

НАО «Казахский национальный университет»

УДК:616.12-008.313(043)

На правах рукописи

**БИЖАНОВ КЕНЖЕБЕК АЛИБЕКОВИЧ**

**Совершенствование ведения пациентов с фибрилляцией предсердий с использованием современных методов интервенционного лечения**

8D10102 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные консультанты

д.м.н., МВА, ассоциированный  
профессор Абзалиев К.Б.  
PhD, ассоциированный профессор  
Баимбетов А.К.

Зарубежный консультант  
MD, PhD Лян Е.В.

Республика Казахстан  
Алматы, 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| <b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b>  | 3   |
| <b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b>   | 4   |
| <b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b>  | 6   |
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b>  | 8   |
| <b>1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b>  | 15  |
| 1.1 Современное состояние проблемы фибрилляции предсердий  | 15  |
| 1.2 Диагностика ФП   | 17  |
| 1.3 Патофизиология и естественная история ФП   | 18  |
| 1.4 Факторы риска развития ФП  | 20  |
| 1.5 Клинические осложнения   | 32  |
| 1.6 Методы лечения   | 39  |
| <b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>   | 45  |
| 2.1 Общий план исследования  | 45  |
| 2.2 Дизайн исследования  | 45  |
| 2.3 Материалы исследования   | 46  |
| 2.4 Методы исследования  | 48  |
| 2.5 Методы катетерного лечения   | 49  |
| 2.6 Имплантация кардиомонитора сердечного ритма Reveal-XT  | 54  |
| 2.7 Конечные точки эффективности   | 56  |
| 2.8 Статистические методы  | 57  |
| <b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>   | 58  |
| 3.1 Результаты клинических исследования  | 58  |
| 3.2 Результаты инструментальных исследований   | 59  |
| 3.3 Характеристика пациентов по факторам риска развития ФП   | 61  |
| 3.4 Непосредственные результаты в группе КБА   | 64  |
| 3.5 Непосредственные результаты в группе РЧА   | 65  |
| 3.6 Послеоперационные осложнения   | 68  |
| 3.7 Сравнительный анализ эффективности различных методик катетерной аблации                              | 73  |
| 3.8 Факторы риска у пациентов с рецидивом ФП   | 78  |
| <b>4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>  | 88  |
| 4.1 Основные результаты  | 88  |
| 4.2 Алгоритм интервенционного и хирургического лечения персистирующих и длительно персистирующих форм ФП | 92  |
| 4.3 Отдаленные результаты  | 93  |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>  | 96  |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>   | 100 |
| <b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>  | 101 |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>  | 126 |

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы утвержденной Постановлением Правительства Республики Казахстан от 26 декабря 2019 года №982.

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 гг. по Указу Президента Республики Казахстан от 15 января 2016 года №176.

Приказ № 686 от 02.08.2016 года Министерства здравоохранения и социального развития РК «О некоторых вопросах снижения смертности от инсульта и улучшения качества оказания медицинской помощи больным инсультом».

Клинический протокол МЗ РК №105, утвержденный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «9» июля 2020 года «Фибрилляция и трепетание предсердий».

Клинический протокол МЗ РК № 179, утвержденный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «09» февраля 2023 года «Хроническая сердечная недостаточность».

Европейские рекомендации (ESC) 2020 года по диагностике и ведению пациентов с фибрилляцией предсердий разработанная совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (EACTS).

Европейские рекомендации (ESC) 2021 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности.

Европейские рекомендации (ESC) 2019 года по ведению пациентов с наджелудочковой тахикардией.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

**Анатомическое картирование сердца** – это вид инвазивной диагностической процедуры, направленная на построения 3D картину камер сердца. Данное исследование подразумевает использование 3D навигационных систем.

**Доверительный интервал** – термин, используемый в статистике при интервальной оценке статистических параметров, более предпочтительной при небольшом объёме выборки, чем точечная.

**Индекс аблации** – обновленная программа навигационной системы Carto3 для проведения эффективной и безопасной радиочастотной аблации. **Инвазивное картирование** – это инвазивный метод диагностики вида аритмии и точной локализации источника аритмии с использованием 3D навигационной системы.

**Катетерная аблация** - минимально инвазивная процедура, использующая радиочастотную энергию для разрушения небольших участков сердечной ткани, ответственных за нерегулярные сердечные сокращения.

**Фибрилляция предсердий** – нарушение сердечного ритма, характеризующееся частым (350-700 в минуту) и хаотичным сокращением отдельных групп мышечных волокон предсердий.

**Механизм ре-ентри** – повторный вход импульса, при котором электрический импульс совершает движение по замкнутому кругу (петле, кольцу) в миокарде и возвращается к месту своего возникновения.

**Криобаллонная аблация** – метод, при котором модификацию и изоляцию источника аритмии осуществляют посредством глубокого местного охлаждения миокарда. при помощи эффекта Joule-Thompson, при этом температура между катетером и тканью сердца составляет от минус 30оС до минус 90оС. Она позволяет создать сплошное циркулярное (круговое?) повреждение вокруг устья легочных вен, тем самым устраняя возможность проведения патологических импульсов из аритмогенных зон в миокард предсердий.

**Радиочастотная аблация** – это хирургический катетерный метод лечения сердечных аритмий, основанный на воздействии радиочастотной энергии на аритмогенные (образующие патологический ритм) очаги с целью их разрушения и подавления активности.

**Имплантируемый кардиомонитор Reveal XT** – это программируемое устройство для непрерывного мониторинга ЭКГ и других физиологических параметров пациента. При автоматической детекции аритмий и активации пациента устройство Reveal XT записывает информацию о деятельности сердца.

**Индекс аблации** – обновленная программа навигационной системы Carto3 для проведения эффективной и безопасной радиочастотной аблации.

**Инвазивное картирование** – это инвазивный метод диагностики вида аритмии и точной локализации источника аритмии с использованием 3D навигационной системы.

**Биполярное картирование сердца** – это вид инвазивной диагностической процедуры, направленная на построения 3D картину камер сердца с использованием вольтажа эндограммы. Данное исследование подразумевает использование 3D навигационных систем.

**Двунаправленный истмус блок** – это отсутствие прохождения импульса в двух направлениях (от устья коронарного синуса к свободной стенке и обратно) в связи успешной аблацией.

**Доверительный интервал** – термин, используемый в статистике при интервальной оценке статистических параметров, более предпочтительной при небольшом объёме выборки, чем точечная.

**Навигационная система** – инвазивная система диагностики вида аритмий, локализаций источника аритмий, позволяющая построить 3D анатомию камер сердца и оценить характер электрических потенциалов.

**Предикторы** – это факторы, которые используются как прогностический параметр или как средство прогнозирования для развития предсердных нарушений ритма сердца.

**Рефрактерный период** – это период, при котором миокард не отвечает на экстрасимулы.

**Carto 3** – один из моделей 3D навигационных систем инвазивной диагностики вида аритмий, локализаций источника аритмий с помощью построения электроанатомического картирования.

**Многофакторный анализ** – это статистический метод, предназначенный для одновременного изучения влияния многих переменных (количественных и/или качественных) на какой-либо один фактор.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

|  |   |   |
|--|---|---|
| АГ                                     | – | Артериальная гипертензия  |
| ЛП                                     | – | Левое предсердие  |
| ФП                                     | – | Фибрилляция предсердий  |
| СР                                     | – | Синусовый ритм  |
| ТП                                     | – | Трепетание предсердий   |
| КА                                     | – | Катетерная аблация  |
| РЧА                                    | – | Радиочастотная аблация  |
| КБА                                    | – | Криобаллонная аблация   |
| ИКМ                                    | – | Имплантируемый кардиомонитор  |
| APD                                    | – | Длительность потенциала действия                                      |
| ARIC                                   | – | Исследование риска атеросклероза в сообществах                        |
| ИМТ                                    | – | Индекс массы тела   |
| CARAF                                  | – | Канадский регистр фибрилляции предсердий                              |
| SEE                                    | – | Внечерепная системная эмболия   |
| ДИ                                     | – | Доверительный интервал  |
| FHS                                    | – | Фремингемское исследование сердца                                     |
| СН                                     | – | Сердечная недостаточность   |
| ЗСН                                    | – | Застойная сердечная недостаточность                                   |
| СН-сФВ                                 | – | Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса                |
| СН-унФВ                                | – | Сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса       |
| ЗСН                                    | – | Застойная сердечная недостаточность                                   |
| NYHA                                   | – | Функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации |
| EACTS                                  | – | Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии                     |
| EHRA                                   | – | Европейская ассоциация сердечного ритма                               |
| ESC                                    | – | Европейское общество кардиологов                                      |
| APD                                    | – | Длительность потенциала действия                                      |
| FHS                                    | – | Фрамингемское исследование сердца                                     |
| AFGen                                  | – | Консорциум фибрилляции предсердий                                     |
| HRS                                    | – | Общество ритма сердца   |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc | – | Шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии                 |
| ОР                                     | – | Отношение рисков  |
| MESA                                   | – | Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis                                 |
| ИА                                     | – | Индекс аблации  |
| ИБС                                    | – | Ишемическая болезнь сердца  |
| ИИ                                     | – | Ишемический инсульт   |
| МНО                                    | – | Международное нормализованное отношение                               |
| УЛП                                    | – | Ушко левого предсердия  |
| УЛВ                                    | – | Устье легочных вен  |

|         |   |   |
|---------|---|---|
| ИМ      | – | Инфаркт миокарда                                      |
| ОШ      | – | Отношение шансов                                      |
| ЧПЭХОКГ | – | Чреспищеводная эхокардиография                        |
| МСКТ    | – | Мультиспиральная компьютерная томография              |
| ЭКГ     | – | Электрокардиограмма                                   |
| ХМЭКГ   | – | Холтеровское мониторирование электрокардиограммы      |
| ЭХОКГ   | – | Эхокардиография                                       |
| ЛВ      | – | Легочные вены   |
| ЛНЛВ    | – | Левая нижняя легочная вена                            |
| ЛВЛВ    | – | Левая верхняя легочная вена                           |
| ПНЛВ    | – | Правая нижняя легочная вена                           |
| ПВЛВ    | – | Правая верхняя легочная вена                          |
| ЭЧПР    | – | Эпизоды частого предсердного ритма                    |
| ЭРП     | – | Эффективный рефрактерный период                       |
| ССЗ     | – | Сердечно-сосудистая система                           |
| РААС    | – | Ренин-ангиотензин-альдостероновая система             |
| QRS     | – | QRS интервал  |
| QTc     | – | Корригированный интервал QT                           |
| СОАС    | – | Синдром обструктивного апноэ сна                      |
| СРТ     | – | Сердечная ресинхронизирующая терапия                  |
| ТИА     | – | Транзиторная ишемическая атака                        |
| СРБ     | – | С реактивный белок                                    |
| РНК     | – | Рибонуклеиновая кислота                               |
| ФВ ЛЖ   | – | Фракция выброса левого желудочка                      |
| CPAP    | – | Постоянное положительное давление в дыхательных путях |
| ВТЭ     | – | Венозная тромбоземболия                               |
| НОАК    | – | Новые оральные антикоагулянты                         |
| ХОБЛ    | – | Хроническая обструктивная болезнь легких              |
| ХСН     | – | Хроническая сердечная недостаточность                 |
| ХБП     | – | Хроническая болезнь почек                             |
| ЧКВ     | – | Чрескожное коронарное вмешательство                   |
| БКК     | – | Блокаторы кальциевых каналов                          |
| ФР      | – | Факторы риска   |

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности среди всех неинфекционных заболеваний в экономически развитых странах. Одним из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца у взрослых во всем мире остается фибрилляция предсердий, или мерцательная аритмия, которая является мощным независимым фактором риска, связанным с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. По данным Zoni-Berisso M, et al. ФП выявляется у 0,12%-0,16% лиц моложе 49 лет, у 3,7%-4,2% у людей в возрасте от 60 до 70 лет, а также примерно у 10–17% пожилых, достигших 80 лет и старше [2]. Согласно результатам авторитетного Фрамингемского исследования, расстройства сердечного ритма диагностируются у 0,5% лиц в возрастной группе 50–59 лет и у примерно 9% людей в возрасте от 80 до 89 лет [3]. При этом необходимо учитывать, что ФП приводит к тяжелым последствиям и к ухудшению качества жизни пациента, так как является триггером летальных и инвалидизирующих осложнений [4-6]. Так по данным литературы в Японии пациенты с ФП и застойной сердечной недостаточностью показали более высокую смертность (7,3%), а госпитализация по поводу ЗСН увеличила этот показатель до 22,6% [7].

По данным различных исследований ФП является ведущей причиной развития ишемического инсульта в результате развития тромбоза ушка левого предсердия и последующей тромбоэмболии. Частота пациентов с ФП среди пациентов с тромбоэмболическими инсультами составляет 14% [8]. По данным исследователей примерно каждый пятый инсульт является следствием ФП [9]. Ишемические инсульты, связанные с кардиогенной эмболией, составляют 20% населения Японии, а у пациентов с ФП наблюдался примерно трехкратный повышенный риск церебрального инфаркта [10]. Помимо инсультов, при ФП возрастает роль еще одного механизма летальных исходов – прогрессирующей хронической сердечной недостаточности. Наличие ФП увеличивает риск развития ХСН с 3,2% до 20,6% у мужчин и с 2,9% до 26,0% у женщин [11]. ФП может появиться и на поздних стадиях ХСН, и является одним из проявлений тяжести поражения сердца.

Таким образом, ФП оказывает значительную финансовую нагрузку на общественное здравоохранение, приводит к социальным последствиям и значительным материальным потерям во всем мире и в нашей стране. Таким образом, имеется достаточно оснований отнести ФП к медико-социальным проблемам государства.

В научных исследованиях изучается роль различных методик и подходов к терапии ФП. В результате проведенных многочисленных исследований учеными мира достигнут определенный консенсус в аспектах терапии пациентов с фибрилляцией предсердий. Рекомендации по терапии больных с фибрилляцией предсердий были сформированы на основе данных, представленных в источнике [12].

В настоящее время стратегия лечения пациентов с фибрилляцией предсердий основывается на концепции «АВС», включающей три ключевых направления: А - применение антикоагулянтной терапии для предотвращения инсультов, В - оптимизация контроля симптомов заболевания, и С- коррекция сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний с целью повышения общей эффективности лечения [13].

Такой подход улучшил основные показатели смертность от всех причин - инсульт, серьезное кровотечение, сердечно-сосудистая смерть, госпитализации [14-16]. А также повлиял на экономические затраты при ведении пациентов с ФП. [17,18], но окончательно не определил эффективность воздействия радиочастотного и криоаблации в лечении различных форм фибрилляций предсердий и профилактики рецидива нарушения ритма.

На современном этапе лечение пациентов с фибрилляцией предсердий включает важный аспект контроля сердечного ритма. Однако оптимальным решением улучшения клинических симптомов и профилактика тяжелых осложнений является восстановление и сохранения синусового ритма.

Таким образом, современная стратегия контроля ритма пациентов с ФП включает комбинацию различных методов - кардиоверсию, антиаритмическая терапия и катетерная аблация [9,с. 10].

Согласно рекомендациям для лечения ФП в настоящее время применяют I и III класс антиаритмических препаратов, которые в 40–50% случаев поддерживают синусовый ритм в течение 12-24 месяцев у пациентов с персистирующей формой ФП после восстановления синусового ритма [19]. Фарминдустрия продолжает искать химические формулы будущих препаратов, которые могли бы эффективно воздействовать на эктопические очаги возбуждения в стенках предсердий и миокарда.

Как показала практика - катетерная аблация ФП является хорошо зарекомендовавшим себя достаточно эффективным методом восстановления и профилактики рецидивов ФП [20]. При выполнении крио- и радиочастотной аблации специально обученными интервенционными аритмологами катетерная аблация (КА) ФП является безопасной и превосходной альтернативой антиаритмической терапии (ААТ) для поддержания не только синусового ритма, но и улучшения клинического состояния пациентов [21].

Однако при проведении РЧА как при любом интервенционном вмешательстве встречаются серьезные осложнения: тромбозы, повреждение левого предсердия (ЛП) и устьев легочных вен (УЛВ), [22,23]. Кроме того, сама процедура связано с формированием последовательных аппликаций «point by point», что является сложным и длительным процессом, что повышает риск развития вышеуказанных осложнений. Показатель эффективности РЧА зависят от опыта специалиста и сложности процедуры, по данным некоторых авторов результативность вмешательства достигает 80% -92% случаев но требует достаточно большое количество повторных процедур [24]. По данным Nademanee К. С соавт., при проведении РЧА при пароксизмальной и персистирующей ФП вероятность сохранения синусового ритма – 89% и 85%

соответственно [25]. При этом, каким бы методом не начиналась хирургия ФП, повторные процедуры в связи с рецидивами после первичной операции остаются исключительной прерогативой катетерных методик. Так по данным On YK с соавт., торакоскопическая абляция была безопасной и обеспечивала превосходную продолжительность жизни у пациентов с ФП, однако частота остаточных потенциалов вокруг легочных вен была значительной [25, p. 1595].

Несомненно, для эффективного выполнения РЧА при лечении ФП необходим большой опыт оперирующего хирурга, при вероятно высоком риске осложнений, таких как тампонада сердца, стеноз устьев легочных вен, перфорация пищевода [26].

Оценка результативности проведенных процедур проводится при клиническом осмотре, опросе пациента по телефону или онлайн, регистрации ЭКГ. Эти данные имеют невысокую достоверность, так как фактически регистрируют только симптомные рецидивы ФП и не всегда имеют документированное подтверждение. В настоящее время наиболее достоверные методы диагностики ФП — это традиционный Холтер ЭКГ и имплантируемые кардиомониторы. По данным Steven J Edwards с соавт. было показано, что традиционное наблюдение в течение 36 месяцев выявило ФП у 2,3% в общей популяции, а при использовании ИКМ у 19 % [27]. Длительное электрокардиомониторирование петлевыми регистраторами в диагностике синкопе и жизнеугрожающих аритмий позволяет более эффективно контролировать ритм сердца и выявлять приступы фибрилляции предсердий [28]. Однако необходимо учитывать также риски осложнений при установке ИМК, такие как инфекция, гематомы и связанных с процедурой болевых ощущений [29]. Так при установке маленьких кардиомониторов у Незначительные осложнения наблюдаются примерно у 0,8–1,6% пациентов, в то время как более серьезные неблагоприятные исходы фиксируются в 0,7–1,7% случаев на каждую сотню больных [30]. Для уменьшения риска инфекционных осложнений в области установки кардиомонитора компания «Medtronic» совместно с группой исследователей (K.G. Tarakji и соавт.) разработала инновационный рассасывающийся антибактериальный «карман» [31].

Однако результативность длительного постоянного мониторинга ЭКГ очень высокая, что позволяет провести реальную оценку проведенных процедур [32]. Это позволяет персонализировано подходить к выбору тактики ведения пациента, назначению антиаритмических препаратов, и самое важное предотвращает риск инсульта и аритмогенной кардиопатии.

Таким образом, катетерная абляция ФП в современной аритмологии является достаточно эффективным методом восстановления и профилактики рецидивов ФП и хорошо зарекомендовавшим себя в лечении этой патологии. Однако остаются вопросы, которые требуют дальнейшего рассмотрения и исследования. Решением рабочей группы разработчиков Рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов 2020г по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) при особом участии Европейской

ассоциации сердечного ритма (EHRA) предложены перечень нерешенных вопросов и проблем, которые необходимо рассмотреть в будущих исследованиях, в том числе:

- Важность ранней аблации фибрилляции предсердий для предотвращения её прогрессирования; оптимизация критериев оценки исходов, связанных с фибрилляцией предсердий (например, длительность эпизодов ФП, нагрузка от заболевания и другие показатели);

- потенциальные эффекты структуры и функции сердца на вероятность получения успеха аблации ФП;

- необходимо изучить взаимосвязь между степенью дилатации/фиброзирования предсердий и успехом будущих аблации ФП.

Таким образом, необходимо точное понимание методологического подхода оперативного вмешательства для каждого индивидуального пациента перед операцией для достижения наибольшего процента эффективности процедуры как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Также важно определить какой метод наиболее эффективен в зависимости от формы ФП, наличия структурных изменений сердца. Решение перечисленных вопросов определяет актуальность настоящего исследования.

Исходя из вышеизложенного, сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

#### **Цель исследования**

Оценить эффективность криобаллонной и радиочастотной методик катетерного лечения персистирующей формы фибрилляции предсердий по зарегистрированным записям имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ (REVEAL XT) и усовершенствовать алгоритм лечения фибрилляции предсердий.

**Предметом исследования** являются рецидивы фибрилляции предсердий по зарегистрированным записям имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах после катетерной аблации.

**Объектом исследования** являются больные с персистирующей формой фибрилляции предсердий с верифицированным диагнозом до и после криобаллонной и радиочастотной методик катетерного лечения.

#### **Задачи исследования**

1. Провести анализ результатов катетерного лечения фибрилляции предсердий по зарегистрированным записям имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ.

2. Провести сравнительную оценку эффективности криобаллонной и радиочастотной методик катетерного лечения персистирующей форм фибрилляции предсердий в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах по зарегистрированным записям имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ.

3. Изучить прогностические факторы (клинические, инструментальные) рецидива фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде при использовании различных методик катетерной аблации.

4. На основе полученных данных усовершенствовать алгоритм лечения персистирующих и длительно персистирующих форм фибрилляции предсердий.

#### **Гипотеза исследования**

Длительное мониторирование сердечного ритма с использованием имплантируемых кардиомониторов REVEAL XT позволяет подтвердить, что криобаллонная и радиочастотная аблации являются высокоэффективными методами катетерного лечения персистирующей формой фибрилляции предсердий в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах, что способствует усовершенствованию алгоритма лечения ФП и повышению клинических результатов лечения данной патологии.

#### **Научная новизна**

1. Впервые в РК для изучения эффективности интервенционных методов лечения пациентов с ФП применены имплантируемые аппараты длительного мониторирования ЭКГ (REVEAL XT).

2. Впервые в стране проведен сравнительный анализ эффективности различных методик катетерной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах с применением имплантируемых аппаратов длительного мониторирования ЭКГ (REVEAL XT).

3. Изучены факторы риска рецидива фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде при использовании различных методик катетерной аблации.

4. Усовершенствован алгоритм интервенционного и хирургического лечения персистирующих и длительно персистирующих форм фибрилляций предсердий и получено авторское свидетельство о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №37325 от 20 июня 2023года.

#### **Практическая значимость**

1. Внедрена в практику методика имплантации аппаратов длительного мониторирования ЭКГ (REVEAL XT), которая позволила получить наиболее точные данные эффективности применения различных методик катетерной аблации в долгосрочном периоде.

2. Исследование позволило изучить факторы риска рецидива фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде при использовании различных методик катетерной аблации, которые могут быть использованы в целях оптимизации профилактики рецидива.

3. Адаптированный алгоритм интервенционного и хирургического лечения персистирующих и длительно персистирующих форм фибрилляций предсердий (авторским правом №37325 от 20 июня 2023года) является доступным к применению в практическом здравоохранении, что позволяет проводить своевременную диагностику и определить тактику ведения больных с

фибрилляцией предсердия, а также способствует улучшить вторичную профилактику и прогноз для кардиоэмболического инсульта.

4. Создана база пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, с имплантированными аппаратами длительного мониторинга ЭКГ (REVEAL XT) для включения в национальный республиканский регистр, которая в перспективе позволит проводить дальнейший проспективный контроль и анализ эффективности различных методик катетерной аблации.

**Вид исследования:** проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование.

Методы исследования:

- Статистический
- Клинический
- Инструментальный

Объекты исследования:

1. Пациенты с персистирующими формами фибрилляции предсердий с различными методами техники восстановления ритма сердца КБА и РЧА.

#### **Личный вклад докторанта**

Докторантом проанализированы показатели заболеваемости и современные методы лечения ФП в мире и в Республике Казахстан. Личный вклад автора заключается в создании дизайна и протокола исследования, наборе и интервенционном лечении пациентов, установки ИКМ, сборе материала, разработке индивидуальной регистрационной карты, формировании базы данных, анализе, обобщении и интерпретации результатов интервенционных методов лечения пациентов с ФП по зарегистрированным данным имплантируемые аппараты длительного мониторинга ЭКГ (REVEAL XT), статистической обработке результатов исследования, усовершенствование алгоритма интервенционного и хирургического лечения персистирующих и длительно персистирующих форм фибрилляций предсердий.

#### **Связь с планом основных научных работ**

Диссертация выполнена в рамках научно-технической программы «Новые молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и лечения ряда значимых заболеваний» (подзадача 4.2. «Разработка протокола персонализированного подхода в лечении сложных форм фибрилляции предсердий») по бюджетной программе 013 «Прикладные научные исследования в области здравоохранения». Финансирование – МЗ РК. Договор на выполнение научно-исследовательских работ № 164/07.17 от 10.07.2017 г., (головная организация – «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова»). Сроки проведения исследования 2017-2019 гг.

Работа выполнена на базе АО «Национальный Научный Центр Хирургии им. А.Н. Сызганова» г. Алматы.

**Протоколы исследований рассмотрены и одобрены Локальной Этической комиссией:**

- АО «Национальный научный центр хирургии им А.Н. Сызганова» №1 от «28» июня 2016 года;

- АО «Национальный научный центр хирургии им А.Н. Сызганова» №2 от 07.04.2017 года;

- НАО «КазНУ имени аль-Фараби» №2036/21 от 12.06.2020 года.

### **Апробация работы**

Результаты и основные положения диссертации представлены на следующих мероприятиях:

1. VIII Всероссийский съезд аритмологов, 6-8 июня 2019, Томск, РФ, - 28;

2. Международный конгресс «Cardiostim», 27-29 февраля 2020г., Санкт-Петербург, РФ;

3. VII Конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Хирургия: вчера, сегодня, завтра» посвященного 75-летию со дня основания Национального научного центра хирургии имени А.Н. Сызганова, 2021г., Алматы, РК;

4. Конгресс Европейского общества кардиологов (ЕОК) 25-28 августа 2023г; Амстердам (Нидерланды);

5. Международный научно-практический Форум «Высокие технологии в современной хирургии» 21-22 сентября 2024г., г. Астана;

6. Международная конференция тюркоязычных стран «Острая и хроническая сердечная недостаточность» 6-7 июня 2024г., г. Тараз, РК;

7. VII Международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы медицины» 5-6 апреля 2024г., г. Казань, РФ;

8. Конгресс Европейского общества кардиологов 30.08-02.09.2024г., г. Лондон, Великобритания.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 18 работ, в том числе 1 статья, в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования РК, 4 статьи в зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в базах научной информации Scopus и Web of Science: «The Heart Surgery Forum» (перцентиль 40%, Q3, CiteScore 1.2, импакт-фактор 0.6), «American Journal of Cardiology» (перцентиль 60%, Q2, CiteScore 4, импакт-фактор 2.8), «Journal of Cardiovascular Electrophysiology» (перцентиль 71%, Q2, CiteScore 5.2 импакт-фактор 2.3), 7 тезисов в материалах международных научных конференций и конгрессов, одно Авторское свидетельство на произведение науки №37325 20 июня 2023 года РК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 124 страницах. Состоит из введения, 4 глав (литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение и оценка собственных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, 4 приложений. Текст содержит 19 таблиц и 30 рисунка. Список литературы включает 289 источников.

## 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1 Современное состояние проблемы фибрилляции предсердий

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют существенное влияние на здоровье и экономику как в мировом масштабе, так и в нашей стране. Среди множественных форм нарушений сердечного ритма наиболее распространённой является фибрилляция предсердий, которая наблюдается у 1–2% населения. С увеличением среднего возраста населения этот показатель будет расти, поскольку распространённость данной патологии возрастает с возрастом [33]. Согласно данным проекта "Глобальное бремя болезней" за 2016 год, общее количество людей с фибрилляцией предсердий по всему миру оценивается примерно в 46,3 миллиона [3, с. 7]. В 2019 году было отмечено 8,39 миллиона новых случаев фибрилляции и трепетания предсердий, что на 121,6% превышает показатели 1990 года. Также в 2019 году было зарегистрировано 194 000 смертей от мерцательной аритмии и трепетания предсердий у женщин и 122 000 смертей у мужчин [34].

По всему миру продолжается повышение средней продолжительности жизни, что приводит к увеличению доли пожилого населения в экономически развитых странах. Тенденция сопровождается ростом риска возникновения возраст-ассоциированных заболеваний, включая болезни сердца, такие как фибрилляция предсердий (ФП). Если ранее основной причиной ФП считался стеноз митрального клапана ревматической природы, то в настоящее время этот тип аритмии чаще связывают с ишемической болезнью сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и артериальная гипертензия (АГ). У около 60% пациентов с фибрилляцией предсердий также обнаруживается артериальная гипертензия, которая чаще всего является сопутствующим заболеванием [8, р. 653].

Фремингемское исследование выявило взаимосвязь между сердечными заболеваниями, такими как застойная сердечная недостаточность (ЗСН), и развитием фибрилляции предсердий (ФП). За 40 лет наблюдений у мужчин с признаками ЗСН ФП проявилась в 20,6% случаев, в то время как у мужчин без признаков ЗСН этот показатель составил 3,2%. Аналогичные результаты среди женщин показали, что 26,0% женщин с признаками ЗСН развили ФП, по сравнению с 2,9% у женщин без признаков ЗСН [35]. Существование идиопатической формы фибрилляции предсердий (ФП) в настоящее время подвергается сомнению, так как более тщательное обследование часто выявляет различные, ранее недиагностированные сердечные аномалии, такие как стеноз митрального клапана, дисфункция левого желудочка, перикардит и другие, а также кардиосклероз, могут быть связаны с развитием ФП. Кроме того, ФП может возникать в результате внесердечных проблем, таких как тиреотоксикоз, хронические заболевания легких или тромбоэмболия легочной артерии.

Уровень распространённости фибрилляции предсердий может различаться в разных регионах мира. Например, в Японии проведено исследование среди амбулаторных пациентов, в результате которого было определено, что

распространённость ФП среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью, составила 14% [36].

Подтверждение зависимости от возраста получено в результате популяционного исследования, проведённого японским учёным Хашиба К. и его коллегами. Исследование показало, что распространённость фибрилляции предсердий в смешанной группе мужчин и женщин возрастала с 0,2% у лиц в возрасте от 40 до 59 лет до 2,5% у лиц в возрасте 80 лет и старше [37].

Многие исследователи считают, что фибрилляция предсердий может стать инициатором развития серьезных осложнений таких как инсульт, деменция, сердечная недостаточность и преждевременная сердечно-сосудистая смерть. К сожалению, зачастую данное нарушение ритма диагностируется поздно, после развития серьезных осложнений [38].

В своём перспективном когортном исследовании Мейер М.Л. и его соавторы проанализировали риск возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий за 13 лет у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и фибрилляцией предсердий (ФП), выявленной на обычной электрокардиограмме (ЭКГ). В то время как ранее риск развития фибрилляции предсердий составлял один случай на каждые четырех европеоидных людей старше 55 лет, то в настоящее время это один случай на 3 человек [12,р. 670] Кроме того, фибрилляция предсердий чаще выявляется у мужчин [39].

Следует отметить, что фибрилляция предсердий (ФП) не только является сильным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, но также может привести к тяжелой инвалидизации. При этом с возрастом количество взрослых, страдающих ФП, увеличивается, поскольку распространённость этого состояния увеличивается с возрастом. По данным из литературы, при отсутствии адекватной терапии ФП ассоциируется с увеличением смертности в 1,5–2 раза и значительным повышением риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений почти в 5 раз по сравнению с группой лиц, не имеющих ФП в анамнезе [40].

