	0,237
ТИМП	0,737	0,217–0,981	0,871
ТФР- β 1	0,385	0,246–0,792	0,537
ФРФ	0,833	0,372–1,029	0,276
МНУП	0,983	0,419–1,382	0,239
ПНУП	1,028	0,258–1,731	0,006

Примечания – HR – отношение рисков; 95% CI – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости.

Регрессионный многофакторный анализ показал, что имеется несколько факторов, влияющих на развитие рецидива аритмии у пациентов с ФП. Наиболее весомыми из них являются гистологически выявленные фиброз МПП (HR-2,189; 95% CI-0,961–4,578; p-0,043), миокардит (HR-2,138; 95% CI-0,988–3,775; p-0,0087), фиброз миокарда правого желудочка (HR-1,731; 95% CI-0,633–4,357; p-0,012), а также обнаруженные при картировании ЛП электрические «рубцы» (HR-1,841; 95% CI-0,637–1,084; p-0,0071). Факторами, доступными к определению до вмешательства, являются концентрация СРБ превышающая 2,87 мг/л (HR-1,253;

95% CI-0,548–2,288; $p=0,037$), ПНУП выше 4,9 нмоль/л (HR-1,028; 95% CI-0,258–1,731; $p=0,006$) и ММП-1 более 1,93 нг/мл (HR-1,009; 95% CI-0,152–1,814; $p=0,051$), которые в сравнении с гистологически выявленными факторами имеют меньший удельный вес и, следовательно, меньшую предиктивную значимость. Таким образом, выявленный гистологически фиброз практически в 2,2 раза увеличивает риск рецидива ФП после вмешательства. Широко известно, что провоспалительные цитокины, ТФР- β 1, РААС, белки экстрацеллюлярного матрикса в экспериментальных моделях и реже в клинических играют важную роль в развитии фиброза и, как следствие, в появлении рецидивов ФП после РЧА [259, 294]. Выявленное нами повышение ПНУП и МНУП у пациентов с различными формами ФП в сравнении с референтной группой, а также изменение их концентраций после вмешательства подтверждает их участие в патогенезе аритмии. Несмотря на то, что отношение рисков при проведении многофакторного анализа в отношении повышения ПНУП, СРБ и ММП-1 немного превышает пороговое значение, как самостоятельное, так и сочетанное их увеличение является фактором неблагоприятного прогноза в отношении рецидива ФП. Соответственно, измерение этих показателей до вмешательства потенциально позволит выявить пациентов, которым можно выбрать альтернативное лечение.

В клинической практике использование препаратов, снижающих развитие фиброза, таких как ингибиторы РААС, гидроксиметилглутарил-Коэнзим А-редуктазы (статины), полиненасыщенных жирных кислот, не показало значимого снижения рецидивов ФП и уменьшения зон фиброза. В то же время исследования с применением гадолиний усиленной МРТ позволили сопоставить зоны сниженной электрической активности в предсердиях и фиброза, что, соответственно, позволило предсказать эффективность проведенного вмешательства [61, 185, 334]. В нашем исследовании эти находки были подтверждены гистологическими данными. Были выявлены фиброзные изменения МПП, которые сопоставлены с наличием зон сниженной амплитуды в ЛП. Пациенты, имевшие зоны распространенного электрического и

гистологического рубца, чаще имели рецидивы ФП. Кроме того, выявлены воспалительные изменения как в МПП, так и в миокарде правого желудочка, характерные для миокардита, что было подтверждено ИГХ исследованием, и обнаружена экспрессия различных вирусов, что, соответственно, уменьшало эффективность проведенного вмешательства.

Таким образом, определение и оценка провоспалительных факторов (СРБ), экстрацеллюлярного матрикса (ММП-1), ПНУП, до вмешательства, исследование электрофизиологических критериев (выявление зон с низкой амплитудой предсердного потенциала), проведение эндомиокардиальной биопсии МПП и правого желудочка, с последующим ИГХ исследованием позволяет выявить пациентов с различными этиологическими формами ФП и индивидуализировать применяемую терапию на всех этапах лечения.

ГЛАВА 8 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном исследовании была оценена эффективность интервенционного лечения пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей форм ФП, при котором использованы различные методы радиочастотного воздействия в ЛП и ПП.

Отсутствие гарантированного значительного успеха в лечении ФП заставляет исследователей искать и разрабатывать новые подходы. Исторически, первой предложенной в 1998 г. процедурой катетерного лечения ФП была методика сегментарной, а затем и остиальной изоляции ЛВ [358], которая также была внедрена в практику НИИ кардиологии и вошла в исследование. Так, по нашим данным, эффективность этого подхода у пациентов с пароксизмальной формой ФП после первого вмешательства составила 79,1%, после повторного – 87,5%, при персистирующей – 64,7% и 82,35% соответственно. Довольно хорошие показатели были достигнуты в основном за счет тщательного отбора пациентов перед вмешательством. В первую очередь внимание уделялось наличию предсердной эктопической активности или феномену «Р на Т». Когда целью вмешательства была активность в ЛВ, зарегистрированная с циркулярного электрода, применялись стимуляционные и фармакологические пробы для ее провокации, а конечной целью вмешательств было достижение блока входа и выхода в ЛВ, несмотря на продолжительность рентгеноскопии и вмешательства. В то же время, по данным некоторых литературных источников, эффективность этого подхода варьирует от 48% до 85% [130, 364]. Однако в большинстве случаев отбор пациентов на вмешательство определялся только по форме аритмии, без оглядки на возможное наличие ее триггера. Тем не менее, большинство исследователей отметили, что феномен купирования аритмии после изоляции ЛВ отмечался примерно у 70% пациентов, что требовало дополнительных приемов, например, аблации фракционированных потенциалов, тем самым косвенно подтверждая, что причиной может быть не только наличие триггера, но и начавшиеся структурные и электрические изменения в ЛП. Дополнительным

доказательством в пользу этого служит меньшая эффективность методики остиальной изоляции ЛВ у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формой ФП. Так, в представленном исследовании эффективность однократной процедуры при персистирующей ФП составила 64,7%, причем вышеописанным критериям отбора соответствовали только 17 пациентов, а повторные вмешательства проведены уже с применением методики антральной изоляции, что позволило увеличить эффективность до 82,35%.

Антральная анатомическая изоляция ЛВ в руках автора зарекомендовала себя как высокоэффективная процедура, и по результатам публикаций разных лет, ее эффективность достигала 90-92% [292]. Данные представленного исследования более противоречивы. Добиться эффекта после первой процедуры удалось только у 50,86% пациентов с пароксизмальной и у 61,15% – с персистирующей ФП. Повторные процедуры показали, что в большинстве случаев рецидивы связаны с восстановлением проведения в ЛВ. Причиной подобных результатов, по нашему мнению, можно считать «анатомический» подход, на котором основана эта методика. Данный подход влияет на аритмогенный субстрат, в том числе и на вегетативные его компоненты, но не всегда устраняет триггер, расположенный в ЛВ. Поэтому все повторные процедуры у этих пациентов были проведены с использованием циркулярного электрода, что позволило повысить эффект до 66,86% при пароксизмальной и до 78,98% – при персистирующей ФП. Такая низкая эффективность даже в сравнении с остиальной изоляцией ЛВ, скорее всего, связана с тем, что вмешательству подвергались все пациенты, независимо от этиологии аритмии, размеров ЛП, то есть применялся так называемый анатомический подход.

Антральная изоляция ЛВ с использованием циркулярного электрода в нашем исследовании показала более значимые результаты. Так, у пациентов с пароксизмальной ФП уже после первого вмешательства эффективность составила 77,39%, с персистирующей – 75,12%, с длительно персистирующей – 44,68%, после повторных вмешательств – 86,97, 86,63 и 59,57% соответственно. Увеличение эффективности, по нашему мнению, связано, прежде всего, с

устранением триггера запускающего ФП, и частично с влиянием на восприимчивый субстрат, в том числе и на вегетативную нервную систему. Косвенным доказательством этому может быть, во-первых, схожая эффективность с процедурой остиальной изоляции ЛВ, для которой были отобраны пациенты с доказанной триггерной активностью, а во-вторых, уменьшение успешности вмешательства с увеличением тяжести ФП. Как известно, длительное сохранение ФП приводит уже не столько к электрическим изменениям, сколько к появлению структурного ремоделирования миокарда [378]. Поэтому устранение только триггера имеет не столь важное значение, и, по мнению многих исследователей, эффективность только изоляции ЛВ при длительно персистирующей ФП не будет превышать 50% [181]. Это нашло свое подтверждение в представленном исследовании. Так, добавление к антральной изоляции ЛВ с циркулярным электродом, линий по задней стенке ЛП, которые «выключают» ее из процесса поддержания ФП, значительно увеличивает эффективность РЧА: до 90,86% при персистирующей и 62,24% при длительно персистирующей ФП. При этом создание дополнительных линий никак не изменяет эффективность при пароксизмальной ФП (85,25%), что также подтверждает гипотезу о преимущественном устранении триггера при такой форме аритмии. Однако создание дополнительных линий повреждения имеет и обратную сторону медали, а именно: появление инцизионных тахикардий, которые сложнее поддаются лечению и подчас требуют неоднократных повторных вмешательств [106]. Инцидентность таких тахикардий может достигать 20% [63]. Однако в нашем исследовании количество инцизионных тахикардий, связанных с нанесенными линиями, составило 6,6%, что, по нашим данным, является результатом применения более высоких энергий при формировании линий повреждения. Так, в большинстве клиник верхний предел мощности наносимой энергии ограничен 30 Вт при формировании линий по ЗС ЛП из-за опасности формирования пищеводно-предсердной фистулы. Наша методика предполагала использование мощности до 45 Вт, но обязательно оценивалось взаимоотношение пищевода и ЗС ЛП по результатам КТ, а также

непрерывная термометрия с помещенного в пищевод датчика. Это позволило добиться более глубокого температурного воздействия и трансмурального повреждения, с одной стороны, и избежать возникновения инцизионных тахикардий и осложнений, с другой.

Пациенты с персистирующей и длительно персистирующей ФП были прооперированы с использованием методики эндокардиального «лабиринта». Предложенная нами модификация этой процедуры, которая дополнительно к антральной изоляции ЛВ, ЗС ЛП, левого истмуса сердца, включала в себя линии РЧА по передней стенке и крыше ЛП, тем самым изолировали крышу, ушко и часть передней стенки ЛП (патент РФ №2437688, приоритет от 23 марта 2010 г.). Все пациенты, подвергшиеся вмешательству, имели большие размеры ЛП, по результатам КТ, объем превышал 120 мл, что большинством исследователей признается как противопоказание к катетерному лечению. Несмотря на трудоемкость процедуры, по нашим данным, ее эффективность после первой попытки у пациентов с персистирующей ФП составила 73,1%, с длительно персистирующей – 59,18%, после второй попытки – 80,69% и 76,6% соответственно, что сопоставимо с результатами лечения пациентов с нормальными размерами предсердий. Наши данные были подтверждены одним из недавних исследований, в котором авторы показали, что эмпирическая изоляция ушка имеет преимущество перед обычной изоляцией ЛВ [244].

Проведение изолированных вмешательств в правом предсердии, которое при персистирующей форме аритмии играет немаловажную роль в поддержании ФП, показало, что эффективность таких вмешательств приближается к нулю. Было выявлено, что у всех пациентов после вмешательства зарегистрированы рецидивы ФП, а у 67,65% – эпизоды инцизионных тахикардий и ТП, что потребовало повторных вмешательств, во время которых была проведена антральная изоляция ЛВ, после чего в большинстве случаев был достигнут положительный эффект.

Проведение комбинированных вмешательств на обоих предсердиях показало, что их эффективность сопоставима с вмешательствами только на одном

ЛП. Так, эффективность после первой процедуры у пациентов с персистирующей ФП составила 74,68%, с длительно персистирующей – 60,56%, а после второй попытки – 80,69% и 76,06% соответственно. Также часть пациентов имели инцизионные тахикардии, источником которых были «рубцы» в ПП.

Небольшая группа пациентов была прооперирована с применением методики аблации ГС. К сожалению, все пациенты через 19 мес. после вмешательства имели рецидивы аритмии, что потребовало повторных вмешательств.

Общее количество осложнений, полученных при проведении вмешательств, не превышало статистических данных крупных клиник, а по некоторым параметрам и превосходило. Наиболее частым осложнением были бедренные гематомы и артерио-венозные фистулы, что в некоторых случаях потребовало их хирургической коррекции. Также зарегистрированы случаи гемоперикарда, которые в большинстве случаев разрешились консервативно. Не было эпизодов ишемических инсультов и транзиторных атак, связанных с процедурой, однако произошло два геморрагических инсульта, ставших результатом недиагностированной патологии сосудов головного мозга. Отсутствовали случаи предсердно-пищеводных фистул и стенозов ЛВ.

Большое количество включенных в исследование пациентов позволило провести многофакторный анализ и выявить критерии, по которым до и после вмешательства можно оценить эффективность процедуры. Так, мы выяснили, что у пациентов с пароксизмальной ФП перед вмешательством доступными для оценки значимыми факторами высокого риска рецидива являются: наличие ГБ (HR-1,975; 95% CI-1,348 – 4,791; $p=0,0081$), индекс объем ЛП/ППТ (HR-5,817; 95% CI-0,651–8,229; $p=0,0012$), рассчитанный после проведения КТ, и вид проведенной процедуры (HR-2,057; 95% CI-0,984 – 5,628; $p=0,0021$). Во время проведения процедуры, доступны к оценке и определены нами как факторы риска: высокое систолическое давление в ЛП (HR-2,378; 95% CI-0,997 – 3,478; $p=0,0037$), среднее давление в ЛП (HR-2,199; 95% CI-0,514–3,541; $p=0,0068$), диастолическое давление в ЛП (HR-2,118; 95% CI-1,014–2,144; $p=0,0007$). Таким образом, из

факторов, доступных для изменения врачом, остается только вид проведенной процедуры, и, по нашим данным, процедурой выбора у этих пациентов является антральная изоляция ЛВ с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода. Остальные факторы могут быть модифицированы врачом и пациентом с применением как медикаментозной терапии (контроль АД), так и изменения образа жизни, в частности, снижение массы тела. Так, в исследованиях показано, что ожирение является фактором риска не только артериальной гипертензии, оно также увеличивает на 50% инцидентность ФП и количество рецидивов после РЧА [287].

У пациентов с персистирующей формой ФП фактор ГБ показал себя еще более значимым (HR-3,475; 95% CI-1,659–7,937; $p=0,0007$), к нему добавились СН (HR-1,671; 95% CI-1,019–1,981; $p=0,006$), сниженная ФВ ЛЖ (HR-1,964; 95% CI-0,782–5,219; $p=0,019$) и увеличенный индекс массы миокарда (HR-1,758; 95% CI-0,852–3,124; $p=0,022$), то есть те факторы, которые приводят как к структурному ремоделированию предсердий, так и сами являются его следствием. Косвенным доказательством этой гипотезы являются следующие факторы риска: сниженная скорость изгнания из ушка ЛП (HR-2,388; 95% CI-0,649 – 6,851; $p=0,006$), увеличенный объем ЛП (HR-2,849; 95% CI-1,097–5,413; $p=0,042$) и индекс объем ЛП/ППП (HR-2,984; 95% CI-1,318–6,273; $p=0,037$), высокое систолическое давление в ЛП (HR-2,756; 95% CI-0,712–7,543; $p=0,015$); среднее давление в ЛП (HR-2,354; 95% CI-0,529–4,218; $p=0,039$), а также появляется фактор, который свидетельствует о вовлеченности в процесс ПП – повышенное диастолическое давление в ПП (HR-1,247; 95% CI-0,711–2,168; $p=0,047$). Таким образом, это является доказательством того, что при персистирующей ФП ведущую роль в поддержании аритмии играет структурное ремоделирование, которое требует не только устранения триггера, но и вмешательства на восприимчивом субстрате. Поэтому антральная изоляция ЛВ с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода, а также «выключение» ЗС ЛП и показала свою высокую эффективность и должна быть процедурой выбора у этих пациентов.