Инсульт стоит на втором месте среди летальных исходов, является основной причиной заболеваемости в пожилом возрасте и стойкой утраты трудоспособности, приводящей к инвалидизации [41]. Согласно данным тех же авторов, более половины пациентов становятся инвалидами после инсульта, и инсульт занимает первое место среди всех причин потери трудоспособности.

Согласно данным Feigin V.L. и его коллег, в 2013 году около 25,7 миллиона людей перенесли инсульт, причем 71% случаев относились к ишемическому инсульту (ИИ). В то время летальность составила приблизительно 6,5 миллиона человек, причем в более чем 51% случаев причиной смерти был ишемический инсульт [42].

В США по данным статистики о заболеваниях сердца и инсульта, представленной Американской кардиологической ассоциацией, распространённость инсульта среди взрослого населения оценивается примерно в 3%, что составляет около 7 миллионов человек [43-46].

Таким образом, фибрилляция предсердий оказывает значительное давление на систему общественного здравоохранения, вызывает социальные последствия и влияет на качество жизни и смертность населения. Более того, лечение пациентов с фибрилляцией предсердий требует значительных финансовых затрат. Ишемический инсульт в развитых странах также представляет серьезную нагрузку для общества, сопровождаемую значительными экономическими потерями [47].

Так, по данным K.S. Coyne et al., ежегодные затраты на лечение больных с ФП в странах ЕС приближаются к 13,5 млрд. евро, в США - 6,65 млрд. долларов плюс 2,93 млрд. долларов только на госпитализации [18,р. 348].

Таким образом, имеется достаточно оснований отнести ФП к медико-социальным проблемам государства.

## **1.2 Диагностика ФП**

Впервые описание нерегулярного пульса при митральном стенозе было дано Робертом Адамсом в 1827 году. Однако первые упоминания о фибрилляции предсердий у человека, включая диагноз с использованием ЭКГ, относятся к началу 20-го века. Впервые фибрилляция предсердий была обнаружена с помощью ЭКГ. Ее патогенез и клиническое значение стали более ясными в 1990-х годах, когда ранние исследования на уровне общества, включая Фремингемское сердечное исследование (Framingham Heart Study), представили важные эпидемиологические данные о связи факторов риска и клинических исходов. Эти связи позволили ученым и медицинским специалистам сосредоточиться на конкретных моделях заболеваний. За последние три десятилетия интенсивные исследования привели к прогрессу в клиническом лечении фибрилляции предсердий, особенно в период, когда ее распространенность достигает эпидемических масштабов. В соответствии с актуальными рекомендациями, для диагностики фибрилляции предсердий необходимо выявление соответствующих признаков на стандартном 12-канальном ЭКГ или в течение минимум 30 секунд на фрагменте записи одного из отведений ЭКГ:

1. Отсутствие ясных повторяющихся волн P.

2. Нерегулярные интервалы R-R (при отсутствии нарушений проводимости в атриовентрикулярном узле).

Эти признаки указывают на наличие аритмии, характеризующейся беспорядочными электрическими активациями предсердий вместо правильных сокращений и расслаблений, как в нормальном синусовом ритме [19,с. 4739].

Эффективная работа сердца как насоса обусловлена последовательным распространением импульсов через предсердия и миокард желудочков, которые формируются в синоатриальном узле (синусовый узел).

Важным дополнительным методом диагностики и контроля эффективности лечения является проведение холтеровского мониторинга электрокардиограммы (ХМЭКГ) в трех (или двенадцати) отведениях. После проведения интервенционных аритмологических процедур рекомендуется

проводить ХМЭКГ через 3, 6 и 12 месяцев, а затем ежегодно, а также в случае ухудшения состояния и подозрения на бессимптомные пароксизмы фибрилляции предсердий/трепетания предсердий.

В настоящее время наиболее достоверные методы диагностики ФП — это традиционный Холтер ЭКГ и имплантируемые кардиомониторы. Современные ИКМ позволяют зарегистрировать до 98% эпизодов аритмий в течение всего времени их работы [20,с. 19]. По данным Steven J Edwards с соавт. было показано, что традиционное наблюдение в течение 36 месяцев выявило ФП у 2,3% в общей популяции, а при использовании ИКМ у 19 % [27,р. 184]. Длительное электрокардиомониторирование петлевыми регистраторами в диагностике синкопе и жизнеугрожающих аритмий позволяет более эффективно контролировать ритм сердца и выявлять приступы фибрилляции предсердий [28,р. 302].

### **1.3 Патофизиология и естественная история ФП**

ФП характеризуется высокочастотным возбуждением предсердий, что приводит к диссинхронному сокращению предсердий и неравномерному возбуждению желудочков. Хотя фибрилляция предсердий может возникать у лиц без выраженных структурных изменений сердца, однако согласно последним рекомендациям при более детальном обследовании выявляются различные заболевания. Многие из них, как показывают исследования, приводят к структурным и гистопатологическим изменениям, которые создают уникальный субстрат для развития фибрилляции предсердий или предсердной кардиомиопатии [48].

Инициация фибрилляции предсердий: фокальный триггер. Основная гипотеза, объясняющая возникновение фибрилляции предсердий, заключается в том, что быстрая начальная активность стимулирует распространение небольших волн «re-entry» в предсердиях. Впервые фокальный триггер, возникающий из устья легочных вен (ЛВ) у пациентов с пароксизмальной ФП был определен Haïssaguerre M и соавт. Абляция этих эктопических очагов подавляла ФП, демонстрируя их роль в возникновении ФП [49]. В современной науке установлено, что левые желудочки обладают особыми электрическими характеристиками. Структура волокон способствует возникновению и поддержанию эктопической активности. Укорочение эффективного рефрактерного периода и неоднородность ткани предсердий являются результатом реакции на внутриклеточную перегрузку  $Ca^{2+}$  [50]. В период диастолы выход кальция из саркоплазматического ретикулума активирует внутренний натриевый поток через натрий-кальциевый насос, что может вызывать спонтанную деполяризацию миоцитов. Этот процесс особенно значим при диастолической нестабильности мембраны [51].

Также был описан механизм ре-энтри для триггеров ЛВ. Неоднородная проводимость и гетерогенность реполяризации в пределах ЛВ обеспечивают локализованное ре-энтри могут способствовать фокальному стимулированию для возникновения ФП. В то время как триггеры необходимы для инициации

ФП, уязвимый предсердный субстрат не менее важен. Структурные, архитектурные и электрофизиологические аномалии предсердий способствуют сохранению ФП путем стабилизации ре-ентри. Механизм ре-ентри в фибрилляции предсердий остается предметом споров, причем две основные гипотезы включают роторы ре-ентри или несколько независимых мелких волн. Прогресс в области электроанатомического картирования и аблационных технологий привел к увеличению количества доказательств, поддерживающих первую гипотезу [52].

Недавние данные, подтверждающие третью гипотезу, гипотезу двойного слоя, предполагают, что электрическая диссоциация между эпикардальным и эндокардиальным слоями также может способствовать ре-ентри [53]. Для сохранения функционального ре-ентри распространяющаяся волна возбуждения должен завершить 1 круговое движение за период времени, достаточный для того, чтобы ткань предсердий в пределах этого участка восстановила возбудимость (эффективный рефрактерный период (ЭРП)). Таким образом, медленная скорость проведения и короткий ЭРП способствуют ре-ентри. Оба они уменьшают размер длины волны, увеличивая вероятность нескольких одновременных реэнтрабельных цепей и сохранения ФП.

Предсердные субстраты, способствующие ре-ентри, вызванные изменениями на молекулярном и гистологическом уровнях, нарушают нормальную анизотропную проводимость (из-за фиброза и снижения сцепления между клетками) и могут сокращать продолжительность рефрактерного периода предсердий (ЭРП). Например, в случае семейной формы фибрилляции предсердий врожденные аномалии, усиливающие функцию калиевых каналов, могут сокращать ЭРП кардиомиоцитов предсердий.

Таким образом, формирование и характеристики уязвимого предсердного субстрата определяются факторами, предрасполагающими к развитию фибрилляции предсердий.

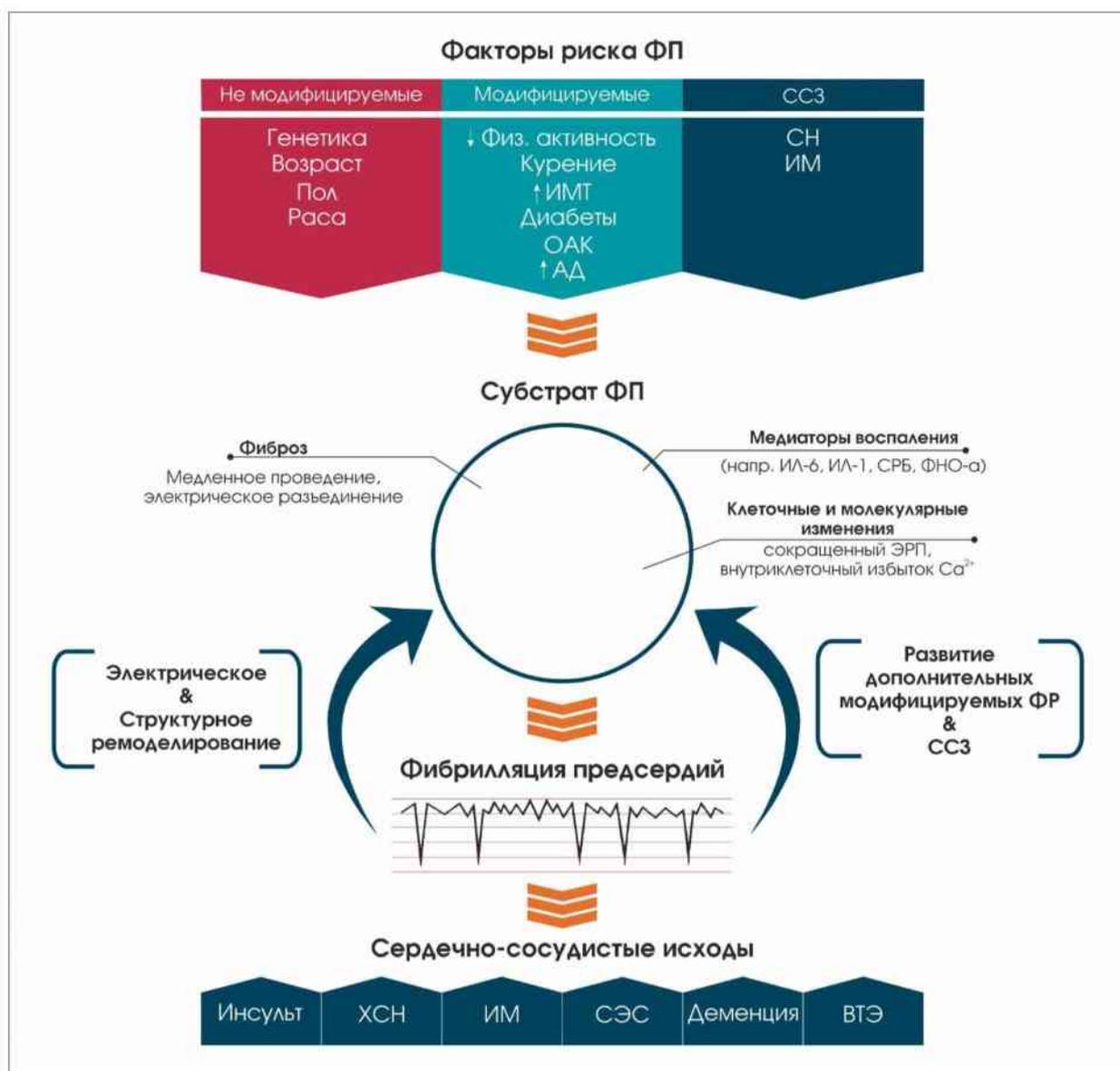
**Естественная история.** В течение десятилетий преобладало мнение о том, что ФП начиналась с приступообразных эпизодов, частота и продолжительность которых увеличивались, вызывая прогрессирование до более стойких подтипов ФП. Однако исследования указывают на то, что это всеобъемлющее представление не является универсальным. Например, в исследовании CARAF (Canadian Registry of Atrial Fibrillation) было установлено, что за 1 год прогрессирование от пароксизмальной фибрилляции предсердий к более устойчивой (хронической) форме наблюдается в 8,6% случаев, а за 5 лет — в 24,7% случаев [54]. В исследовании Euro Heart Survey, проведенном на 5333 пациентах с фибрилляцией предсердий, было установлено, что у 80% пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в течение года сохранялась эта же форма заболевания. В то же время 30% пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий прогрессировали до постоянной формы [26, р. 1181]. В другом исследовании, проведенном среди пациентов с фибрилляцией предсердий и кардиостимуляторами, у большинства пациентов (54% - 76%) с пароксизмальной формой заболевания она сохранялась в течение наблюдения

[55]. В одном из исследований было установлено, что только 24% пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий прогрессировали до персистирующей формы в течение года. При этом у этих пациентов наблюдалась тенденция к нарастанию тяжести аритмии, за исключением периода, предшествующего переходу к персистирующей ФП, в котором поддерживался механизм тахиопосредованного ремоделирования предсердий [56].

Естественное клиническое развитие ФП имеет особенности течения, так примечательным наблюдением является то, что персистирующая ФП может спонтанно переходить в пароксизмальный тип [55,р. 23]. Изменения влияния модифицируемых факторов риска (например, уменьшение курения и нормализация артериального давления, снижение веса), а также активное использование профилактических мер также влияет на естественное развитие ФП [57].

#### **1.4 Факторы риска развития ФП**

Фибрилляция предсердий — это суправентрикулярная тахикардия, при которой наблюдается беспорядочная электрическая активность в предсердиях с частотой от 350 до 650 сокращений в минуту, а ритм желудочков становится нерегулярным, если отсутствует полная атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада). ФП характеризуется высокочастотным возбуждением предсердий, обусловленным частым, беспорядочным, хаотичным возбуждением и сокращением отдельных групп мышечных волокон, что приводит как к дисинхронному сокращению предсердий, так и к неравномерности возбуждения желудочков. Последние исследования по причинам развития ФП позволили исключить такое понятие как Идиопатическая ФП, использовать его как исторический термин. Исследования патофизиологии фибрилляции предсердий подтверждают, что у каждого пациента имеется своя причина развития этого заболевания. Таким образом, использование термина "идиопатическая фибрилляция предсердий" может быть вводящим в заблуждение, и его следует избегать [19,с. 4739]. Риск развития ФП по данным современных исследований обусловлен различными факторами (рисунок 1).



Фибрилляции предсердий (ФП), включают различные заболевания и состояния, такие как: индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), С-реактивный белок (СРБ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), эффективный рефрактерный период (ЭРП), инфаркт миокарда (ИФ), обструктивное апноэ сна (ОСА), системная экстрацеребральная эмболия (СЭЭ), интерлейкин (ИЛ), фактор некроза опухоли (TNF-α), венозная тромбоземболия (ВТЭ)

Рисунок 1 - Этиологические факторы риска, приводящие к фибрилляции предсердий

Примечание – Источник [58]

По данным исследований, причиной развития нарушения ритма в 45% случаев являются осложнения атеросклеротического и постинфарктного кардиосклероза, в 70% случаев — ревматические пороки сердца, особенно митрального клапана. Врожденные пороки сердца, сопровождающиеся атриомегалией, миокардит, эндокардит и другие воспалительные заболевания

сердца встречаются в 10% случаев. Длительно существующая артериальная гипертензия приводит к фибрилляции предсердий (ФП) в 25–30% случаев, особенно при наличии гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка как первых признаков сердечной недостаточности.

Факторы риска, вызывающие фибрилляцию предсердий, приводят к структурным и гистопатологическим изменениям в предсердиях, таким как фиброз, воспаление, клеточные и молекулярные изменения, что повышает восприимчивость к ФП. Пароксизмальная ФП характеризуется тем, что приступы аритмии проходят самостоятельно без внешнего вмешательства, хотя они могут длиться до 7 дней, с клинически значимым периодом в 48 часов, после которого вероятность спонтанного восстановления синусового ритма низка. Персистирующая ФП определяется как постоянное наличие аритмии, вызывающее дополнительные электрические и структурные ремоделирования, что способствует её сохранению. Таким образом, при персистирующей ФП цель вмешательств по контролю ритма часто не достигается.

**Генетические факторы.** Ближе к началу тысячелетия были выявлены редкие семейные формы ФП, и локусы были сопоставлены с 10q22-24 [59], 6q14 – 16 [60] и 11p15-5 [61]. Популяционные исследования показали, что родственники первой линии имели 40% повышенный риск развития ФП при наличии семейного анамнеза [62,63]. Это способствовало развитию научных исследований по поиску ассоциированных генетических локусов.

В результате научных лабораторных исследований определены примерно 15 мутаций генов в калиевых каналах. Данные гены выглядят таким образом: KCNQ1 (IK<sub>s</sub>), KCNN3 (IAHP), KCNJ8 (IKATP), KCNJ5 (IKAch), KCNJ2 (IK<sub>1</sub>), KCNH2 (IK<sub>r</sub>), KCNE5 (IK<sub>s</sub>), KCNE4 (IK<sub>s</sub>), KCNE3 (IK<sub>s</sub>), KCNE2 (IK<sub>s</sub>), KCNE1 (IK<sub>s</sub>), KCND3 (IK<sub>s</sub>), KCNA5 (IK<sub>ur</sub>), HCN4 (If), ABCC9 (IKATP). В развитии фибрилляции предсердий они играют роль. А также в натриевых ионных каналах есть генных вариаций, им относятся такие гены: SCN10A, SCN5A, SCN4B, SCN3B, SCN2B, SCN1B.

Исследования выявили примерно 15 мутаций в генах калиевых каналов и их вспомогательных субъединицах, таких как ABCC9 (IKATP), HCN4 (If), KCNA5 (IK<sub>ur</sub>), KCND3 (IK<sub>s</sub>), KCNE1 (IK<sub>s</sub>), KCNE2 (IK<sub>s</sub>), KCNE3 (IK<sub>s</sub>), KCNE4 (IK<sub>s</sub>), KCNE5 (IK<sub>s</sub>), KCNH2 (IK<sub>r</sub>), KCNJ2 (IK<sub>1</sub>), KCNJ5 (IKAch), KCNJ8 (IKATP), KCNN3 (IAHP), и KCNQ1 (IK<sub>s</sub>), которые связаны с развитием фибрилляции предсердий. Также обнаружены вариации в генах натриевых каналов (SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A и SCN10A), ассоциированные с этим состоянием [64]. Они способствуют увеличению реполяризирующего тока K<sup>+</sup>, тем самым сокращая длительность потенциала действия (АПД) и рефрактерность предсердий. Мутации, которые задерживают реполяризацию, способствуют Ca<sup>2+</sup> опосредованной постдеполяризации, способствующей развитию ФП [65]. Мутации усиления функции увеличивают гипервозбудимость клетки и повышают чувствительность к ФП [66,67]. Мутации в гене GJA5, который кодирует щелевой белок, что способствует ослаблению межклеточной

связи и способствует «повторному входу» импульса, замедляя скорость проводимости и сокращая длину волны [68].

Ряд исследований выявили различные генетические факторы влияющие на риск развития ФП в различных группах населения, возникновения рецидива ФП после аблации, и риска осложнений [69-76]. В 2008г был организован Консорциум AFGen для выявления локусов, связанных с развитием ФП [77]. На сегодняшний день было описано уже 17 независимых сигналов восприимчивости к ФП в 14 участках генома [78].

**Возраст.** Лица старшей возрастной категории являются наиболее подверженными риску развития ФП [57,р. 154]. Понимание влияния возраста на риск развития ФП имеет важное значение для оценки того, как изменения в ожидаемой продолжительности жизни повлияют на распространенность ФП.

Эпидемиологические исследования проведенные среди разных этнических групп населения указывают на рост распространенности ФП с возрастом [79]. Например, в популяционном многоцентровом когортном исследовании сообщалось о возрастных показателях у лиц в возрасте от 65 до 74 и от 75 до 84 лет 3,4 (95% доверительный интервал [Ди], 1,4-7,0) и 8,6 (95% Ди, 4,6-14,9) для китайцев, 4,9 (95% Ди, 3,1-7,3) и 10,6 (95% Ди, 7,2-15,1) для неиспаноязычных негров, 7,3 (95% Ди, 4,7-10,7) и 9,4 (95% Ди, 5,9-14,4) для латиноамериканцев и 13,4 (95% ДИ, 10,6-16,7) и 19,6 (95% Ди, 15.6-24. 3) для неиспаноязычных белых соответственно [80].

Частота развития ФП также увеличивается с возрастом. В шотландском исследовании показатели заболеваемости на 1000 человеко-лет составили 0,5 в возрасте от 45 до 54 лет, 1,1 в возрасте от 55 до 64 лет, 3,2 в возрасте от 65 до 74 лет, 6,2 в возрасте от 75 до 84 лет и 7,7 в возрасте  $\geq 85$  лет [81].

FHS изучила временные тенденции факторов риска ФП. В течение последних 5 десятилетий наблюдалось, что возраст является наибольшим ФР для развития ФП, опережая такие факторы как мужской пол, индекс массы тела, сахарный диабет, курение, потребление алкоголя, систолическое артериальное давление, гипертрофию левого желудочка, СН и инфаркт миокарда. Так участники в возрасте от 60 до 69 лет имели 4,98 кратный риск развития ФП по сравнению с лицами в возрасте от 50 до 59 лет, а в возрасте от 80 до 89 лет - 9,33. [45,р. 197]. Учитывая это, ступенчатое увеличение возрастной категории было включено в шкалы для расчёта баллов для прогнозирования риска ФП [82,83]. Лица в возрасте до 65 лет, но имеющие ФП имеют другой профиль факторов риска по сравнению с теми чей возраст составил 65 и старше [84].

**Пол.** В настоящее время все больше признается тот факт, что распространенность ФП отличается у мужчин и женщин [85]. Скорректированная по возрасту частота ФП выше у мужчин по сравнению с женщинами в североамериканской и европейской популяции. В FHS заболеваемость ФП (на 1000 человеко-лет) составила 3,8 у мужчин и 1,6 у женщин [57,р. 154]. В исследовании Olmsted County Minnesota Study [86] и исследовании Rotterdam Study [87] Было отмечено, что частота фибрилляции предсердий (на 1000 человеко-лет) среди мужчин составляет 4,7 и 11,5, в то

время как среди женщин — 2,7 и 8,9. Более высокая распространенность ФП у мужчин также наблюдается в азиатских популяциях, хотя существует ограниченное количество данных по этому вопросу [88,89]. По аналогии, после корректировки на возраст, распространенность фибрилляции предсердий у мужчин превышает таковую у женщин в североамериканских и европейских популяциях. Среди взрослого населения старше 65 лет, пользующегося медицинскими услугами, заболеваемость составила 10,3% у мужчин и 7,4% у женщин [90]. Более высокая распространенность ФП у мужчин наблюдается также во всём мире как в странах с высоким уровнем дохода, так и в странах с низким и средним уровнем дохода [88,р. 837]. В то же время, в азиатских странах данные о распространенности фибрилляции предсердий менее убедительны, и некоторые исследования указывают на более высокую заболеваемость среди мужчин [91,92] в то время как другие не выявили никаких половых различий [93,94].

В североамериканских и европейских популяциях риск развития ФП у мужчин и женщин в течение жизни одинаков, несмотря на более высокую частоту ФП у мужчин из-за более короткой продолжительности их жизни [85,р. 321]. FHS сообщила, что пожизненный риск развития ФП в возрасте 40 лет составляет 26% для мужчин и 23% для женщин [95]. В Rotterdam Study пожизненные риски в возрасте 55 лет составили 23,8% для мужчин и 22,2% для женщин [87,р. 949]. Напротив, среди взрослых китайцев пожизненный риск был неизменно ниже у мужчин по сравнению с женщинами во всех возрастных группах [80,р. 109].

Лежащие в основе ФР развития ФП и более высокий прирост у мужчин в значительной степени объясняют более высокую частоту ФП у мужчин [85,р. 321]. Консорциум CHARGE-AF сообщил, что после корректировки ФР, связанных с ФП, мужской пол больше не является независимым ФР для ФП [82,р. 102]. Популяционные риски, связанные с ФР для ФП, различаются в зависимости от пола. Популяционный риск развития ФП при ишемической болезни сердца выше у мужчин, тогда как популяционный риск развития повышенного систолического артериального давления [68,р. 355] и клапанных пороков [33,р. 840] выше у женщин.

**Расовый фактор.** Многие из ранних популяционных исследований ФП были ограничены расовым разнообразием. В последние десять лет была предпринята значительная инициатива для более глубокого изучения расовых и этнических различий в распространенности фибрилляции предсердий, патофизиологии и прогнозах заболевания. Исследования показали, что фибрилляция предсердий встречается реже среди людей африканского происхождения, чем среди европейцев [96-100]. Эти данные могут показаться противоречивыми, поскольку среди чернокожих наблюдается более высокая распространенность традиционных факторов риска фибрилляции предсердий по сравнению с белыми [101]. Исследование Candidate Gene Association Resource Study [96,р. 2009] показало, что среди чернокожих риск развития ФП независимо ассоциировался с увеличением процента европейских предков (отношение риска

[HR], 1,13; 95% Ди, 1,03–1,23). Корректировка ассоциаций показала, что с каждым увеличением на 10% доли европейского происхождения риск развития фибрилляции предсердий возрастает на 16-20%. Эти результаты поддерживают гипотезу, что африканское происхождение может оказывать защитное воздействие против ФП, в то время как европейское происхождение увеличивает восприимчивость к заболеванию. Исследование SNP-кандидатов в двух когортах показало, что SNP rs10824026, расположенный на генетическом локусе 10q22, связан с повышением риска ФП на 11,4% до 31,7% у людей европейского происхождения по сравнению с африканским [102]. Кроме того, минорный аллель G SNP дает низкий риск ФП [78,р. 670] и чаще встречается у чернокожих (37,7% -37,8%) по сравнению с белыми индивидуумами (15,5% -16,4%) [103]. В одном из исследований, которое объединило три когорты с европейским и африканским происхождением, интронный SNP rs4845625 гена IL6R был ассоциирован с фибрилляцией предсердий у людей европейского происхождения (относительный риск 0,9; 95% доверительный интервал 0,85-0,95) и у людей африканского происхождения (относительный риск 0,86; 95% доверительный интервал 0,72–1,03, с пограничной значимостью P=0,09) [104]. Наконец, SNP rs4611994 на хромосоме 4 вблизи PITX2 был связан с риском развития ФП у чернокожих (ОР 1,4; 95% Ди 1,16-1,69), и этот хромосомный локус связан с ФП у белых людей [69,р. 353]. Несмотря на то, что традиционные факторы риска фибрилляции предсердий хорошо изучены, появляется всё больше данных, подтверждающих, что раса, этническая принадлежность и генетические наследственные факторы могут существенно влиять на восприимчивость к ФП. Недавние данные исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) показали распространенность ФП среди латиноамериканцев и азиатов, проживающих в США. После коррекции на возраст и пол заболеваемость ФП на 1000 человеко-лет составила 6,1 у латиноамериканцев и 3,9 у азиатов, в то время как для белых этот показатель равнялся 11,2, а для чернокожих — 5,8 [80,р. 109]. Эти данные согласуются с результатами исследования Healthcare Cost and Utilization Project, которое показало, что латиноамериканцы и азиаты имеют многократно скорректированный, но более низкий риск развития фибрилляции предсердий (HR 0,78; 95% Ди, 0,77-0,79) по сравнению с белыми [101,р. 2470]. Оба исследования показали, что большая доля ФП у небелых была связана с большим присутствием традиционных ФР, особенно артериальной гипертензии, по сравнению с белыми.

**Физическая активность.** Взаимосвязь между уровнем физической активности и риском развития ФП была описана как нелинейная [105,106]. Малоподвижный образ жизни связан с более высоким риском развития ФП [107], но парадоксально, что экстремальные уровни физической активности также связаны с повышенным риском развития ФП [108-110].

Крупное ретроспективное когортное исследование с участием 64 561 пациента выявило дифференцированную и обратную зависимость между уровнем кардиореспираторной подготовки, оцененным с помощью теста на

беговой дорожке, и частотой возникновения фибрилляции предсердий (ФП). У пациентов с самой низкой кардиореспираторной подготовкой частота ФП составила 18,8%, тогда как у пациентов с самой высокой подготовкой этот показатель был 3,7%. Каждое увеличение кардиореспираторной подготовки на 1 MET было связано с дозозависимым снижением риска развития ФП [111]. Мета-анализ, основанный на данных из 7 исследований, показал, что сидячий образ жизни связан с увеличением риска фибрилляции предсердий (отношение шансов [OR], 2,47; 95% Ди, 1,25-3,7) по сравнению с умеренной или интенсивной физической активностью [110,р. 1021].

Интересно и, казалось бы, противоречиво что выносливые спортсмены мужчины подвергаются повышенному риску развития ФП. В проспективном исследовании случай-контроль люди, которые выполняли <2000 часов высокоинтенсивных упражнений за всю жизнь, имели ослабленный риск возникновения ФП (OR, 0,38; 95% Ди, 0,12–0,98) по сравнению с людьми с малоподвижным образом жизни. Но риск развития ФП у лиц с  $\geq 2000$  часами высокоинтенсивной физической нагрузки был повышен (OR, 3,88; 95% Ди, 1,55–9,73). Данный тип упражнений модулирует риск развития ФП при занятиях спортом на выносливость, например марафонским бегом [104,р. 57] или бегом на длинные дистанции по пересеченной местности [108,р. 3624], что дает самый высокий риск развития ФП. Мета-анализ показал, что риск развития ФП у спортсменов был более чем в 5 раз выше, чем у неатлетических референтов [112].

Было установлено, что пол оказывает влияние на связь между физической активностью и риском развития фибрилляции предсердий. У мужчин была зафиксирована U-образная зависимость, где умеренная физическая активность снижала риск (OR, 0,81; 95% ДИ, 0,26-1,00), в то время как интенсивная активность повышала его (OR, 3,30; 95% ДИ, 1,97–4,63). У женщин же эта связь имела обратный и линейный характер, с понижением риска фибрилляции при увеличении уровня физической активности: OR 0,91 (95% ДИ 0,77–0,97) для умеренной активности и 0,72 (95% ДИ 0,57–0,88) для интенсивной активности [110,р. 1021].

Малоподвижный образ жизни, как известно, увеличивает риск развития ФП факторы риска, включая гипертонию, ожирение, сахарный диабет [113,114] обструктивное апноэ сна (OSA) часто встречается у людей с ожирением и ассоциируется с малоподвижным образом жизни [115]. Было показано, что эти условия независимо индуцируют структурное и электрическое ремоделирование предсердия. Отсутствие физической активности также усиливает системное воспаление [116], которое может индуцировать ремоделирование предсердий и было связано с ФП [117-123]. Наконец, малоподвижный образ жизни связан с вегетативной дисфункцией и повышенным симпатическим тонусом, что усиливает запуск постдеполяризации и восприимчивость к ФП.

У выносливых спортсменов патогенез ФП был объяснен 2 основными механизмами. Во-первых, повышенный тонус блуждающего нерва у этих индивидуумов может укорачивать и увеличивать дисперсию предсердного ЭРП, способствуя возбуждению ЛВ и локализованной реинтервенции. Во-вторых,

длительная тренировка на выносливость вызывает прогрессирующее ремоделирование сердца, включая увеличение левого предсердия, что может способствовать развитию ФП [124]. Фиброз предсердий и повышенная восприимчивость к ФП наблюдались на модели крыс с длительной интенсивной физической нагрузкой [125].