При длительно персистирующей ФП, по результатам анализа, из факторов риска исчезают ГБ, СН, индекс массы миокарда. Увеличивается вес таких факторов, как повышенное систолическое давление в ЛП (HR-6,389; 95% CI-1,228–9,873; $p=0,006$), увеличение индекса объем ЛП/ППТ (HR-5,817; 95% CI-0,651–8,229; $p=0,0012$), повышенное диастолическое давление в ПП (HR-3,378; 95% CI-1,185–6,574; $p=0,032$) и ЛП (HR-2,755; 95% CI-0,962–5,467; $p=0,0071$), снижение скорости изгнания из ушка ЛП (HR-2,374; 95% CI-0,957–5,685; $p=0,029$); увеличение объема ЛП (HR-2,098; 95% CI-0,393–10,154; $p=0,028$); повышенное среднее давление в ЛП (HR-1,142; 95% CI-0,862–1,621; $p=0,027$). И только при этой форме аритмии появляется фактор риска рецидива – увеличение диаметра ЛП (HR-2,751; 95% CI-1,119–4,376; $p=0,0081$), который, как принято считать, является критерием для оценки показаний к проведению вмешательства [304]. Перечень этих факторов подтверждает, что процесс структурного ремоделирования зашел настолько далеко, что из модифицируемых факторов ничего не осталось. Устранить аритмию у этих пациентов – значит, повлиять прежде всего на восприимчивый субстрат, или найти и устранить электрофизиологические механизмы аритмии – ведущий круг или спиральное риентри (ротор) [250, 384]. Одним из мест, в котором чаще всего выявлены риентри и роторы, является ЗС ЛП, и это является еще одним фактом для проведения ее изоляции. Однако последние исследования с применением многополюсного эндокардиального и поверхностного картирования показывают, что наличие риентри при персистирующих формах аритмии не ограничивается одним, может мигрировать и располагаться в любых отделах предсердий [147]. Однако поиск риентри требует совместного эндокардиального и поверхностного картирования, а эффективность составляет после первой попытки 64%, после повторных процедур – 85%, что сравнимо с использованной нами процедурой «лабиринт» и ее модификацией.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП требуется применять антральную изоляцию ЛВ с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода, при

необходимости проводить повторные процедуры, обязательно устранять факторы риска рецидива, такие как неконтролируемое артериальное давление и лишний вес. При персистирующей и длительно персистирующей форме ФП и неизменном ЛП операцией выбора остается антральная изоляция ЛВ и ЗС ЛП, при увеличенном ЛП – модифицированная процедура «лабиринт». Размер ЛП, измеренный при трансторакальной ЭхоКГ, не может являться критерием отбора пациента для проведения вмешательства. Перед проведением вмешательства целесообразно проводить КТ, рассчитывать индекс ЛП/ППТ, оценивать анатомические взаимоотношения ЛП и пищевода, при необходимости применять датчик температуры в пищеводе. Вмешательства в ПП, за исключением РЧА типичного ТП, должны быть ограничены необходимостью устранения инцизионных тахикардий, связанных с рубцом, эктопической активности в ВПВ, НПВ или КС.

Полученные данные о клинической эффективности РЧА различных форм ФП показали, что от 20% при пароксизмальной до 40% пациентов при длительно персистирующей аритмии не имеют эффекта от вмешательства, и связано это прежде всего со структурными изменениями, происходящими в миокарде предсердий. Для оценки этих изменений был проведен ряд дополнительных исследований.

На первом этапе было проведено электрофизиологическое картирование и трехмерная реконструкция ЛП с определением зон сниженной амплитуды предсердного потенциала, а параллельно взята биопсия из МПП. Анализ данных показал, что у 51,1% пациентов с идиопатической формой ФП отсутствовали зоны сниженной амплитуды предсердного потенциала, у 36,1% они были нераспространенные, у 12,8% занимали значительные анатомические области ЛП, в группе с АГ эти показатели составили 35,7; 35,7 и 28,6% соответственно. Таким образом, если провести параллели между результатами РЧА персистирующей ФП в целом и данными картирования, то можно считать, что именно от 12% до 35% пациентов с распространенными электрическими «рубцами» становятся нереспондерами, что и было доказано в исследованиях с использованием

гадолиний усиленной МРТ [7, 61]. Эффективность однократного вмешательства в нашем исследовании в группе с проведенным картированием ЛП составила 68,1% при идиопатической ФП и 66,7% – при наличии АГ. Сравнительный анализ наличия электрических изменений и эффекта от вмешательства показал, что при идиопатической ФП не было рецидивов у пациентов, не имевших зон сниженной амплитудной активности, тогда как большая часть нереспондеров имела распространенные «рубцы». Подобные изменения были выявлены и у пациентов с АГ. Таким образом, была подтверждена гипотеза о необходимости вмешательства не только на триггер, но и на восприимчивый субстрат у пациентов с персистирующей формой ФП.

Сопоставление электрофизиологического картирования и данных эндомиокардиальной биопсии показало, что у 71,9% респондеров с идиопатической ФП, не имевших изменений амплитудных характеристик, гистологически был интактный миокард, а у 28,1% – фиброзные изменения. Только у 20,0% нереспондеров миокард был не изменен, у 20,0% выявлены воспалительные изменения, а у 60,0% выявлены фиброзные изменения. При наличии АГ 60,7% респондеров были гистологически интактны, у 10,7% выявлены воспалительные изменения, у 28,6% – фиброз, у нереспондеров – 35,7; 21,4 и 42,9% соответственно. Полученные результаты соответствуют исследованию A. Frustaci с соавт., которые показали, что при биопсии МПП у 12 пациентов с идиопатической медикаментозно резистентной ФП у 66% выявляются воспалительные изменения, а у 25% – активный миокардит, однако РЧА у этих пациентов не проводилась [205].

Резюмируя полученные данные, можно отметить, что наличие АГ приводит к развитию фиброзных изменений в ЛП, обнаруживаемых как гистологически, так и электрофизиологически. У 20,0% при идиопатической ФП и 32,1% – при наличии АГ выявлены воспалительные изменения, которые отрицательно влияли на результаты проведенного вмешательства. Распространенные участки электрических «рубцов» и фиброз снижают эффективность РЧА ФП.

Для определения влияния воспалительных изменений на результаты РЧА у пациентов с идиопатической персистирующей ФП была проведена эндомиокардиальная биопсия правого желудочка, ИГХ и ПЦР исследования полученных биоптатов. Идиопатической формой ФП считалась нозологическая единица, при которой были исключены клинические и ЭхоКГ признаки сердечно-сосудистых и других заболеваний, а также такие состояния, как острые инфекции, недавние кардиохирургические, торакальные или абдоминальные операции и системные воспалительные заболевания. Оценка клинико-анамнестических данных позволила выявить, что только 26,6% пациентов признаны имеющими идиопатическую форму ФП.

Анализ данных биопсии показал, что только 20,6% пациентов с идиопатической ФП имели интактный миокард, у 43,8% обнаружены воспалительные изменения, у 35,6% – фиброзные изменения, в группе с кардиологической патологией – 8,5; 17,1 и 74,4% соответственно. Таким образом, у 43,8% пациентов причиной развития ФП являются воспалительные изменения, а 35,6%, возможно, перенесли миокардит, либо найденные проявления фиброза являются результатом структурного ремоделирования. Неожиданными оказались результаты обнаруженных воспалительных изменений у пациентов с кардиальной патологией, так как предполагалось, что причина развития ФП у них – диагностированное заболевание, проявлением которого в миокарде является фиброз, что и было обнаружено у большинства больных. Схожие данные описаны в двух исследованиях, посвященных эндомиокардиальной биопсии у пациентов с ФП. В исследовании А. Frustaci с соавт. биопсия проведена у 14 пациентов, из которых только у 3 (21,4%) выявлен активный миокардит [87]. В недавно опубликованной работе О. Благовой с соавт., среди 16 пациентов с различными формами и этиологией ФП у 78,9% выявлен активный миокардит, который был подтвержден результатами биохимических и ПЦР исследований [278]. В обоих исследованиях пациентам назначалась медикаментозная терапия.

Проведенное нами ИГХ исследование показало, что при наличии воспалительных изменений определяется экспрессия одного или нескольких

вирусов, что было подтверждено ПЦР исследованием ткани миокарда. Однако ПЦР сыворотки крови не выявила наличие вирусного антигена. Также диагностически малоинформативными оказались данные МРТ, которые отвергли наличие миокардита у пациентов с гистологически подтвержденным активным процессом. По мнению некоторых исследователей, диагностика отека миокарда у пациентов с хроническим миокардитом обладает весьма низкой чувствительностью – 8,6%, а наличие зон отсроченного контрастирования может свидетельствовать как в пользу миокардита, так и фиброзных изменений миокарда. Во-первых, это происходит из-за слабой выраженности отека и гиперемии миокарда. Во-вторых, незначительные изменения повреждения миокарда трудно отличить от фиброза [9].

Сопоставление результатов гистологических исследований и эффективности РЧА показало, что при идиопатической ФП и интактном миокарде эффективность лечения составляет 93,3%, при выявленных воспалительных изменениях – 40,6%, фиброзных – 61,5%, при наличии кардиологической патологии – 71,4; 42,9 и 63,9% соответственно. Также было отмечено, что у пациентов с активным миокардитом рецидивы аритмии регистрируются в первые 3 мес. наблюдения. Независимо от этиологии ФП при наличии фиброза также чаще регистрируются ранние эпизоды аритмии.

Резюмируя вышесказанное можно отметить, что в проведенном нами исследовании впервые выполнена эндомиокардиальная биопсия у пациентов с идиопатической ФП в сравнении с определенным кардиологическим заболеванием, гистологические данные сопоставлены с результатами ИГХ, ПЦР и МРТ исследований. Проанализированы взаимосвязи между гистологическими изменениями и результатами РЧА. Показано, что только 20,6% случаев «идиопатической» ФП можно рассматривать как истинную идиопатическую ФП, и, вероятнее всего, правильнее называть ее изолированной электрической болезнью миокарда предсердий, в основе которой, скорее всего, окажутся генетическая предрасположенность или генно-обусловленные изменения ионных каналов. Пациентам с «идиопатической» ФП целесообразно проведение

эндомиокардиальной биопсии с последующим ИГХ и ПЦР исследованиями для выявления воспалительных заболеваний миокарда, которая является «золотым» стандартом [176, 397].

Известно, что увеличение ПНУП и МНУП является результатом ремоделирования предсердий, а также неблагоприятным прогностическим признаком в отношении рецидива ФП [58, 202]. В нашем исследовании проведен анализ концентрации обоих НУП и ее динамики в зависимости от эффективности вмешательства. Наличие ФП приводит к повышению концентрации обоих НУП. Длительное сохранение ФП вызывает увеличение концентрации пептидов, однако при длительно персистирующей форме аритмии содержание ПНУП значительно ниже. Эти данные коррелируют с результатами M. van den Berg с соавт., которые выявили отрицательную зависимость концентрации ПНУП от продолжительности ФП. J. Park с соавт. определили, что имеется прямая зависимость возникновения рецидива ФП после операции на открытом сердце от высокого уровня концентрации ПНУП [202, 395]. Успешная РЧА у пациентов с пароксизмальной ФП приводит к снижению концентрации ПНУП к референтным значениям здоровых добровольцев через 3 мес., а МНУП через 6 мес. наблюдения. При персистирующей и длительно персистирующей ФП содержание ПНУП приходит к исходным через 6 мес. В то же время концентрация МНУП у пациентов с персистирующей ФП и эффективной РЧА снижается до референтных значений, чего не происходит у пациентов с длительно персистирующей аритмией. При сохранении ФП значения концентрации обоих НУП сохраняются на исходном уровне. Сохранение высоких концентраций обоих НУП при наблюдении за пациентами после РЧА позволяет предположить наличие «немых» эпизодов ФП после РЧА.

Многофакторный анализ показал, что высокие концентрации ПНУП являются отрицательным прогностическим признаком в отношении рецидива ФП (HR-1,028; 95% CI-0,258–1,731; $p=0,006$). При этом в нашем исследовании не было обнаружено высокого прогностического значения МНУП, как, например, это было показано в анализе Y. Zhang с соавт., в котором было определено, что

исходно высокие концентрации МНУП связаны с высоким риском развития рецидива после вмешательства [58].

Воспаление при ФП вовлечено в электрическое и структурное ремоделирование, ее появление и поддержание [388]. Проведенное исследование показало, что концентрация маркеров воспаления СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β повышена у всех пациентов независимо от формы аритмии. Однако уровень СРБ повышается с утяжелением формы аритмии, тогда как ФНО- α и ИЛ-1 β имеют обратную зависимость. Так, в анализе T. Issac повышение СРБ и ФНО- α коррелирует с риском возникновения и сохранения ФП, успешности восстановления СР и эффективности медикаментозной терапии [234]. Гипотезой для оценки динамики концентрации факторов воспаления до и после РЧА была идея, что успешное вмешательство приведет к снижению их концентраций, тем самым уменьшатся процессы ремоделирования и фиброза. Как дополнительный фактор оценивался уровень БСЖК, значения которого статистически не отличались во всех исследуемых группах. Анализ динамики концентраций СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β показал, что ни один из них статистически достоверно не изменился через 3 и 6 мес. наблюдения в сравнении с исходными показателями. Однако, сопоставив данные концентраций факторов воспаления и гистологических исследований, мы выяснили, что причиной отсутствия динамики явилась их оценка в смешанной группе, в которой были как пациенты с воспалительными изменениями миокарда, так и гистологически интактные. Анализ в соответствии с биопсийными данными показал, что концентрация СРБ коррелировала с гистологическими изменениями. У пациентов с выявленными воспалительными изменениями и при наличии кардиальной патологии значения СРБ были статистически достоверно выше референтных значений. В группе с идиопатической пароксизмальной ФП, независимо от эффективности РЧА, уровень СРБ соответствовал референтным, в то время как у пациентов с персистирующей ФП он имел более высокие значения. Независимо от эффективности РЧА у пациентов с гистологически выявленным фиброзом, концентрация СРБ через 6 мес. наблюдения имела тенденцию к снижению. Таким

образом, высокая концентрация СРБ ассоциировалась с выявляемыми гистологическими признаками воспаления. Более низкие значения могут соответствовать наличию фиброза, что может являться следствием перенесенного воспаления либо регистрироваться у пациентов с кардиологическими заболеваниями. У пациентов с идиопатической ФП и нормальными значениями СРБ гистологически обнаруживается здоровый миокард. Несмотря на это, многофакторный анализ выявил, что высокий уровень СРБ является фактором риска рецидива ФП после РЧА (HR-1,253; 95% CI-0,548–2,288; $p=0,037$). Это соответствует ранее проведенным исследованиям, так, в частности, анализ Z. Jiang с соавт. рассматривает высокие концентрации СРБ как фактор риска рецидива ФП после вмешательства [59]. Однако, по нашему мнению, высокие концентрации СРБ, прежде всего, указывают на активный процесс воспаления, который может быть обусловлен наличием инфекционного (вирусного) миокардита, и, как показывают результаты проведенного исследования, эффективность катетерного лечения ФП этой группы пациентов не велика.