**Курение.** Курение ассоциируется с возникновением эпизодов фибрилляции предсердий [126]. Согласно данным Фрамингемского исследования (FHS), за последние 50 лет наблюдается снижение частоты курения среди пациентов с впервые выявленной ФП. В период с 1998 по 2007 год только 12,7% пациентов с фибрилляцией предсердий продолжали курить, что является снижением по сравнению с 15,6% в предыдущем десятилетии [57,р. 154].

Согласно данным Роттердамского исследования, как предшествующее, так и текущее курение было связано с повышенным риском развития фибрилляции предсердий [127]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) многомерно скорректированная частота фибрилляции предсердий была на 1,58 раза выше среди всех курильщиков (как бывших, так и нынешних), а среди нынешних курильщиков риск увеличивался в 2 раза (OR, 2,05) по сравнению с некурящими. Также была установлена доза-реакция, где риск фибрилляции увеличивался с продолжительностью курения [128]. В рамках консорциума CHARGE-AF риск фибрилляции предсердий был на 1,44 раза выше у нынешних курильщиков по сравнению с некурящими [82,р. 102]. Курение признано фактором риска для фибрилляции предсердий среди различных рас и этнических групп [126,р. 1160].

Наконец, вторичное воздействие табака также было связано с риском развития ФП [129]. Воздействие факторов в период гестационного развития или в раннем детском возрасте связано с увеличением риска фибрилляции предсердий на 40% [130]. Курение повышает восприимчивость к фибрилляции предсердий как через прямые, так и через косвенные механизмы. Оно может усугубить ишемию миокарда, увеличив уровень катехоламинов и работу миокарда, снижая способность тканей к переноске кислорода и способствуя коронарной вазоконстрикции. Кроме того, курение ускоряет развитие атеросклероза, влияя на липидный обмен, эндотелиальную функцию, окислительный стресс, воспалительные процессы и тромбообразование [131]. Эти эффекты могут косвенно способствовать развитию фибрилляции предсердий через предрасположенность к ишемии предсердий, инфаркту миокарда и хронической сердечной недостаточности. Кроме того, ухудшение функции легких и хроническая обструктивная болезнь легких также увеличивают риск фибрилляции предсердий [132].

Было также показано, что курение и никотин непосредственно влияют на субстрат ФП. В исследовании случай-контроль пациентов, перенесших коронарное шунтирование, было показано, что объем фиброза предсердий у курильщиков зависит от дозы, а у некурящих никотин индуцирует паттерн экспрессии коллагена III типа в культуре ткани предсердий, который был аналогичен тому, что наблюдалось у курильщиков [133]. На модели собаки

никотин индуцировал интерстициальный фиброз и повышал восприимчивость к фибрилляции предсердий [134]. Профибротический эффект никотина был связан с понижением регуляции предсердных микроРНК miR-133 и miR-590, которые, в свою очередь, увеличивали трансформирующие факторы роста-b1 и-b2 и фактор роста соединительной ткани. Наконец, никотин увеличивает APD, блокируя внутренний калиевый канал (Ik1 и Kirs) и уменьшает переходный внешний калиевый ток (Ito) [135,136]. Пролонгация APD может повысить восприимчивость к аритмии, но проаритмический эффект никотина не был подтвержден.

**Вес.** Ожирение и высокий индекс массы тела (ИМТ) способствуют развитию известных факторов риска фибрилляции предсердий, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка, увеличение левого предсердия, диастолическая дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность и обструктивное апноэ сна [137-143]. Однако, даже принимая во внимание эти сопутствующие заболевания, популяционные исследования показывают, что ожирение и повышенный ИМТ независимо от других факторов увеличивают вероятность развития фибрилляции предсердий.

Ряд популяционных исследований выявил связь между высоким индексом массы тела (ИМТ) и повышенным риском фибрилляции предсердий (ФП) [144-146]. Метаанализ пяти исследований показал, что ожирение увеличивает вероятность развития ФП на 49% [147]. При каждом увеличении ИМТ на 1 единицу риск фибрилляции предсердий возрастал на 3%-4,7% [148,149]. Другие параметры ожирения, такие как окружность талии и общая жировая масса, были связаны с повышением риска ФП на 13%-16% на 1 стандартное отклонение в течение 10 лет [150]. Особенно важно, что ожирение является значимым предсказателем возникновения эпизодов ФП, даже при учете обструктивного апноэ сна (OSA), которое часто наблюдается у таких пациентов [149,р. 565]. Связь между ожирением и повышенным риском ФП также была обусловлена увеличением объема левого предсердия, массы левого желудочка [142,р. 116] и диастолической дисфункции [151,152]. Исследования на модели ожирения у овец показали, что увеличение массы тела ассоциируется с увеличением объема и давления левого предсердия, массы желудочков и перикардального жира. Гистологический анализ показал прогрессирующее липоидоза миокарда, фиброза и воспалительных процессов, что в свою очередь снижает скорость проводимости и способствует развитию ФП [153].

В то время на модели овец не наблюдалось никаких изменений в предсердного ЭРП, клиническое исследование 63 пациентов, перенесших изоляцию ЛВ, показало, что повышенный ИМТ был связан с коротким предсердным ЭРП и более медленной скоростью проводимости предсердий [154] свойств, способствующих ре-ентри.

Перикардальный жир также был вовлечен в патогенез взаимосвязи ожирение-ФП. Поперечные исследования показали, что перикардальный жир связан с распространенностью, тяжестью и рецидивом ФП [155,156]. Недавний

метаанализ 23 исследований коррелировал эпикардальную жировую ткань с ФП после корректировки на традиционный ФР (или 1,47 на увеличение эпикардальной жировой ткани SD; 95% ДИ, 1,17-1,84) [157]. Местное паракринное действие эпикардальной жировой ткани, опосредованное воспалительными цитокинами [158], факторами роста и ремоделирования [159], ангиогенными факторами и адипоцитокинами, может приводить к развитию субстрата ФП [149,р. 565]. Расположение эпикардальной жировой ткани при проведении компьютерной томографии коррелирует с высокой доминирующей частотой возбуждения при электроанатомическом картировании у пациентов, перенесших аблацию ФП [160,161].

**Сахарный диабет.** Согласно исследованию Framingham Heart Study (FHS), у мужчин с сахарным диабетом риск развития фибрилляции предсердий (ФП) увеличивается на 40%, а у женщин — на 60% [33,р. 840]. Уровень глюкозы в крови у пожилых людей может быть более предсказуемым фактором развития ФП, чем сам диагноз сахарного диабета [162]. Мета-анализ когортных и кейс-контрольных исследований показал, что пациенты с сахарным диабетом или нарушением гомеостаза глюкозы имеют на 34% больше шансов развить ФП по сравнению с лицами без диабета [163]. Причинно-следственная связь подтверждается данными, которые показывают, что ухудшение контроля уровня глюкозы и длительное течение заболевания увеличивают вероятность ФП. Например, с каждым дополнительным годом болезни риск развития ФП повышается на 3%. Для пациентов с диабетом более 10 лет риск составляет 64%, в то время как для тех, кто болеет диабетом менее 5 лет, — всего 7%. Нарушение углеводного обмена, включая инсулиновую резистентность, играет ключевую роль в формировании субстрата для ФП. Молекулярные механизмы, через которые инсулиновая резистентность влияет на структуру сердца, являются сложными и включают нарушение митохондриальной функции и окислительный стресс, что нарушает процессы транскрипции и трансляции, необходимые для адаптации сердечной ткани [164-165]. На модели сахарного диабета у крыс наблюдалось удлинение внутрисердечной проводимости и диффузный интерстициальный фиброз, предрасполагающий к повышенной аритмогенности [166]. У пациентов, перенесших аблацию ФП, аномальный метаболизм глюкозы был связан с длительным временем активации предсердий и снижением биполярного напряжения при электроанатомическом картировании, что согласуется с фиброзом предсердий или рубцом [167]. Наконец, была вовлечена и вегетативная дисфункция [168].

**Обструктивный вид апноэ (OSA).** Обструктивный вид апноэ имеет высокую распространенность и был связан с другими ФР ФП, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, коронарную болезнь сердца, ИМ и СН [169]. Исследование Sleep Heart Health Study показало 4-кратное увеличение распространенности ФП с OSA, и одна треть участников имела аритмию во время сна [170]. Исследование Olmsted County Study также показало, что OSA и ее тяжесть сильно предсказывают 5-летнюю частоту развития ФП (ОР 2,18; 95% Ди 1,34–3,54). У пожилых людей только величина ночной десатурации

кислорода была предиктором ФП [151,р. 1284]. Точно так же мета-анализ 5 проспективных исследований показал, что OSA ассоциировалась примерно с 2-кратным повышением шансов развития послеоперационной ФП [171]. Пациентов с OSA имеют более высокий рецидив ФП после кардиоверсии [172] и катетерной аблации (относительный риск 1,25; 95% ДИ 1,08–1,45) [173].

Влияние OSA на исходы ФП было изучено в регистре ORBIT-AF.151 Пациенты с OSA имели более тяжелые симптомы и были подвержены более высокому риску госпитализации (ОР 1,12; 95% Ди 1,03–1,22), чем пациенты без OSA, но имели аналогичную смертность, риск инсульта или ИМ. Пациенты с OSA, получавшие CPAP, имели меньшую вероятность прогрессирования до постоянного типа ФП, чем те, кто не получал лечения (ОР 0,66; 95% ДИ 0,46–0,94). Электроанатомическое картирование у пациентов, перенесших аблацию ФП, было использовано для характеристики субстрата ФП, ассоциированного с OSA [174]. Наблюдаемые структурные изменения включали увеличение размеров предсердий и расширение областей низкого напряжения или электрической тишины, которые указывают на фиброз, потерю миокарда предсердий или электрическое расщепление. Наблюдались также длительные и региональные различия в проводимости предсердий. ФП, ассоциированная с OSA, как правило, рефрактерна к кардиоверсии и катетерной аблации, особенно у пациентов с нелеченой OSA, что подчеркивает экспансивное ремоделирование предсердий, связанное с OSA [172,р. 2589]. На крысиной модели ФП, OSA ассоциировалась с замедлением проводимости предсердий, обусловленным понижением регуляции коннексина-43 и усилением фиброза предсердий. Такое ремоделирование предсердий способствовало сохранению ФП [175].

Развитие фибрилляции предсердий (ФП) и формирование её субстрата у пациентов с обструктивным апноэ сна (ОАС) можно объяснить несколькими механическими факторами. Во-первых, гипоксия и хеморефлекс, возникающие ближе к завершению эпизода апноэ, приводят к всплескам симпатической активности, что вызывает кратковременное повышение артериального давления. Во-вторых, активные инспираторные усилия во время эпизодов апноэ усиливают колебания внутригрудного давления, что способствует увеличению объема левого предсердия (его растяжению) и повышению давления [176]. В-третьих, усиление окислительного стресса [177] и активация системных воспалительных медиаторов [178] могут способствовать ремоделированию предсердий. В-четвертых, гиперкапния значительно удлиняет эффективный рефрактерный период (ЭРП) и замедляет проводимость, а с восстановлением нормального уровня углекислого газа замедленное восстановление проводимости связано с повышенной восприимчивостью к ФП [179]. В-пятых, отрицательное давление в трахее во время апноэ снижает предсердный ЭРП и монофазный потенциал действия предсердий через вагусную стимуляцию, что увеличивает вероятность индуцирования ФП [180].

**Артериальная гипертензия.** В Фремингемском кардиологическом исследовании (FHS) скорректированный показатель отношения шансов (ОШ) для фибрилляции предсердий (ФП) составил 1,5 у мужчин и 1,4 у женщин с

артериальной гипертензией [181]. Более поздние исследования, включая FHS, показали ограниченную связь со средним артериальным давлением, но выявили, что пульсовое давление является сильным предсказателем риска развития ФП [182]. Консорциум CHARGE-AF отметил, что как систолическое, так и диастолическое артериальное давление являются важными предикторами развития ФП [82, р. 102]. Кроме того, систолическое артериальное давление, приближающееся к верхней границе нормы, ассоциируется с повышенным риском ФП у здоровых мужчин и женщин среднего возраста [183]. Исследование Women's Health Study также показало, что, если артериальное давление оставалось повышенным на протяжении нескольких визитов, риск развития ФП был выше, чем у тех, чьи показатели давления снижались, что подчеркивает важность вторичной профилактики [184].

Недавний 50-летний анализ FHS показал, что, хотя частота леченной артериальной гипертензии увеличилась и тяжелая артериальная гипертензия стала менее распространенной, популяционный риск развития ФП остался неизменным, предполагая, что антигипертензивная терапия не полностью устраняет повышенный риск ФП, связанный с артериальной гипертензией [57, р. 154].

Увеличение размера левого предсердия является хорошо установленным независимым предиктором ФП [185]. Но другие патологические особенности хронической артериальной гипертензии, включая гипертрофию левого желудочка [186] и нарушение диастолической дисфункции [187] также связаны с ФП. Общим для всех является повышенное конечное диастолическое давление левого желудочка, которое увеличивает давление и объем левого предсердия. Ремоделирование предсердий ассоциируется с более медленной и гетерогенной проводимостью предсердий и повышенным возбуждением ЛВ. Кроме того, увеличенная масса левого предсердия поддерживает несколько цепей ре-ентри.

Исследования моделей артериальной гипертензии на животных показали, что раннее ремоделирование левого предсердия сопровождается его дилатацией, гипертрофией, снижением фракции выброса предсердий, повышением рефрактерности и значительными воспалительными инфильтратами [188]. Хронически наблюдаются интерстициальный фиброз, замедление проводимости и гетерогенность. Также фиксируется усиление апоптоза предсердных клеток [189]. Электрофизиологические исследования пациентов с хронической гипертензией, но без ФП, показали глобальное замедление проводимости, регионально отсроченную проводимость в терминальной части предсердия и повышенную индуцируемость ФП [190].

На животных моделях было показано, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), стимулирующая гипертрофию миоцитов и внутриклеточный фиброз, может также играть роль в ремоделировании предсердий [191-193]. Несмотря на то что блокада РААС продемонстрировала эффективность в животных моделях для уменьшения ремоделирования, два отдельных мета-анализа показали, что преимущество блокаторов РААС

ограничено пациентами с хронической сердечной недостаточностью (СН) или гипертрофией левого желудочка [194, 195].

### 1.5 Клинические осложнения

**Инсульт.** ФП ассоциируется с повышенным риском инсульта и транзиторной ишемической атакой, кроме того, инсульты, связанные с ФП, увеличивают риск длительной инвалидности или смерти [196].

В FHS относительный риск развития ФП при инсульте составлял 1,5% среди лиц в возрасте от 50 до 59 лет, в то время как среди лиц в возрасте от 80 до 89 лет он составлял 23,5% [197]. Часто ФП протекает бессимптомно и, следовательно, субклинически; однако у пациентов с имплантированными кардиостимуляторами, включая кардиостимулятор и дефибрилляторы, тяжесть ФП, включая субклиническую ФП, может быть точно оценено. Предсердная тахикардия (частота предсердий >190 ударов в минуту) в течение более 6 минут ассоциировалась с повышенным риском развития клинической ФП (ОР 5,56; 95% ДИ 3,78–8,17) и ишемического инсульта (ОР 2,50; 95% ДИ 1,28–4,89) [198].

Риск инсульта с ФП является переменным и модулируется другими ФР, включая возраст  $\geq 65$  лет, артериальную гипертензию, сахарный диабет, предыдущий инсульт/транзиторную ишемическую атаку/тромбоэмболию в анамнезе, сосудистые заболевания, СН и женский пол. Были проверены модели риска инсульта включающие эти ФР [199-202].

Инсульты у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью. В исследовании Copenhagen Stroke Study пациенты с ФП имели более высокие показатели внутрибольничной смертности по сравнению с людьми без ФП (ОР 1,7; 95% ДИ 1,2–2,5), более длительное пребывание в больнице (50-40 дней;  $P < 0,001$ ) и более низкие показатели выписки домой (по сравнению с медицинским учреждением; ОР 0,60; 95% ДИ 0,44–0,85). Также инфаркт был более обширным и чаще поражал кору головного мозга у пациентов с ФП. Это же исследование показало, что шансы на бессимптомные инфаркты были одинаковыми как для пациентов с ФП, так и без (ОР 0,99; 95% ДИ 0,65–1,5) [203]. В соответствующем исследовании Framingham Heart Study (FHS) была зафиксирована более высокая 30-дневная смертность при инсультах, ассоциированных с ФП, по сравнению с инсультами без ФП (ОР 1,84; 95% ДИ 1,04–3,27). Пациенты с ФП также имели худшую 1-летнюю выживаемость после инсульта и повышенный риск рецидивов инсульта по сравнению с теми, кто не страдал от инсультов с ФП [41, р. 1760].

Механизм тромбообразования при ФП остается не до конца изученным, однако известно, что в его развитие вовлечены несколько факторов, таких как застой крови, эндотелиальная дисфункция и протромботическое состояние. Одним из ключевых элементов является ушко левого предсердия (УЛП), на котором сосредоточено основное внимание в исследованиях. Модели ФП на животных демонстрируют сократительную дисфункцию предсердий из-за снижения миофибриллярной чувствительности к  $Ca^{2+}$  и внутриклеточным обменным процессам  $Ca^{2+}$  [204,205]. Клинически снижение скорости

опорожнения УЛП при чреспищеводной эхокардиографии связано с наличием спонтанного эхоконтраста, нарастание тромба УЛП и инсультом [206]. Исследования *in vitro* показали, что спонтанный Эхо-контраст связан с взаимодействием эритроцитов и фибриногена при медленном потоке и напряжении сдвига [207]. Роль УЛП в развитии инсульта, связанного с ФП, дополнительно подтверждается эффективностью устройств закрытия УЛП для уменьшения инсультов у пациентов с ФП [208].

Обсервационные исследования показали наличие нарушений свертываемости крови у пациентов, страдающих от инсультов, ассоциированных с фибрилляцией предсердий (ФП). У таких пациентов наблюдается увеличение протромбинового фрагмента и тромбин-антитромбиновых комплексов, а также у тех, кто имеет чреспищеводный спонтанный Эхо-контраст [209,210]. В развитие гиперкоагуляционного состояния также вовлечены другие факторы гемостаза, включая фибриноген, d-димер, фактор VIII и фактор фон Виллебранда [211-214]. Однако в скорректированной модели FHS показал, что такие аномалии приписываются факторам риска ФП и наличию сердечно-сосудистых заболеваний, а не только ФП [215]. Наконец, воспаление может опосредовать эндотелиальную дисфункцию и гиперкоагуляцию.

**Внемозговые системные эмболии (SEE).** По сравнению с инсультом, связанным с фибрилляцией предсердий (ФП), эпидемиология внемозговой системной эмболии (SEE) изучена относительно меньше. Согласно данным исследования Danish Atrial Fibrillation Cohort, был выявлен повышенный относительный риск развития SEE у мужчин (относительный риск 4,0; 95% ДИ 3,5–4,6) и женщин (относительный риск 5,7; 95% ДИ 5,1–6,3) с больничным диагнозом ФП. Почти половина таких случаев наблюдалась у пациентов в возрасте от 70 до 79 лет. Наибольший риск развития SEE наблюдался в течение первого года после появления инцидентной ФП, что соответствует данным об инсультах [216].

Более современные данные получены на основе объединенного анализа 4 антиагрегантных и антикоагулянтных исследований ФП с участием 37 973 пациентов из более чем 40 стран [217]. В течение среднего периода наблюдения, длившегося 2,4 года, было проведено 221 наблюдение, что составило 11,5% клинически очевидных эмболических событий. Показатели заболеваемости SEE и инсультом на 100 человеко-лет составили 0,24 и 1,92 соответственно. С анатомической точки зрения чаще поражались нижние конечности (58%) и брыжеечное кровообращение (22%), тогда как поражение селезеночного и почечного кровотока встречалось реже. Наконец, повышенная заболеваемость и смертность были связаны с SEE, поскольку 64% пациентов нуждались в интервенционной процедуре или ампутации, а 24% умерли в течение 30 дней. Механизмы, лежащие в основе тромбоемболии при SEE, аналогичны механизмам развития инсультов, связанных с ФП.

**Деменция.** В то время как деменция и ФП имеют сходные ФР, включая преклонный возраст, ожирение, сахарный диабет и гипертонию, ФП ассоциируется с скорректированным повышенным риском когнитивных

нарушений, деменции, болезни Альцгеймера и сосудистой деменции у пациентов с инсультом и без него в анамнезе [218-226]. У пациентов с нормальной исходной когнитивной функцией и отсутствием инсульта в анамнезе мета-анализ 8 исследований выявил значительно повышенный риск развития инцидента деменции у пациентов с ФП (ОР 1,42; 95% Ди 1,17-1,72) [221,р. 1761]. У пациентов с инсультом в анамнезе 2 мета-анализа показали, что ФП ассоциируется с  $\approx$  2,5-кратным скорректированным риском когнитивных нарушений и деменции [218,р. 849]. Двадцатилетнее наблюдение при Роттердамским исследованием показало, что пациенты с ФП <67 лет имели наибольший риск развития деменции. Риск деменции увеличивался с увеличением продолжительности ФП (экспозиции), в то время как в возрасте  $\geq$ 67 лет не было никакого повышенного риска, связанного с длительностью ФП [222,р. 1288].

Связь между ФП и деменцией можно объяснить несколькими механизмами. Почти у трети пациентов с ФП наблюдались бессимптомные инфаркты головного мозга при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга и микротромбоэмболии с скрытым инфарктом были вовлечены в качестве 1 возможного механизма [225,р. 573]. FHS показало, что за последние 3 десятилетия частота деменции, включая деменцию, связанную с ФП, снизилась [223,р. 93]. В этот период улучшилось использование антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), что подтверждает гипотезу о том, что антикоагуляция может снизить риск развития деменции, связанной с ФП. Это предположение подтверждается ретроспективным исследованием, в котором пациенты, длительно принимающие варфарин, показали, что частота деменции была в 2,4 раза выше у лиц с ФП по сравнению с теми, у кого ФП не было. Также было отмечено, что увеличение времени нахождения в терапевтическом диапазоне значительно снижало риск развития деменции как у пациентов с ФП, так и у пациентов без ФП [226,р. 3932].

Второй возможный механизм может включать церебральную гипоперфузию, связанную с ФП [227,228]. Интересно, что 1 исследование показало, что влияние ФП на церебральную перфузию было наиболее выражено у более молодых пациентов (<50 лет) и что не наблюдалось никакой разницы в возрасте >65 лет, что согласуется с эпидемиологическими данными, показывающими возрастной риск развития деменции у пациентов с ФП [222,р. 1288].

**Сердечная недостаточность (СН).** СН - как ФР, так и неблагоприятный клинический сердечно-сосудистый исход, связанный с ФП. Эта ассоциация была впервые признана в 1940-х годах [229], и в настоящее время установлено, что СН и ФП часто сосуществуют [33,р. 840], предрасполагают к друг другу [230] и имеют общие ФР, включая гипертонию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца и клапанные заболевания.

В крупных исследованиях СН, распространенность ФП у пациентов с СН колеблется от 13% до 27%,210-212, и распространенность увеличивается с увеличением функционального класса NYHA [231]. В FHS СН ассоциировался с

4,5-кратным риском развития ФП у мужчин и 5,9-кратным риском у женщин.2 Другие эпидемиологические исследования показали 2,67-3,37-кратный риск развития ФП, ассоциированной с СН [232,233]. Постепенное снижение систолической функции связано с увеличением риска развития ФП [185,р. 724]. СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) также дает повышенный риск развития ФП (ОР с поправкой на возраст и пол–3,75; 95% ДИ-2,19-6.40) с диастолической дисфункцией IV степени, оцениваемой с помощью эхокардиографии, что дает самый высокий риск [187,р. 1636].

FHS однозначно сообщила о совместной частоте встречаемости ФП и СН и их временной взаимосвязи. Среди 931 участника с СН у 24% была предшествующая или сопутствующая ФП, а у 17% впоследствии развилась ФП. У одной пятой участников в один и тот же день были обнаружены ФП и СН [230,р. 2920], которые демонстрировали тесно взаимосвязанную патофизиологию. Частота встречаемости первые выявленной СН у участников FHS с ФП составляет 33 на 1000 человеко-лет, что сопоставимо с таковой, наблюдаемой в Danish nationwide cohort study [234]. В современной когорте FHS частота встречаемости СН была заметно выше у участников с ФП, чем частота встречаемости ФП у лиц с предшествующей СН. Другими словами, фибрилляция предсердий порождает сердечную недостаточность в большей степени, чем сердечная недостаточность порождает фибрилляцию предсердий.

Также сообщалось об ассоциации ФП с типом СН. ФП чаще предшествует СНсФВ, чем СН со сниженной фракцией выброса. Среди пациентов с преобладающей ФП скорректированные ОР инцидентов СНсФВ и СН со сниженной фракцией выброса составили 2,34 (95% ДИ 1,48–3,70) и 1,32 (95% ДИ 0,83–2,10) соответственно [235]. Вывод о том, что ФП является более прогностичной для СНсФВ, согласуется с повышением частоты встречаемости ФП у пациентов с СНсФВ по сравнению с СН со сниженной фракцией выброса и предполагает наличие общих механизмов [205,р. 416].

В FHS сочетание ФП и СН ассоциировалось со снижением выживаемости [230,р. 2920].Среди пациентов с преобладающей ФП инцидентная СН ассоциировалась с увеличением смертности от всех причин по сравнению с пациентами без СН (ОР 1,25; 95% ДИ 1,04-1,51) [235,р. 484], в одном из крупнейших мировых исследований было установлено, что СН является ведущей причиной смерти через 1 год после нового проявления ФП, что составляет почти треть всех смертей [236]. Мета-анализ показал значительно более высокую смертность от всех причин у пациентов с ФП с СН со сниженной фракцией выброса, чем у пациентов с СНсФВ (относительный риск 1,23; 95% ДИ, 1,12-1,36), несмотря на аналогичный риск инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности госпитализации [237].

Выраженную взаимосвязь СН и ФП можно отнести к общим механизмам, которые приводят к нейрогормональной и провоспалительной активации, которая индуцирует воспаление и фиброз миокарда. Предсердный субстрат с СН характеризуется фиброзом предсердий и аномалиями в обмене Ca<sup>2+</sup>. Он отличается от электрофизиологических изменений, связанных с ФП-

индуцированным ремоделированием предсердий [238]. Исследования на собаках и людях показывают, что СН индуцирует ФП-чувствительный предсердный субстрат без существенного изменения предсердного ЭРП (за исключением быстрых темпов) или гетерогенности ЭРП [239,240]. Эти результаты отличаются от модели ФП, которая вызывает ФП с укороченным предсердным ЭРП. Гистологические исследования у собак с СН выявили структурные изменения, в том числе интерстициальный фиброз с клеточной гипертрофией, дегенерацией и потерей. Эти изменения были связаны с областями замедленной проводимости и восприимчивостью к ФП. У человека обширный фиброз предсердий наблюдался при аутопсии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [241] и области низкого напряжения или электрической тишины (рубец) и фракционированных или замедленных потенциалов (медленная проводимость) были выявлены в ходе электрофизиологических исследований у пациентов с СН (но без ФП) [222,р. 1288]. Нейрогормональная активация является центральной для генерации субстрата ФП с СН, и среда профибротических медиаторов индуцируется через ангиотензин-зависимые и ангиотензин-зависимые пути [242]. Мета-анализа демонстрируют преимущество опережающего ингибирования РААС у пациентов с ФП с СН, но не у пациентов с ФП с другими сопутствующими заболеваниями, подчеркивая уникальную патофизиологию ФП с СН [195,р. 2299]. Было показано, что окисленная кальмодулиндезависимая протеинкиназа II является молекулярным сигналом, который усиливается активацией РААС и является общим промотором дисфункции синусового узла, ФП и СН; таким образом, снижение этой киназы с помощью блокады РААС может объяснить преимущество опережающей терапии у пациентов как с ФП, так и с СН [243, 244].

Повышенная триггерная активность также связана с СН и может увеличить риск развития ФП в уязвимом субстрате, генерируя быстрый запуск эктопического очага или поддерживая фокальный триггер. У собак СН пролонгирует APD и усиливает фосфорилирование ключевых регуляторных киназ и фосфатаз, включая кальмодулинзависимую протеинкиназу II. Конечный эффект этих СН-опосредованных изменений заключается в усилении поглощения  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме, способствуя инициации постдеполяризации.<sup>183</sup> Точно так же было показано, что СН увеличивает кальциевый разряд в кардиомиоцитах, выделенных из УЛВ кроликов [245].

Наконец, тахикардия и укорочение времени диастолического наполнения, связанное с нерегулярной активацией желудочков при ФП, еще больше ухудшают диастолическую релаксацию и способствуют клинической СН, что еще больше индуцирует ремоделирование предсердий, приводящее к сохранению ФП.

Как и в случае с СН, существует двунаправленная связь между ФП и ИМ. Ишемическая болезнь сердца связана с повышенным риском развития ФП [246], но ФП также связана с повышенным риском развития ИМ [247]. В рассматриваемой REGARDS когорте ФП ассоциировалась с 2-кратным повышением риска [248], что было выше у женщин (ОР 2,16; 95% ДИ 1,41-3,31)

по сравнению с мужчинами (ОР 1,39; 95% ДИ 0,91–2,10) и чернокожих (ОР 2,53; 95% ДИ 1,67–3,86) по сравнению с белыми (ОР 1,26; 95% ДИ 0,83–1,93). В исследовании Olmsted сообщалось о подобном нескорректированном риске развития ишемической болезни сердца, но после корректировки на возраст частота встречаемости была выше у мужчин, чем у женщин [249]. Среди лиц с впервые диагностированной ФП риск смерти после коронарных ишемических событий был выше у женщин, чем у мужчин (ОР 2,99; 95% ДИ 2,53–3,53 против ОР 2,33; 95% ДИ 1,94–2,81). Интересно отметить, что, как наблюдалось при инсультах и СЕЕ, частота коронарных ишемических событий была самой высокой в течение первого года после инцидента ФП (4,7%, 95% ДИ, 3,9–5,6) и впоследствии снижалась до 2,5% в год.

Механизмы, связывающие ФП с ИМ, до конца не изучены. Во-первых, и ФП, и ИМ имеют перекрывающиеся ФР, что может привести к параллельному развитию ФП и ИМ. Например, как ФП, так и ишемическая болезнь сердца связаны с провоспалительными и протромботическими состояниями. Во-вторых, ИМ при ФП может быть отнесен к тромбоэмболии коронарных артерий. В-третьих, ишемия миокарда может возникать из-за несоответствия потребности и доставки в условиях тахикардии, связанной с ФП. В-четвертых, ИМ может привести к ремоделированию левого желудочка, что может предрасполагать к развитию ФП.

**Венозная тромбоэмболия (ВТЭ).** Повышенный ИМТ, ожирение и курение связаны с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) [250-253] и ФП. Была предложена возможная прямая причинно-следственная связь между ФП и ВТЭ, но она нуждается в дальнейшем изучении [254,255].

В нескольких исследованиях сообщалось о повышенном риске ВТЭ при ФП и наоборот. В ретроспективном когортном исследовании, основанном на национальной административной базе данных Тайваня, риски ВТЭ (скорректированное ОР, 1,74; 95% ДИ, 1,36–2,24) и тромбоэмболии легочной артерии (скорректированное ОР, 2,18; 95% ДИ, 1,51–3,15) были выше в группе ФП по сравнению с референтами без ФП [256]. Исследование норвежской административной базы данных сообщило, что ФП ассоциирована с повышенным риском тромбоэмболии легочной артерии (скорректированное ОР 1,83; 95% ДИ 1,16–2,90), но не ВТЭ (скорректированное ОР 1,04; 95% ДИ 0,64–1,68) [254,р. 10]. Кроме того, в том же исследовании было установлено, что лица с инцидентом ВТЭ впоследствии имели более высокий риск развития инцидента ФП (скорректированное ОР 1,63; 95% ДИ 1,22–2,17) по сравнению с лицами без ВТЭ [255,р. 483]. Следует отметить, что как в тайваньской, так и в норвежской когортах значительная часть людей имела ранее существовавшие факторы риска ВТЭ, включая перелом нижней конечности, недавнюю операцию, рак и неподвижность [256,р. 185]. По сравнению с лицами только с ФП или ВТЭ лица с ФП и ВТЭ были старше и имели более высокий средний ИМТ. В норвежском исследовании средний возраст и ИМТ составили 64 года и 26,9 кг/м<sup>2</sup> только для ФП, 57 лет и 26,7 кг/м<sup>2</sup> только для ВТЭ и 68 лет и 29,2 кг/м<sup>2</sup> для ФП и ВТЭ вместе взятых [255,р. 483].