Сопоставление концентрации ФНО- α с данными биопсии показало, что его повышение также коррелирует с гистологически доказанным воспалением как у пациентов с идиопатической ФП, так и при наличии кардиальной патологии. Кроме того, пациенты с идиопатической ФП, перенесшие воспаление, также имеют высокие значения ФНО- α . Концентрация ФНО- α не зависит от формы ФП и эффективности РЧА при наблюдении в течение 6 мес. Однако это противоречит данным исследований, описывающих ФНО- α как фактор риска рецидивов ФП [234].

Концентрация ИЛ-1 β не зависела от гистологических изменений в миокарде и не изменялась после вмешательства. При этом у пациентов с персистирующей формой ФП концентрация ИЛ-1 β была выше, чем в группах с пароксизмальной. Это находит свое подтверждение в исследовании R. Neuman с соавт., в котором они обнаружили, что концентрация ИЛ-1 β повышается незначительно в сравнении с группой пациентов не имевших ФП [289].

Данные о динамике БСЖК при его определении в смешанной группе также показали, что не связаны с формой, этиологией ФП, а также успешностью проведенного вмешательства. Однако при сопоставлении этих значений с данными биопсии миокарда выявлено, что независимо от основного заболевания, при наличии воспалительных изменений, уровень БСЖК был значимо выше референтных значений, а также у пациентов с гистологически интактным миокардом и проявлениями фиброза ($p < 0,05$). При наличии активного миокардита во всех группах через 6 мес. наблюдения концентрация БСЖК увеличивалась, что свидетельствует о продолжающейся гибели кардиомиоцитов. В группах с неэффективной РЧА при пароксизмальной идиопатической и персистирующей ФП при кардиологическом заболевании увеличение БСЖК имело значимые и статистически достоверные изменения ($p < 0,05$). Таким образом, высокие концентрации СРБ, ФНО- α и БСЖК у пациентов как с идиопатической ФП, так и при определенном кардиологическом заболевании, могут свидетельствовать о воспалительном процессе в миокарде или, как минимум, о гибели кардиомиоцитов, что требует обследования пациента на наличие миокардита, в том числе и проведение эндомиокардиальной биопсии.

Еще одним проявлением структурного ремоделирования является фиброз, который характеризуется увеличенным или измененным депонированием белков экстрацеллюлярного матрикса, таких как фибронектин, коллагены, ламинины и протеогликаны, которые, замещая и встраиваясь между волокнами миокарда, создают субстрат для формирования риентри. Регуляторами синтеза и деградации этих белков выступают ММП, увеличенная экспрессия которых связана не только с увеличением накопления белков соединительной ткани, но активизирует ТФР- $\beta 1$ и ФРФ.

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формой ФП, независимо от ее этиологии, обнаружено повышение уровня ММП-1, фермента группы коллагеназ, ($p < 0,05$). Концентрация ММП-3, фермента группы стромелизинов, не отличалась от референтных значений у пациентов с персистирующей формой, однако была

выше ($p < 0,05$) в группе с длительно персистирующей аритмией. В то же время значения ММП-9, фермента группы желатиназ, были ниже ($p < 0,05$) в группе пациентов с персистирующей ФП и кардиологическим заболеванием. Отмечено, что концентрация ТИМП-1 была значимо выше во всех исследуемых группах ($p < 0,01$). Однако только в группах с наличием кардиологического заболевания отношение ММП-1 к ТИМП-1 имело достоверно высокие значения ($p < 0,05$), при этом отличий в отношении ММП-3 к ТИМП-1 и ММП-9 к ТИМП-1 получено не было. Среди факторов роста только ФРФ показал значимое повышение во всех группах, в то время как уровень ТФР- $\beta 1$ был выше в группе с длительно персистирующей ФП. Таким образом, при наличии ФП повышается уровень ММП-1 и ТИМП-1, тогда как их соотношение меняется только при сочетании основного кардиологического заболевания и ФП. Уровень ММП-3 повышен при длительно персистирующей форме ФП, а ММП-9 при персистирующей аритмии – при наличии кардиальной патологии. В то же время их отношение к ТИМП-1 не изменяется. Все это в сочетании с повышенным уровнем ФРФ свидетельствует о повышенной активности профибротических процессов и, как следствие, разрастанию соединительной ткани.

При оценке динамики было отмечено, что независимо от этиологии и формы ФП, при сохранении СР, через 6 мес. наблюдения концентрация ММП-1 снижается ($p < 0,05$), что является отражением антифибротических процессов. У пациентов с идиопатической персистирующей и длительно персистирующей ФП концентрация ММП-3 увеличилась к 6 мес., что может быть знаком усиления фиброза. При наличии ИБС и персистирующей ФП уровень ММП-3 восстанавливался к исходным значениям, таким образом, никак не изменяя накопление протеогликанов, фибронектина и ламинина. Значения ММП-9 у пациентов с идиопатической ФП к 6 мес. наблюдения были ниже исходных, что является проявлением уменьшения активности в расщеплении одной из двух молекул деградации коллагена. У пациентов с кардиологической патологией через 6 мес. наблюдения концентрация ММП-9 вернулась к исходным значениям, что является отражением профибротических процессов.

Анализ динамики концентрации ММП и тканевого ингибитора показал, что отношение ММП-1 и -9 к ТИМП-1 через 6 мес. при отсутствии эпизодов ФП стабилизируется. Это свидетельствует об изменении фибротических процессов в тканях, возможно, останавливает процесс ремоделирования или даже приводит к его регрессу. Отношение ММП-3 к ТИМП-1 не изменялось.

Также было выявлено, что при сохранении СР, концентрация ФРФ через 6 мес. значительно снизилась, что можно объяснить только уменьшением активности фибробластов в отношении синтеза коллагена, уменьшением профибротической составляющей процессов ремоделирования, что напрямую соотносится с активностью ММП и может являться еще одним доказательством замедления или остановки процессов ремоделирования. В то же время значения ТФР- β 1 практически не изменились.

При сопоставлении концентрации ММП и факторов роста с гистологическими исследованиями было обнаружено, что значения ММП-1 зависели от гистологической картины. При наличии воспалительных изменений, независимо от формы ФП и успешности процедуры, содержание ММП-1 превышало референтные значения ($p < 0,05$), и увеличивалось через 6 мес. наблюдения ($p < 0,05$). В то же время при отсутствии гистологических изменений концентрация ММП-1 имела одинаковые значения с референтными. Отсутствие пароксизмов аритмии после вмешательства приводило к уменьшению содержания ММП-1 у пациентов без гистологических изменений. Низкие концентрации ММП-1 обнаружены у пациентов с выявленным гистологическим фиброзом. Значения ММП-3 не зависели от формы аритмии, гистологических изменений и результатов вмешательства. Однако у пациентов с воспалительными изменениями концентрация ММП-3 уменьшалась, независимо от достигнутого эффекта РЧА. При гистологически выявленных воспалительных изменениях исходные значения ММП-9 не превышали референтных, независимо от формы и этиологии ФП. Однако через 6 мес. наблюдения они увеличивались, но все же не превысили референтных значений. В случае отсутствия гистологических изменений или при наличии фиброза концентрации ММП-9 находились в пределах референтных

значений, и их изменения носили разнонаправленный характер. При эффективной РЧА концентрации ММП-9 изменялась незначительно, а при наличии кардиальной патологии и неэффективной РЧА значения концентрации ММП-9 становились достоверно ниже через 6 мес. наблюдения. При наличии воспалительных изменений в миокарде выявлено повышение активности ТИМП-1, вероятно, для компенсации или уравнивания нарастающей ММП-1 и, как следствие, для предотвращения избыточной деградации коллагена. Такие же изменения обнаружены и у пациентов без выявленных гистологических изменений, тогда как у пациентов с диагностированным фиброзом имеется низкое содержание ТИМП-1 и ММП-1, что соответствует преобладанию профибротических процессов. Изменений концентрации ТФР- β 1 и ФРФ в зависимости от гистологической картины не выявлено. Однако отмечено снижение величин ТФР- β 1 и ФРФ через 6 мес. после проведенного вмешательства.

Выявленные структурные изменения являются важной особенностью субстрата ФП, вызывая фиброз, который изменяет состав предсердной ткани и ее функции. Развитие фиброза – не только активизация синтеза коллагена, но и нарушение его деградации. Фиброз миокарда сопровождается преимущественным накоплением коллагена I типа. У пациентов, имевших гистологические воспалительные изменения, концентрация ММП-1 и ММП-9 выше, чем при неизменном миокарде и фиброзе. Проведение РЧА у пациентов с воспалительными изменениями еще больше повышает концентрацию ММП-1, независимо от достигнутого эффекта, что свидетельствует о продолжающихся процессах накопления коллагена. Напротив, у пациентов с гистологически выявленным фиброзом, уровень ММП-1 и ММП-9 снижен, что может являться отражением уменьшения накопления коллагена. Проведенный регрессионный анализ показал, что высокая концентрация ММП-1 (HR-1,009; 95% CI-0,152–1,814; $p=0,051$) до вмешательства является фактором риска рецидива ФП. Данных, подтверждающих наши результаты в отношении прогностического значения динамики ММП-1, найти не удалось. Однако имеются указания на то, что

повышение уровня ММП-1 и снижение уровня ТИМП-2 связано с возрастанием риска появления ФП [64].

Таким образом, полученные результаты указывают на прямое влияние устранения ФП на концентрацию ММП и факторов роста. Снижение активности металлопротеиназ и факторов роста при отсутствии аритмии после РЧА – результат прекращения структурного ремоделирования, и возможно, его регресса. Уменьшение фиброзных изменений – прямой результат исчезновения ФП и, как следствие, электрического ремоделирования, что в итоге приводит к длительному сохранению СР.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одноцентровое нерандомизированное, контролируемое. Часть включенных в исследование пациентов оценивались ретроспективно, что привело к частичной потере данных анамнеза и клинических характеристик, имевшихся на момент проведения вмешательства. Кроме того, менявшиеся рекомендации по лечению ФП потребовали переоценки характеристик аритмии и, соответственно, подходов к катетерному лечению. Часть повторных вмешательств была необходима ввиду низкой эффективности после первичной процедуры, что было связано с наработкой опыта и внедрения методики вмешательств. Исследование образцов крови и ткани биохимическими, гистологическими методами значительно отставало от проведенного вмешательства, поэтому многие полученные данные и рекомендации по корректировке терапии были отправлены пациентам в отдаленные сроки наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование еще раз показало, что фибрилляция предсердий – это многогранный патологический процесс с определенными клиническими проявлениями. Однако, эти клинические проявления являются всего лишь вершиной айсберга. Под водой чаще всего скрыты этиологические и патофизиологические процессы, без устранения которых избавить пациента от фибрилляции предсердий, как правило, не возможно. Попытки применения шаблонных вмешательств показали, что часть пациентов остаются нереспондерами. Как показали результаты нашего исследования, это прежде всего, процессы структурного ремоделирования, с разными приводными механизмами. Так, множество исследователей обращали внимание на наличие зон сниженных амплитудных характеристик в предсердиях, однако их наличие не было сопоставлено с гистологическими данными. Проведенное исследование показало, что наличие зон сниженных амплитудных характеристик в предсердиях имеет корреляцию с фиброзными изменениями, которые снижают эффективность проводимых вмешательств, а также подтверждают развитие структурного ремоделирования.

Впервые сопоставлены данные гистологических и иммуногистохимических исследований с результатами катетерного лечения фибрилляции предсердий, что позволило выявить пациентов с воспалительными заболеваниями миокарда предсердий и желудочков, которые, как было принято считать, имели идиопатическую форму аритмии, а также определить, что вмешательство у этих пациентов малоэффективно. Кроме того, сопоставление результатов гистологических, ПЦР и МРТ исследований позволяет сказать, что без проведения эндомиокардиальной биопсии установить диагноз миокардита у этих пациентов невозможно. Однако комплексный анализ маркеров воспаления, повреждения миокарда, уровня предсердного натрийуретического пептида, матриксной металлопротеиназы-1, в случае их повышения может указать на

наличие субклинического воспаления, что позволит при проведении вмешательства осуществить забор биоптатов с последующим их исследованием.

Проведение многофакторного анализа позволило для каждой из форм фибрилляции предсердий определить факторы риска рецидива.

Для пароксизмальной фибрилляции предсердий – это гипертоническая болезнь (HR-1,975; 95% CI-1,348 – 4,791; $p=0,0081$), индекс объем левого предсердия к площади поверхности тела, превышающий 52,4 мл/м² (HR-5,817; 95% CI-0,651–8,229; $p=0,0012$), высокое систолическое давление в левом предсердии более 19,1 мм рт. ст. (HR-2,378; 95% CI-0,997 – 3,478; $p=0,0037$), среднее давление в левом предсердии более 12,3 мм рт. ст. (HR-2,199; 95% CI-0,514–3,541; $p=0,0068$), диастолическое давление в левом предсердии более 9,3 мм рт. ст. (HR-2,118; 95% CI-1,014–2,144; $p=0,007$). Процедурой выбора у этих пациентов является антральная изоляция легочных вен с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода.

У пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий – это гипертоническая болезнь (HR-3,475; 95% CI-1,659–7,937; $p=0,0007$), сердечная недостаточность (HR-1,671; 95% CI-1,019–1,981; $p=0,006$), сниженная фракция выброса левого желудочка менее 55,3% (HR-1,964; 95% CI-0,782–5,219; $p=0,019$) и увеличенный индекс массы миокарда более 98,2% (HR-1,758; 95% CI-0,852–3,124; $p=0,022$), сниженная скорость изгнания из ушка левого предсердия менее 52,9 см/с (HR-2,388; 95% CI-0,649 – 6,851; $p=0,006$), увеличенный объем левого предсердия более 124,7 мл (HR-2,849; 95% CI-1,097–5,413; $p=0,042$) и индекс объем левого предсердия к площади поверхности тела, превышающий 52,4 мл/м² (HR-2,984; 95% CI-1,318–6,273; $p=0,037$), высокое систолической давление в левом предсердии более 19,1 мм рт. ст. (HR-2,756; 95% CI-0,712–7,543; $p=0,015$); среднее давление в левом предсердии более 12,3 мм рт. ст. (HR-2,354; 95% CI-0,529–4,218; $p=0,039$), повышенное диастолическое давление в правом предсердии более 8,9 мм рт. ст. (HR-1,247; 95% CI-0,711–2,168; $p=0,047$). Поэтому процедурой выбора является антральная изоляция ЛВ с электрофизиологическим подтверждением

блокады входа и выхода, а также «выключение» задней стенки левого предсердия, которая показала свою высокую эффективность.