Механизмы, лежащие в основе связи ФП-ВТЭ, необъяснимы. Несколько исследований показали, что ФП ассоциируется с гиперкоагуляционным состоянием, обусловленным повышением факторов гемостаза, включая фибриноген, d-димер, протромбиновый фрагмент, фактор VIII и фактор фон Виллебранда [209,р. 1661]; однако многие из этих исследований не были скорректированы для сосуществующих сердечно-сосудистых ФР. В скорректированной модели FHS не выявила существенной разницы в уровнях фибриногена, фактора Виллебранда или активатора плазминогена тканевого типа, предполагая, что сосуществование ФР, а не ФП может объяснить повышенный тромботический риск.

**Смертность.** FHS было одним из первых исследований, в котором сообщалось, что ФП имеет многофакторную скорректированную ассоциацию с повышенным риском смерти [35,р. 946]. Кроме того, в исследовании наблюдалась значительная взаимосвязь, так что ФП уменьшала преимущество в выживаемости, которым обычно пользовались женщины; многомерно скорректированный показатель смертности у мужчин и женщин составлял 1,5 и 1,9 соответственно. При 10-летнем наблюдении 61,5% мужчин с ФП в возрасте от 55 до 74 лет умерли по сравнению с 30,0% мужчин в той же возрастной группе без ФП. Аналогичная тенденция была обнаружена и у женщин: 57,6% пациентов с ФП умерли к 10-летнему периоду наблюдения по сравнению с 20,9% пациентов без ФП. Повышенный риск был постоянным на протяжении всех десятилетий в возрасте от 55 до 95 лет. Даже у лиц без клинических признаков сердечно-сосудистых или клапанных заболеваний в исходном состоянии ФП ассоциировалась с 2-кратным повышением риска смерти [35,р. 946]. Ретроспективное исследование бенефициаров программы Medicare в возрасте 65 лет и старше показало, что смерть была наиболее частым исходом ФП с частотой 19,5% через 1 год и 48,8% через 5 лет после первоначального диагноза [257].

Примечательно, что существует все больше свидетельств того, что ФП связана с повышенным риском внезапной сердечной смерти. Объединенный анализ когорт ARIC и Cardiovascular Health Study показал, что у пациентов с ФП риск внезапной сердечной смерти более чем вдвое выше по сравнению с участниками без ФП (ЧСС 2,47; 95% ДИ 1,95-3,13). Мета-анализ 7 исследований показал, что относительный риск внезапной сердечной смерти составляет 1,88 (95% ДИ 1,36-2,6), хотя наблюдается значительная гетерогенность данных [258]. В исследовании RE-LY 37,4% всех смертей и 60,4% сердечных смертей были приписаны либо внезапной сердечной смерти, либо смерти из-за прогрессирующей СН [259]. Для сравнения, только 9,8% всех смертей были связаны с инсультом или кровоизлиянием.

Метаанализ антитромботических исследований показал, что пероральная антикоагуляция снижает риск смерти от всех причин с абсолютным снижением риска на 1,6% по сравнению с контролем или плацебо [260]. У антикоагулированных пациентов с ФП повышенная смертность в значительной степени обусловлена сердечно-сосудистыми причинами, а не негеморрагическим инсультом или системной эмболией [261–263]. Инсульты

составляли небольшую часть смертей от ФП. В исследовании ROCKET AF сердечно-сосудистые смерти происходили более чем в 2 раза чаще, чем инсульты [241,р. 1162]. Предиктора более высокой смертности от всех причин включали СН (ОР 1,51; 95% ДИ 1,33–1,70) и возраст  $\geq 75$  лет (ОР 1,69; 95% ДИ 1,51–1,90). Таким образом, дальнейшие достижения в области антикоагулянтных стратегий могут оказать незначительное влияние на улучшение общей смертности при ФП.

Таким образом, за последние 50 лет исследования Framingham Heart Study (FHS) и другие эпидемиологические исследования собрали обширные данные, связывающие различные факторы риска с возникновением фибрилляции предсердий (ФП). Однако остается множество вопросов. Могут ли генетические исследования улучшить оценку риска развития ФП, выявить новые терапевтические цели и помочь разрабатывать стратегии лечения как для первичной, так и для вторичной профилактики ФП? В какой степени модификация ФР изменяет предсердный субстрат, нагрузку на ФП и клинические результаты? Каковы целевые цели для модификации ФР и как генетика изменит эти цели? Текущие и будущие эпидемиологические, трансляционные и клинические исследования могут дать представление об этих нерешенных вопросах и улучшить клинические исходы у пациентов с ФП. До сегодняшнего дня не решен вопрос алгоритма интервенционного и хирургического методов лечения пароксизмальных и персистирующих форм ФП.

### **1.6 Методы лечения**

В научных исследованиях изучается роль различных методик и подходов к терапии ФП. В результате проведенных многочисленных исследований учеными мира достигнут определенный консенсус в вопросах ведения пациентов с ФП. На основании чего разработаны рекомендации по лечению пациентов с ФП [51,р. 670]. Такой подход стандартизирует и упрощает интегрированный подход к ведению пациентов с ФП на разных уровнях здравоохранения разными специалистами, но не определяет конкретной тактики при различных формах ФП [264]. По данным этих исследователей такой подход значительно улучшил такие важные показатели, как частота смерти от всех причин - инсульт, серьезное кровотечение, сердечно-сосудистая смерть, госпитализации [264,р. 3735], более низкими затратами, связанными со здоровьем [48,р. 1455], но окончательно не определил эффективность воздействия радиочастотного и криоабляции в лечении различных форм фибрилляций предсердий и профилактики рецидива нарушения ритма.

На современном этапе лечение пациентов с фибрилляцией предсердий включает важный аспект контроля сердечного ритма, приведение частоты сердечных сокращений к нормоформе с помощью медикаментов, либо имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) с созданием искусственной атриовентрикулярной блокады. Подобная тактика является паллиативной и не устраняет фибрилляцию предсердий, что в свою очередь сохраняет все негативные последствия ФП (инсульты, кровотечения, ХСН). Однако

оптимальным решением улучшения клинических симптомов и профилактики тяжелых осложнений является восстановление и поддержание синусового ритма у пациентов с ФП.

Современная стратегия контроля ритма пациентов с ФП направлена на восстановление и поддержание синусового ритма и включает комбинацию лечебных подходов, включающих кардиоверсию [49,р. 659], назначение антиаритмических препаратов [43,р. 877] и катетерную абляцию [265] наряду с адекватным контролем частоты, антикоагулянтной терапией и комплексной профилактикой сердечно-сосудистых событий - терапия сопутствующих состояний, изменение образа жизни.

**Катетерная абляция.** Достаточно много рандомизированных научных исследований бесспорно продемонстрировали преимущество крио- и радиочастотной абляции по сравнению с медикаментозной терапией и реальная практика это доказала в поддержании синусового ритма при ФП, с достижением положительного результата с отсутствием рецидивов аритмии у 65—85% больных [265,р. 400]. Продолжаются поиски альтернативных методов хирургического лечения и совершенствование имеющихся методик. Изоляция устьев легочных вен (УЛВ) у пациентов с симптоматической ФП, методом катетерной абляции (КА) стала общепризнанным методом лечения [21,с. 5]. Показатели успеха достижимы, но длительная эффективность ранее успешных изоляции УЛВ все еще остается проблемой. Проведены много исследований, в которых оценивались предикторы рецидивов после изоляции устьев ЛВ. Увеличение размеров левого предсердия (ЛП) является независимым фактором риска рецидива изоляции УЛВ [48,р. 1455]. Однако, рецидивы аритмий возникают после изоляции УЛВ даже у пациентов с не увеличенными размерами ЛП, то есть с нормальным диаметром ЛП. Характеристики рецидива ФП у пациентов с нормальной анатомией ЛП остаются неясными. Последние исследования по выявлению причины поздних рецидивов аритмии после успешной катетерной абляции привлекли внимание к критической роли триггеров, не связанных с ЛВ, и подчеркнул их актуальность в качестве потенциальных целей абляции во время повторных процедур [266].

Криобаллонную технологию для абляции устьев легочных вен начали использовать в 2010 году в США. Изначально был разработан и применялся баллон первого поколения (ArcticFront, Medtronic). Исследования показали, что эффективность криоабляции с использованием КБ-1 в свободе от ритмий в течение 1 года не уступает стандартной РЧА УЛВ. Второе поколение криобаллона было разработано и начало использоваться с 2012 года. В новом баллоне КБ-2 подача холода стала более дистальнее и отверстия для подачи увеличились до 8, в первом КБ-1 было 4 [267-269]. Так сравнительные данные некоторых центров показывают, что эффективность КБ-2 стало немного выше, чем КБ-1 и число осложнений как парез диафрагмального нерва уменьшилось [270,271]. Наиболее частым осложнением при проведении КБА был транзиторный парез диафрагмального нерва, который встречался в 1,5% случаев [272].

Ранее отмечалось, что данных об эффективности КБА при персистирующей форме ФП немного. При этом в одноцентровых нерандомизированных исследованиях доля пациентов с рефрактерной к ААТ персистирующей формой ФП, у которых за период наблюдения сохранялся синусовый ритм, составляла от 60,3 до 80% [273,274]. Siconte G с соав. отмечает что отсутствие рецидивов при прямом сравнении КБА и РЧА отмечалось в 60 и 56% соответственно ( $p=0,71$ ). В исследование было включено 100 пациентов с устойчивой к антиаритмикам ФП, которым катетерная абляция путем КБА и РЧА. Проводилось амбулаторное наблюдение методом холтеровского мониторирования электрокардиограммы. При наблюдении в течение 1 года, после 3-месячного слепого периода, свобода от ФП после одной процедуры составила 60% (28/50 пациентов) в группе СВ-Adv и 56% (27/50 пациентов) в группе RFCA ( $P = 0,71$ ). Многофакторный анализ показал, что длительность PersAF ( $P = 0,01$ ) и рецидивы во время БП ( $P = 0,02$ ) были независимыми предикторами рецидивов БП после индексной процедуры [275]. Авторы рекомендуют проведение дополнительных рандомизированных исследований для определения роли КБА и РЧА в лечении персистирующей формы ФП.

При выполнении крио и радиочастотной абляции специально обученными интервенционными аритмологами катетерная абляция (КА) ФП как одного из методов восстановления ритма сердца является безопасной и превосходной альтернативой антиаритмической терапии (ААТ) для поддержания не только синусового ритма, исчезновения некоторых симптомов, но и улучшения клинического состояния пациентов (28). Однако при использовании радиочастотной энергии свойственны некоторые нежелательные последствия: тромбообразования, формирование неоднородных по структуре повреждений в стенке левого предсердия (ЛП) и устьев легочных вен (УЛВ), а также перфорация стенки ЛП вследствие высокой проникающей способности радиочастотной энергии, постабляционные инцизионные тахикардии, предсердно-пищеводные свищи, стенозы УЛВ [24,р. 44]. Более того, катетерная радиочастотная абляция (РЧА) в ЛП, основанная на последовательных аппликациях «point by point» для создания сплошных линий повреждения, является сложной и длительной процедурой, что повышает риск развития вышеуказанных осложнений и требует соответствующей подготовки специалиста, выполняющего процедуру.

По данным Garg J et al. такие осложнения при РЧА и КБА как транзиторный парез диафрагмального нерва встречались у 3% в группе КБА, 0,06% в группе РЧА ( $<0,001$ ), устойчивый парез диафрагмального нерва 1,24% и 0,17% ( $<0,001$ ) соответственно, осложнение в месте пункции 1,35% и 1,75% (0,02), перикардиальный выпот/тампонада сердца - 0,56% и 1,37% ( $0,001$ ) соответственно [276].

В настоящее время разработаны методики радикального устранения ФП с использованием радиочастотной абляции. По данным Nademanee K. С соавт., при проведении РЧА при пароксизмальной и персистирующей ФП вероятность сохранения синусового ритма – 89% и 85% соответственно [24,р. 44]. При этом,

каким бы методом не начиналась хирургия ФП, повторные процедуры в связи с рецидивами после первичной операции остаются исключительной прерогативой катетерных методик. Так по данным On UK с соавт., торакоскопическая абляция была безопасной и обеспечивала превосходную продолжительность жизни у пациентов с ФП, однако частота остаточных потенциалов вокруг легочных вен была значительной [25,р. 1595]. Несомненно, для эффективного выполнения РЧА при лечении ФП необходим большой опыт оперирующего хирурга, при вероятно высоком риске осложнений, таких как тампонада сердца, стеноз устьев легочных вен, перфорация пищевода.

Таким образом, несмотря на имеющиеся рекомендации, на сегодняшний день существуют разные подходы к методике выполнения этой операции. Определенно нет точных данных успешного лечения ФП в зависимости от формы ФП, применяемых методик, критериев отбора для вмешательства, также разнятся данные по частоте послеоперационных осложнений и рецидивов ФП.

В ННЦХ имени А.Н. Сызганова с 2013 года проводится лечение фибрилляций предсердий методом РЧА, а с 2014 года - криобаллонную абляцию. В последние годы проводится около 300 абляций ФП в год, из них 200 – криоабляция и 100 – РЧА. Таким образом, на сегодняшний день ННЦХ имени А.Н. Сызганова является одним из ведущих центров по интервенционному лечению ФП в Казахстане, в том числе по криоабляционным методом [277].

Контроль результативности проведенных процедур осуществляется путем мониторинга ЭКГ. Согласно рекомендациям HRS для выявления рецидива ФП после катетерной и хирургической абляции используются клинические осмотры, опросы по телефону и онлайн, и проведение ЭКГ исследования. Однако это приемлемо только при так называемой симптомной аритмии, когда пациент имеет жалобы и может описать их или когда удастся «поймать» на ЭКГ рецидив ФП.

Таким образом, в настоящее время наиболее достоверные методы диагностики ФП — это традиционный Холтер ЭКГ и имплантируемые кардиомониторы. Суточное мониторирование ЭКГ, наиболее доступный и относительно достоверный метод выявления срыва ритма сердца после катетерной абляции. Однако Холтер ЭКГ исследование имеет ограничение по времени, и поэтому не может дать точный анализ возможных нарушений ритма. Исследователи приводят очень серьезные данные, так при использовании современных ИКМ выявляются до 98% эпизодов аритмий в течение всего времени их работы, и потери единичных эпизодов возникают только в случае повторения нескольких аритмических эпизодов в течение суток [27,р. 184]. Использование же суточного (24 часа) ХМ ЭКГ позволяет выявить причину нарушения ритма сердца в 2–20% случаев [278]. Оценка данных ИКМ позволяет установить диагноз в 87–90% случаев у пациентов с синкопе и позволяет комплексно оценивать эффективность абляции по поводу фибрилляции предсердий [279].

При этом необходимо учитывать, что в отличие от применяемых неинвазивных ХМ ЭКГ, при установлении ИКМ существуют связанные с

процедурой риски, такие как инфекция, неприятные болевые ощущение в области послеоперационной раны, несмотря на миниатюрные размеры имплантируемых устройств местные воспалительные реакции наблюдаются у 0,8-1,6% пациентов, более серьезные осложнения у 0,7-1,7% [31,р. 12].

С целью снижения риска нежелательных явлений компаниями разработчиками проводятся дальнейшие исследования и предлагаются различные подходы. Так примером может служить клиническое исследование K.G. Tarakji et al. совместно с компанией Medtronic установка ИКМ в специальный рассасывающийся антибактериальный «карман» [31,р. 12].

Использование данных разработок предполагает удорожание стоимости медицинской помощи при ФП. Однако McDaniel D. С соавт. проведя анализ показал, что применение данных технологий, даже при учете высокой себестоимости описываемых устройств, является экономически выгодным для системы здравоохранения, особенно при таких состояниях, как фибрилляция предсердий [280].

Учитывая себестоимость процедуры, определенные риски нежелательных осложнений после имплантации кардиомонитора, важны исследования, которые позволяют выявить наиболее часто встречаемые клинические и инструментальные признаки риска развития срыва ритма после проведенной процедуры.

Исходя из вышеизложенного, катетерная аблация ФП является хорошо зарекомендовавшим себя достаточно эффективным методом лечения и профилактики рецидивов ФП. Однако остаются вопросы, которые требуют дальнейшего рассмотрения и исследования.

Решением рабочей группы разработчиков Рекомендаций Европейской ассоциации (ESC) кардиологов 2020г по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) при особом участии Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) предложены перечень нерешенных вопросов и проблем, которые необходимо рассмотреть в будущих исследованиях, в том числе: значимость ранней аблации ФП в профилактике прогрессирования ФП; оптимальное определение показателей исходов, связанных с ФП (ФП 30 сек, бремя ФП и пр.); потенциальные эффекты структуры и функции сердца на вероятность успеха аблации ФП; а так же важно и необходимо изучить взаимосвязь между степенью дилатации/фиброзирования предсердий и успехом аблации ФП. Кроме того, требует дальнейших исследований влияние специфических компонентов структурной патологии сердца, включая структуру/ функцию ЛП, структуру ЛЖ и пр., на успех катетерной аблации ФП и вероятность рецидива. Также необходимо продолжить исследования с целью расширить знания о группе пациентов, которые получают меньше пользы от катетерной аблации ФП, включая 1) пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей ФП, 2) пациентов с увеличенным размером предсердий и/или фиброзом предсердий, 3) пациентов с

атипичным ТП и 4) пациентов с факторами риска рецидива ФП, включая ожирение или апноэ сна [281].

Таким образом, необходимо точное понимание методологического подхода оперативного вмешательства для каждого индивидуального пациента перед операцией для достижения наибольшего процента эффективности процедуры как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Также важно определить какой метод наиболее эффективен в зависимости от формы ФП, наличия структурных изменений сердца. Решение перечисленных вопросов определяет актуальность настоящего исследования.

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1 Общий план исследования**

Параметры, методы, объем исследования

1. Информационно - аналитический этап - Сбор и анализ литературных данных. Анализ международного и отечественного опыта по изучению проблемы.

2. Вид исследования: проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование. Госпитальный регистр, на базе ННЦХ им А.Н. Сызганова, амбулаторное наблюдение в период с 2018г по 2022г.

3. Клиническое исследование. Инструментальные и лабораторные методы исследования до и после проведения интервенционного вмешательства по контролю ритма сердца пациентов с персистирующей формой ФП, имеющих выраженную клиническую симптоматику и не эффективную антиаритмическую терапию. Контроль эффективности проведенной процедуры методом имплантация петлевых ЭКГ регистраторов и мониторингом сердечного ритма (Reveal XT, Medtronic, USA).

4. Статистический метод. Обработка данных проводилась с помощью пакета анализа данных табличного процессора «Excel 2016» Microsoft® Office, программы IBM SPSS Statistics-19.

Таким образом, в нашей работе, мы использовали информационно-аналитический, клинический и статистический методы исследования. Собранный материал позволяет получить достоверные данные.

### **2.2 Дизайн исследования**

Исследование является проспективным, рандомизированным, контролируемым исследованием, предназначенным для сравнения результатов современных катетерных технологий: (радиочастотной и криобаллонной аблации) у пациентов с персистирующей формой ФП. В исследование были включены пациенты, которые имели документально подтвержденную ФП за последние 6 месяцев до включения в исследование, с персистирующим течением, для которых минимум 2 антиаритмических препарата класса I-III, не были эффективны. Критериями исключения были: размеры левого предсердия (ЛП) > 5,0 см, фракция выброса левого желудочка <40%, сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), перенесенные в течение предшествующих 6 месяцев инсульт или транзиторная ишемическая атака, предшествующие аблации ЛП или операция по поводу ФП, протезирование сердечного клапана, более 1 кардиоверсий в течение 2 лет или имплантируемые сердечные устройства. После предоставления письменного информированного согласия пациенты были распределены в соотношении 1:1 для проведения радиочастотной и криобаллонной аблации. Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 2. Показано распределение пациентов по исследуемым

группам после скрининга. КБА- группа пациентов, которым проведена криобаллонная абляция, РЧА-радиочастотная абляция.

Положительное решение ЛЭК КазНУ имени аль-Фараби №2036/21 от 12.06.2020 г. От всех участников исследования получено информированное согласие.

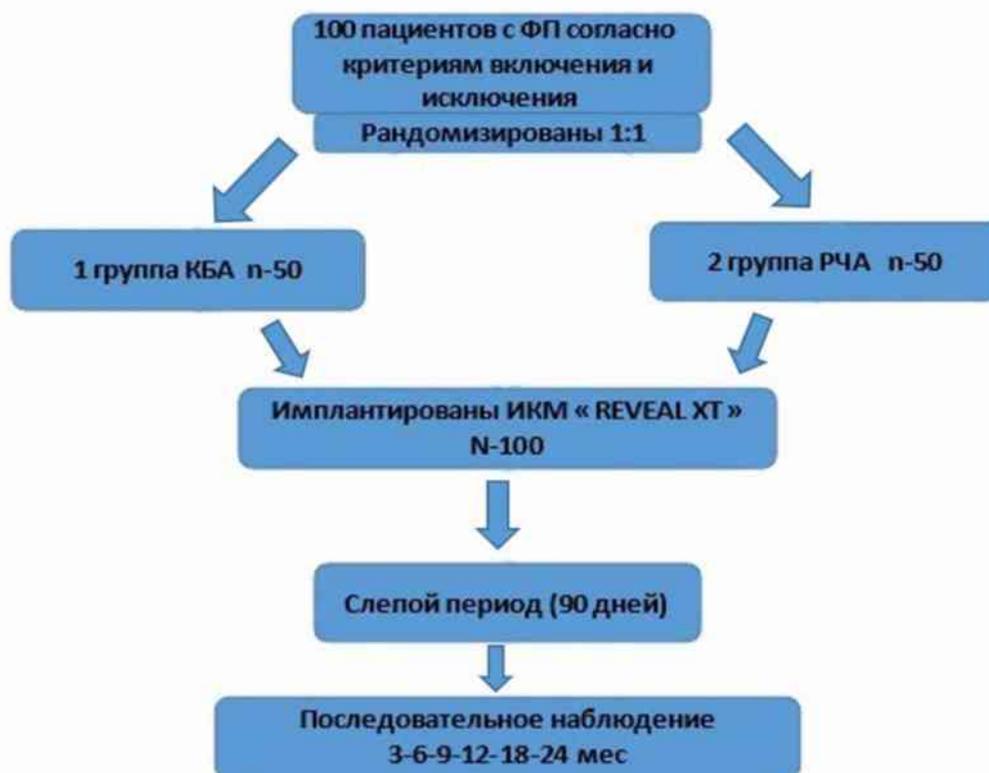


Рисунок 2 - Дизайн исследования

### 2.3 Материалы исследования

В общей сложности были проанализированы все случаи госпитализированных пациентов с ФП в АО «ННЦХ им Сызганова А.Н.» г.Алматы в период с 2017г. После рандомизации (по критериям отбора) 100 пациентов были зарегистрированы и включены в исследование. В группу РЧА включены 50 пациентов и 50 в группу КБА. Для контроля ритма сердца после катетерной абляции ФП всем пациентам были имплантированы кардиомониторы Reveal XT, (Medtronic, USA).

Все пациенты обеих групп, находились под наблюдением в течение 24 месяцев с момента проведения катетерной абляции. Каждый пациент согласно протоколу исследования прошел повторные оценки через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяцев, путем считывания диагностической информации с имплантированных кардиомониторов. Случаи ФП в течение слепого периода не были учтены в качестве основной цели и не считались хроническими неудачами лечения. При каждом посещении вручную оценивали все отчеты кардиомониторов -

автоматически переданные эпизоды и обеспечили полный охват передачи эпизода с дополнительными ручными передачами, если это необходимо. Эпизоды были классифицированы вручную из зафиксированных электрограмм как ФП, предсердная тахикардия, синусовый ритм, асистолия, тахикардия или отсутствие электрограмм.

#### **Критерии включения в исследование**

1. Возраст исследуемых более 25 лет.
2. Всеми пациентами или их законными представителями подписывалось информированное согласие на исследование.
3. Все исследуемые пациенты имели подтвержденную на ЭКГ персистирующую формами ФП и выраженную клиническую симптоматику.
4. Все пациенты до процедуры принимали минимум 2 антиаритмических препарата класса I-III без клинического эффекта.

#### **Критерии исключения из исследования**

1. Фракция выброса левого желудочка <40%, сердечная недостаточность функционального класса III или IV Нью-Йоркской ассоциации сердца.
2. Предшествующая абляция ЛП или операция по поводу ФП, протезирование сердечного клапана.
3. Более 1 кардиоверсий в течение 2 лет или имплантируемые сердечные устройства.
4. Наличие онкологического заболевания в терминальной стадии, острые респираторные заболевания, обострение хронических заболеваний.
5. Наличие инсульта или транзиторной ишемической атаки, в течение 6 месяцев и инфаркта миокарда.
6. Наличие анемии и коагулопатии тяжелой степени, значительные нарушения функции печени и почек.
7. Наличие тромбов в предсердиях по данным ЧПЭхоКГ и/или КТ сердца.
8. Размеры левого предсердия увеличение передне-заднего размера предсердий (ЛП) $>$  5,0 см.

#### **Клиническая характеристика пациентов**

Для решения вышеизложенных задач нами проанализированы все случаи госпитализированных пациентов с ФП в АО «ННЦХ им Сызганова А.Н.» г.Алматы в период с 2017г. Нами проводилось детальное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов с ФП. Обследование и лечение осуществлялось согласно утвержденному клиническому Протоколу №105 «Фибрилляция и трепетание предсердий» (Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «9» июля 2020 года.), а также Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). В результате отбора 100 пациентов были зарегистрированы и включены в исследование. В группу РЧА включены 50 пациентов и 50 в группу КБА. Всем пациентам были имплантированы

кардиомониторы «REVEAL XT», (Medtronic, USA). Общие характеристики пациентов были сопоставимы в обеих группах лечения (таблица 1).

Таблица 1 - Основные характеристики пациентов

| Наименование                   | Группа 1<br>КБА(n=50) | Группа 2<br>РЧА (n=50) |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Возраст (лет)                  | 61,8 ± 10,2           | 61,6 ± 6,5             |
| Мужчины, n (%)                 | 28 (56%)              | 32 (64%)               |
| Размер левого предсердия (мм)  | 39±7                  | 41±5                   |
| Длительность аритмии (мес)     | 18,8±17               | 21,6±15                |
| EHRA (I-IV)                    | II-III                | II-III                 |
| Фракция выброса ЛЖ, %          | 55,7±5                | 56,1±9                 |
| CHA2 DS2 VASc                  | 1±0,5                 | 0,9±0,6                |
| Антикоагулянты                 | 50(100%)              | 50(100%)               |
| Антиагреганты                  | 29 (58,0)%            | 24 (48,0%)             |
| Амиодарон, n (%)               | 22 (44%)              | 24 (48%)               |
| Бета-блокатор, n (%)           | 34 (68,0%)            | 34 (68,0%)             |
| Блокаторы кальциевых каналов   | 6(12,5%)              | 7(14,0%)               |
| Предыдущая кардиоверсия, n (%) | 18 (36%)              | 22 (44%)               |

Средний возраст исследуемых составил 61 год, преобладали лица мужского пола (60%). Все пациенты имели выраженную симптоматику с персистирующим течением ФП и эпизодами учащенного сердцебиения, за 2 месяца до включения в исследование. Пациенты обеих групп имели сопоставимые размеры левого предсердия, с сохранной сократительной способностью левого желудочка (фракцией выброса). Длительность аритмии составляла около 20 месяцев.

Предшествующая кардиоверсия и медикаментозная терапия в анамнезе, - в обеих группах были сходными. Медиана числа пациентов, у которых антиаритмические препараты были неэффективными до регистрации, составила 2,1 в группе КБА, и 2,2 в группе РЧА. Все пациенты обеих групп также имели низкий риск развития инсульта, по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и не имели различий между группами. Все пациенты в течение 4 недель до операции и 3 мес. после операции принимали антикоагулянтные препараты (варфарин, ксарелто) с контролем международного нормализованного отношения – МНО (2,0–3,0).

Возможные источники ошибок включают неоднородность по гендерным и возрастным характеристикам, а также по тяжести заболевания, что учитывалось при подборе пациентов в соответствии с критериями исследования.

#### 2.4 Методы исследования

Обследование пациентов проводилось согласно Протокола №105 «Фибрилляция и трепетание предсердий»:

2.4.1. 12-канальная ЭКГ покоя, где зарегистрированы признаки фибрилляции предсердий: неправильный ритм; отсутствие зубцов P (или их

наличие в виде волны f); переменность интервала между двумя возбуждениями предсердий (при их наличии) с интервалом менее 200 мс (более 300 в1 минуту); нерегулярные интервалы RR.

2.4.2. Суточное мониторирование ЭКГ (Холтер ЭКГ).

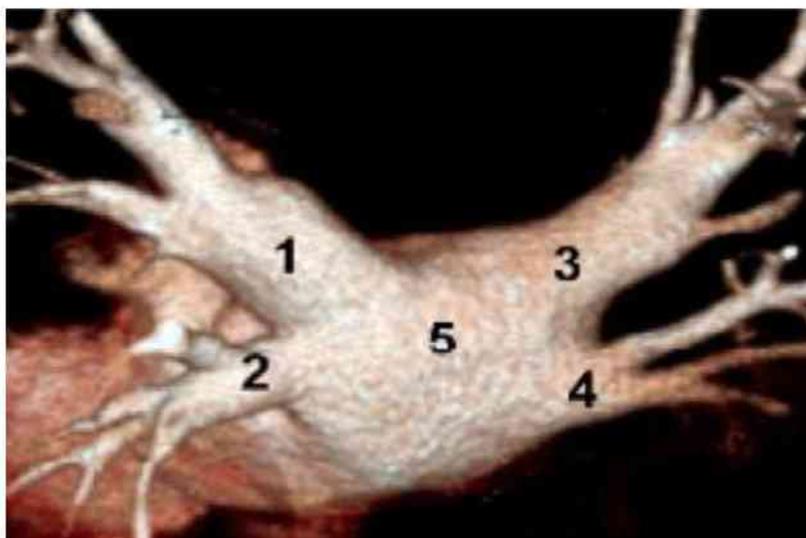
2.4.3. ЭХОКГ – трансторакальная.

2.4.4. Дооперационное ЧПЭхоКГ (чрезпищеводное (трансэзофагеальное) эхокардиографическое исследование для исключения наличия тромбов в левом предсердии и ушка левого предсердия).

2.4.5. МСКТ для детального изучения топографической анатомии левого желудочка и определения размеров левого предсердия (рисунок 3).

2.4.6. Рентгенография и рентгеноскопия.

2.4.7. Мониторирование сердечного ритма с помощью имплантируемого кардиомонитора Reveal XT, (Medtronic, USA).