При длительно персистирующей фибрилляции предсердий – это повышенное систолическое давление в левом предсердии более 19,1 мм рт. ст. (HR-6,389; 95% CI-1,228–9,873; $p=0,006$), увеличение индекса объем левого предсердия к площади поверхности тела, превышающее 52,4 мл/м² (HR-5,817; 95% CI-0,651–8,229; $p=0,0012$), повышенное диастолическое давление в правом предсердии более 8,9 мм рт. ст. (HR-3,378; 95% CI-1,185–6,574; $p=0,032$) и ЛП (HR-2,755; 95% CI-0,962–5,467; $p=0,0071$), снижение скорости изгнания из ушка левого предсердия менее 52,9 см/с (HR-2,374; 95% CI-0,957–5,685; $p=0,029$); увеличение объема левого предсердия более 124,7 мл (HR-2,098; 95% CI-0,393–10,154; $p=0,028$); повышенное среднее давление в левом предсердии более 12,3 мм рт. ст. (HR-1,142; 95% CI-0,862–1,621; $p=0,027$), увеличение диаметра левого предсердия более 53,4 мм (HR-2,751; 95% CI-1,119–4,376; $p=0,0081$). Поэтому процедурой выбора также является антральная изоляция с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода, а также «выключение» задней стенки левого предсердия, а при необходимости ее модификация.

Фибрилляция предсердий остается сложно патологией, ввиду полиэтиологичности, при этом ее лечение должно начинаться не с поиска наиболее эффективного антиаритмического препарата или методики радиочастотной абляции, а с определения этиологии и патологических предпосылок, приведших к ее появлению, терапии основного заболевания, без чего устранить аритмию невозможно, особенно у пациентов с ее «идиопатическими» формами.

ВЫВОДЫ

1. Процедура эндокардиальной катетерной антральной изоляции легочных вен с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода является процедурой выбора у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с эффективностью 77,39% после однократного и 86,97% – после повторного вмешательства.
2. У пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий процедурой выбора является антральная изоляция легочных вен с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода, а также «выключение» задней стенки левого предсердия, с эффективностью 86,63% и 59,57% соответственно.
3. При увеличенном объеме левого предсердия более 120 мл у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий к антральной изоляции легочных вен и задней стенки левого предсердия необходимо дополнительно проводить изоляцию ушка, крыши и части передней стенки левого предсердия (патент на изобретение №2437688, приоритет от 23 марта 2010 г.).
4. Индекс объем левого предсердия к площади поверхности тела, превышающий $52,4 \text{ мл/м}^2$ (HR-5,817; 95% CI-0,651–8,229; $p=0,0012$), является фактором риска рецидива фибрилляции предсердий после катетерного лечения, независимо от формы аритмии.
5. Наличие гипертонической болезни является фактором риска (HR-1,975; 95% CI-1,348 – 4,791; $p=0,0081$) рецидива аритмии у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий, тогда как сердечная недостаточность (HR-1,671; 95% CI-1,019–1,981; $p=0,006$), сниженная фракция выброса левого желудочка менее 55,3% (HR-1,964; 95% CI-0,782–5,219; $p=0,019$), увеличенный индекс массы миокарда более 98,2% (HR-1,758; 95% CI-0,852–3,124; $p=0,022$), сниженная скорость изгнания из ушка левого предсердия менее 52,9 см/с (HR-2,388; 95% CI-0,649 – 6,851; $p=0,006$), увеличенный объем

- левого предсердия более 124,7 мл (HR-2,849; 95% CI-1,097–5,413; p-0,042) – только у пациентов с персистирующей аритмией.
6. У пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий факторами риска рецидива аритмии являются снижение скорости изгнания из ушка левого предсердия менее 52,9 см/с (HR-2,374; 95% CI-0,957–5,685; p-0,029); увеличение объема левого предсердия более 124,7 мл (HR-2,098; 95% CI-0,393–10,154; p-0,028); увеличение диаметра левого предсердия более 53,4 мм (HR-2,751; 95% CI-1,119–4,376; p-0,0081).
 7. Увеличение систолического давления более в левом предсердии 19,1 мм рт. ст. (HR-6,389; 95% CI-1,228–9,873; p-0,006), среднего давления более 12,3 мм рт. ст. (HR-1,142; 95% CI-0,862–1,621; p-0,027), диастолического давления более 9,3 мм рт. ст. (HR-2,118; 95% CI-1,014–2,144; p-0,007), а также диастолического давления в правом предсердии более 8,9 мм рт. ст. (HR-3,378; 95% CI-1,185–6,574; p-0,032) являются факторами риска рецидива фибрилляции предсердий после ее радиочастотной абляции.
 8. По данным эндомиокардиальной биопсии правого желудочка, у пациентов с идиопатической формой фибрилляции предсердий без клинических и анамнестических признаков воспаления гистологически интактный миокард выявляется у 20,6% индивидуумов, воспалительные изменения – у 43,8%, фиброз – у 35,6%, при наличии кардиальной патологии – у 8,5; 17,1 и 74,4% соответственно.
 9. Проведенное иммуногистохимическое исследования и полимеразная цепная реакция биоптатов ткани с выявленными признаками воспаления у 59,4% пациентов с «идиопатической» формой аритмии и 100% – с кардиальной патологией выявило наличие вирусного антигена, в то же время результаты полимеразной цепной реакции крови были отрицательны.
 10. Результаты электрофизиологического картирования левого предсердия и эндомиокардиальной биопсии межпредсердной перегородки, коррелируют между собой. У пациентов с идиопатической фибрилляцией предсердий и эффективной радиочастотной абляцией в большинстве случаев выявляется

интактный миокард (65,6%), небольшие нераспространенные участки сниженной амплитуды предсердного потенциала и фиброза (34,4%), при наличии артериальной гипертензии – 17,8; 28,6 и 10,8% соответственно. При обнаружении воспалительных изменений – 20,0%, распространенных участков сниженных амплитудных характеристик и фиброза – 60,1% у пациентов с идиопатической ФП, 42,8% и 28,6% соответственно – при наличии артериальной гипертензии, интервенционное лечение неэффективно.

11. Концентрация матриксной металлопротеиназы-1, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора роста фибробластов повышена, независимо от формы и этиологии ФП, что может свидетельствовать о повышении активности профибротических процессов, однако отношение матриксной металлопротеиназы-1 к тканевому ингибитору увеличено при наличии кардиологического заболевания. Концентрация матриксной металлопротеиназы-3 и тканевого фактора роста- β 1 повышена только у пациентов с длительно персистирующей аритмией. Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 снижена при персистирующей фибрилляции предсердий, ИБС и гипертонической болезни. Увеличение концентрации матриксной металлопротеиназы-1 более 1,93 нг/мл является прогностически неблагоприятным фактором (HR-1,009; 95% CI-0,152–1,814; $p=0,051$) рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации.

12. При отсутствии рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации в течение 6 месяцев наблюдения, независимо от формы и этиологии аритмии, концентрации матриксной металлопротеиназы-1, тканевого фактора роста- β 1 и фактора роста фибробластов уменьшаются, матриксной металлопротеиназы-3 увеличивается, а матриксной металлопротеиназы-9 снижается только при персистирующей аритмии. Вместе с тем снижается отношение матриксной металлопротеиназы-1 к ингибитору при идиопатической ФП, что соответствует антифибротическим процессам, при этом данное отношение увеличивается при наличии кардиальной патологии, но

в то же время уменьшается концентрация тканевого фактора роста- $\beta 1$, тем самым стабилизируя процессы коллагенообразования.

13. При наличии любой формы фибрилляции предсердий концентрация предсердного и мозгового натрийуретических пептидов превышает референтные значения у здоровых добровольцев. Снижение до референтных значений концентрации обоих пептидов у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и мозгового – при персистирующей форме фибрилляции предсердий после успешной радиочастотной абляции происходит через 6 месяцев наблюдения. При наличии рецидивов аритмии значения концентрации обоих пептидов остаются высокими. Концентрация предсердного натрийуретического пептида более 4,9 нмоль/л является отрицательным прогностическим признаком в отношении рецидива фибрилляции предсердий (HR-1,028; 95% CI-0,258–1,731; p-0,006).
14. Значения концентрации маркеров воспаления и повреждения (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок, сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты) не зависят от формы фибрилляции предсердий, ее этиологии, эффекта от радиочастотной абляции и не превышают референтных значений, но показатели значительно выше в сравнении с группой здоровых добровольцев. При персистирующей форме аритмии концентрация маркеров воспаления выше, чем при пароксизмальной. Концентрация С-реактивного белка выше в группах с идиопатической фибрилляцией предсердий, в сравнении с группой ИБС, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β имеют обратную зависимость. Концентрации С-реактивного белка более 2,87 мг/л имеют отрицательную прогностическую значимость в отношении рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции (HR-1,253; 95% CI-0,548–2,288; p-0,037).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий целесообразно выполнять антральную изоляцию легочных вен с электрофизиологической оценкой блокады входа и выхода. При наличии персистирующей или длительно персистирующей формы аритмии обязательно дополнительно изолировать заднюю стенку левого предсердия и формировать линию на левом истмусе сердца.
2. Пациентам с объемом левого предсердия более 120 мл кроме изоляции легочных вен и задней стенки необходимо проводить изоляцию ушка, крыши и части передней стенки левого предсердия.
3. Перед проведением вмешательства целесообразно выполнять томографическое исследование грудной клетки для определения анатомических особенностей и взаимоотношений органов, а также определять объем левого предсердия, рассчитывать индекс отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела, учитывать что индекс более 52,4 мл/м² является фактором риска рецидива аритмии, что необходимо для определения дальнейшей тактики ведения пациентов.
4. При отборе пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий на катетерное лечение необходимо учитывать, что факторами, определяющими исход операции, являются снижение скорости изгнания из ушка левого предсердия менее 52,9 см/с, увеличение объема левого предсердия более 124,7 мл, увеличение диаметра левого предсердия более 53,4 мм.
5. Вмешательства на правом предсердии должны быть ограничены аблацией каво-трикуспидального перешейка, эктопической активности в верхней или нижней полых венах, коронарном синусе или при наличии инцизионных риентри тахикардий.
6. При определении этиологии фибрилляции предсердий целесообразно определять уровень маркеров воспаления и повреждения миокарда (фактор

некроза опухоли- α , С-реактивный белок, сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты), высокая концентрация которых у пациентов как при идиопатической, так и кардиологической патологии, может быть результатом наличия воспалительного процесса в миокарде, что требует проведения дополнительного обследования пациента на наличие миокардита: проведения эндомиокардиальной биопсии, гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов, ПЦР ткани и сыворотки крови.

7. Для оценки эффективности катетерной аблации фибрилляции предсердий возможно оценивать динамику матриксной-металлопротеиназы-1, мозгового и предсердного натрийуретических пептидов; снижение концентраций в сравнении с исходными значениями может свидетельствовать об отсутствии рецидивов аритмии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП	– антиаритмический препарат
АВ	– атриовентрикулярный
АВК	– антагонист витамина К
АВС	– активированное время свертывания
АД	– артериальное давление
АТФ	– аденозинтрифосфат
БАБ	– бета-адреноблокатор
БСЖК	– сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты
ВГЧ	– вирус герпеса человека
ВПВ	– верхняя полая вена
ВПГЧ	– вирус простого герпеса человека
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барра
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГС	– ганглионарное сплетение
ДЧ	– доминирующая частота
ЗС	– задняя стенка
ИАВБ	– искусственная атриовентрикулярная блокада
ИАПФ	– ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИГХ	– иммуногистохимический
ИЛ	– интерлейкин
ИЛВ	– изоляция легочных вен
ИФА	– иммуноферментный анализ
КМП	– кардиомиопатия
КС	– коронарный синус
КТ	– компьютерная томография
ЛВ	– легочная вена(ы)
ЛВЛВ	– левая верхняя легочная вена

ЛЖ	– левый желудочек
ЛНЛВ	– левая нижняя легочная вена
ЛП	– левое предсердие
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММП	– матриксная металлопротеиназа
МНО	– международное нормализованное отношение
МНУП	– мозговой натрийуретический пептид
МПП	– межпредсердная перегородка
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НПВ	– нижняя полая вена
НРС	– нарушение ритма сердца
НУП	– натрийуретический пептид
ПВЛВ	– правая верхняя легочная вена
ПД	– потенциал действия
ПНЛВ	– правая нижняя легочная вена
ПНУП	– предсердный натрийуретический пептид
ПП	– правое предсердие
ППТ	– площадь поверхности тела
ПТ	– предсердная тахикардия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РБС	– ревматическая болезнь сердца
РЧА	– радиочастотная абляция
СН	– сердечная недостаточность
СР	– синусовый ритм
СРБ	– С-реактивный белок
СФПЭ	– сложная фракционированная предсердная электрограмма
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТИМП	– тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
ТП	– трепетание предсердий

ТФР- β 1	– тканевой фактор роста- β 1
ФВ	– фракция выброса
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
ФП	– фибрилляция предсердий
ФРФ	– фактор роста фибробластов
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЧТКА	– чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭГ	– электрограмма
ЭКВ	– электрическая кардиоверсия
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭКС	– электрокардиостимуляция\электрокардиостимулятор
ЭМБ	– эндомиокардиальная биопсия
ЭРП	– эффективный рефрактерный период
ЭФИ	– электрофизиологическое исследование
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЭЦМ	– экстрацеллюлярный матрикс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев, Д.А. Некоторые аспекты практического использования мозгового натрийуретического пептида в диагностических целях / Д.А. Андреев, П.Н. Батищев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания. – 2004. – № 3. – С. 146–155.
2. Ассоциация мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью легких с полиморфизмом гена интерлейкина-6 / Е.А. Волчкова, А.Г. Никитин, И.В. Зотова и др. // Кардиология. – 2015. – № 11. – С. 31–36.
3. Ашихмин, Я.И. Сократительная функция предсердий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / Я.И. Ашихмин, О.М. Драпкина // Кардиология. – 2015. – № 5. – С. 40–47.
4. Бокерия, Л.А. Влияние исходных параметров электромеханического ремоделирования левого предсердия на эффективность радиочастотной абляции у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / Л.А. Бокерия, А.Г. Филатов, А.С. Ковалев // Анналы аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 118–128.
5. Бокерия, Л.А. Изменения в сердце при фибрилляции предсердий Часть I. Кардиопатия фибрилляции предсердий: Новые дилеммы и старые проблемы / Л.А. Бокерия, Л.Д. Шенгелия / Анналы аритмологии. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 138–147.
6. Бокерия, Л.А. Оценка морфофункциональных особенностей левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии / Л.А. Бокерия, З.З. Иванова // Анналы Аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 213–221.
7. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в выявлении воспаления у больных с идиопатическими нарушениями проводимости сердца и у больных с клиническим синдромом дилатационной кардиомиопатии / Е.М. Гупало, О.В. Стукалова, Н.А. Миронова и др. // Вестник аритмологии. – 2014. – № 77. – С. 32–41.