1-ЛВЛВ, 2- ЛНЛВ, 3- ПВЛВ, 4- ПНЛВ, 5- задняя стенка левого предсердия

Рисунок 3 - МСКТ левого предсердия и легочных вен (вид сзади)

## 2.5 Методы катетерного лечения

### Катетерные аблации

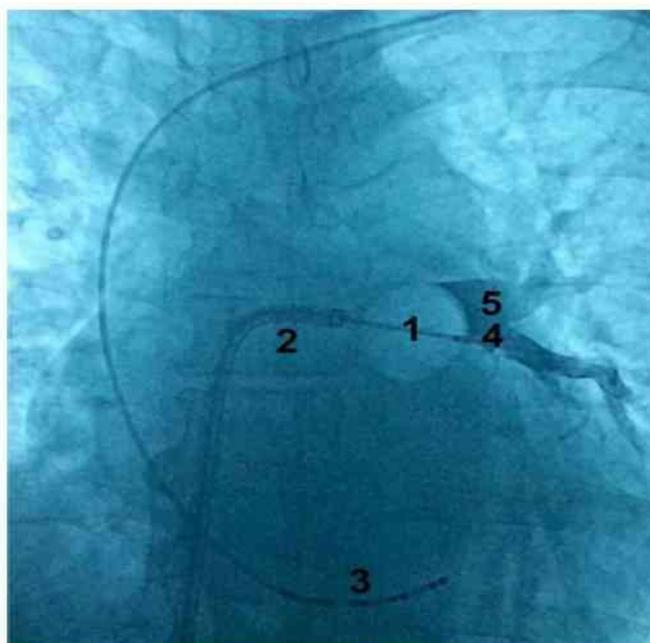
Во время аблации пациент получал гепарин в дозировке 100 ЕД на кг веса для достижения значения активированного времени свертывания (АВС) > 300 секунд, затем дробно для поддержания этого уровня АВС. Седация или анестезия, а также отмена антикоагулянтов выполнялись согласно стандартам. Перед выпиской пациенты проходили контрольные рентгенологические исследования на вдохе и выдохе для выявления пареза диафрагмального нерва. Антикоагулянтная профилактика проводилась в течение первых 6 месяцев после аблации, затем антикоагулянт заменялся на аспирин при отсутствии показаний по стратификации риска по шкале CHA2DS2-VASc. В течение 90-дневного слепого периода пациенты также принимали 1 или 2 антиаритмических препарата, которые затем отменялись. Одна кардиоверсия и одна аблация были

разрешены в течение этого периода с рекомендацией использовать тот же метод катетерной аблации для всех повторных процедур. В нашем исследовании пациенты, которые имели факторы риска рецидивов аритмии получали постоянную антиаритмическую терапию. К этим факторам риска относятся: длительный аритмический анамнез, возраст, дилатированное ЛП и наличие ассоциированных заболеваний сердца.

### **Криобаллонная аблация**

Стандарная процедура криобаллонной аблации начинается, как и при других процедурах катетерной аблации с пункции для доступов в камеры сердца. Часто используется две пункции правой бедренной вены: одна пункция для проведения управляемого диагностического катетера в коронарный синус, и вторая - для доступа в левое предсердие, собственно для криобаллонного катетера. Использование управляемого электрода удобно применить в процессе аблации правых ЛВ для стимуляции диафрагмального нерва с верхней полой вены. При сложностях доступа с правой бедренной вены, можно использовать левую бедренную вену, а также верхние доступы: подключичные и яремные вены для диагностического электрода. После установки диагностического электрода в коронарный синус с любого доступа, проводим пункцию в основном правой бедренной вены для доставки катетера в ЛП. При невозможности пройти через правую бедренную вену, можно использовать левую бедренную вену. Во время процедуры криоаблации проводили изоляцию низкой температурой четырех главных легочных вен (левой нижней, левой верхней, правой нижней и правой верхней) с подтверждением блока входа и/или выхода в левом предсердии из легочных вен. Также изолировали комбинированные общие левые легочные вены для достижения аналогичной блокировки внутри их составляющих. Трансептальная пункция выполнялась под контролем флюороскопии или внутрисердечной эхокардиографии (ICE) с использованием стандартного трансептального интродьюсера, который затем заменяли на управляемую систему доставки 15Fr FlexCath.

Затем 28 мм баллонный катетер Arctic Front для криоаблации проводили на проводнике к устью легочных вен. Последовательность криоаблации ЛВ была следующей: сначала левая верхняя ЛВ (ЛВЛВ), затем левая нижняя ЛВ (ЛНЛВ). После левых ЛВ обрабатывались правые ЛВ. Аблацию начинали с ПНЛВ, после ее полной изоляции обрабатывали правую верхнюю ЛВ (ПВЛВ), так как риск пареза диафрагмального нерва, как показали многочисленные исследования и личный опыт, в основном возникает при криоаблации ПВЛВ. Пример криобаллонной аблации ЛВЛВ представлен на рисунке 4.



1- раздутый баллон плотно прижат к устью ЛВЛВ, 2- система доставки криобаллонов, 3 -10- полюсный диагностический электрод в коронарном синусе, 4-многополюсный диагностический электрод в ЛВЛВ, 5- контраст показывает хорошую степень окклюзии устья ЛВ

Рисунок 4 - Процесс криобаллонной абляции ЛВЛВ

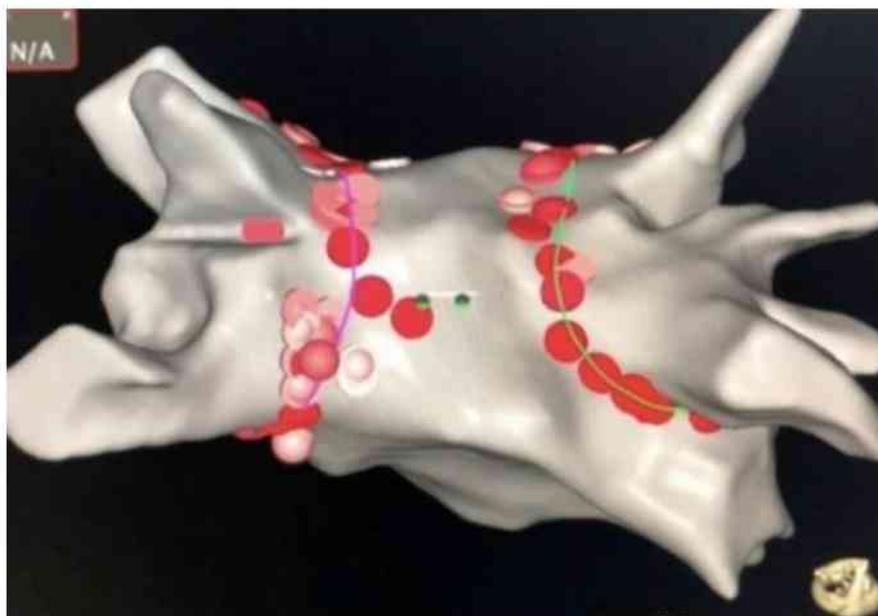
Криоабляция обычно проводилась в течение 240 секунд с оценкой блока входа и/или выхода с использованием стимуляции с катетера для кругового картирования после 30-минутного периода ожидания. Дополнительные «бонусные» воздействия выполнялись на полюсах легочных вен, если изоляция не была достигнута.

Повреждения при криоабляции, в отличие от традиционного радиочастотного воздействия, характеризуется четко очерченной линией некроза, однородностью зоны некроза, сохранением эндокардиального слоя и отсутствием тромбообразования в месте воздействия. В одном исследовании было показано, что диаметр криотермического повреждения прямо пропорционален размеру абляционного электрода, однако глубина повреждения при этом остается неизменной. Единственным частым осложнением криоабляции УЛВ, является парез правого диафрагмального нерва, которое развивается у 1,7-12% пациентов [282]. Этому осложнению способствует близкое прилегание правого диафрагмального нерва к передней стенке правой верхней ЛВ. При более глубоком расположении баллона в УЛВ, риск пареза диафрагмального нерва повышается. Практика показывает, что использование баллона большего диаметра (28 мм) и контроль сокращений диафрагмы во время абляции (при стимуляции из верхней полой вены) позволяют снизить риск развития этого осложнения. Функция нерва восстанавливается к 1–12 мес. у всех пациентов. Исследования показали, что восстановление электрического

проведения из ЛВ в ЛП является главным фактором рецидивирования ФП после катетерной абляции.

#### **Радиочастотная абляция**

В группе радиочастотной абляции (РЧА) применялась радиочастотная энергия, подаваемая через орошаемый катетер. Этот катетер обладает функцией контроля силы давления на орошаемом кончике. После транссептальной пункции катетер использовался для создания трехмерной электроанатомической карты левого предсердия и легочных вен с помощью навигационной системы Carto 3 (рисунок-5). С модулем VisiTag. РЧА выполнялась в антральной области ипсилатеральных легочных вен с широким захватом прилегающей ткани, а при необходимости – между верхними и нижними венами. Стандартная мощность составляла 30 Вт, при этом для задней стенки мощность ограничивалась диапазоном 25–30 Вт, а для других областей левого предсердия – 30–35 Вт. Контактное усилие варьировалось от 5 до 40 г, с длительностью воздействия радиочастоты от 20 до 40 секунд на каждую точку, с целью ослабления локального сигнала на 80%. Автоматическая система маркировки поражений фиксировала местоположение каждого воздействия (рисунок 5).

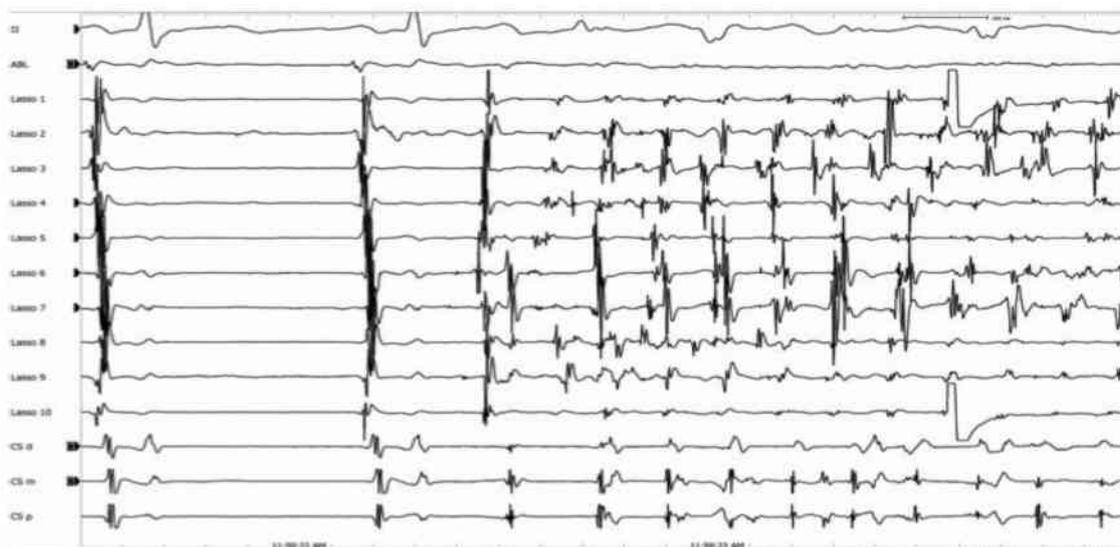


Антральная линия (красные точки) абляции на границе УЛВ с ЛП. Полная изоляция УЛВ от левого предсердия после РЧА

Рисунок 5 - Трехмерное изображение ЛП с ЛВ

Дополнительная абляция для создания линейных поражений левого предсердия или обработки сложных фракционированных предсердных электрограмм не проводилась, как и поиск дополнительных триггеров ЛВ. Если фибрилляция предсердий сохранялась после изоляции, она прекращалась с помощью электрической кардиоверсии. Изоляция подтверждалась демонстрацией блока входа и выхода с помощью стимуляции диагностическим

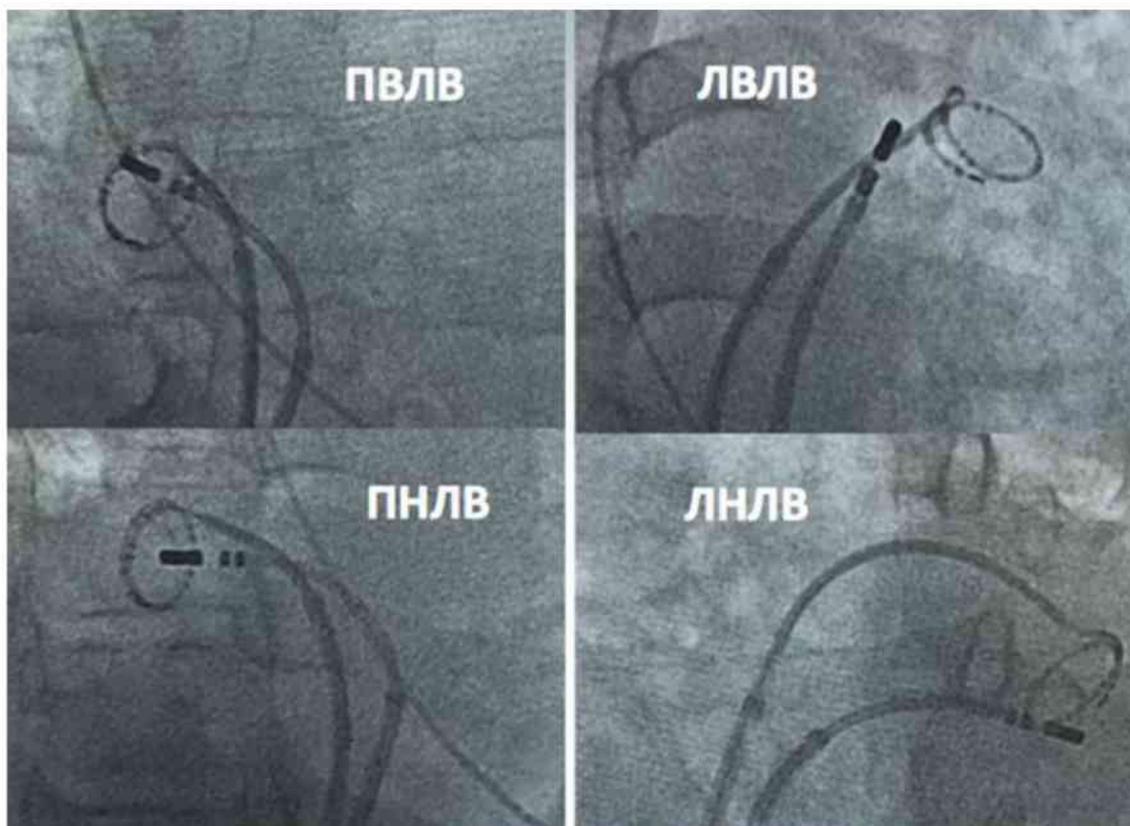
электродом Lasso, последовательно размещенным в каждую из ЛВ (рисунок 6). Окончательная изоляция подтверждалась после 30-минутного ожидания в конце процедуры путем повторной демонстрации блока входа и выхода из ЛВ.



II – поверхностное ЭКГ, Lasso 1-10 – катетер Lasso с УЛВ – показывает потенциалы ЛВ, которые запускают аритмию, CS – катетер с коронарного синуса. Abl – абляционный электрод

Рисунок 6 - ЭКГ и электрограммы с диагностических электродов с камер сердца

Во время абляции правых ЛВ, 4-полюсный диагностический электрод перемещали из правого желудочка в верхнюю полую вену и с него осуществляли стимуляцию правого диафрагмального нерва (12 мА, 2—3мс) с частотой 15 имп/мин. После проведения криоабляции всех ЛВ, осуществляли попытку индукции ФП с помощью учащающей и сверхчастой стимуляции предсердий. Если у пациента регистрировалась ФП после достижения полной изоляции всех ЛВ и синусовый ритм не восстанавливался спонтанно, а также у пациентов с персистирующей формой ФП, проводили наружную электрическую кардиоверсию до 300 Дж, для восстановления синусового ритма.



ПВЛВ – правая верхняя, ЛВЛВ - левая верхняя, ПНЛВ – правая нижняя, ЛНЛВ – левая нижняя легочные вены, Abl – абляционный электрод

Рисунок 7 - Рентген снимки положения электрода Lasso и абляционного катетера в устьях каждой ЛВ во время абляции

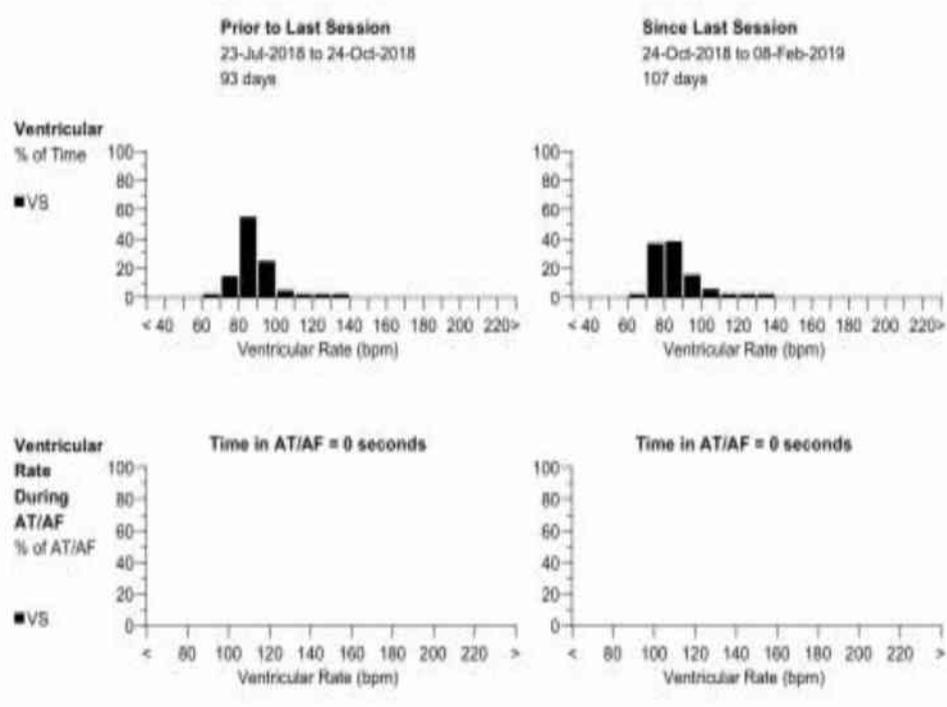
Катетеры и интродьюсеры удаляли, с проведением тщательного гемостаза. Пациенты оставались под наблюдением в условиях палаты до утра следующего дня с подключением постоянного мониторинга за сердечной деятельностью. 26 пациентам из второй группы с ФП проведена антральная РЧА УЛВ и ЛП, с помощью многополюсного электрода Lasso и навигационной системы Carto 3 (Biosense Webster, США), как представлено на рисунке 7.

Таким образом проводилась антральная РЧА УЛВ до полного исчезновения потенциалов ЛВ, а также при необходимости линейные РЧА по задней стенке и по крыше ЛП, с использованием системы Carto 3 и технологии VisiTag.

## 2.6 Имплантация кардиомонитора сердечного ритма Reveal-XT

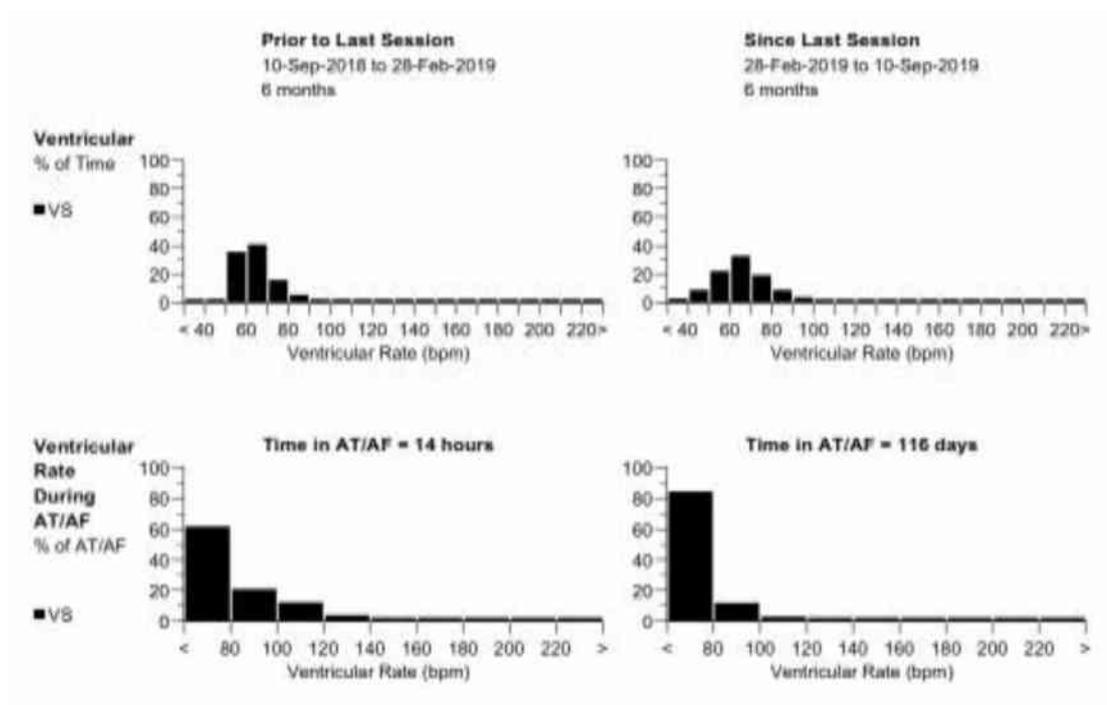
Многочисленные исследования подтвердили высокую достоверность и информативность длительного электрокардиомониторирования петлевыми регистраторами в диагностике ФП. Использование современных ИКМ позволяют выявлять до 98% эпизодов аритмий в течение всего времени их работы, и потери единичных эпизодов возникают только в случае повторения нескольких аритмических эпизодов в течение суток. С целью получения достоверных данных по эффективности проведённой катетерной абляции на следующий день после операций всем пациентам имплантировали в левую

переднюю часть грудной клетки подкожно по парастеральной линии кардиомонитор сердечного ритма Reveal-XT [283]. Пациентам после установки кардиомониторов при выписке были выданы ручные активаторы и проведена инструкция по его использованию для активации имплантированного кардиомонитора в случае острых симптомов. К острым симптомам относились: приступ сердцебиения, перебои в работе сердца, головокружение, обморочные состояния, слабость, боли или дискомфорт в области сердца. ИКМ может обнаруживать эпизоды ФП длительностью более 2 мин. Помимо обнаружения ФП, устройство способен обнаруживать другие аритмии, при которых заданы следующие критерии: асистолия, определяемая как пауза R-R более 4,5 сек; и тахикардия, определяется как интервалы R-R короче 400 мс (более 150 ударов в минуту). Пример отчета кардиомонитора приведены на рисунке 8 (а, б, в).

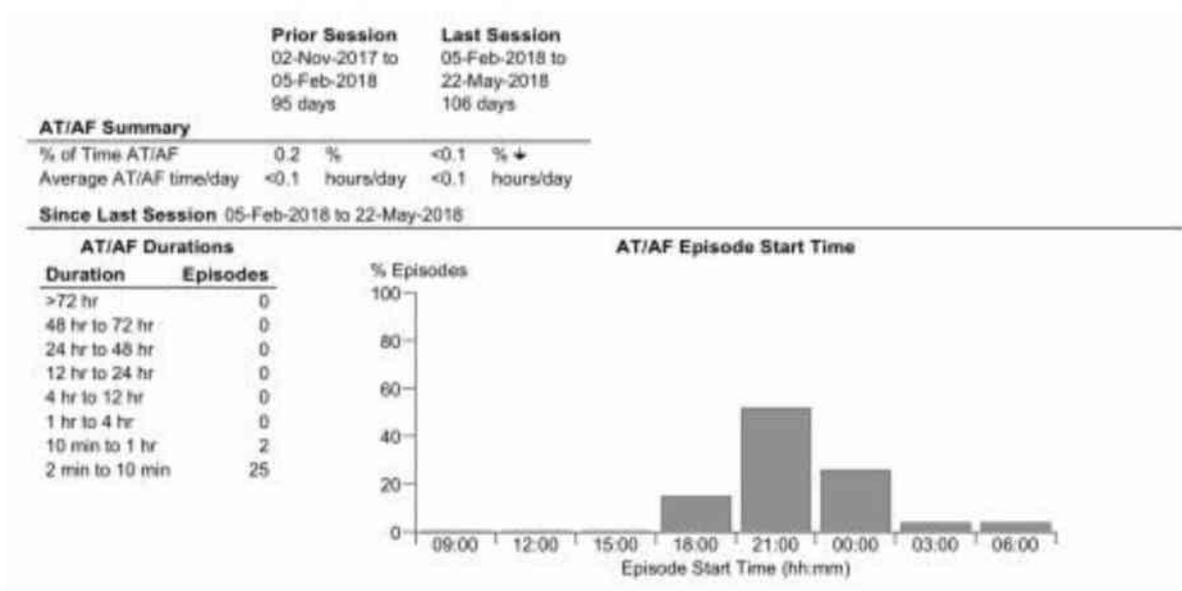


а - В верхних графиках указаны показатели частоты желудочковых сокращений во время синусового ритма, в нижних показаны отсутствие какой либо аритмии за весь период наблюдения

Рисунок 8 – Графические данные записи ритма сердца с помощью имплантированного кардиомонитора, лист 1



б - В верхних графиках отражены показатели частоты желудочковых сокращений во время синусового ритма, в нижних - показатели частоты желудочковых сокращений и длительность аритмии во время фибрилляции предсердий



в - В данном графике указаны время возникновения и длительность эпизодов аритмии, также их распределения по временным отрезкам

Рисунок 8, лист 2

## 2.7 Конечные точки эффективности

Основной конечной точкой эффективности в нашем исследовании является отсутствие рецидива ФП в ближайшем и отдаленном периоде («свобода от ФП»), что определяется отсутствием: 1) любой обнаруживаемой аритмий после слепого периода; 2) использование неустановленного, антиаритмического препарата; 3)

любое внепротокольное вмешательство связанное с ФП (то есть кардиоверсия и абляция). «Свободой от ФП» после абляции также считается использование ранее неэффективных антиаритмических препаратом в той же или более низкой дозе, если у пациентов сохраняется синусовый ритм.

## **2.8 Статистические методы**

Результаты непрерывных переменных приведены как среднее арифметическое значение  $\pm$  стандартное отклонение. Сравнения средних значений проводились с использованием U-критерия Манна-Уитни в зависимости от распределения значений. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного биномиального или хи-квадрат анализа. Отдаленные результаты были показаны с использованием кривой Каплана-Мейера, причем значимость различий в значениях указана с помощью log-rank теста. Различия между группами были также установлены с использованием моделей пропорциональных рисков. Первичная конечная точка эффективности была оценена с использованием двухстороннего точного критерия Фишера биномиальных пропорций. Статистический анализ произведен с помощью программы IBM SPSS Statistics-19.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Результаты клинических исследования

Для решения поставленных задач нами проведено данное проспективное исследование. На первом этапе исследования методом сплошной выборки проведен анализ больных, госпитализированных с ФП в НИЦХ имени А.Н. Сызганова г. Алматы в период с 2017г. Нами проведено детальное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование соответственно поставленным задачам, согласно клиническим протоколам РЦРЗ МЗ РК, а также алгоритмам действий и диагностическим критериям. После проведенного отбора методом исключения 100 пациентов были зарегистрированы и включены в исследование. Все пациенты были разделены на две группы. В группу РЧА включены 50 пациентов и 50 в группу КБА. Всем пациентам в послеоперационном периоде были имплантированы кардиомониторы Reveal XT (Medtronic, USA).

В таблице 2,3 представлена поло-возрастная характеристика пациентов двух групп. В обеих группах преобладали лица мужского пола, сопоставимы по возрасту, преобладали лица в возрасте 60-69 лет (рисунок 9,10).

Таблица 2 - Характеристика пациентов по полу

| Показатель |     | Группа                     |       |                             |       | P     |
|------------|-----|----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------|
|            |     | Криобаллонная абляция N=50 |       | Радиочастотная абляция N=50 |       |       |
|            |     | n                          | %     | n                           | %     |       |
| Пол        | муж | 28                         | 56,0% | 32                          | 64,0% | 0,424 |
|            | жен | 22                         | 44,0% | 18                          | 36,0% |       |

Примечание - По полу статистически значимых различий не было  
Применяемый критерий: Точный тест Фишера (двусторонний)

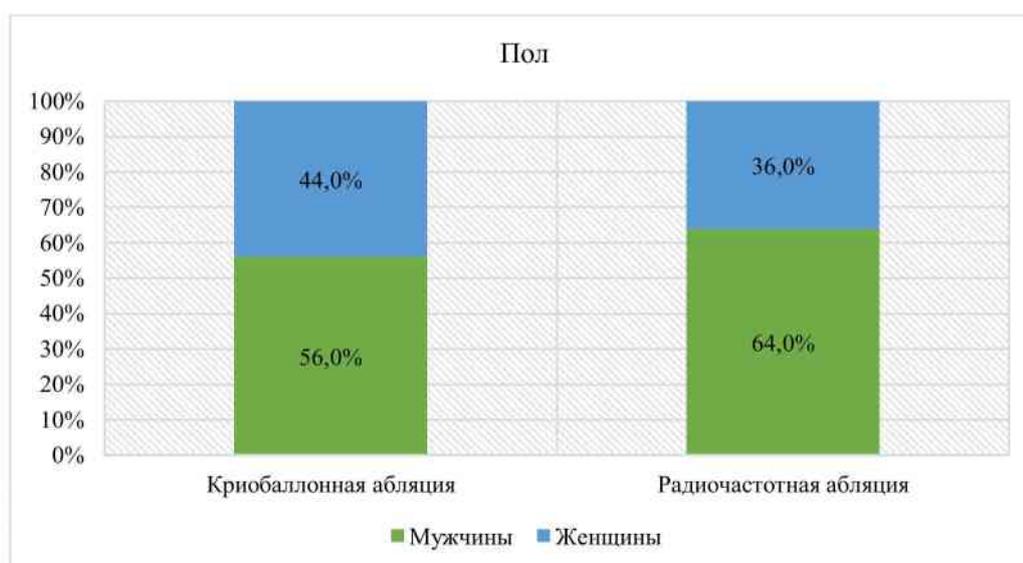


Рисунок 9 - Распределение пациентов по полу

По возрасту статистически значимых различий не было. Медианные значения по росту, весу и ИМТ соответствовали повышенному показателю (25,0 до 29,9), что указывает на излишнюю массу, и были несколько выше в группе РЧА - 29,6, по сравнению в группе КБА - 27,9 (0,003) [32,с. 249].

Таблица 3 - Характеристика пациентов по возрасту и индексу массы тела

| Показатель  | Группа                        |                                | p       |
|---|-------------------------------|--------------------------------|---------|
|   | Криобаллонная абляция<br>n=50 | Радиочастотная абляция<br>n=50 |         |
| Возраст, Ме [Q1-Q3]   | 61,3 ± 10,2                   | 61,6 [53-73]                   | 0,377*  |
| 40-59, n (%)  | 15(30,0%)                     | 17 (34,0%)                     | 0,537** |
| 60-69, n (%)  | 28(56,0%)                     | 29 (58,0%)                     |         |
| 70 и выше, n (%)  | 7 (14,0%)                     | 4 (8,0%)                       |         |
| Индекс массы тела   | 27,9 [25,4-30,4]              | 29,6 [26,8-31,9]               | 0,003*  |
| Примечание - Применяемый критерий:<br>*U-критерий Манна-Уитни<br>** Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие |                               |                                |         |

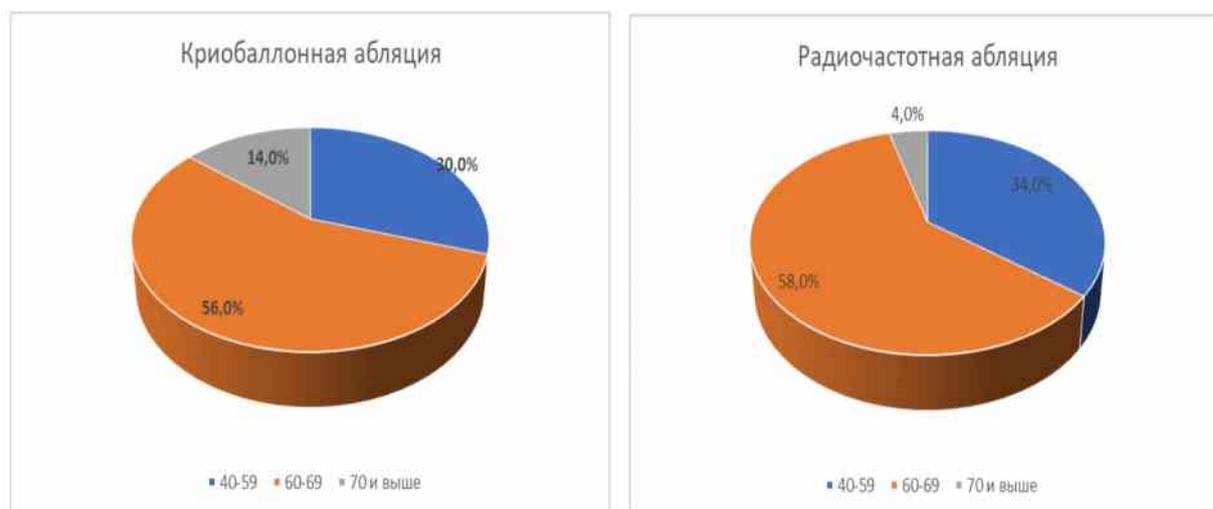


Рисунок 10 - Характеристика пациентов по возрасту

### 3.2 Результаты инструментальных исследований

В исследование были включены пациенты с персистирующей формой ФП. Характеристика пациентов двух групп по форме фибрилляций и геометрии сердца согласно данным ЭХОКГ исследования представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристика пациентов

| Показатель                               | Группа                        |                                | p         |
|--|-------------------------------|--------------------------------|-----------|
|  | Криобаллонная абляция<br>n=50 | Радиочастотная абляция<br>n=50 |           |
| Пер-задн. размер ЛП,<br>мм (Me [Q1-Q3])  | 39±7                          | 41±5                           |           |
| ЛП менее 42 мм, n (%)                    | 29 (58,0%)                    | 15 (30,0%)                     | <0,001**  |
| ЛП 42 мм и более, n (%)                  | 21 (42,0%)                    | 35 (70,0%)                     | <0,001*   |
| ФВ ЛЖ (%) среднее<br>значение Me [Q1-Q3] | 55,7±14                       | 56,1±9                         | 0,031**   |
| СН-ун.ФВ ФВ 41-49%, %                    | 13 (26,0%)                    | 11 (22,0%)                     | <0,031*** |
| СН-сФВ ФВ ≥50%, n (%)                    | 37 (74,0%)                    | 39 (78,0%)                     |           |

Примечание - \*Точный тест Фишера (двусторонний)  
 \*\*U-критерий Манна-Уитни  
 \*\*\* Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие

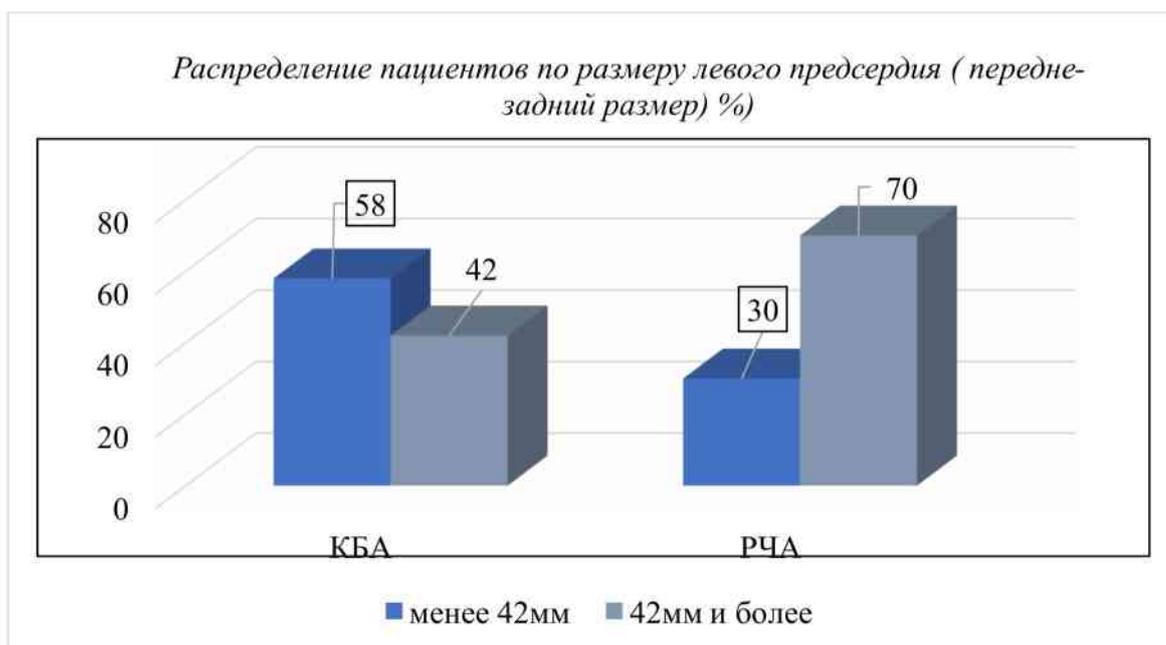


Рисунок 11 - Характеристика по передне-заднему размеру ЛП

В исследовании геометрии сердца по данным ЭХОКГ нас интересовали размеры левого предсердия, так как это влияет на выбор тактики лечения. Нормальные неиндексированные значения линейных размеров ЛП были получены при обследовании 1099 человек в процессе Фрамингемского исследования. Обследовались люди от 20 до 45 лет среднего роста, без ожирения и сердечно-сосудистой патологии [284]. По этим данным размеры ЛП определены как норма 2,7-3,8см у женщин и 3,0-4,0 у мужчин и незначительное нарушения 3,9-4,2 см(жен.), 4,1-4,6 см (муж.) [285]. Исходя из вышеизложенного

нами был определен пограничный размер ЛП как 4,2 см, для оценки проведенных процедур. Таким образом, все пациенты имели нормальные или незначительные нарушения размера ЛП. В группе КБА в основном были набраны пациенты с нормальными или незначительно увеличенными переднезадними размерами ЛП (рисунок 11). В группе, где проводилось РЧА 70%, составляли пациенты с размером ЛП более 42 мм. Разница была статистически значима ( $<0,001$ ).

Фибрилляция предсердий и СН часто сосуществуют; в недавнем исследовании когорты Фрамингема более половины (57%) новых СН имеют ФП и около 37% новых ФП имели СН [286]. В нашем исследовании средние значения систолической функции левого желудочка были сопоставимы в обеих группах и представляли 26% в 1 группе и 22% во 2 группе с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (СН-ун.ФВ ФВЛЖ (41-49%)), и 74% в группе КБА и 78% в группе РЧА с сохранной фракцией выброса левого желудочка (СН-сФВ ФВЛЖ  $\geq 50\%$ ).

### **3.3 Характеристика пациентов по факторам риска развития ФП**

ФП характеризуется высокочастотным возбуждением предсердий, обусловленным частым, беспорядочным, хаотичным возбуждением и сокращением отдельных групп мышечных волокон, что приводит как к дисинхронному сокращению предсердий, так и к неравномерности возбуждения желудочков. Риск развития ФП по данным современных исследований обусловлен различными факторами. Последние исследования по причинам развития ФП позволили исключить такое понятие как Идиопатическая ФП, использовать его как исторический термин. Накопленные знания о патофизиологии ФП показывают, что у каждого пациента есть причина ФП. Следовательно, этот термин может потенциально вводить в заблуждение и его использования следует избегать [58,р. 1501]. По данным исследований, причиной развития нарушения ритма в 45% случаев являются осложнения атеросклеротического и постинфарктного кардиосклероза, в 70% случаев — ревматические пороки сердца, особенно митрального клапана. Врожденные пороки сердца, сопровождающиеся атриомегалией, миокардит, эндокардит и другие воспалительные заболевания сердца встречаются в 10% случаев. Длительно существующая артериальная гипертензия приводит к фибрилляции предсердий (ФП) в 25–30% случаев, особенно при наличии гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка как первых признаков сердечной недостаточности.

В нашем исследовании (таблица 5) наиболее часто встречались пациенты с АГ - 64% в группе КБА и 70% в группе РЧА, далее около половины пациентов имели ИБС, в том числе перенесенный инфаркт миокарда, ревматизм -25%, сахарный диабет имели 22% и 20% соответственно, воспалительные заболевания сердца имели 16% и 12%, ИМТ выше нормы имели все 100% пациентов, курили 8% и 7% лиц соответственно, употребляли алкоголь -6% и 8%.

Таблица 5 - Факторы риска развития фибрилляции предсердий

| Показатель                   | Группа                     |       |                             |       | p     |
|------------------------------|----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------|
|                              | Криобаллонная абляция n=50 |       | Радиочастотная абляция n=50 |       |       |
|                              | n                          | %     | n                           | %     |       |
| Митральный порок (ревматизм) | 12                         | 24,0% | 13                          | 25%   | 0,553 |
| ИБС                          | 27                         | 54,0% | 24                          | 48,0% | 0,557 |
| АГ                           | 32                         | 64,0% | 35                          | 70,0% | 0,553 |
| Сахарный диабет              | 11                         | 22,0% | 10                          | 20,0% | 0,812 |
| Табакокурение                | 8                          | 16,0% | 7                           | 14,0% | 1,000 |
| ИМТ 25 -29,9                 | 25                         | 50%   | 21                          | 42,0% | 1,000 |
| ИМТ 30 и более               | 25                         | 50%   | 29                          | 58%   |       |
| Инфаркт миокарда +ЧКВ        | 7                          | 14,0% | 5                           | 10,0% | 0,718 |
| Миокардиты                   | 8                          | 16,0% | 6                           | 12,0% | 0,553 |
| Алкоголь                     | 3                          | 6,0%  | 4                           | 8,0%  | 1,000 |

Примечание - Применяемый критерий: Точный тест Фишера (двусторонний)

Факторы риска, вызывающие фибрилляцию предсердий, приводят к структурным и гистопатологическим изменениям в предсердиях, таким как фиброз, воспаление, клеточные и молекулярные изменения, что повышает восприимчивость к ФП.

В нашем исследовании по факторам риска группы РЧА и КБА были сопоставимы, различия были статистически незначимые (рисунок 12).

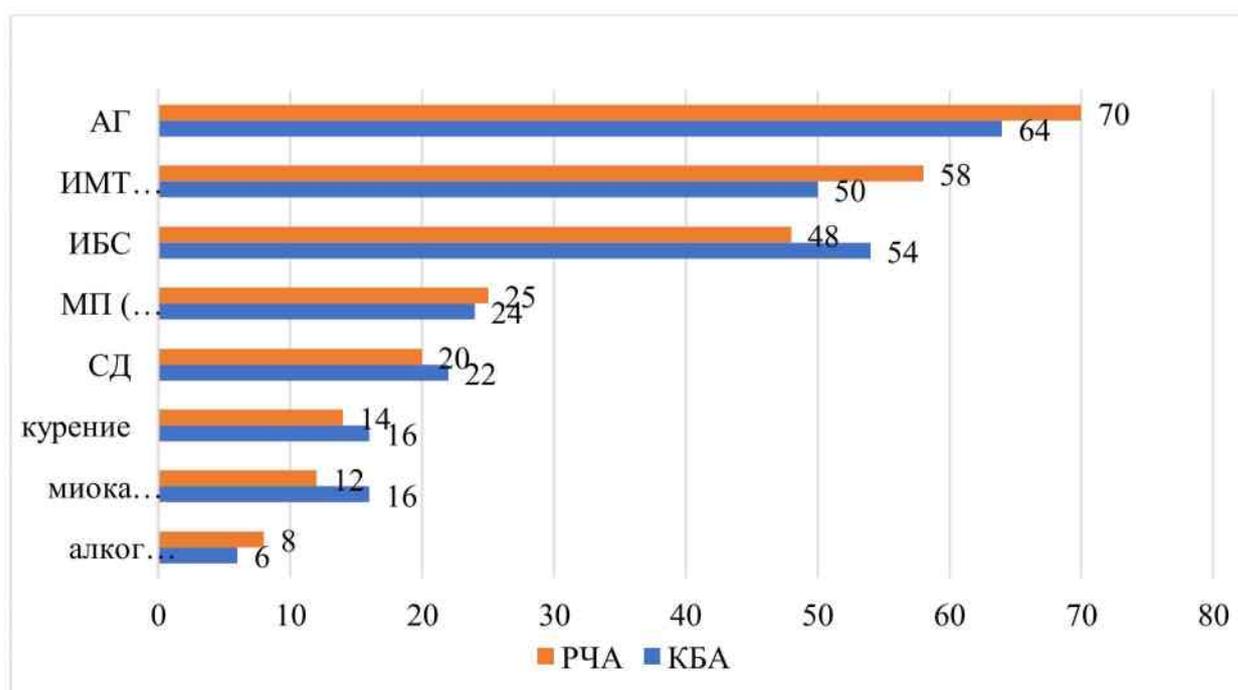


Рисунок 12 - Факторы риска развития ФП (%)

По получаемой медикаментозной терапии до процедуры группы были сопоставимы. Большинство пациентов в обеих группах принимали бета-блокаторы 60% в группе КБА и 68% в группе РЧА, препарат 3 класса антиаритмических препаратов с эффектом 1 класса – амиодарон принимали 32% и 40% соответственно (в том числе в сочетании с бета-блокаторами) (таблица 6).

Таблица 6 - Принимаемая медикаментозная терапия

| Показатель       | Группа                        |        |                             |        | p     |
|------------------|-------------------------------|--------|-----------------------------|--------|-------|
|                  | Криобаллонная абляция<br>n=50 |        | Радиочастотная абляция n=60 |        |       |
|                  | n                             | %      | n                           | %      |       |
| β-блокаторы      | 30                            | 60,0%  | 34                          | 68,0%  | 1,000 |
| Амиодарон        | 16                            | 32,0%  | 20                          | 40,0%  | 0,841 |
| БКК              | 6                             | 12,0%  | 5                           | 10,0%  | 0,777 |
| Антикоагулянты   | 50                            | 100,0% | 50                          | 100,0% |       |
| Антиагреганты    | 29                            | 58,0%  | 24                          | 48,0%  | 1,000 |
| Другие препараты | 5                             | 10,0%  | 6                           | 12,0%  | 0,260 |

Примечание - Применяемый критерий: Точный тест Фишера (двусторонний)

Группы были сопоставимы по принимаемой терапии (рисунок 13).



Рисунок 13 - Медикаментозная терапия до катетерной абляции

Незначительное число пациентов принимали антиаритмические препараты других классов. Антиагреганты получали около половины пациентов. Необходимо отметить, что все пациенты согласно рекомендациям как минимум в течение 3-х недель принимали антикоагулянтную терапию (НОАК).

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по принимаемой медикаментозной терапии до процедуры катетерной аблации по антиаритмической, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Необходимо отметить, что всем пациентам в течение минимум 2-х недель до вмешательства назначалась антикоагулянтная терапия НОАК. 100% охват антикоагулянтной терапией не отражает истинную картину лечения на амбулаторном этапе до этого периода.

### **3.4 Непосредственные результаты в группе КБА**

У 50 пациентов, рандомизированных к аблации, за одну процедуру были изолированы 201 устья ЛВ. У 5 пациентов отмечались случаи наличия добавочной 5 ЛВ (рисунок 14).

По данным А.Ш. Ревишвили с соавт. [287,с. 42] на трехмерных реконструкциях определяли особенности анатомии устьев ЛВ. Из всех вен общий легочный ствол слева наблюдался у 11% пациентов; общий вестибуль ЛВ слева - в 10% случаях, справа - у 2% пациентов; типичное строение ЛВ слева определялось у 79% больных, справа - у 78% человек. Впадение отдельным устьем трех вен справа отмечалось у 20% пациентов. В 10% случаев у пациентов наблюдалось раннее деление правой верхней ЛВ, то есть правая среднедолевая вена была расположена близко к ЛП. Дополнительно криоаблация потребовалась у 2 больных, так как имело место добавочная 5 ЛВ (рисунок 14).

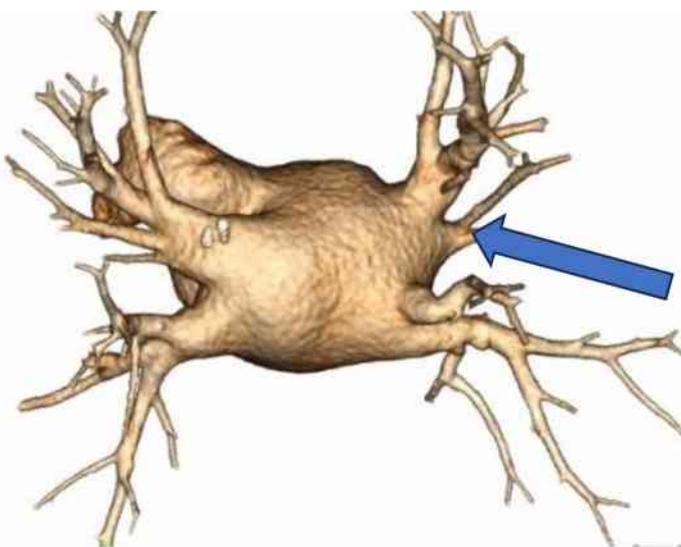


Рисунок 14 - 3D снимок МСКТ ЛП и ЛВ. Добавочная ЛВ

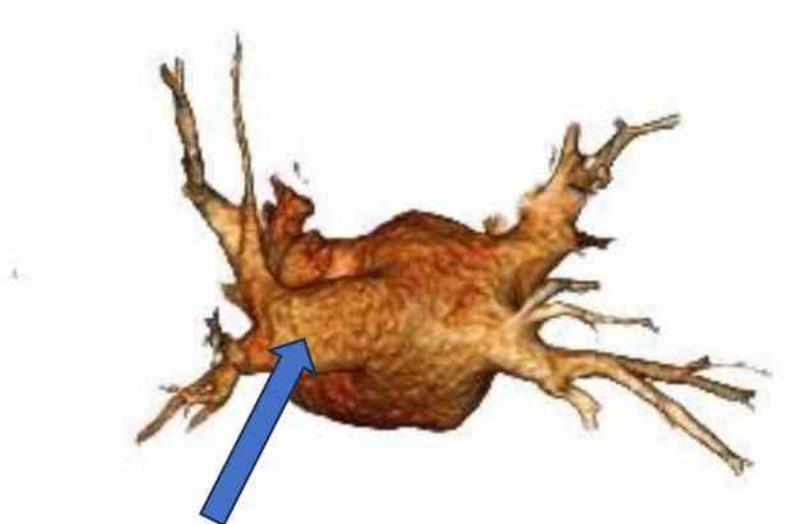


Рисунок 15 - 3D снимок МСКТ ЛП и ЛВ. Легочные вены слева единым коллектором

У 47 (92%) пациентов 3 или более ЛВ были изолированы, что подтверждалось блоком входа и / или выхода (таблица 7). Все 4 основных ЛВ были изолированы у 46 (92%) пациентов, так же, как и 7 из 7 левых коллекторов (ЛК). Всем пациентам проводилась только криобаллонная абляция, причем для всех ЛВ требовалось всего  $5 \pm 3$  аппликаций. Среднее время нанесения криобаллона составило  $230 \pm 10$  с. Температура криоабляции в среднем составляла  $-49,6 \pm 4,2$  ° С. 3 пациента нуждались в дополнительной абляции в устьях одного или нескольких ЛВ. Имелись анатомические особенности строения ЛП и ЛВ у 17% исследуемых лиц, что требовало дополнительных аппликаций (рисунок 14, 15).

Средняя продолжительность процедуры, включая все повторные оценки ЛВ, составила  $141,1 \pm 15,9$  мин, время флюороскопии в среднем составила  $27,2 \pm 9,6$  мин, а общее время криоабляции составило в среднем  $40,5 \pm 8,9$  мин. (таблица 7).

Таблица 7 - Средняя продолжительность процедуры

| Виды абляции | Изоляция 3 и более ЛВ | Изоляция 4-х ЛВ | Среднее время нанесения крио/ ток |
|--------------|-----------------------|-----------------|-----------------------------------|
| КБА          | 48 (96%)              | 46 (92%)        | 141,14 мин                        |
| РЧА          | 50 (100%)             | 50 (100%)       | 178,1 мин                         |

В процедуре был у всех пациентов был использован 28-миллиметровый баллон.

### 3.5 Непосредственные результаты в группе РЧА

У всех пациентов ЛВ были изолированы в антральной части полностью до исчезновения потенциалов на циркулярном диагностическом электроде, который устанавливался отдельно на каждую ЛВ. Также с его помощью подтверждалось

полная круговая изоляция ЛВ блоком входа и / или выхода. Значение РЧА составляло 40 Вт, с ограниченным диапазоном 30-35 Вт для задней стенки и 40 Вт для других областей левого предсердия. Контактное усилие от 5 до 40 г при длительности приложения радиочастоты 20–40 с. Для оценки значения РЧА использовался индекс аблации. Значения индекса аблации (ИА) для каждого поражения автоматически рассчитываются картирующей навигационной системой CARTO 3 (Biosense Webster, Inc.). Формула, используемая для расчета ИА, представляет собой сложную взвешенную экспоненциальную формулу, присваивающую различные веса мощности, контактной силе и времени:

$$\text{Ablation Index} = \left( k * \int_0^t CF^a(\tau) P^b(\tau) d\tau \right)^c$$

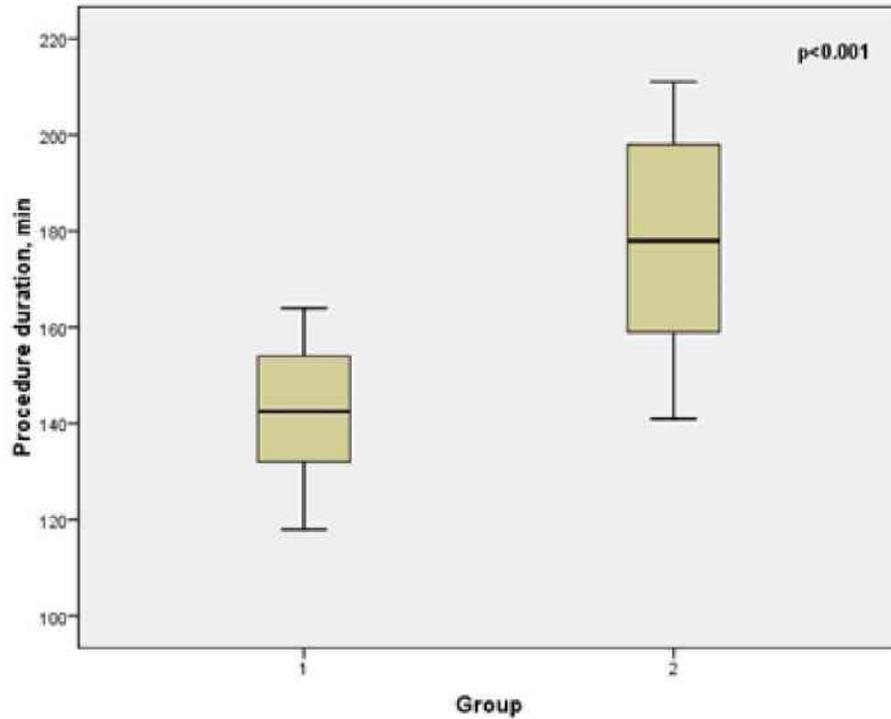
Среднее число ИА, которое применялось для задней стенки составило 400, для передней стенки и других участков ЛВ- 550.

Средняя продолжительность процедуры РЧА, составила 176,1±21,6 мин, время реконструкции ЛП и ЛВ занимало в среднем 17,2±2,9 мин и общее время аблации составило в среднем 63,2±11,6 мин. [283,р. 22]. Время флюороскопии в среднем составила 12,1±4,2 мин., с учетом того что меньше использовалась рентген контроль в течение всей процедуры, так как аблация проводилась на основе трехмерной реконструкции левого предсердия и устьев легочных вен. (таблица 8).

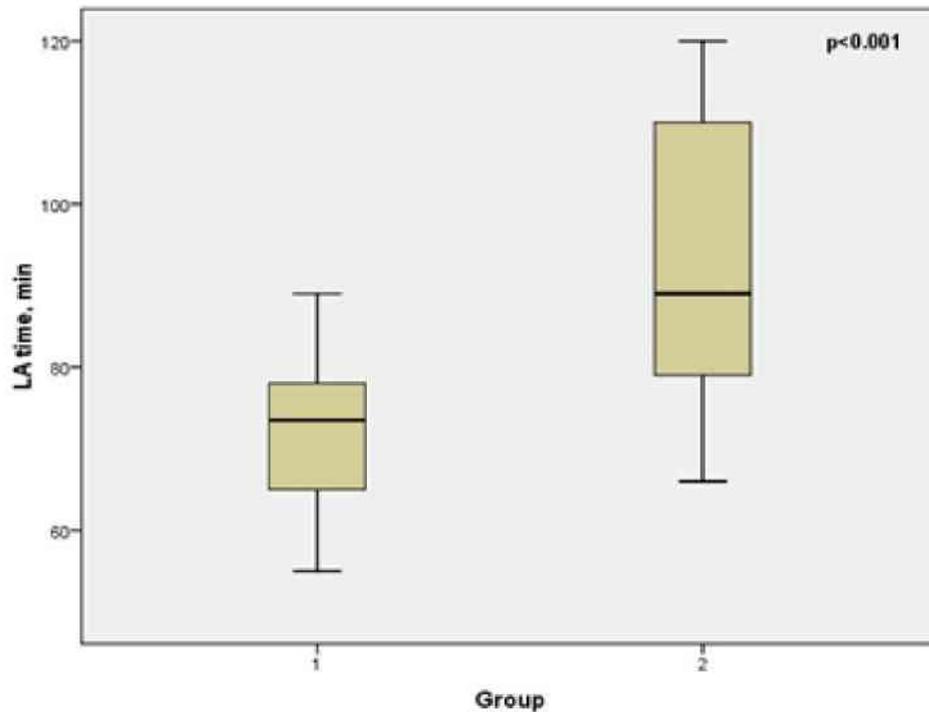
Таблица 8 - Процедурные данные технологии аблации

| Показатели              | Продолжительные процедуры, мин |           | р      | Время пребывания катетера в ЛП, мин |           | р      | Время флюорографии, мин |           | р      |
|-------------------------|--------------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|-----------|--------|-------------------------|-----------|--------|
|                         | 1<br>n-50                      | 2<br>n-50 |        | 1<br>n-50                           | 2<br>n-50 |        | 1<br>n-50               | 2<br>n-50 |        |
| Группы n-1-КБА<br>2-РЧА |                                |           |        |                                     |           |        |                         |           |        |
| среднее                 | 141.14                         | 72.30     | <0,001 | 27.20                               | 176.10    | <0,001 | 93.66                   | 15.08     | <0,001 |
| стандартное отклонение  | 13,952                         | 9.910     | <0,001 | 9.570                               | 22.615    | <0,001 | 16.50                   | 4.189     | <0,001 |
| медиана                 | 142.50                         | 73.50     | <0,001 | 27.00                               | 178.00    | <0,001 | 89.00                   | 15.00     | <0,001 |
| мин                     | 118                            | 55        | <0,001 | 12                                  | 141       | <0,001 | 66                      | 8         | <0,001 |
| макс                    | 164                            | 89        | <0,001 | 42                                  | 211       | <0,001 | 120                     | 2         | <0,001 |

Различий по времени процедур, самой аблации и флюороскопии приведены в Рисунке 16 (а, б, в).

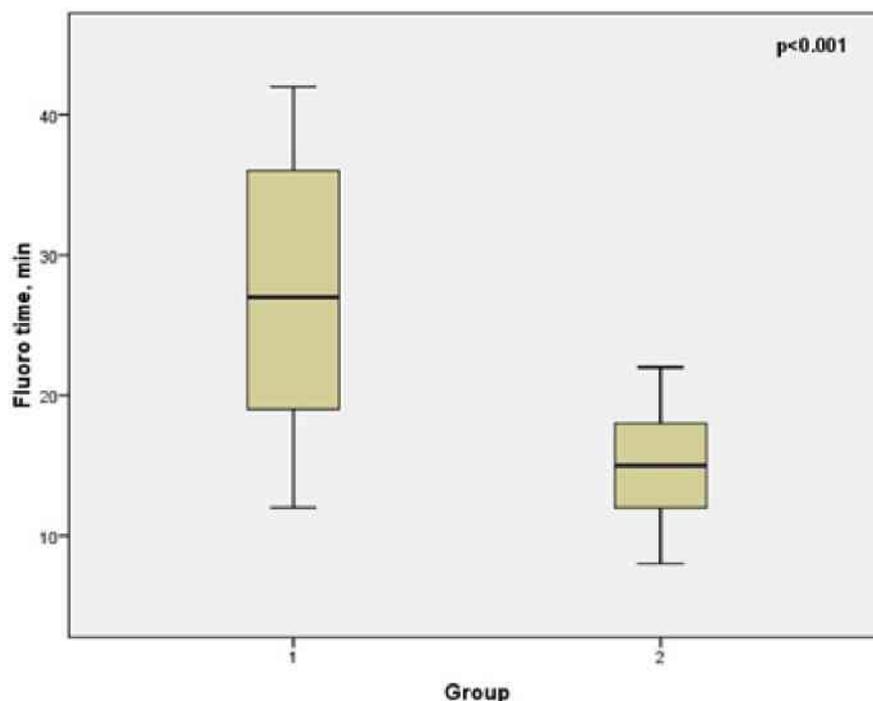


а - Средние значения времени процедур аблаций. Разница общего времени процедур в группах (КБА-141,14, РЧА-178,10,  $p < 0,001$ )



б - Средние значения времени процедур аблаций. Разница времени нахождения катетеров в левом предсердии (КБА -72,30, РЧА - 93,66)

Рисунок 16 - Данные по процедурам катетерной аблации, лист 1



в - средние значения времени процедур аблаций. С - разница времени флюороскопии в исследуемых группах (КБА - 27,20, РЧА - 15,08,  $p < 0,001$ )

Рисунок 16, лист 2

### 3.6 Послеоперационные осложнения

При выполнении крио и радиочастотной аблации ФП специально обученными интервенционными аритмологами этот метод является хорошо зарекомендовавшим себя достаточно эффективным способом восстановления и профилактики рецидивов, а также безопасной и превосходной альтернативой антиаритмической терапии (ААТ) для поддержания не только синусового ритма, исчезновения некоторых симптомов, но и улучшения клинического состояния пациентов [28]. Однако при проведении процедуры регистрируются осложнения: тромбообразования, формирование неоднородных по структуре повреждений в стенке левого предсердия (ЛП) и устьев легочных вен (УЛВ), а также перфорация стенки ЛП вследствие высокой проникающей способности радиочастотной энергии, постаблационные инцизионные тахикардии, предсердно-пищеводные свищи, стенозы УЛВ и т.д.