8. Елисеев, О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний / О.М. Елисеев // Терапевтический архив. – 2003. – № 9. – С. 40–45.
9. Комплексная лучевая и морфологическая диагностика больных с идиопатическими нарушениями ритма / А.В. Пахомов, Н.А. Митрофанов, Е.С. Игнатьева и др. // Медицинская визуализация. – 2013. – № 6. – С. 90–99.
10. Контроль эффективности терапии миокардита средствами магнитно-резонансной томографии / Т.А. Шелковникова, А.А. Богунецкий, В.Д. Аптекарь, В.Ю. Усов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 3. – С. 134–138.
11. Лян, Е.В. Активационное картирование локализованного re-entry, поддерживающего фибрилляторную активность предсердий / Е.В. Лян, С.М. Яшин // Вестник аритмологии. – 2014. – № 78. – С. 58–62.
12. Отдаленные результаты расширенной антральной изоляции легочных вен для лечения персистирующей фибрилляции предсердий / С.Е. Мамчур, Е.А. Хоменко, Н.С. Бохан и др. // Вестник аритмологии. – 2016. – № 85. – С. 19–25.
13. Ревিশвили, А.Ш. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной абляции легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий / А.Ш. Ревিশвили, Ш.Г. Нардая, Ф.Г. Рзаев и др. // Анналы аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 46–53.
14. Сопоставление клинических данных и результатов математического моделирования при радиочастотной абляции у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий: кардиоверсия как заключительный этап комбинированного лечения / А.В. Ардашев, М.Е. Мазуров, Е.Г. Желяков и др. // Кардиология. – 2015. – № 10. – С. 44–51.
15. Сулимов, В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / В.А. Сулимов. – Москва, 2012. – 100 с.

16. 2012 HRS/ EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design / H. Calkins, K.H. Kuck, R. Cappato et al. // *Europace*. – 2012. – Vol. 14. – P. 528–606.
17. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January, L.S. Wann, J. S. Alpert et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 130, N 23. – P. e272–e274.
18. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al. // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 38. – P. 2893–2962.
19. A common data model to assess cardiovascular hospitalization and mortality in atrial fibrillation patients using administrative claims and medical records / M.P. Panaccio, G. Cummins, C. Wentworth et al. // *Clin. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 12, N 7. – P. 77-90.
20. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation / I.C. van Gelder, V.E. Hagens, H.A. Bosker et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1834–1840.
21. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation / D.G. Wyse, A.L. Waldo, J.P. DiMarco et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1825–1833.
22. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation / P. Jais, M. Haissaguerre, D.C. Shah et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 572–576.

23. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate / K. Nademanee, J. McKenzie, E. Kosar et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 2044–2053.
24. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation / J.C. Pachon, E.I. Pachon, J.C. Pachon et al. // Europace. – 2004. – Vol. 6. – P. 590–601.
25. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation / H. Oral, A. Chugh, K. Yoshida et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 782–789.
26. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study / C. Pappone, G. Augello, S. Sala et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 2340–2347.
27. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies / C.S. Elayi, A. Verma, L. Di Biase et al. // Heart Rhythm. – 2008. – Vol. 5. – P. 1658–1664.
28. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) / S.M. Narayan, T. Baykaner, P. Clopton et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, N 17. – P. 1761–1768.
29. Abramochkin, D.V. Influence of mechanical stress on fibroblast-myocyte interactions in mammalian heart / D.V. Abramochkin, I.T. Lozinsky, A. Kamkin // J. Mol. Cell Cardiol. – 2014. – Vol. 70. – P. 27–36.
30. Activated nuclear factor-kappa and increased tumor necrosis factor-alpha in atrial tissue of atrial fibrillation / Y.C. Qu, Y.M. Du, S.L. Wu et al. // Scand. Cardiovasc. J. – 2009. – Vol. 43. – P. 292–297.

31. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism / F. Atienza, J. Almendral, J. Moreno et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, N 23. – P. 2434–2442.
32. Acute termination of human atrial fibrillation by identification and catheter ablation of localized rotors and sources: first multicenter experience of focal impulse and rotor modulation (FIRM) ablation / K. Shivkumar, K.A. Ellenbogen, J.D. Hummel et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1277–1285.
33. Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / W.J. Li, Y.Y. Bai, H.Y. Zhang et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 143–148.
34. Aggressive risk factor REduction Study for Atrial Fibrillation (ARREST-AF Cohort Study): implications for the outcome of ablation / R.K. Pathak, M.E. Middeldorp, D.H. Lau et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, N 21. – P. 2222–2231.
35. Aguilar, M.I. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks / M.I. Aguilar, R. Hart, L.A. Pearce // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 1399–1400.
36. Akar, F.G. Cellular basis for dispersion of repolarization underlying reentrant arrhythmias / F.G. Akar, K.R. Laurita, D.S. Rosenbaum. // *J. Electrocardiol.* – 2000. – Vol. 33, Suppl. – P. 23–31.
37. Allessie, M.A. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle / M.A. Allessie, F.I. Bonke, F.J. Schopman // *Circ. Res.* – 1977. – Vol. 41. – P. 9–18.
38. Allessie, M.A. Is atrial fibrillation sometimes a genetic disease? / M.A. Allessie // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336, N 13. – P. 950–952.

39. Allessie, M.A. Mapping of atrial fibrillation / M.A. Allessie, K. Konings, C. Kirchhof // Atrial fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies / S.B. Olsson, M.A. Allessie, ed. R. Campbell. – Futura Publishing Co. Inc, 1994. – 414 p.
40. Altered atrial electrical restitution and heterogeneous sympathetic hyperinnervation in hearts with chronic left ventricular myocardial infarction: implications for atrial fibrillation / Y. Miyauchi, S. Zhou, Y. Okuyama et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 360–366.
41. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators / D. Roy, M. Talajic, P. Dorian et al. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, N 13. – P. 913–920.
42. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis / P. Chevalier, A. Durand-Dubief, H. Burri et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41, N 2. – P. 255–262.
43. An acute experimental model demonstrating 2 different forms of sustained atrial tachyarrhythmias / G. Niu, B.J. Scherlag, Z. Lu et al. // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 384–392.
44. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation / S.Y. Ho, D. Sanchez-Quintana, J.A. Cabrera, R.H. Anderson // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1999. – Vol. 10. – P. 1525–1533.
45. Angiotensin II and mechanical stretch induce production of tumor necrosis factor in cardiac fibroblasts / T. Yokoyama, K. Sekiguchi, T. Tanaka et al. // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276. – P. H1968–H1976.
46. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor-beta 1 in adult rat cardiac fibroblasts / A.A. Lee, W.H. Dillmann, A.D. McCulloch et al. // J. Mol. Cell Cardiol. – 1995. – Vol. 27. – P. 2347–2357.
47. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial / J. McMurray, L. Køber, M. Robertson et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45, N 4. – P. 525–530.

48. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study / S.S. Andersen, M.L. Hansen, G.H. Gislason et al. // *Europace*. – 2009. – Vol. 11. – P. 886–891.
49. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study) / J.F. Roux, E. Zado, D.J. Callans et al. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1036–1040.
50. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study / S.C. Marott, S.F. Nielsen, M. Benn, B.G. Nordestgaard // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1205–1214.
51. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score 1 / L. Gorin, L. Fauchier, E. Nonin et al. // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103. – P. 683–685.
52. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale / R.D. Lopes, J.H. Alexander, S.M. Al-Khatib et al. // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159. – P. 331–339.
53. Architecture of the pulmonary veins: Relevance to radiofrequency ablation / S.Y. Ho, J.A. Cabrera, V.H. Tran et al. // *Heart*. – 2001. – Vol. 86. – P. 265–270.
54. Aronson, D. Pharmacological prevention of cardiovascular aging–targeting the Maillard reaction / D. Aronson // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 142. – P. 1055–1058.
55. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping / R. Arora, S. Verheule, L. Scott et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1816–1821.
56. Arruda, M. The Adjunctive Role of Nonpulmonary Venous Ablation in the Cure of Atrial Fibrillation / M. Arruda, A. Natale // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17. – P. S37–S43.
57. Assessment of factors affecting plasma BNP levels in patients with chronic atrial fibrillation and preserved left ventricular systolic function / B.J. Kim, S.J. Hwang, K.C. Sung et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 118. – P. 145–150.

58. Association Between Baseline Natriuretic Peptides and Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation / Y. Zhang, A. Chen, L. Song et al. // *Int. Heart Journal*. – 2016. – Vol. 57, N 2. – P. 183–189.
59. Association between C-reactive protein and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis / Z. Jiang, L. Dai, Z. Song et al. // *Clin. Cardiol*. – 2013. – Vol. 36, N 9. – P. 548–554..
60. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study / A. Morello, D.M. Lloyd-Jones, C.U. Chae et al. // *Am. Heart J*. – 2007. – Vol. 153. – P. 90–97.
61. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study / N.F. Marrouche, D. Wilber, G. Hindricks et al. // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311. – P. 498–506.
62. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation / M. Firouzi, H. Ramanna, B. Kok et al. // *Circ. Res*. – 2004. – Vol. 95, N 4. – P. e29–e33.
63. Association of left atrial function with incident atypical atrial flutter after atrial fibrillation ablation / I.E. Gucuk, J.E. Marine, M. Habibi et al. // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13, N 2. – P. 391–398.
64. Association of MMPs and TIMPs With the Occurrence of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis / Y. Liu, B. Xu, N. Wu et al. // *Can. J. Cardiol*. – 2016. – Vol. 32, N 6. – P. 803–813.
65. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart / H. Nakajima, H.O. Nakajima, O. Salcher et al. // *Circ. Res*. – 2000. – Vol. 86. – P. 571–579.
66. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation / J. Xu, G. Cui, F. Esmailian et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 363–368.

67. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation / V. Polyakova, S. Miyagawa, Z. Szalay et al. // J. Cell. Mol. Med. – 2008. – Vol. 12, N 1. – P. 189–208.
68. Atrial fibrillation ablation: translating basic mechanistic insights to the patient / K. Nishida, T. Datino, L. Macle, S. Nattel // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, N 8. – P. 823–831.
69. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats / M.C. Wijffels, C.J. Kirchhof, R. Dorland et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1954–1968.
70. Atrial fibrillation termination as a procedural endpoint during ablation in long-standing persistent atrial fibrillation / C.S. Elayi, L. Di Biase, C. Barrett et al. // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7. – P. 1216–1223.
71. Atrial fibrillation without comorbidities: Prevalence, incidence and prognosis (from the Framingham Heart Study) / E.J. Kim, X. Yin, J.D. Fontes et al. // Am. Heart J. – 2016. – Vol. 177. – P. 138–144.
72. Atrial fibrillation: Role of arrhythmogenic foci / P. Jais, D.P. Shah, M. Hocini et al. // J. Intervent. Card. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 4. – P. 29–39.
73. Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs / H. Sinno, K. Derakhchan, D. Libersan et al. // Circulation. – 2003. – Vol.107. – P.1930–1936.
74. Atrial natriuretic peptide dose-dependently inhibits pressure overload-induced cardiac remodeling / V. Franco, Y.F. Chen, S. Oparil et al. // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 746–750.
75. Atrial structural remodelling and restoration of atrial contraction after linear ablation for atrial fibrillation / L. Thomas, A. Boyd, S.P. Thomas, Schiller NB, Ross DL. // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1942–1951.
76. Atrial stunning, inflammation and nutritional status after cardioversion from atrial fibrillation / A.V. Mattioli, S. Bonatti, R. Melotti // Int. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 129. – P. 344–347.

77. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial / D.G. Katritsis, E. Pokushalov, A. Romanov et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 2318–2325.
78. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction / A.Y. Tan, H. Li, S. Wachsmann-Hogiu et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 132–143.
79. Autonomic mechanism to explain complex fractionated atrial electrograms (CFAE) / J. Lin, B.J. Scherlag, J. Zhou et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2007. – Vol. 18. – P. 1197–1205.
80. B type natriuretic peptide from bench to bedside / K.F. Adams, V.S. Mathur, M. Gheorghiade et al // Am. Heart J. – 2003. – Vol.145. – P. 34–46.
81. Barbhayia, C.R. Mapping Atrial Fibrillation: 2015 Update / C.R. Barbhayia, S. Kumar, G. Michaud // J. Atr. Fibrillation. – 2015. – Vol. 8, N 4. – P. 1227.
82. Benefits and risks of additional ablation of complex fractionated atrial electrograms for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / S.H. Wu, W.F. Jiang, J. Gu et al. // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 169. – P. 35–43.
83. Bianconi, L. Comparison between propafenone and digoxin administered intravenously to patients with acute atrial fibrillation. PAFIT-3 Investigators. The Propafenone in Atrial Fibrillation Italian Trial / L. Bianconi, M. Mennuni // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82, N 5. – P. 584–588.
84. Bottoni, N Long-term clinical outcome of patients who failed catheter ablation of atrial fibrillation / N. Bottoni, E. Bertaglia // Europace. – 2015. – Vol. 17. – P. 403–408.
85. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome / D. Detaint, D. Messika-Zeitoun, J.F. Avierinos et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2391–2397.
86. Burstein, B. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation / B. Burstein, S. Nattel // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 802–809.

87. Cardiac biopsy in patients with "primary" atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases / A. Frustaci, M. Caldarulo, A. Buffon et al. // *Chest*. – 1991. – Vol. 100, N 2. – P. 303–306.
88. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper / M.G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, N 17. – P. 1475–1487.
89. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses / S. Saksena, A. Slee, A.L. Waldo et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 1975–1985.
90. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first-or second-line therapy in the management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis / A.R. Khan, S. Khan, M.A. Sheikh et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7, N 5. – P. 853–860.
91. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? / R. Weerasooriya, P. Khairy, J. Litalien et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 160–166.
92. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structure for termination / M. Haïssaguerre, P. Sanders, M. Hocini et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1125–1137.
93. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias / M. Haïssaguerre, M. Hocini, P. Sanders et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1138–1147.
94. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy / W.S. Lin, C.T. Tai, M.H. Hsieh et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 25. – P. 3176–3183.

95. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study / P. Jaïs, B. Cauchemez, L. Macle et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, N 24. – P. 2498–2505.
96. Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA). [Electronic resource] / National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) // clinicaltrials.gov. – URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508#wrapper>.
97. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARASTudy) / L. Mont, F. Bisbal, A. Hernández-Madrid et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 8. – P. 501–507.
98. Cause of very late recurrence of atrial fibrillation or flutter after catheter ablation for atrial fibrillation / Y. Sotomi, K. Inoue, N. Ito et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111. – P. 552–556.
99. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties / J.R. Ehrlich, T.J. Cha, L. Zhang et al. // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 551, Pt 3. – P. 801–813.
100. Chang initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins : electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation / S.-A. Chen, M.-H. Hsieh, C.-T. Tai et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, N 18. – P. 1879–1886.
101. Characterization of sustained atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure / B.S. Stambler, G. Fenelon, R.K. Shepard et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 499–507.
102. Chen, S.A. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the nonpulmonary vein foci / S.A. Chen, C.T. Tai // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 16, N 2. – P. 229–232.

103. Chimienti, M. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: report from the Flecainide and Propafenone Italian Study Investigators / M. Chimienti, M.T. Cullen, G. Casadei // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77, N 3. – P. 60A–75A.
104. Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach / T. Rostock, D. Steven, B. Hoffmann et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 1. – P. 344–353.
105. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation / C.A. Morillo, G.J. Klein, D.L. Jones, C.M. Guiraudon // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 1588–1595.
106. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation / N. Sawhney, R. Anousheh, W. Chen, G.K. Feld // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 3. – P. 243–248
107. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation / H. Oral, C. Pappone, A. Chugh et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 934–941.
108. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease / C. Basso, F. Calabrese, A. Angelini et al. // *Heart Failure. Reviews.* – 2013. – Vol. 18, N 6. – P. 673–681.
109. Classifying fractionated electrograms in human atrial fibrillation using monophasic action potential and activation mapping: evidence for localized drivers, rate acceleration and nonlocal signal etiologies / S.M. Narayan, M. Wright, N. Derval et al. // *Heart Rhythm.* – 2011. – Vol. 8. – P. 244–253.
110. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation / K. Nademanee, M.C. Schwab, E.M. Kosar et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 843–849.

111. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation / S. Themistoclakis, R.A. Schweikert, W.I. Saliba, et al. // *Heart Rhythm*. – 2008. – Vol. 5. – P. 679–685.
112. Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation / S. Matsuo, N. Lellouche, M. Wright et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 522–528.
113. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial / ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P.1903–1912.
114. Colucci, W.S. Pathophysiology of heart failure / W.S. Colucci, E. Braunwald // *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* / eds. D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald. – 7th ed. – Elsevier Saunders, 2005. – Vol. 1. – P. 509–538.
115. Combined dominant frequency and complex fractionated atrial electrogram ablation after circumferential pulmonary vein isolation of atrial fibrillation / K. Kumagai, T. Sakamoto, K. Nakamura et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 975–983.
116. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial / D.J. Wilber, C. Pappone, P. Neuzil et al. // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, N 4. – P. 333–340.
117. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy / Y. Naruse, H. Tada, M. Satoh et al. // *Heart Rhythm*. – 2013. – Vol. 10. – P. 331–337.

118. Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in Connexin-40 deficient mice analyzed by transesophageal stimulation / A. Hagendorff, B. Schumacher, S. Kirchhoff et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 1508–1515.
119. Contact electroanatomic mapping derived voltage criteria for characterizing left atrial scar in patients undergoing ablation for atrial fibrillation / S. Kapa, B. Desjardins, D.J. Callans et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 1044–1052.
120. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients / J. Kotur-Stevuljevic, L. Memon, A. Stefanovic et al. // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 40. – P. 181–187.
121. Cox, J.L. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation / J.L. Cox, R.B. Schuessler, J.P. Boineau // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 12, N 1. – P. 2–14.
122. C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells / H. Fujii, S.H. Li, P.E. Szmitko et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 2476–2482.
123. C-reactive protein and transesophageal echocardiographic markers of thromboembolism in patients with atrial fibrillation / S. Ederhy, E. Di Angelantonio, G. Dufaitre et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 159. – P. 40–46.
124. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation / M.K. Chung, D.O. Martin, D. Sprecher et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2886–2891.
125. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation / T. Watanabe, Y. Takeishi, O. Hirono et al. // *Heart Vessels*. – 2005. – Vol. 20. – P. 45–49.
126. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan / I.S. Anand, R. Latini, V.G. Florea et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1428–1434.

127. C-Reactive protein in lone atrial fibrillation / P.T. Ellinor, A. Low, K.K. Patton et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1346–1350.
128. C-reactive protein upregulates receptor for advanced glycation end products expression in human endothelial cells / Y. Zhong, S.H. Li, S.M. Liu et al. // *Hypertension*. 2006. – Vol. 48. – P. 504–511.
129. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOPAF) pivotal trial / D.L. Packer, R.C. Kowal, K.R. Wheelan et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, N 16. – P. 1713–1723.
130. Current Hot Potatoes in Atrial Fibrillation Ablation / L. Roten, N. Derval, P. Pascale et al. // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2012. – Vol. 8, N 4. – P. 327–346.
131. De Lemos, Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides: testing in general populations / J. de Lemos, P. Hildebrandt // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 16-20.
132. De Paola, A.A. Efficacy and safety of sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation. SOCESP Investigators. The Cardiology Society of São Paulo / A.A. de Paola, H.H. Veloso // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84, N 9. – P. 1033–1037.
133. Delfaut, P. Electrophysiologic assessment in selecting patients for multisite atrial pacing / P. Delfaut, S. Saksena // *J. Intervent. Card. Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 4. – P. 81–87.
134. Dernellis, J. Left atrial function in patients with a high C-reactive protein level and paroxysmal atrial fibrillation / J. Dernellis, M. Panaretou // *Acta. Cardiol.* – 2006. – Vol. 61. – P. 507–511.
135. Devaraj, S. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis / S. Devaraj, U. Singh, I. Jialal // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – P. 229–238.
136. Dietz, J.R. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium / J.R. Dietz // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 68. – P. 8–17.

137. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure / N. Hanna, S. Cardin, T.K. Leung, S. Nattel // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 63. – P. 236–244.
138. Differential effects of pressure or volume overload on myocardial MMP levels and inhibitory control / Y. Nagatomo, B.A. Carabello, M.L. Coker et al. // *Am. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. H151–H161.
139. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart / Y.Y. Li, A.M. Feldman, Y. Sun, C.F. McTiernan // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 1728–1734.
140. Direct or concidental ablation of localized sources may explain the success of atrial fibrillation ablation. On treatment analysis from the CONFIRM Trial / S.M. Narayan, P. Clopton, D.E. Krummen et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 138–147.
141. Dispersion of atrial repolarization in patients with paroxysmal atrial fibrillation / Z. Li, E. Hertervig, S. Yuan et al. // *Europace.* – 2001. – Vol. 3. – P. 285–291.
142. Dissociated pulmonary vein arrhythmia: incidence and characteristics / R. Weerasooriya, P. Jais, C. Scavee et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14, N 11. – P. 1173–1179.
143. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation / P. Jais, M. Hocini, L. Macle et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, N 19. – P. 2479–2485.
144. Dobrev, D. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications / D. Dobrev, N. Voigt, X.H. Wehrens // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 89, N 4. – P. 734–743.
145. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population / S.C. Marott, B.G. Nordestgaard, J. Zacho et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 789–795.

146. Downregulation of angiotensin converting enzyme II is associated with pacing-induced sustained atrial fibrillation / C. Pan, L. Lin, L. Lai et al. // FEBS Lett. – 2007. – Vol. 581. – P. 526.
147. Driver Domains in Persistent Atrial Fibrillation / M. Haissaguerre, M. Hocini, A. Denis et al. // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 530–538.
148. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation / S.J. Connolly, A.J. Camm, J.L. Halperin et al. // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 2268–2276.
149. DuBois. D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916/ D. DuBois, E.F. DuBois // Nutrition. – 1989. – Vol. 17. – P. 863–71.
150. Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial (EAST). [Electronic resource] / Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) // clinicaltrials.gov. –
URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288352>.
151. Effect of 60 minutes of rapid atrial pacing on atrial action potential duration in the in-situ canine heart / I. Watanabe, R. Masaki, M. Nuo et al. // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 8 – P.165–171.
152. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans / E.G. Daoud, F. Bogun, R. Goyal et al. // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 1600–1606.
153. Effect of atrial fibrillation on plasma NT-proBNP in chronic heart failure / P. Corell, F. Gustafsson, C. Kistorp et al. // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 117. – P. 395– 402.
154. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size / L.F. Tops, J.J. Bax, K. Zeppenfeld et al. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 1220–1222.

155. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the RAte Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study / V.E. Hagens, D.J. van Veldhuisen, O. Kamp et al. // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2. – P. 19–24.
156. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial / H.S. Abed, G.A. Wittert, D.P. Leong et al. // J. Am. Med. Assoc. – 2013. – Vol. 310. – P. 2050–2060.
157. Effects of a Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibitor on pulmonary vein electrical activity and ouabain-induced arrhythmogenicity / W. Wongcharoen, Y.C. Chen, Y.J. Chen et al. // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 70, N 3. – P. 497–508.
158. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation / K. Kumagai, H. Nakashima, H. Urata et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 2197–2204.
159. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology / D. Li, P. Melnyk, J. Feng et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2631–2638.
160. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness / T.S. Tsang, M.E. Barnes, W.P. Abhayaratna et al. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 916–220.
161. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness / D.P. Zipes, M.J. Mihalick, G.T. Robbins // Cardiovasc. Res. – 1974. – Vol. 8. – P. 647–655.
162. Effects of two different catheter ablation techniques on spectral characteristics of atrial fibrillation / K. Lemola, M. Ting, P. Gupta et al. // J. Am. Coll. fCardiol. – 2006. – Vol. 48, N 2. – P. 340–348.

163. Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials / C. Bonanno, M. Paccanaro, L. La Vecchia et al. // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2010. – Vol. 11. – P. 408–418.
164. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial / L. Wallentin, S. Yusuf, M.D. Ezekowitz et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 975–983.
165. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study) / T. Meinertz, G.Y. Lip, F. Lombardi et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90, N 12. – P. 1300–1306.
166. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators / B.S. Stambler, M.A. Wood, K.A. Ellenbogen et al. // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94, N 7. – P. 1613–1621.
167. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. Rythmol Atrial Fibrillation Trial (RAFT) Investigators / E.L. Pritchett, R.L. Page, M. Carlson et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92, N 8. – P. 941–946.
168. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication / A. Goette, J.M. Kalman, L. Aguinaga et al. // *J. Arrhythm.* – 2016. – Vol. 32. – P. 247–278.
169. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation / B.A. Schoonderwoerd, I.C. Van Gelder, D.J. Van Veldhuisen et al. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 48. – P. 153–168.
170. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation / M. Hocini, S.Y. Ho, T. Kawara et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, N 20. – P. 2442–2448.

171. Electrophysiologic characteristics in initiation of paroxysmal atrial fibrillation from a focal area / T.M. Lu, C.T. Tai, M.H. Hsieh et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 1658–1664.
172. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter / K. Kumagai, M. Ogawa, H. Noguchi et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, N 12. – P. 2281–2289.
173. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins / M. Haïssaguerre, D.C. Shah, P. Jaïs et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2463–2465.
174. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci / M. Haissaguerre, P. Jais, D. Shah et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – 1409–1417.
175. Electrophysiology and endocardial mapping of induced atrial fibrillation in patients with spontaneous atrial fibrillation / S. Saksena, I. Giorgberidze, R. Mehra et al. // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 187–193.
176. Ellis, C.R. Myocarditis. Basic and Clinical Aspects / C.R. Ellis, T. Di Salvo // Cardiology in Review. – 2007. – Vol. 15. – P. 170–177.
177. Embryonic conduction tissue: a spatial correlation with adult arrhythmogenic areas / M.R. Jongbloed, M.J. Schalij, R.E. Poelmann et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15, N 3. – P. 349–355.
178. Endocardial flap of left atrial dissection following radiofrequency ablation / G. Ramakrishna, A.V. Cote, K. Chandrasekaran, J.F. Malouf // Pacing. Clin. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 26 – P.1771–1773.
179. Endovascular stimulation within the left pulmonary artery to induce slowing of heart rate and paroxysmal atrial fibrillation / B.J. Scherlag, W.S. Yamanashi, P. Schauerte et al. // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 54. – P. 470–475.
180. Engelmann, T.W. Refractare phase and kompensatorische ruhe in ihrer bedeutung fur den herzrhythmus / T.W. Engelmann // Arch. ges. Physiol. – 1894. –Vol. 59. – P. 309.

181. Epicoco, G. Predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation / G. Epicoco, A. Sorgente. // *Jafib.* – 2014. – Vol. 6, N 5. – P.50–53.
182. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza et al. // *Clin. Epidemiol.* – 2014. Vol. 6. – P.213–220.
183. Ethanol infusion in the vein of Marshall: Adjunctive effects during ablation of atrial fibrillation / M. Valderrábano, X. Liu, C. Sarridis et al. // *Heart Rhythm.* – 2009. – Vol. 6. – P. 1552–1558.
184. European Association for Cardio Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Camm, P. Kirchhof, G. Lip et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
185. Evaluation of current algorithms for segmentation of scar tissue from late gadolinium enhancement cardio-vascular magnetic resonance of the left atrium: an open-access grand challenge / R. Karim, R.J. Housden, M. Balasubramaniam et al. // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2013. – Vol. 15. – P. 105.
186. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation / C. Mahnkopf, T.J. Badger, N. Burgon et al. // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, N 10. – P. 1475–1481.
187. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation / A. Perez-Lugones, J.T. McMahon, N.B. Ratliff et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14, N 8. – P. 803–809.
188. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways / S. Cardin, D. Li, N. Thorin-Trescases et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 315–325.
189. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation / M.A. Allesie, W.E. Lammers, F.I. Bonke, J. Hollen // *Cardiac electrophysiology and arrhythmias* / eds D.P. Zipes, J. Jalife. – Orlando : Grune and Stratton, 1985. – P. 265–275.

190. Expression changes of ionic channels in early phase of cultured rat atrial myocytes induced by rapid pacing / Q. Ji, H. Liu, Y. Mei et al. // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 8. – P. 194.
191. Extended distribution of prolonged and fractionated right atrial electrograms predicts development of chronic atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation / K. Nakao, S. Seto, C. Ueyama et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 996–1002.
192. Extracellular Matrix Alterations in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation Biochemical Assessment of Collagen Type-I Turnover / M. Kallergis, E. Manios, E. Kanoupakis et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, N 3. – P. 211–215.
193. Failing atrial myocardium: energetic deficits accompany structural remodeling and electrical instability / Y-M. Cha, P.P. Dzeja, W.K. Shen et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284, N 4. – P. H1313–H1320.
194. Fibroblast electrical remodeling in heart failure and potential effects on atrial fibrillation / M. Aguilar, X.Y. Qi, H. Huang et al. // *Biophys. J.* – 2014. – Vol. 107. – P. 2444–2455.
195. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat / C. Boixel, V. Fontaine, C. Rucker-Martin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 336–344.
196. Gepstein, L. A novel method for nonfluoroscopic Catheter-Based electroanatomical mapping of the heart : In Vitro and In Vivo Accuracy Results / L. Gepstein, G. Hayam, S.A. Ben-Haim // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, N 6. – P. 1611–1622.
197. Goette, A. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms / A. Goette, C. Honeycutt, J.J. Langberg // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 2968–2974.
198. Gray, R.A. Incomplete re-entry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart / R.A. Gray, A.M. Pertsov, J. Jalife // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94, N 10. – P. 2649–2661.

199. Hanna, N. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure / N. Hanna, S. Cardin, S. Nattel // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 63. – P. 236–244.
200. Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes / Y.C. Chen, N.H. Pan, C.C. Cheng et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 20, N 9. – P. 1039–1045.
201. High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in man / K. Konings, C. Kirchhof, J. Smeets et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 89. – P. 1665–1680.
202. High recurrence of atrial fibrillation in patients with high tissue atrial natriuretic peptide and amyloid levels after concomitant maze and mitral valve surgery / J. Park, S.H. Lee, J.S. Lee et al. // *J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 1. P. 345–352.
203. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion / J.F. Malouf, R. Kanagala, F.O. Al Atawi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1284–1287.
204. Hinescu, M. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization / M. Hinescu, M. Gherghiceanu, E. Mandache // *J. Cell Mol. Med.* – 2006. – Vol. 10. – P. 243–257.
205. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Bellocci et al. // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1180–1184.
206. Hoffman, B.F. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias / B.F. Hoffman, M.R. Rosen // *Circ. Res.* – 1981. – Vol. 49. – P. 1–15.
207. Hogue, C.W. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment / C.W. Hogue, M.L. Hyder // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69, N 1. – P. 300–306.