В данном исследовании также были зарегистрированы осложнения у 12% пациентов (таблица 9). Несмотря на отсутствие статистической разницы в абсолютном количестве пациентов, достигших первичной конечной точки безопасности, были выявлены различия в типах безопасности и событий, которые произошли у пациентов с КБА по сравнению с РЧА.

Таблица 9 - Послеоперационные осложнения

| Показатель                               | Группа                     |      |                             |      | p     |
|--|----------------------------|------|-----------------------------|------|-------|
|  | Криобаллонная абляция n=50 |      | Радиочастотная абляция n=50 |      |       |
|  | n                          | %    | n                           | %    |       |
| Брадикардия, потребовавшая временный ЭКС | 2                          | 4,0% | 2                           | 4,0% | 1,000 |
| Ишемия миокарда                          | 0                          | 0,0% | 1                           | 2,0% | 0,500 |
| ТИА                                      | 1                          | 2,0% | 0                           | 0%   | 0,500 |
| Перикардальный выпот                     | 1                          | 2,0% | 2                           | 4,0% | 0,350 |
| Парез диафрагмального нерва              | 1                          | 2,0% | 0                           | 0%   | 0,247 |
| Кровотечения, не требующие вмешательства | 1                          | 2,0% | 1                           | 2,0% | 1,000 |
| Итого                                    | 6                          | 12%  | 6                           | 12%  |       |

Примечание - Применяемый критерий: Точный тест Фишера (двусторонний)

Таким образом, осложнения после интервенционного вмешательства составили 12% (рисунок 27), различий по группам не обнаружены.

Тяжелых осложнений, которые бы привели к ухудшению состояния здоровья пациента или потребовали оперативные вмешательства не наблюдалось. У одного пациента развилась транзиторно-ишемическая атака, которая проявилась преходящим легким гемипарезом и разрешилась в период стационарного лечения, в дальнейшем при длительном наблюдении рецидива не было. У 2-х пациентов сразу после процедуры развилась брадикардия, которая потребовала установку временного ЭКС, который был отключен через 7 и 9 дней, в связи с восстановлением синусового ритма, в дальнейшем наблюдении ритм сохранялся синусовый, нарушения проводимости не отмечалось.



Рисунок 17 - Послеоперационные осложнения

Процедура имплантации аппаратов длительного мониторинга ЭКГ (REVEAL XT) прошла без осложнений. Местная воспалительная реакция не наблюдалась. При перикардальном выпоте в одном случае после КБА было проведена пункция перикарда, в 2-х случаях не потребовалось пункции и разрешился консервативным путем, так как не создавал угрозу тампонады сердца. Осложнения, связанные с местом сосудистого доступа (бедренная вена в паховой области), встречались редко и не требовали дополнительных вмешательств, кровотечение из места пункции было у 2-х пациентов, не привело к значительному снижению гемоглобина, и было купировано консервативно. Парез диафрагмального нерва развился у 1 пациента в группе КБА, разрешился в течении месяца самостоятельно (Пример).

Пример осложнения. Пациент Т. 61 лет.

*Диагноз: Нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. ИБС. ПИКС (05.01.2018г). Состояние после реваскуляризации миокарда путем стентирования ПМЖВ (05.01.2018г). ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (51%), стадия В по АСС/АНА, ФК 2 по NYHA. Легочная гипертензия 1 степени. Блокада левой ножки пучка Гиса. Артериальная гипертензия 3 степени, риск 3. Избыточная масса тела 1 степени. Дата поступления: 02.03.2019г. Дата операции: 07.03.2019г.*

*Со слов пациента ИБС в течение многих лет. ОИМ в 2018г, тогда же проведена коронарография со стентированием ПМЖВ (05.01.2018г., одновременно имплантированы 2 стента).*

*Артериальная гипертензия в течение многих лет, с максимальным подъемом АД до 240/110 мм рт. ст., адаптированное АД 120/80 мм рт. ст. Базисный терапии придерживается. Состоит на диспансерном учете кардиолога по месту жительства.*

*В 16.01.2019 году пациент консультирован аритмологом ННЦХ имени А.Н. Сызганова К.А. Бижановым, учитывая данные СМЭКГ (фибрилляция предсердий) рекомендовано проведение катетерной аблации устьев легочных вен с целью восстановления сердечного ритма.*

*В плановом порядке госпитализирован в отделение интервенционной кардиологии, аритмологии и эндоваскулярной хирургии ННЦХ имени А.Н. Сызганова на катетерное лечение аритмии сердца.*

*Регулярно принимает:*

- 1. периндоприл 8 мг утром 1 раз в день регулярно, под контролем АД*
- 2. амлодипин 5 мг вечером 1 раз в день регулярно, под контролем АД*
- 3. аторвостатин 40 мг 1 раз в день регулярно, контроль липидов*
- 4. бисопролол 2,5 мг 1 раз в день регулярно, под контролем ЧСС и АД*
- 5. амиодарон 200 мг 1 раз в день регулярно, контроль ЧСС и ЭКГ*
- 6. ривораксабан 20 мг 1 раз в день вечером, во время еды регулярно*

*Anamnesis vitae: Рос и развивался соответственно полу и возрасту. Сопутствующие заболевания: нарушение углеводного обмена. Хронический пиелонефрит. МКБ. Операции: удаление камней мочеточника слева (2019г).*

*Вредные привычки: табакокурение 20 сигарет в день, стаж более 20 лет. Наследственность: отягощена, отец страдал ИБС.*

*Вирусные гепатиты, кожно-венерологические заболевания, ВИЧ, туберкулез отрицает. Перенесенные заболевания: 2-х сторонняя пневмония (2017г).*

**Объективные данные:**

*Рост – 180 см. Вес – 105 кг. ИМТ – 38,8 кг/м<sup>2</sup>. Состояние пациента средней степени тяжести, обусловлено основной и сопутствующей патологией. Сознание ясное, адекватен. Сердечно-сосудистая система: аускультативно тоны сердца ясные, ритм неправильный, не регулярный. АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 67 ударов в минуту. Система органов пищеварения: Язык влажный, чистый.*

*Рентгенография ОГК 13.02.2019г. Заключение: R-картина данных за видимые свежие инфильтративные и очаговые изменения не выявлено.*

*ЭКГ 26.03.2019г. Заключение: Ритм ФП. ЧЖС 100 уд в мин.*

*ЭхоКГ 25.03.2019г. Заключение: на фоне НРС. Дилатация левых отделов сердца. Выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции выходного тракта ЛЖ. Гипо-, дискинез МЖП. Сократимость миокарда ЛЖ снижена - по Симпсону 51%. ПЖ - в норме. Признаки ЛГ: СДПЖ 30 мм рт ст. Регургитация на МК 1 степени.*

*СМЭКГ 27.05.2019г: Основной ритм синусовый 66% брадикардия. ЧСС мин 41 уд, ЧСС сред 56 уд. ЧСС макс 98 уд в мин. Нарушение АВ и СА проводимости не выявлено.*

*СМЭКГ 22.12.2018г: Заключение: Основной ритм ФП со средней ЧЖС 99 уд в мин, максимальной ЧЖС 157 уд в мин, минимальной ЧЖС 56 уд в мин. Паузы 0. ЖЭС 0. НЖЭС 8022.*

*ТП ЭхоКГ 16.01.2019г: Заключение: Данных за тромб в полости левого предсердия и ушка ЛП не выявлено.*

*ЭхоКГ 13.02.2019г. Заключение: Стентирование (2018г). Аорта не расширена. Полости левых отделов сердце расширены. Створки АК и МК умеренно уплотнены. Выраженная гипертрофия МЖП. Гипертрофия ЗСЛЖ. Зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Сократительная функция миокарда ЛЖ и ФВ умеренно снижена. Допплер ЭхоКГ: Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ по 1 типу, регургитация на МК и ТК 0-1 степени.*

*ЭКГ 13.02.2019г. Заключение: Синусовый ритм ЧСС 65 уд/мин. Ось сердца отклонена влево. НБЛНПП. ГЛЖ. Рубцовые изменения передне-перегородочной, верхушечной сегментов.*

*Компьютерная томография сердца 03.03.2019г. Заключение: КТ-данных за тромбоз ушка левого предсердия на момент исследования не выявлено. Результаты исследования: на серии КТ-сканов ЛП и ЛВ произведенных на 160 - МСКТ фирмы «Тошиба» в сагиттальной, коронарной и аксиальной проекциях – контрастирование ЛП и ушка ЛП равномерное, без дефектов. Легочные вены без особенностей.*

*Операция: 07.03.2019 (37.342) Иссечение или деструкция другого пораженного участка или ткани сердца методом эндоваскулярной абляции (криоабляции) при фибрилляции предсердий.*

*Метод обезболивания: Местная анестезия и седация*

*Протокол операции: Пациент доставлен в рентгенооперационный зал ритмом мерцание предсердий с ЧЖС 88 ударов в минуту. После обработки операционного поля под местной анестезией и седацией пунктирована общая бедренная вена справа по Сельдингеру. Установлен интродьюсер 6 Fr и через интродьюсер проведен 10-полюсный управляемый электрод в КС. Еще раз пунктирована общая бедренная вена справа и проведен проводник, по проводнику установлен интродьюсер Preface 8Fr, через него игла для транссептальной пункции. Под контролем флюороскопии произведена пункция тонкой части МПП. Интродьюсер Preface установлен в полости левого предсердия. Далее интродьюсер Preface заменен на доставочную систему Flex Cath Advance. По системе доставки криобаллон Arctic Front Advance доставлен в левое предсердие. Криобаллон установлен в устья легочных вен поочередно (с достижением полной окклюзии вен). Поочередно произведена криоизоляция устьев легочных вен по часовой стрелке.*

*Параметры абляции:*

*LSPV: 1) - 65°C; 180 sec (4)*

*LIPV: 1) - 52°C; 240 sec (4)*

*Во время абляции использовано стимуляция диафрагмального нерва с помощью электростимуляции для профилактики пареза нерва.*

*RIPV: 1) - 58°C; 240 sec (4)*

*RSPV: 1) - 62°C; 170 sec (4)*

*Во время абляции правой верхней ЛВ произошел парез диафрагмального нерва. В связи с чем прекращена абляция устья легочной вены. На контрольной рентгенограмме выявлен парез диафрагмы (рисунок 18).*

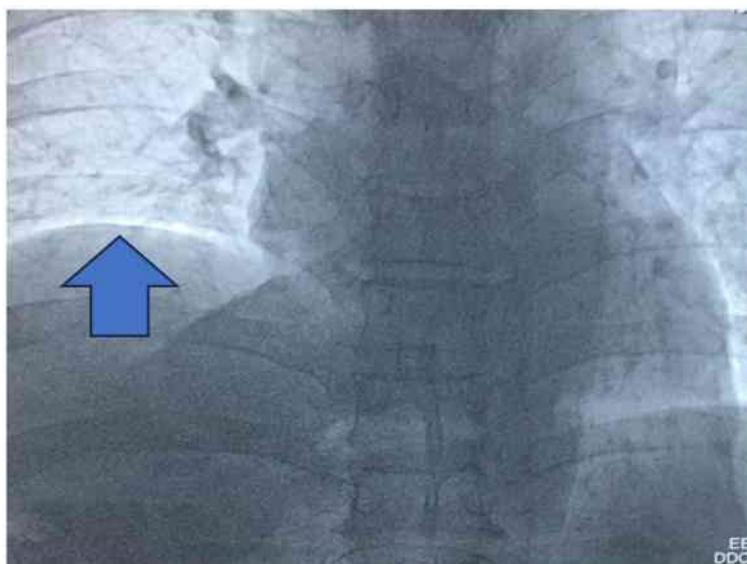


Рисунок 18 - Парез диафрагмального нерва (указан стрелкой)

*На эндограмме ритм – синусовый с ЧСС 65 уд/мин. Электроды извлечены. Гемостатический кисетный шов и асептическая повязка на место пункции общей бедренной вены справа.*

*Пациент наблюдался в течение 24-х месяцев. Был установлен подкожный кардиомонитор длительного мониторинга ритма сердца Reveal XT. Срыва ритма не зарегистрировано. Парез диафрагмального нерва был разрешен самостоятельно через 2.5 месяца после проведенной операции.*

Другие нежелательные явления: Постпроцедурный кашель развился у 11 из 100 (11%) пациентов, который полностью исчез к концу исследования. Боль в грудной клетке после аблации в области перикарда была временным явлением и только у одного пациента наблюдались ишемические изменения на ЭКГ, которые прошли после нитратов.

Таким образом, осложнения после интервенционного вмешательства составили 12%, что согласуется с литературными данными. Перикардальный выпот у 2-х пациентов, кровотечение из места пункции было у 2-х пациентов, транзиторный парез диафрагмального нерва развился у 1 пациента в группе КБА (2%). Тяжелых осложнений, которые бы потребовали оперативные вмешательства или ухудшение состояния здоровья пациента не отмечалось.

### **3.7 Сравнительные анализ эффективности различных методик катетерной аблации**

Оценка результативности катетерной аблации проводилась в течение 24 месяцев. Был проведен сравнительный анализ эффективности различных методик катетерной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах с применением имплантируемых аппаратов длительного мониторинрования ЭКГ (REVEAL XT) (рисунок 19).



Рисунок 19 - Внешний вид имплантируемых аппаратов длительного мониторинрования ЭКГ REVEAL XT

Сразу после проведенного вмешательства устанавливались мониторы длительного наблюдения. Первичная конечная точка эффективности оценивалась путем анализа времени до первого события, после 90-дневного "холостого" периода. В течение периода "холостого хода" рецидивы аритмий не учитывались при определении первичной конечной точки. Оценка полученных отрицательных результатов катетерной абляции проводилась по следующим событиям: наличие документированных эпизодов ФП продолжительностью более 30 секунд, тахикардии предсердий или трепетания предсердий, с контролем среднесуточной частоты эпизода аритмии (рисунок 20,21). Также к событиям относятся прием неустановленного, антиаритмического препарата; любое внепротокольное вмешательство связанное с ФП (то есть кардиоверсия и абляция). «Свободой от ФП» после абляции считается отсутствие документированных эпизодов ФП, а также использование ранее неэффективных антиаритмических препаратов в той же или более низкой дозе, если у пациентов сохраняется синусовый ритм.

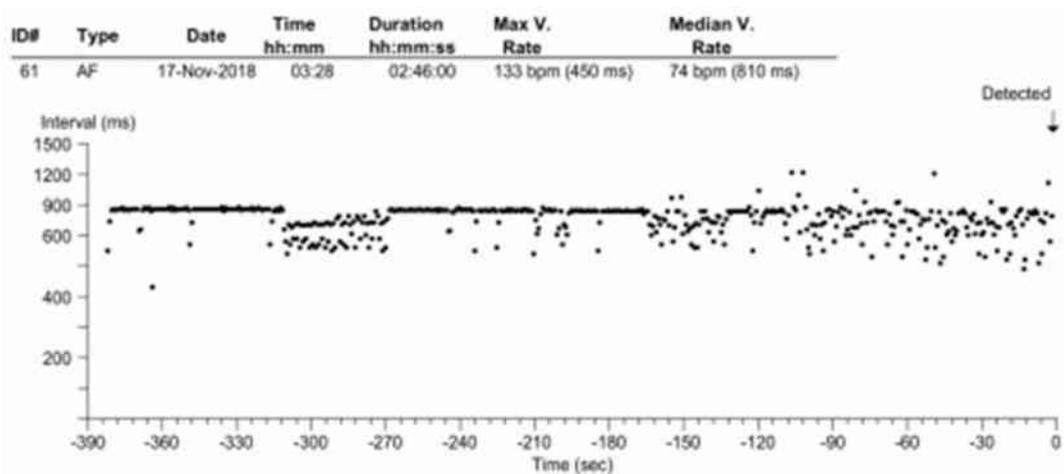


Рисунок 20 - Среднесуточная частота эпизода аритмии (указаны время развития, длительность, максимум и медиана частота)

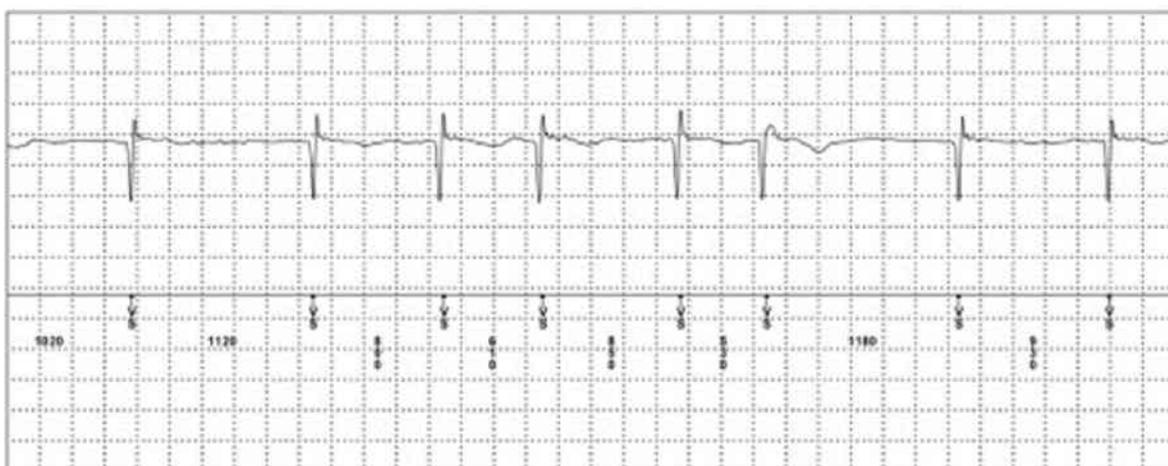


Рисунок 21 - Запись электрограммы эпизода аритмии

Наличие трепетания предсердий или предсердной тахикардии после катетерной аблации ФП было зарегистрировано, и хотя предполагается, что оно возникает (частично) из-за неполного поражения или пробелов в линиях аблации ФП, которые превращаются в новый субстрат для механизма повторного входа.

Оценка первичной эффективности отражена в таблице мониторингования ритма сердца (таблица 10). Через 12 месяцев после процедуры оценка конечной точки – «свободы от аритмии» с использованием наиболее точной на сегодняшний день методики контроля ритма сердца с имплантацией кардиомониторов Reveal-XT, показала сопоставимую эффективность различных процедур 70% и 72% (рисунок 22,23). Оценка первичной эффективности через 24 месяца после процедуры, как показатель свободы от аритмии, составила 68% в когорте КБА и 66% в когорте РЧА, что подтверждает статистически незначимую разницу между методами аблации (P 1,000). В этом исследовании также не было обнаружено различий в первичной конечной точке безопасности между когортами лечения (P = 0,77).

Таблица 10 - Результаты мониторингования ритма сердца

| Показатели непосредственных и отдаленных результатов |    | Группа                        |       |                                |       | p     |
|--|----|-------------------------------|-------|--------------------------------|-------|-------|
|  |    | Криобаллонная аблация<br>n=50 |       | Радиочастотная аблация<br>n=50 |       |       |
|  |    | n                             | %     | n                              | %     |       |
| Ритм в начале операции                               | СР | 8                             | 16,0% | 4                              | 8,0%  | 0,357 |
|  | ФП | 42                            | 84,0% | 46                             | 92,0% |       |
| Ритм после операции                                  | СР | 49                            | 98,0% | 48                             | 96,0% | 1,000 |
|  | ФП | 1                             | 2,0%  | 2                              | 4,0%  |       |
| Ритм через 3 мес ФП                                  | СР | 43                            | 86,0% | 42                             | 84,0% | 1,000 |
|  | ФП | 7                             | 14,0% | 8                              | 16,0% |       |
| Ритм после 6 мес                                     | СР | 42                            | 84,0% | 41                             | 82,0% | 1,000 |
|  | ФП | 8                             | 16,0% | 9                              | 18,0% |       |
| Ритм через 9 мес                                     | СР | 39                            | 78,0% | 38                             | 76,0% | 0,956 |
|  | ФП | 14                            | 28,0% | 12                             | 24,0% |       |
| Ритм через 12 мес                                    | СР | 35                            | 70,0% | 36                             | 72,0% | 1,000 |
|  | ФП | 15                            | 30,0% | 14                             | 28,0% |       |
| Ритм через 18 мес                                    | СР | 34                            | 68,0% | 34                             | 68,0% | 1,000 |
|  | ФП | 16                            | 32,0% | 16                             | 32,0% |       |
| Ритм через 24 мес                                    | СР | 34                            | 68,0% | 33                             | 66,0% | 1,000 |
|  | ФП | 16                            | 32,0% | 17                             | 34,0% |       |

Важное значение имеет длительность процедуры. Среднее общее время процедуры и время пребывания в левом предсердии были достоверно короче в группе КБА, а среднее время флюороскопии - в группе РЧА [288]. В таблице 7,8

представлены показатели временных характеристик процедурных данных технологии аблации (таблица 7, 8).



Рисунок 22 - Эффективность КБА (динамика)

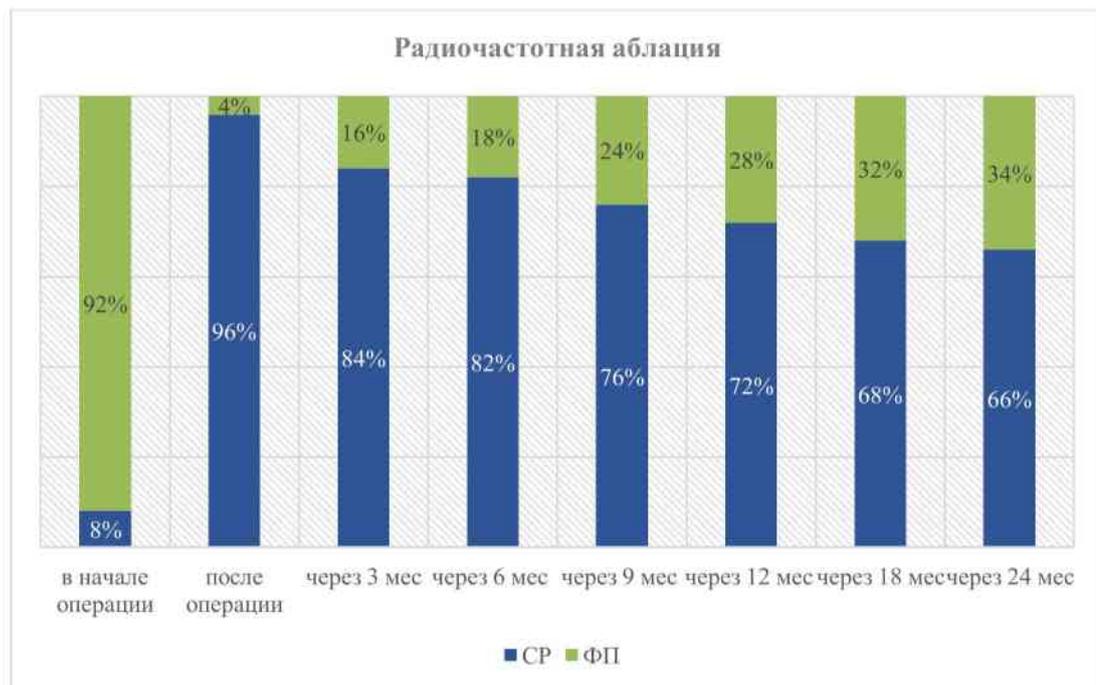


Рисунок 23 - Эффективность РЧА (динамика)

Таким образом, сравнительный анализ различных методов катетерной аблации показал хорошую эффективность полученных результатов в ближайшем и отдаленном периодах в обеих группах (рисунок 22, 23). Контроль результативности проводился с помощью постоянного мониторингирования ритма сердца, который фиксировался имплантируемыми кардиомониторами.

Результаты были сравнимы и не имели статистически значимые отличия в обеих группах (рисунок 24).

Эффективность различных методов интервенционных вмешательств при ФП (КБА и РЧА) по данным имплантируемого кардиомонитора Reveal XT, (Medtronic, USA).

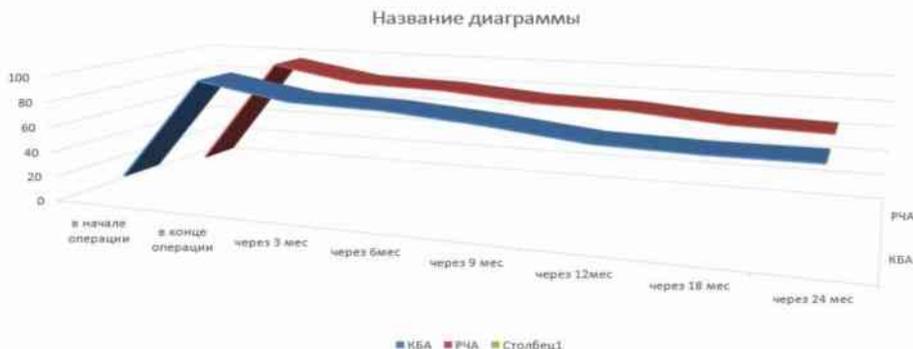


Рисунок 24 - Эффективность различных методов катетерной аблации по данным имплантируемого кардиомонитора

Однако, по данным литературы, при проведении контроля общепринятыми методами фиксации ЭКГ и Холтеровское мониторирование в течение суток и до 3 дней, результативность была выше. По данным Nademanee К. С соавт., при проведении РЧА при пароксизмальной и персистирующей ФП вероятность сохранения синусового ритма – 89% и 85% соответственно [24,р. 44]. Ранее в литературе показывали результативность вмешательства от 45% до 75% и значительное количество повторных процедур от 25% до 40% [21,с. 5]. В современных источниках с использованием усовершенствованных методик и материалов результативность стала выше, однако эффективность различных методик отличается. По данным Kuck КН с соавт. в исследовании «FIRE AND ICE», где сравнивалась эффективность криобаллонной изоляции ЛВ и радиочастотной катетерной изоляции ЛВ показало, что существовали статистически значимые различия в пользу криобаллонной аблации по сравнению с повторными абляциями (11,8% криобаллон против 17,6% RFC;  $P=0,03$ ), кардиоверсиями постоянного тока (3,2% криобаллон против 6,4% RFC;  $P=0,04$ ), повторными госпитализациями по любой причине (32,6% криобаллон против 41,5% RFC;  $P=0,01$ ) и повторными госпитализациями по сердечно-сосудистым заболеваниям (23,8% криобаллон против 35,9% RFC;  $P,0,01$ ) [289]. В нашем исследовании эффективность катетерной аблации соответствовала 68% в группе КБА и 66% в группе РЧА, что объясняется более точной диагностикой и возможностью постоянным мониторированием ритма сердца с документированием ЭКГ при использовании имплантированных кардиомониторов сердечного ритма Reveal-XT. Данные результаты позволили выявить случаи нарушения ритма, которые трудно выявлялись при рутинном контроле с помощью разовых ЭКГ и холтеровского мониторирования. Это

позволяет врачу своевременно принимать решение о проведении повторных процедур, назначении антиаритмической терапии и профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, результаты исследования показывают важность тщательного длительного наблюдения за пациентами после катетерной аблации для выявления поздних рецидивов аритмии.

Среднее время общей процедуры и продолжительность пребывания катетера в ЛА были значительно короче в группе КБА, в то время как среднее время флюороскопии было значительно короче в группе РЧА.

### 3.8 Факторы риска у пациентов с рецидивом ФП

Корреляция срыва ритма с такими показателями как размер ЛП, длительность фибрилляции и основные заболевания, которые характеризуются как факторы риска развития ФП, через 12 мес. отражена в таблице 11.

Таблица 11 - Корреляция срыва ритма через 12 мес - с размером ЛП, длительностью ФП, ИМТ, ФВ, наличием ИБС, АГ, СД, курение

| Факторы  | КБА n - 15<br>(30%)     | РЧА n – 14<br>(28%)    | p     |
|--|-------------------------|------------------------|-------|
| Размер ЛП до 4,2 см<br>более 4,2 см                | 4 (27,3%)<br>11 (72,7%) | 0 (0%)<br>14 (100%)    | 0,115 |
| Длительность ФП от 3 мес до 1 года<br>более 1 года | 4 (26,6%)<br>11 (73,4%) | 6 (42,9%)<br>8 (57,1%) | 0,599 |
| ИБС  | 11 (73,4%)              | 9 (64,3%)              | 0,900 |
| АГ   | 12 (80%)                | 12 (85,7%)             | 1,000 |
| СД   | 6 (40%)                 | 7 (50%)                | 0,867 |
| Ревматизм МП                                       | 2(13,3%)                | 2(14,3%)               | 1,000 |
| Курение  | 7 (46,6%)               | 10 (71,4%)             | 0,330 |
| ИМТ 25-29,9<br>30 и выше                           | 5(33,3%)<br>10(66,6%)   | 2 (21,4%)<br>11(78,6%) | 0,767 |
| СН-ун.ФВ ФВ 41-49%<br>СН-сФВ ФВ $\geq$ 50%, n %)   | 8 (53,3%)<br>7(46,7%)   | 10(71,4%)<br>4(28,6%)  | 0,537 |

Статистически значимые различия между группами с различными методами катетерной аблации не обнаружены. Рецидив ФП через 12 месяцев коррелирует с размером ЛП в обеих группах это были пациенты с передне-задним размером более 4,2 см (рисунок 25).

При этом надо отметить, что это преобладали пациенты с длительностью ФП более года и имеющие коморбидный фон. По факторам риска почти у 86% передне-задний размер ЛП был 42мм и более, 65% имели длительный аритмический анамнез - более года, почти 83% имели повышенное артериальное давление, у 72,4% имелось ожирение ( ИМТ более 30), 69% имели ИБС, 62% имели умеренно низкую ФВ, курили около 58,6%, и сахарный диабет имели

44,8% пациентов, у которых отмечался рецидив ФП после катетерной абляции через 12 месяцев ( рисунок 25).



Рисунок 25 - Факторы риска в группах пациентов с рецидивом ФП через 12 мес. после катетерной абляции

Проведенный многофакторный анализ для выявления взаимодействия множества факторов на одну или несколько зависимых переменных, с целью более объективной оценки не только влияние каждого прогностического фактора на риск, но и с учетом степени взаимодействия между предикторами приведен в таблице 12.