208. Hoit, B.D. Left atrial systolic and diastolic function accompanying chronic rapid pacing-induced atrial failure / B.D. Hoit, Y. Shao, M. Gabel // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275, N 1, Pt. 2. – P. H183–H189.
209. Horn, M.A. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodeling / M.A. Horn, A.W. Trafford // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2016. – Vol. 93. – P. 175–85.
210. Houser, S.R. Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failing heart / S.R. Houser, V. Piacentino, J. Weisser // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 1595–1607.
211. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the heart rhythm society (HRS) task force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / H. Calkins, J. Brugada, D.L. Packer et al. // *Heart Rhythm.* – 2007. – Vol. 4, N 6. – P. 816–861.
212. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model / D. Lau, L. Mackenzie, D. Kelly et al. // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7. – P. 1282–1290.
213. Hypertension and paroxysmal atrial fibrillation: a novel predictive role of high sensitivity C-reactive protein in cardioversion and long-term recurrence / I. Rizos, A.G. Rigopoulos, A.S. Kalogeropoulos et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 2010. – Vol. 24. – P. 447–457.
214. Identification and ablation of focal mechanisms of atrial fibrillation / J.M. Wharton, I. Vergara, G. Shander et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 1–18.
215. Identification of Pulmonary Vein Potentials by Differential Site Atrial Pacing in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation / A. Iwasa, J. Storey, B. Tashakkor, G. Feld // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14. – P.1311–1318.

216. Identification of the substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation / H. Ramanna, R.N. Hauer, F.H. Wittkamp et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 995–1001.
217. Identifying the relationship between the non-PV triggers and the critical CFAE sites post-PVAI to curtail the extent of atrial ablation in longstanding persistent AF / C.S. Elayi, B.L. Di, R. Bai et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1199–1205.
218. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAf) / A. Pinto, A. Tuttolomondo, A. Casuccio et al. // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2009. – Vol. 116. – P. 781–789.
219. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation / S. Mohanty, P. Mohanty, L. DiBiase et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1295–1301.
220. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both / R. Caballero, M.G. de la Fuente, R. Gomez et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, N 21. – P. 2346–2354.
221. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults / B.M. Psaty, T.A. Manolio, L.H. Kuller et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, N 7. – P. 2455–2461.
222. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic implications / R.H. Jiang, S.S. Po, R. Tung et al. // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – P. 969–976.
223. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation / A. Goette, T. Staack, C. Rocken et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1669–1677.

224. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy / C.V. Thomas, M.L. Coker, J.L. Zellner et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1708–1715.
225. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1 / S. Verheule, T. Sato, T. Everett et al. // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 1458–1465.
226. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study / E.J. Benjamin, D. Levy, S.M. Vaziri et al. // *JAMA*. – 1994. – Vol. 271, N 11. – P. 840–844.
227. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation / R.J. Aviles, D.O. Martin, C. Apperson-Hansen et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 3006–3010.
228. Inflammatory activation in an unselected population of subjects with atrial fibrillation: links with structural heart disease, atrial remodeling and recent onset / P.L. Pellegrino, N.D. Brunetti, L. De Gennaro et al. // *Intern. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 8, N 2. – P. 123–128.
229. Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: current and prospective views / H.A. Hadi, A.A. Alsheikh-Ali, W.A. Mahmeed et al. // *J. Inflamm. Res.* – 2010. – Vol. 3. – P. 75–97.
230. Inhibition of transcription factor NF-kappa B reduces matrix metalloproteinase-1, 3 and 9 production by vascular smooth muscle cells / M. Bond, A.J. Chase, A.H. Baker et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 50. – P. 556–565.
231. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures / A. Deshmukh, N.J. Patel, S. Pant et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 2104–2112.
232. Initial independent outcomes from focal impulse and rotor modulation ablation for atrial fibrillation: multicenter FIRM registry / J.M. Miller, R. C. Kowal, V. Swarup et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 921–929.

233. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation / J. Kalifa, J. Jalife, A.V. Zaitsev et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 668–671.
234. Issac, T.T. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data / T.T. Issac, H. Dokainish, N.M. Lakkis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, N 21. – P. 2021–2028.
235. Jalife, J. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation / J. Jalife, K. Kaur // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2015. – Vol. 25. – P. 475–484.
236. Jalife, J. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation / J. Jalife, O. Berenfeld, M. Mansour // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 54, N 2. – P. 204–216.
237. Kanta, J. Collagen matrix as a tool in studying fibroblastic cell behavior / J. Kanta // *Cell Adh. Migr.* – 2015. – Vol. 9. – P. 308–316.
238. Khan, R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia / R. Khan, R. Sheppard // *Immunology*. – 2006. – Vol. 118. – P. 10–24.
239. Kolwicz, S.C. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes / S.C. Kolwicz, S. Purohit, R. Tian // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113. – P. 603–616.
240. Kotecha, D. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? / D. Kotecha, J.P. Piccini // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 3250–3257.
241. Kottkamp, H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy / H. Kottkamp // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2731–2738.
242. Kuck, K.H. GAP-AF Trial—AFNET1: (late breaking clinical trial abstract) / K.H. Kuck, S. Willems, G. Breithardt // *Europace*. – 2013.
243. Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation / E. Pokushalov, A. Romanov, S. Artyomenko et al. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 33, N 10. – P. 1231–1238.

244. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial / L. Di Biase, J.D. Burkhardt, P. Mohanty et al. // *Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68, N 18. – P. 1929–1940.
245. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation / L. Di Biase, J.D. Burkhardt, P. Mohanty et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 109–118.
246. Left atrial pacing induces memory and is associated with atrial tachyarrhythmias / P. Chandra, T.S. Rosen, B. Herweg et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 60, N 2. – P. 307–314.
247. Left Atrial Remodeling and Atrioventricular Coupling in a Canine Model of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / R. Zakeri, G. Moulay, Q. Chai et al. // *Circ. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9. – P. e003238.
248. Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation / N. Voigt, A. Trausch, M. Knaut et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 3, N 5. – P. 472–480.
249. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart / M. Mansour, R. Mandapati, O. Berenfeld et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 29, N 103. – P. 2631–2636.
250. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs / P.L. Rensma, M.A. Allesie, W.J. Lammers, et al. // *Circ. Res.* – 1988. – Vol. 62. – P. 395–410.
251. Lengthening of intraatrial conduction time in atrial fibrillation and its relation with early recurrence of atrial fibrillation / O. Akyurek, T. Sayin, I. Dincer et al // *Jpn. Heart J.* – 2001. – Vol. 42. – P. 575–584.
252. Lewis, T. The Mechanism and graphical registration of the heart beat / T. Lewis. – 3-rd ed. – London : Shaw and Sons, 1925. – 498 p.
253. Lijnen, P. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1) / P. Lijnen, V. Petrov, R. Fagard // *Mol. Genet. Metab.* – 2000. – Vol. 71. – P. 418–435.

254. Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure / M.P. van den Berg, G. Tjeerdsma, P. Jan de Kam et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4. – P. 255–262.
255. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint / M.D. O'Neill, M. Wright, S. Knecht et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1105–1112.
256. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / A.N. Ganesan, N.J. Shipp, A.G. Brooks et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, N 2. – URL : <http://jaha.ahajournals.org/content/2/2/e004549.long>.
257. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect / A. Wokhlu, K.H. Monahan, D.O. Hodge et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2308–2316.
258. Low-level vagosympathetic stimulation: a paradox and potential new modality for the treatment of focal atrial fibrillation / S. Li, B.J. Scherlag, L. Yu et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 2, N 6. – P. 645–651.
259. Mahajan, R. Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function / R. Mahajan, D.H. Lau, P. Sanders // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 2015. – Vol. 25. – P. 119–126.
260. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug / AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, N 1. – P. 20–29.
261. Mapping of atrial activation during sustained atrial fibrillation in dogs with rapid ventricular pacing induced heart failure: evidence for a role of driver regions / K. Ryu, S.C. Shroff, J. Sahadevan et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1348–1358.

262. Marked suppression of pulmonary vein firing after circumferential pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: is pulmonary vein firing an epiphenomenon? / R-H. Jiang, C-Y. Jiang, X. Sheng et al. // J. Cardiovasc. Electrophys. – 2014. – Vol. 25. – P. 111–118.
263. Markers of inflammation before and after curative ablation of atrial flutter / G.M. Marcus, L.M. Smith, D.V. Glidden et al. // Heart Rhythm. – 2008. – Vol. 5. – P. 215–221.
264. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation / K. Chayama, F. Miura, M. Ishida et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 818–825.
265. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation / W. Anne, R. Willems, T. Roskams et al. // Cardiovasc. Res. – 2005. – Vol. 67. – P. 655–666.
266. Mayer, A.G. Rhythmical Pulsation in Scyphomedusae / A.G. Mayer. – Washington : Carnegie Institution of Washington, 1906. – 80 p.
267. Mays, P.K. Age-related changes in the proportion of types I and III collagen / P.K. Mays, J.E. Bishop, G.J. Laurent // Mech. Ageing Dev. – 1988. – Vol. 45. – P. 203–212.
268. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II / Y. Zou, H. Akazawa, Y. Qin // Nat. Cell Biol. – 2004. – Vol. 6. – P. 499–506.
269. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation / J. Kalifa, K. Tanaka, A.V. Zaitsev et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 626–633.
270. Mechanisms Underlying AF: Triggers, Rotors, Other? / D.E. Krummen, S. Hebsur, J. Salcedo et al. // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2015. – Vol. 17, N 4. – P. 371.

271. Melanocyte-like cells in the heart and pulmonary veins contribute to atrial arrhythmia triggers / M.D. Levin, M.M. Lu, N.B. Petrenko et al. // J. Clinical. Invest. – 2009. – Vol. 119, N 11. – P. 3420–3436.
272. Mines, G.R. On dynamic equilibrium in the heart / G.R. Mines // J. Physiol. (Lond). – 1913. – Vol. 46. – P. 349–383.
273. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system / C. Kolb, S. Nürnberger, G. Ndrepepa et al. // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88. – P. 853–857.
274. Moe, G.K. A computer model of atrial fibrillation / G.K. Moe, W.C. Rheinboldt, J.A. Abildskov // Am. Heart J. – 1964. – Vol. 67. – P. 200–220.
275. Moe, G.K. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge / G.K. Moe, J.A. Abildskov // Am. Heart J. – 1959. – Vol. 58. – P. 59–70.
276. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart / D.H. Pauza, V. Skripka, N. Pauziene et al. // Anat. Rec. – 2000. – Vol. 259. – P. 353–382.
277. MRI to evaluate left atrial and ventricular reverse remodeling after restrictive mitral annuloplasty in dilated cardiomyopathy / J.J. Westenberg, R.J. van der Geest, H.J. Lamb et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. I437–I442.
278. Myocardial biopsy in “Idiopathic» atrial fibrillation and other arrhythmias: nosological diagnosis, clinical and morphological parallels, and treatment / O.V. Blagova, A.V. Nedostup, E.A. Kogan et al. // J. Atr. Fibrillation. – 2016. – Vol. 9, N 1. – P. 1414.
279. Myocardial fibrosis / K. Weber, C. Brilla, E. Guarda et al. // Basic. Res. Cardiol. 2000. – Vol. 76, Suppl. 2. – P. 56–64.
280. Myofibroblast secretome and its auto-/paracrine signaling / R. Bomb, M.R. Heckle, Y. Sun // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2016. – Vol. 14. – P. 591–598.

281. Narayan, S.M. Clinical mapping approach to diagnose electrical rotors and focal impulse sources for human atrial fibrillation / S.M. Narayan, D.E. Krummen, W.J. Rappel // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 23, N 5. – P. 447–454.
282. Nathan, H. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts / H. Nathan, M. Eliakim // *Circulation.* – 1966. – Vol. 34. – P. 412–422.
283. Nattel, S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications / S. Nattel, B. Burstein, D. Dobrev // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 1. – P. 62–73.
284. Nerve supply of the human pulmonary veins: an anatomical study / R. Vaitkevicius, I. Saburkina, K. Rysevaite et al. // *Heart Rhythm.* – 2009. – Vol. 6, N 2. – P. 221–228.
285. Neural mechanisms of atrial arrhythmias / M.J. Shen, E.K. Choi, A.Y. Tan et al. // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2012. – Vol. 9, N 1. – P. 30–39.
286. O'Donnell, D. Paroxysmal cycle length shortening in the pulmonary veins during atrial fibrillation correlates with arrhythmogenic triggering foci in sinus rhythm / D. O'Donnell, S.S. Furniss, J.P. Bourke // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 124–128.
287. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links / C.A. Goudis, P. Korantzopoulos, I.V. Ntalas et al. // *J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, N 5. – P. 361–369.
288. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review / A.G. Brooks, M.K. Stiles, J. Laborderie et al. // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, N 6. – P. 835–846.
289. Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation / R.B. Neuman, H.L. Bloom, I. Shukrullah et al. // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53, N 9. – P. 1652–1657.

290. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine / H. Honjo, M.R. Boyett, R. Niwa et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 14. – P. 1937–1943.
291. Padanilam, B.J. Ablation as first-line therapy for atrial fibrillation: not yet for all / B.J. Padanilam, E.N. Prystowsky // *Card. Electrophysiol. Clin.* – 2012. – Vol. 3, N 4. – P. 299–304.
292. Pappone, C. Pulmonary vein isolation by circumferential radiofrequency lesions in atrial fibrillation. From substrate to clinical outcome / C. Pappone, V. Santellini // *Ann. Ist. Super. Sanità*. – 2001. – Vol. 37, N 3. – P. 401–407.
293. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation / H. Nakagawa, B.J. Scherlag, E. Patterson et al. // *Heart. Rhythm*. – 2009. – Vol. 6. – P. 26–34.
294. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal / U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, A. Goette // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 265–325.
295. Patterns of wave break during ventricular fibrillation in isolated swine right ventricle / M.-H. Lee, Z. Qu, G.A. Fishbein et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 281, N 1 – P. H253–H265.
296. Pellman, J. Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: Mechanisms and model systems / J. Pellman, J. Zhang, F. Sheikh // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2016. – Vol. 94. – P. 22–31.
297. Perrin, M. The role of atrial natriuretic peptide in modulating cardiac electrophysiology / M. Perrin, M. Gollob // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9. – P. 610–615.
298. Persistence of pulmonary vein isolation after robotic remote-navigated ablation for atrial fibrillation and its relation to clinical outcome / S. Willems, D. Steven, H. Servatius et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1079–1084.

299. Petrov, V.V. Transforming growth factor-beta(1) induces angiotensin-converting enzyme synthesis in rat cardiac fibroblasts during their differentiation to myofibroblasts / V.V. Petrov, R.H. Fagard, P.J. Lijnen // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2000. – Vol. 1. – P. 342–352.
300. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation: plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the MAZE procedure / F. Yoshihara, T. Nishikimi, Y. Sasako et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 288–294.
301. Po, S.S. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation / S.S. Po, H. Nakagawa, W.M. Jackman // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 20, N 10. – P. 1186–1189.
302. Ponten, A. Platelet-derived growth factor D induces cardiac fibrosis and proliferation of vascular smooth muscle cells in heart-specific transgenic mice / A. Ponten, E. Folestad, K. Pietras // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97. – P. 1036–1045.
303. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation / J.W. McCready, T. Smedley, P.D. Lambiase et al. // *Europace.* – 2011. – Vol. 13. – P. 355–361.
304. Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation / A. Berruezo, D. Tamborero, L. Mont et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 836–841.
305. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips et al. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285, N 18. – P. 2370–2375.
306. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators / T. Fetsch, P. Bauer, R. Engberding et al. // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, N 16. – P. 1385–1394.

307. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing / S. Saksena, A. Prakash, M. Hill et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 28. – P. 687–694.
308. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis / M. Weber, M. Hausen, R. Arnold et al. // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1639–1644.
309. Progression of atrial fibrillation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. A randomized comparison of drug therapy versus reablation / E. Pokushalov, A. Romanov, M. De Melis et al. // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2013. – Vol. 6. – P. 754–760.
310. Pruitt, J.C. Minimally invasive surgical ablation of atrial fibrillation: the thoracoscopic box lesion approach / J.C. Pruitt, R.R. Lazzara, G. Ebra // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2007. – Vol. 20. – P. 83–87.
311. Prystowsky, E.N. Introduction roundtable on atrial fibrillation: update on mechanisms and approaches to treatment / E.N. Prystowsky // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 265–309.
312. Pulmonary Vein Isolation Compared to Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis / K. Vaidya, C. Arnott, A. Russell et al. // Heart. Lung. Circ. – 2015. – Vol. 24, N 8. – P. 744–752.
313. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trial / J.P. Piccini, R.D. Lopes, M.H. Kong et al. // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 626–633.
314. Rac1-induced connective tissue growth factor regulates connexin 43 and N-cadherin expression in atrial fibrillation / O. Adam, D. Lavall, K. Theobald et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 469–480.
315. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation / J.C. Nielsen, A. Johannessen, P. Raatikainen et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367, N 17. – P. 1587–1595.

316. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: is the persistence of all intraprocedural targets necessary for long-term maintenance of sinus rhythm? / C. Pratola, E. Baldo, P. Notarstefano et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 136–143.
317. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial / O.M. Wazni, N.F. Marrouche, D.O. Martin et al. // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – P. 2634–2640.
318. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial / C.A. Morillo, A. Verma, S.J. Connolly et al. // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, N 7. – P. 692–700.
319. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis / A. Hakalahti, F. Biancari, J.C. Nielsen, M.J. Raatikainen. // *Europace*. – 2015. – Vol. 17. – P. 370–378.
320. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases / M. Haissaguerre, F.I. Marcus, B. Fischer, J. Clementy // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* –1994. – Vol. 5, N 9. – P. 743–751.
321. Randomized ablation strategies for the treatment of persistent atrial fibrillation: RASTA study / S. Dixit, F.E. Marchlinski, D. Lin et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 287–294.
322. Randomized comparison of encircling and nonencircling left atrial ablation for chronic atrial fibrillation / H. Oral, A. Chugh, E. Good et al. // *Heart Rhythm*. – 2005. – Vol. 2. – P. 1165–1172.
323. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study / D.G. Katritsis, E. Giazitzoglou, T. Zografos et al. // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8. – P. 672–678.

324. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm / F. Atienza, J. Almendral, J. Jalife et al. // *Heart Rhythm*. – 2009. – Vol. 6. – P. 33–40.
325. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation / R. Wakili, N. Voigt, S. Kaab et al. // *J. Clinical. Invest.* – 2011. – Vol. 121, N 8. – P. 2362955–62968.
326. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double lasso technique / F. Ouyang, M. Antz, S. Ernst et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 127–135.
327. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATheter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial) / S. Darkner, X. Chen, J. Hansen et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 3356–3364.
328. Regional and functional factors determining induction and maintenance of atrial fibrillation in dogs / J. Wang, L. Liu, J. Feng et al. // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – P. H148–H158.
329. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation / S.N. Psychari, T.S. Apostolou, L. Sinos et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 567–764.
330. Relation of left atrial volume to B-type natriuretic peptide levels in patients with stable chronic heart failure / J.L. Barclay, K. Kruszewski, B.L. Croal et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 98–101.
331. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study / J. Sundstrom, J.C. Evans, E.J. Benjamin et al. // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1509 – 1516.

332. Relationship between complex fractionated electrograms (CFE) and dominant frequency (DF) sites and prospective assessment of adding DF-guided ablation to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation (AF) / A. Verma, D. Lakkireddy, Z. Wulffhart et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2011. – Vol. 22. – P. 1309–1316.
333. Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation / Y. Shi, A. Ducharme, D. Li et al. // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 52. – P. 217–225.
334. Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesion sets / J.L. Harrison, C. Sohns, N.W. Linton et al. // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2015. – Vol. 8. – P. 270–278.
335. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation / M.H. Raitt, W. Kusumoto, G. Giraud, J.H. McAnulty // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15. – P. 507–512.
336. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study // Am. Heart J. – 2010. – Vol. 159. – P. 340–347.
337. Role of high dominant frequency sites in nonparoxysmal atrial fibrillation patients: insights from high-density frequency and fractionation mapping / Y.J. Lin, H.M. Tsao, S.L. Chang et al. // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7, N 9. – P. 1255–1262.
338. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation / J. Li, J. Solus, Q. Chen et al. // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7. – P. 438–444.
339. Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation: electrophysiological and pathological data from patients undergoing atrial fibrillation surgery / D.M. Todd, A.C. Skanes, G. Guiraudon et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 3108–3114.

340. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrillation / H. Deng, Y.M. Xue, X.Z. Zhan et al. // Chin. Med. J. – 2011. – Vol. 124. – P. 1976–1982.
341. Roles of CD147 on T lymphocytes activation and MMP-9 secretion in systemic lupus erythematosus / G. Pistol, C. Matache, A. Calugaru et al. // J. Cell Mol. Med. – 2007. – Vol. 11. – P. 339–348.
342. Roles of the left atrial roof and pulmonary veins in the anatomic substrate for persistent atrial fibrillation and ablation in a canine model / K. Nishida, J.F. Sarrazin, A. Fujiki et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 1728–1736.
343. Rozanski, G.I. Automaticity in Atrioventricular valve leafles of rabbit heart / G.I. Rozanski, K. Jalife // Amer. J. Physiol. – 1986. – Vol. 250, N 3, Pt. 2. – P. H397–H406.
344. Rundhaug, J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis / J.E. Rundhaug // J. Cell Mol. Med. – 2005. – Vol. 9. – P. 267–285.
345. Scherf, D. Versuche zur theorie des vorhofflatterns und vorhofflimmerns / D. Scherf // Z. ges. exp. Med. – 1982. – Vol. 61. – P. 30.
346. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure / S.C. Shroff, K. Ryu, N.L. Martovitz et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 17. – P. 534–541.
347. Shortterm versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial / P. Kirchhof, D. Andresen, R. Bosch et al. // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 238–246.
348. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators / M.D. Ezekowitz, K.E. James, S.M. Nazarian et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 2178–2182.

349. Simultaneous epicardial and endocardial activation sequence mapping in the isolated canine atrium / R. Schuessler, T. Kawamoto, D. Hang et al. // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 250–263.
350. Slavik, R.S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence / R.S. Slavik, J.E. Tisdale, S. Borzak // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2001. – Vol. 44, N 2. – P. 121–152.
351. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study / T. Arentz, R. Weber, G. Bürkle et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 3057–3063.
352. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca^{2+} transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins / E. Patterson, R. Lazzara, B. Szabo et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, N 6. – P. 1196–1206.
353. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation / M.H. Gollob, D.L. Jones, A.D. Krahn et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2677–2688.
354. Spatiotemporal characterization of atrial activation in persistent human atrial fibrillation: multisite electrogram analysis and surface electrocardiographic correlations—a pilot study / S.R. Dibs, J. Ng, R. Arora et al. // *Heart Rhythm*. – 2008. – Vol. 5, N 5. – P. 686–693.
355. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans / P. Sanders, O. Berenfeld, M. Hocini et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 789–797.
356. Spinale, F.G. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart / F.G. Spinale // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – P. 520–530.
357. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators / P.C. Deedwania, B.N. Singh, K. Ellenbogen et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, N 23. – P. 2574–2579.

358. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haissaguerre, P. Jais, D.C. Shah et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, N 10. – P. 659–666.
359. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro / E. Patterson, W.M. Jackman, K.J. Beckman et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 18, N 10. – P. 1067–1075.
360. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart / R. Mandapati, A. Skanes, J. Chen et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, N 2. – P. 194–199.
361. Stockand, J.D. Aldosterone stimulates proliferation of cardiac fibroblasts by activating Ki-RasA and MAPK1/2 signaling / J.D. Stockand, J.G. Meszaros // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284, N 1. – P. H176–H184.
362. Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling / T.H. Everett, E.E. Wilson, S. Verheule et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, N 6. – P. H2911–H2923.
363. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients / S. Kostin, G. Klein, Z. Szalay et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 54. – P. 361–379.
364. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial / A. Verma, R. Mantovan, L. Macle et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, N 11. – P. 1344–1356.
365. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group / M.A. Vos, S.R. Golitsyn, K. Stangl et al. // *Heart.* – 1998. – Vol. 79, N 6. – P. 568–575.
366. Temporal patterns of progression and regression of electrical and mechanical remodeling of the atrium / O. Kinebuchi, H. Mitamura, A. Shiroshita-Takeshita et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 91–98.

367. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II / J. Schultz, S. Witt, B. Glascock et al. // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109. – P. 787–796.
368. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association / E. Arbelo, J. Brugada, G. Hindricks et al. // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 1466–1478.
369. The cardiac atria are chambers of active remodeling and dynamic collagen turnover during evolving heart failure / A. Khan, G.W. Moe, N. Nili et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 68–76.
370. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature / S.E. Wolowacz, M. Samuel, V.K. Brennan et al. // Europace. – 2011. – Vol. 13, N 10. P. 1375–1385.
371. The Effect of Catheter Ablation on Left Atrial Size and Function for Patients with Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis / B. Xiong, D. Li, J. Wang et al. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – P. e0129274.
372. The interplay between haemodynamic load, brain natriuretic peptide and left atrial size in the early stages of essential hypertension / C. Tsioufis, P. Stougiannos, E. Taxiarchou et al. // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 965–972.
373. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study / A.D. Krahn, J. Manfreda, R.B. Tate et al. // Am. J. Med. – 1995. – Vol. 98, N 5. – P. 476–484.
374. The role of neural crest and epicardium-derived cells in conduction system formation / A.C. Gittenberger-de Groot, N.M. Blom, N. Aoyama et al. // Novartis Found Symp. – 2003. – Vol. 250. – P. 125–134.
375. The role of refractoriness, conduction velocity, and wavelength in initiation of atrial fibrillation in normal conscious dogs / M.A. Allesie, P.L. Rensma, W. Lammers, C. Kirchhoff // The Atrium in Health and Disease / P. Attuel, P. Coumel, ed. M.J. Janse. – Futura Publishing Co, 1989. – P. 27–41.

376. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation / E.M. Kallergis, E.G. Manios, E.M. Kanoupakis et al. // *Heart*. – 2008. – Vol. 94. – P. 200–204.
377. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation / J.L. Cox, T.E. Canavan, R.B. Schuessler et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1991. – Vol. 101. – P. 406–426.
378. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis / J. Heijman, V. Algalarrondo, N. Voigt et al. // *Cardiovascular. Research*. – 2016. – Vol. 109. – P. 467–479.
379. Three-month lower-dose flecainide after catheter ablation of atrial fibrillation / M. Hayashi, Y. Miyauchi, Y.K. Iwasaki et al. // *Europace*. – 2014. – Vol. 16. – P. 1160–1167.
380. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat / J. Ausma, N. Litjens, M.H. Lenders, et al. // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2001. – Vol. 33. – P. 2083–2094.
381. TIMP-3 deficiency leads to dilated cardiomyopathy / P.W. Fedak, D.S. Smookler, Z. Kassiri et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 2401–2409.
382. Transforming growth factor beta receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II / K. Chen, J. Mehta, D. Li et al. // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. 1167–1173.
383. Transgenic overexpression of platelet-derived growth factor-C in the mouse heart induces cardiac fibrosis, hypertrophy, and dilated cardiomyopathy / A. Ponten, X. Li, P. Thoren et al. // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163. – P. 673–682.
384. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial / S.M. Narayan, D.E. Krummen, K. Shivkumar et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 628–636.

385. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systemic literature reviews and meta-analyses / H. Calkins, M.R. Raynolds, P. Spector et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 2. – P. 349–361.
386. Type-specific dysregulation of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in end-stage heart failure patients: relationship between MMP-10 and LV remodelling / Y. Wei, C. Cui, M. Lainscak et al. // *J. Cell Mol. Med.* – 2011. – Vol. 4. – P. 773–782.
387. Ultrastructure and transmembrane potentials of cardiac muscle in the human anterior mitral valve leaflet / A.L. Wit, J.J. Fenoglio, A.J. Hordof, K. Reemtsma // *Circulation.* – 1979. – Vol. 59. – P. 1284–1292.
388. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation / P. Patel, H. Dokainish, P. Tsai et al // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1064–1070.
389. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation / R. Cappato, H. Calkins, S.A. Chen et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 3, N 1. – P. 32–38.
390. Upregulation of angiotensin II type 1 receptor, inflammatory mediators, and enzymes of arachidonate metabolism in obese Zucker rat kidney: reversal by angiotensin II type 1 receptor blockade / Z.G. Xu, L. Lanting, N.D. Vaziri et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1962–1969.
391. Usefulness of temporal changes in neurohormones as markers of ventricular remodeling and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure receiving either candesartan or enalapril or both / R.T. Yan, M. White, A.T. Yan et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 698–704.
392. Vagal denervation and reinnervation after ablation of ganglionated plexi / S. Sakamoto, R.B. Schuessler, A.M. Lee et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 139. – P. 444–452.

393. Vagal responses induced by endocardial left atrial autonomic ganglion stimulation before and after pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation / A. Verma, W.I. Saliba, D. Lakkireddy et al. // Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4. – P. 1177–1182.
394. Validation of a classification system to grade fractionation in atrial fibrillation and correlation with automated detection systems / R.J. Hunter, I. Diab, G. Thomas et al. // Europace. – 2009. – Vol. 11. – P. 1587–1596.
395. Van den Berg, M.P. Depletion of atrial natriuretic peptide during longstanding atrial fibrillation / M.P. van den Berg, I.C. van Gelder, D.J. van Veldhuisen // Europace. – 2004. – Vol. 5. – P. 433–437.
396. Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation / C. Hwang, T.J. Wu, R.N. Doshi et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1503–1505.
397. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? / F. Mahfoud, B. Gartner, M. Kindermann et al. // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 897–903.
398. Weber, M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-proBNP in clinical routine / M. Weber, C. Hamm // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 843–849.
399. Wilhelmsen, L. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors / L. Wilhelmsen, A. Rosengren, G. Lappas // J. Intern. Med. – 2001. – Vol. 250, N 5. – P. 382–389.
400. Wit, A.L. Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus / A.L. Wit, P.F. Cranefield // Circ. Res. – 1977. – Vol. 41 – P. 435–445.
401. Wolf, P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 983–988.
402. World Heart Federation consensus conferences' definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy / B. Maisch, B. Bultman, S. Factor et al. // Heartbeat. – 1999. – Vol. 4. – P. 3–4..

403. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, N 8. – P. 837–847.
404. Yoshito, I. Frontier of catheter ablation for atrial fibrillation / I. Yoshito // *Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58. – P. 99–107.
405. Ziemann, S.J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness / S.J. Ziemann, V. Melenovsky, D.A. Kass // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 932–943.