Таблица 12 - Многофакторный анализ факторов риска рецидива ФП (12 мес)

| Переменные   | 12 месяц   |            | p*    | p**   | ОШ (95% ДИ)      |
|--|------------|------------|-------|-------|------------------|
|  | ФП         | СР         |       |       |                  |
| 1  | 2          | 3          | 4     | 5     | 6                |
| Возраст***   | 63 (60-67) | 64 (56-68) | 0,724 | 0,382 | 1,04 (0,96-1,12) |
| Аритмический анамнез, Длительность аритмии в мес.*** | 22 (9-24)  | 22 (12-34) | 0,262 | 0,212 | 0,96 (0,91-1,02) |
| пер-задний размер ЛП, мм***                          | 43 (42-45) | 41 (36-42) | 0,000 | 0,005 | 1,56 (1,14-2,12) |
| ФВ ЛЖ***   | 48 (41-60) | 60 (57-62) | 0,000 | 0,374 | 0,96 (0,89-1,05) |

Продолжение таблицы 12

| 1                      | 2       | 3             | 4             | 5     | 6     | 7                 |
|------------------------|---------|---------------|---------------|-------|-------|-------------------|
| Группа                 | РЧА     | 14<br>(48,3%) | 36<br>(50,7%) | 0,826 | -     | -                 |
|                        | КБА     | 15<br>(51,7%) | 35<br>(49,3%) |       | 0,224 | 2,2 (0,62-7,84)   |
| Пол                    | Мужской | 16<br>(55,2%) | 44 (62%)      | 0,529 | -     | -                 |
|                        | Женский | 13<br>(44,8%) | 27 (38%)      |       | 0,571 | 1,45 (0,4-5,19)   |
| ИБС                    | Нет     | 9 (31%)       | 39<br>(54,9%) | 0,030 | -     | -                 |
|                        | Есть    | 20 (69%)      | 32<br>(45,1%) |       | 0,992 | 0,99 (0,1-9,83)   |
| Миокардиты             | Нет     | 26<br>(89,7%) | 60<br>(84,5%) | 0,501 | -     | -                 |
|                        | Есть    | 3 (10,3%)     | 11<br>(15,5%) |       | 0,568 | 2,14 (0,16-28,99) |
| АГ                     | Нет     | 5 (17,2%)     | 28<br>(39,4%) | 0,032 | -     | -                 |
|                        | Есть    | 24<br>(82,8%) | 43<br>(60,6%) |       | 0,816 | 0,81 (0,13-4,94)  |
| Диабет                 | Нет     | 16<br>(55,2%) | 63<br>(88,7%) | 0,000 | -     | -                 |
|                        | Есть    | 13<br>(44,8%) | 8<br>(11,3%)  |       | 0,178 | 2,82 (0,62-12,7)  |
| Ревматизм МП           | Нет     | 25<br>(86,2%) | 50<br>(70,4%) | 0,098 | -     | -                 |
|                        | Есть    | 4 (13,8%)     | 21<br>(29,6%) |       | 0,901 | 1,17 (0,1-14,24)  |
| Курение                | Нет     | 12<br>(41,4%) | 39<br>(54,9%) | 0,219 | -     | -                 |
|                        | Да      | 17<br>(58,6%) | 32<br>(45,1%) |       | 0,515 | 1,62 (0,38-6,9)   |
| ИМТ                    | 25-29.9 | 8 (27,6%)     | 38<br>(53,5%) | 0,030 | -     | -                 |
|                        | +30     | 21<br>(72,4%) | 33<br>(46,5%) |       | 0,235 | 2,64 (0,53-13,08) |
| Ритм в начале операции | СР      | 4 (13,8%)     | 8<br>(11,3%)  | 0,989 | -     | -                 |
|                        | ФП      | 25<br>(86,2%) | 63<br>(88,7%) |       | 0,451 | 2,06 (0,31-13,56) |

Продолжение таблицы 12

| 1  | 2  | 3             | 4            | 5     | 6     | 7         |
|--|----|---------------|--------------|-------|-------|-----------|
| Ритм после аблации   | СР | 26<br>(89,7%) | 71<br>(100%) | 0,045 | -     | -         |
|  | ФП | 3 (10,3%)     | 0 (0%)       |       | 0,989 | 0 (0-Inf) |
| Примечание - * - по результатам однофакторного анализа (для количественных переменных – U-критерий Манна-Уитни, для качественных – Точный тест Фишера)<br>** - по результатам многофакторного анализа (биномиальная логистическая регрессия)<br>*** - Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, Ме (Q1-Q3) |    |               |              |       |       |           |

При однофакторном анализе передне-задний размер ЛП в мм, ФВ ЛЖ, ИБС, АГ, диабет, ИМТ и ритм после аблации были статистически значимо ассоциированы с развитием ФП на 12 месяце.

Но при многофакторном анализе только передне-задний размер ЛП, мм был ассоциирован с повышением шансов рецидива ФП на 12 месяце. Так, увеличение на 1 мм дает прирост шансов на ФП в 1,56 (955 ДИ: 1,14-2,12) раз. (рисунок 26) Далее представлены классификационные характеристики модели (таблицы 13, 14):

Таблица 13 - Классификационная таблица

| Наблюдаемый                                      | Предсказанный |    | % Правильных |
|--|---------------|----|--------------|
|  | 1             | 2  |              |
| 1  | 1             | 2  | 93,0         |
| 2  | 66            | 5  | 55,2         |
|  | 13            | 16 |              |
| Примечание - Значение отсечки установлено на 0,5 |               |    |              |

Таблица 14 - Прогностические меры

| Точность   | Специфичность | Чувствительность | AUC   |
|--|---------------|------------------|-------|
| 0,820  | 0,930         | 0,552            | 0,874 |
| Примечание - Значение отсечки установлено на 0,5 |               |                  |       |

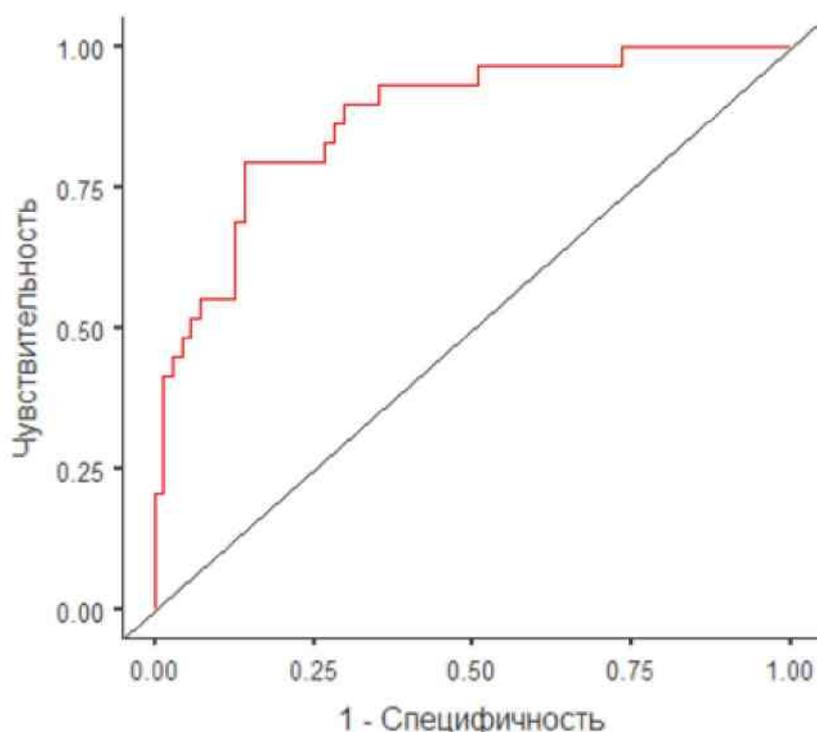


Рисунок 26 - ROC кривая 12 месяцев

По результатам зарегистрированных записей имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ за 24 месяца наблюдения у 33% пациентов отмечался рецидив ФП. Таким образом, эффективность катетерной абляции в течение 24 месяцев составила 68% в группе КБА и 64% в группе РЧА по достоверным данным длительного мониторинга сердечного ритма с помощью имплантируемых кардиомониторов Reveal-XT. Был проведен анализ корреляции рецидива ФП после проведенной катетерной абляции с факторами риска. Сравнивались две исследуемые группы. Статистически значимых различий в двух группах по основным факторам риска также не выявлено (Применяемый критерий: Точный тест Фишера (двусторонний)) (таблица 15).

Таблица 15 - Корреляция срыва ритма через 24 мес - с размером ЛП, длительностью ФП, ИМТ, ФВ, наличием ИБС, АГ, СД, курение

| Факторы  | КБА n - 16<br>(32%)     | РЧА n - 17<br>(34%)     | p     |
|--|-------------------------|-------------------------|-------|
| 1  | 2                       | 3                       | 4     |
| Размер ЛП до 4,2 см<br>более 4,2 см                | 5 (31,2%)<br>11 (68,8%) | 1 (6%)<br>16 (94%)      | 0,149 |
| Длительность ФП от 3 мес до 1 года<br>более 1 года | 4 (25%)<br>12 (75%)     | 6 (35,3%)<br>11 (64,7%) | 0,794 |
| ИБС  | 12 (75%)                | 11 (64,7%)              | 0,794 |
| АГ   | 13 (81,25%)             | 15 (88,2%)              | 0,939 |

Продолжение таблицы 15

| 1   | 2                     | 3                     | 4     |
|---|-----------------------|-----------------------|-------|
| СД  | 6 (37,5%)             | 8 (47%)               | 0,840 |
| Ревматизм МП                                      | 2(13,3%)              | 2(11,7%)              | 1,000 |
| Курение   | 8 (50%)               | 10 (71,4%)            | 0,874 |
| ИМТ 25-29,9                                       | 6(37,5%)              | 3 (17,6%)             | 0,375 |
| 30 и выше   | 10(62,5%)             | 14(82,4%)             |       |
| СН-ун.ФВ ФВ 41-49%,<br>СН-сФВ ФВ $\geq$ 50%, n %) | 9 (56,3%)<br>7(43,7%) | 11(64,7%)<br>6(35,3%) | 0,888 |

Статистически значимые различия между группами с различными методами катетерной аблации у пациентов с рецидивом ФП через 24 месяца не обнаружены.

При этом надо отметить, что это преобладали пациенты с длительностью ФП более года и имеющие коморбидный фон. Рецидив ФП через 24 месяцев коррелирует с размером ЛП в группе РЧА- 94% пациентов имели размер ЛП 4,2 см и более, в группе РЧА 68,8% были пациенты с передне-задним размером более 4,2 см. В группе КБА по факторам риска 75% имели аритмический анамнез более года, у 81,3% пациентов имелась в анамнезе, ИБС у 75%, более половины имели ожирение (62,5%), 50% курили. В группе РЧА ожирение было установлено у 82%, АГ - 88%, курили -71%. И сахарный диабет имели 47% пациентов, у которых отмечался рецидив ФП после катетерной аблации через 24 месяца. Анализ наличия факторов риска у пациентов со срывом ритма представлен на рисунке 26 (рисунок 27).



Рисунок 27 - Факторы риска в группах пациентов с рецидивом ФП через 24 месяца после катетерной аблации

Частота клинических симптомов ФП снизилась со 100 % в начале исследования до 38,0 % в течение 24 месяцев. Симптомы, связанные с аритмией, уменьшились к 24 месяцам наблюдения: симптомы МА (со 100% до 30%), обмороки (с 48% до 9%), сердцебиение (с 86% до 25%) и утомляемость (с 76% до 13%).

Проведенный многофакторный анализ выявил взаимодействия множества факторов на одну или несколько зависимых переменных через 24 мес. (таблица 16).

Таблица 16 - Многофакторный анализ факторов риска рецидива ФП (24 мес)

| Переменные  |         | 24 месяца  |            | p*    | p**   | ОШ (95% ДИ)        |
|---|---------|------------|------------|-------|-------|--------------------|
|   |         | ФП         | СР         |       |       |                    |
| 1   |         | 2          | 3          | 4     | 5     | 6                  |
| Возраст   |         | 63 (59-67) | 64 (56-68) | 0,968 | 0,510 | 1,03 (0,95-1,11)   |
| Аритмический анамнез, Длительность аритмии в мес. |         | 23 (9-29)  | 22 (12-30) | 0,805 | 0,378 | 1,03 (0,97-1,09)   |
| пер-зад_размер_ЛП, мм                             |         | 43 (42-44) | 40 (36-42) | 0,000 | 0,002 | 1,61 (1,19-2,17)   |
| ФВ ЛЖ   |         | 48 (43-60) | 60 (57-62) | 0,000 | 0,397 | 0,97 (0,89-1,05)   |
| Группа  | РЧА     | 17 (51,5%) | 33 (49,3%) | 0,832 | -     | -                  |
|   | КБА     | 16 (48,5%) | 34 (50,7%) |       | 0,247 | 2,09 (0,6-7,3)     |
| Пол   | Мужской | 18 (54,5%) | 42 (62,7%) | 0,435 | -     | -                  |
|   | Женский | 15 (45,5%) | 25 (37,3%) |       | 0,236 | 2,18 (0,6-7,86)    |
| ИБС   | Нет     | 10 (30,3%) | 38 (56,7%) | 0,013 | -     | -                  |
|   | Есть    | 23 (69,7%) | 29 (43,3%) |       | 0,219 | 4,35 (0,42-45,19)  |
| Миокардиты  | Нет     | 29 (87,9%) | 57 (85,1%) | 0,704 | -     | -                  |
|   | Есть    | 4 (12,1%)  | 10 (14,9%) |       | 0,200 | 6,18 (0,38-100,02) |
| АГ  | Нет     | 5 (15,2%)  | 28 (41,8%) | 0,008 | -     | -                  |
|   | Есть    | 28 (84,8%) | 39 (58,2%) |       | 0,898 | 0,89 (0,15-5,36)   |

Продолжение таблицы 16

| 1   | 2       | 3             | 4             | 5     | 6     | 7                 |
|---|---------|---------------|---------------|-------|-------|-------------------|
| Диабет  | Нет     | 19<br>(57,6%) | 60<br>(89,6%) | 0,000 | -     | -                 |
|   | Есть    | 14<br>(42,4%) | 7<br>(10,4%)  |       | 0,301 | 2,19 (0,5-9,71)   |
| Ревматизм<br>МП   | Нет     | 29<br>(87,9%) | 46<br>(68,7%) | 0,037 | -     | -                 |
|   | Есть    | 4 (12,1%)     | 21<br>(31,3%) |       | 0,634 | 1,89 (0,14-25,84) |
| Курение   | Нет     | 14<br>(42,4%) | 37<br>(55,2%) | 0,229 | -     | -                 |
|   | Да      | 19<br>(57,6%) | 30<br>(44,8%) |       | 0,846 | 0,87 (0,21-3,63)  |
| ИМТ   | 25-29.9 | 9 (27,3%)     | 37<br>(55,2%) | 0,008 | -     | -                 |
|   | +30     | 24<br>(72,7%) | 30<br>(44,8%) |       | 0,328 | 2,22 (0,45-10,93) |
| Ритм в<br>начале<br>операции  | СР      | 4 (12,1%)     | 8<br>(11,9%)  | 0,979 | -     | -                 |
|   | ФП      | 29<br>(87,9%) | 59<br>(88,1%) |       | 0,156 | 3,91 (0,59-25,71) |
| Ритм после<br>аблации   | СР      | 30<br>(90,9%) | 67<br>(100%)  | 0,067 | -     | -                 |
|   | ФП      | 3 (9,1%)      | 0 (0%)        |       | 0,991 | 0 (0-Inf)         |
| <p>Примечание - * - по результатам однофакторного анализа (для количественных переменных – U-критерий Манна-Уитни, для качественных – Точный тест Фишера)<br/> ** - по результатам многофакторного анализа (биномиальная логистическая регрессия)<br/> *** - Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, Me (Q1-Q3)</p> |         |               |               |       |       |                   |

При однофакторном анализе передне-задний\_размер\_ЛП, мм, ФВ ЛЖ, ИБС, АГ, диабет, ревматизм МП, ИМТ и Ритм после аблации были статистически значимо ассоциированы с ФП на 24 месяце наблюдения. Но при многофакторном анализе только передне-задний размер ЛП, мм был ассоциирован с повышением шансов ФП на 24-месяце увеличение на 1 мм дает прирост шансов на ФП на 24 месяце в 1,61 (955 ДИ: 1,19-2,17) раз.

Далее представлены классификационные характеристики модели (таблица 17, рисунок 28).

Таблица 17 - Классификационная таблица (24 мес)

| Предсказанный                                    |    |    |              |
|--|----|----|--------------|
| Наблюдаемый                                      | 1  | 2  | % Правильных |
| 1  | 60 | 7  | 89.6         |
| 2  | 11 | 22 | 66.7         |
| Примечание - Значение отсечки установлено на 0.5 |    |    |              |

Таблица 18 - Прогностические меры

| Точность   | Специфичность | Чувствительность | AUC   |
|--|---------------|------------------|-------|
| 0.820  | 0.896         | 0.667            | 0.878 |
| Примечание - Значение отсечки установлено на 0.5 |               |                  |       |

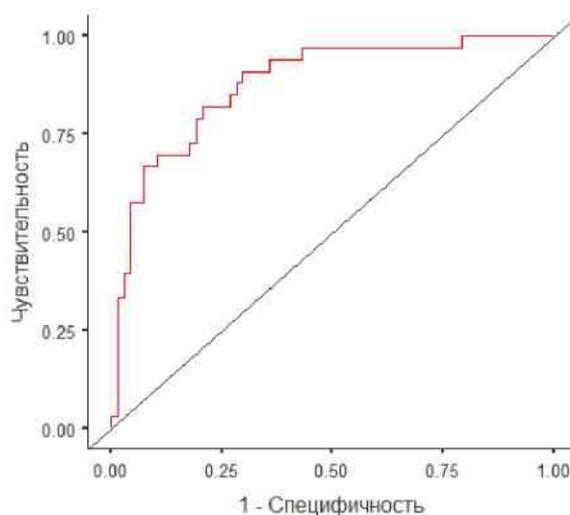


Рисунок 28 - ROC кривая 24 месяца

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов с рецидивом фибрилляции предсердий не зависимо от метода катетерной аблации наиболее часто встречались факторы риска, такие как размер ЛП, аритмический анамнез более года, АГ, ИБС, ожирение, курение, сахарный диабет.

Нами была проведена оценка прогностической значимости этих факторов. При однофакторном анализе прогностическое значение имеют такие показатели как передне-задний размер ЛП, ФВ ЛЖ и наличие ассоциированных заболеваний и состояний: ИБС, АГ, Диабет, Ревматизм МП, ИМТ. Однако при многофакторном анализе только передне-задний размер ЛП был ассоциирован с повышением шансов рецидива ФП, другие факторы не имели прогностическое значение. Увеличение передне-заднего размера ЛП на 1 мм дает прирост шансов для развития рецидива ФП через 12 месяцев в 1,56 (955 ДИ: 1,14-2,12) раз, а через 24 месяце в 1,61 (955 ДИ: 1,19-2,17) раз.

Таким образом, многофакторный анализ доказал прогностическую значимость размера ЛП (мм) для развития рецидива ФП после проведенных

катетерных вмешательств. Вероятно, при выборе тактики лечения и подбора схемы антиаритмической терапии необходимо учитывать полученные данные. Также необходимо рассматривать более раннее интервенционное вмешательство до наступления значимых изменений геометрии сердца левого предсердия.

## 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 4.1 Основные результаты

В данном исследовании приняли участие 100 пациентов с документированной ФП, которым была проведена катетерная абляция двумя методами КБА (50 пациентов) и РЧА (50 пациентов) согласно клиническим протоколам РЦРЗ МЗ РК и международным рекомендациям. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, принимаемой антиаритмической и антикоагулянтной терапии, показателю ФВ ЛЖ. В обеих группах также были сопоставимы данные по наличию факторов риска развития ФП, 67% имели АГ, 51% -ИБС, ИМТ более 30 половина пациентов. В группе РЧА преобладали пациенты с персистирующей формой ФП и передне-задним размером ЛП 42мм и более, что что согласуется с Протокол диагностики и лечения ФП утвержденными РЦРЗ МЗ РК №105 «Фибрилляция и трепетание предсердий, а также Рекомендациями ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Среднее общее время процедуры и время пребывания в левом предсердии были достоверно короче в группе КБА, а среднее время флюороскопии - в группе РЧА.

Оценка эффективности катетерной абляции проводилась с использованием наиболее точной на сегодняшний день методики контроля ритма сердца по данным имплантированных кардиомониторов Reveal-XT в течение 12 и 24 месяцев. В нашем исследовании эффективность катетерной абляции была несколько ниже литературных данных, так через 12 месяцев 71% пациентов имеют хороший эффект стабильный синусовый ритм, а через 24 месяца у 67% была достигнута «свобода» от ФП. В исследовании «Fire & Ice» сравнивалась эффективность криобаллонной и радиочастотной катетерной изоляции ПВ, где также не было продемонстрировано статистически значимых различий по результатам абляции, однако показало более высокую эффективность процедур в 88 и 92 % после 1,2 процедуры с периодом наблюдения 33 месяца. Однако, в данном исследовании для контроля эффективности использовались рутинные методики (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, опрос). Полученные нами показатели результативности интервенционного лечения, объясняются более точной диагностикой и возможностью постоянным мониторингом ритма сердца с документированием ЭКГ при использовании имплантированных кардиомониторов сердечного ритма Reveal-XT. Данные результаты позволили выявить случаи нарушения ритма, которые трудно выявлялись при рутинном контроле с помощью разовых ЭКГ и холтеровского мониторирования. Это позволяет врачу своевременно принимать решение о проведении повторных процедур, назначении антиаритмической терапии и профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, результаты исследования показывают важность тщательного длительного наблюдения за пациентами после катетерной абляции для выявления поздних рецидивов аритмии.

В нашем исследовании эффективность катетерной аблации была сопоставима и не имела статистически значимого различия при использовании различных методов катетерного лечения. Оценка первичной эффективности через 12 месяцев после процедуры, как показатель свободы от аритмии, составила 70% в когорте КБА и 72% в когорте РЧА ( $P < 0.672$ ). Через 24 месяца после процедуры показатель свободы от аритмии составил 68% в когорте КБА и 66% в когорте РЧА, что подтверждает статистически незначимую разницу между методами аблации ( $P = 1,000$ ). Таким образом, оба метода показали достаточно высокую эффективность лечения по зарегистрированным данным длительного мониторинга ЭКГ с применением имплантированных кардиомониторов Reveal-XT.

В этом исследовании также не было обнаружено различий в безопасности между методами лечения, которые оценивались по развитию осложнений после проведенных процедур. Хотя статистическая разница в абсолютном количестве пациентов, достигших первичного показателя безопасности, отсутствовала, были различия в типе безопасности и событиях, произошедших у пациентов после КБА и РЧА, в частности повреждение диафрагмального нерва во время разряда было после КБА, в группе РЧА больше случаев с местом васкулярного доступа, паховой областью, случаи перикардального выпот (КБА-2% против 4% в группе РЧА). Обе технологии продемонстрировали сопоставимо низкую частоту осложнений. Также не было отмечено существенной разницы в первичной конечной точке безопасности между группой РЧА и группой КБА.

Данное исследование демонстрирует, что катетерное лечение с изоляцией легочных вен у пациентов с ФП РЧА с использованием контактно-силовых катетеров и КБА имеет высокую частоту успеха в долгосрочном периоде при сходной частоте осложнений. При этом время процедуры и сама аблация в группе криоаблации были значительно короче. Успешность радиочастотной аблации с использованием катетеров нового поколения с возможностью контроля силы давления на кончик катетера объясняется скорее совершенствованием процесса аблации с использованием оптимальных параметров, таких как «индекс аблации». Однако сам процесс РЧА требует длительных манипуляций с катетером по принципу «точка за точкой», что может увеличить количество неблагоприятных событий, связанных с процедурой аблации. Методика криобаллонной аблации обеспечивает меньшую продолжительность процедур (среднее значение = 141 минуты) по сравнению с группой радиочастотной аблации (среднее значение = 176 минута;  $P < 0,0001$ ).

Предыдущие исследования (которые в основном проводились у пациентов с пароксизмальной формой ФП), сравнивающие эффективность и безопасность этих двух методов, показали статистическую эквивалентность двух технологий. Некоторые исследования показали более высокую эффективность криоаблации, что, возможно, связано с пароксизмальной формой ФП и сохраненной анатомией левого предсердия у исследуемых пациентов. Исследование FreezeAF показало лучший профиль безопасности в группе РЧА, а в группе КБА было больше эпизодов повреждения диафрагмального нерва. Однако в анализ FreezeAF были

включены случаи повреждения диафрагмального нерва, которые разрешились до выписки, и в большинстве случаев использовался баллон первого поколения.

По результатам зарегистрированных записей имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ Reveal-XT за 24 месяцев наблюдения у 33% пациентов отмечался рецидив ФП. В нашем исследовании у пациентов с рецидивом фибрилляции предсердий не зависимо от метода катетерной аблации наиболее часто встречались факторы риска, такие как размер ЛП, аритмический анамнез более года, АГ, ИБС, ожирение, курение, сахарный диабет. При однофакторном анализе эти факторы имеют также прогностическое значение. Однако при многофакторном анализе только передне-задний размер ЛП был ассоциирован с повышением шансов рецидива ФП, другие факторы не показали прогностическую значимость. Так, при многофакторном анализе увеличение на 1 мм переднезаднего размера ЛП дает прирост шансов для развития рецидива ФП в 1,61 (955 ДИ: 1,19-2,17) раза (на 24 месяцев).

Вероятно, при выборе тактики лечения и подбора схемы антиаритмической терапии необходимо учитывать полученные данные. Также необходимо рассматривать более раннее интервенционное вмешательство до наступления значимых изменений геометрии сердца левого предсердия.

Таким образом, длительное постоянное мониторирование сердечного ритма с применением имплантируемых кардиомониторов Reveal-XT позволило дать достоверную оценку эффективности и сравнить результаты различных методов катетерной аблации по лечению ФП. В результате проведенного исследования был выявлен важный прогностический фактор, влияющий на развитие рецидива ФП через 12 и 24 месяцев после проведенной процедуры — это передне-задний размер ЛП. Это позволило предложить дополнение в алгоритм интервенционного и хирургического лечения персистирующих и длительно персистирующих форм фибрилляций предсердий.

#### **4.5 Алгоритм интервенционного и хирургического лечения персистирующих и длительно персистирующих форм фибрилляций предсердий**

По статистике выдаваемые различными источниками фибрилляция предсердий — это самое распространенное (до 2 % населения) нарушение ритма сердца. Эксперты ожидают к 2050 году «эпидемию» по фибрилляции предсердий (ФП) и процент населения, страдающие нарушением ритма может значительно возрасти. Характеризуется это эктопической электрической активностью предсердий, приводящим к хаотичным сокращениям более 300 в минуту. А проводимость к желудочкам сердца варьирует до 160 в мин. И проявляется значительным дефицитом пульса, которое приводит к декомпенсации кровообращения за счет не эффективных сокращений. От 1/3 до 1/2 части пациентов фибрилляция предсердий носит асимптомный характер. Лечение таких больных направлено на контроль свертывающей системы крови, тромбообразования и частоты сердечного ритма, при этом у 30% таких пациентов удается найти комбинацию антиаритмических и тромболитических

средств, которые эффективно воздействуют на пациента. Еще у трети пациентов ФП протекает с выраженной симптоматикой, которым не удается подобрать антиаритмическую терапию, или они плохо переносят прием антиаритмических препаратов (из-за побочных эффектов) или прием целой горсти препаратов вызывает настороженность в отношении воздействия их на другие органы и системы. Поэтому 30% таких больных согласно международными рекомендациями показано проведение крио или радиочастотной катетерной аблации. В случаях пароксизмальной формы ФП, когда аритмии носят приступообразный характер и манифестируют от 3-5 часов или 5-6 дней, как правило, купируются самостоятельно, интервенционная аблация достаточно эффективно. Это доказывается в международном исследовании «Fire and Ice» где эффективность составляла 65% в течении года наблюдения, а у пациентов без какой-либо патологии сердца эффективность достигала 80-90%, особенно после криоаблации. По данным опубликованных работ ведущих кардиологических центров, эффективность аблации при ФП (как пароксизмальной, так и персистирующей форм) достигает до 95% [5, р. 946].

При персистирующей форме ФП, (рисунок 29) с длительностью аритмии более недели эффективность катетерных аблаций по некоторым данным составляет в среднем 50-60%, и для восстановления и удержания синусового ритма необходимо проведения оптимальной медикаментозной терапии или электрической кардиоверсии. Остальные 40-50% пациентов, у которых появился рецидив ФП с прежней длительностью и частотой могут попытаться еще ряд воздействий для восстановления синусового ритма. При этом задачей аритмолога является выбор варианта повторного воздействия и схемы медикаментозной терапии на каждого конкретного пациента (т.е. персонализированно) безусловно с учетом объективных медицинских данных и особенностей пациента (вес, коморбидность, переносимость и т.д.).

При лечении пациентов с постоянной формой ФП мнения специалистов в современной кардиологии разделились и одни считают, что необходимо продолжать попытки восстановления и последующего поддержания синусового ритма, другие рекомендуют контролировать частоту сердечных сокращений медикаментозно на фоне ФП и отказаться от аблации. Проведя исследования в ННЦХ имени А.Н. Сызганова мы предложили использовать ориентир на размер левого предсердия и разработали свой алгоритм.

Патофизиологической основой аблации является устранение очагов повышенного автоматизма, находящихся в легочных венах. Криоаблация замораживает ткань легочных вен, радиочастотное (РЧА) воздействие прижигает ткань и противоположные влияние приводят к потере электропроводимости тканью в месте воздействия и восстановлению синусового ритма. Существует циркулярное и линейное воздействие на ткань радиочастотой или криоагентом. В ходе выполнения процедуры аблации можно проводить как последовательную (линейную) изоляцию всех легочных вен, так и циркулярную при помощи специального катетера, за счет циркулярного воздействия вокруг выбранного

устья легочной вены. Это значительно быстрее и дает равномерное воздействие на ткани как по глубине, так и площади.

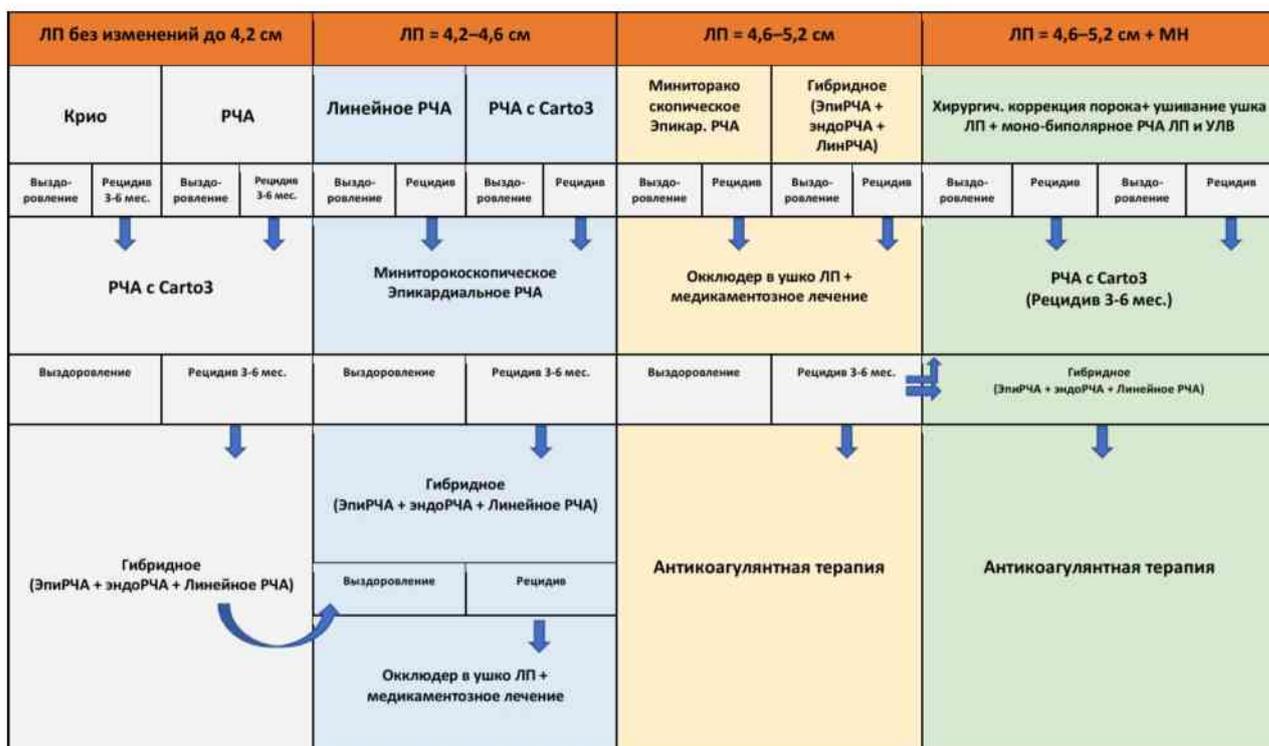


Рисунок 29 - Алгоритм интервенционного и хирургического лечения персистирующих и длительно персистирующих форм фибрилляций предсердий

Ранее в своих исследованиях мы писали об эффективности, безопасности и выборе тактики и метода проведения абляции при различных формах ФП ориентируясь на размеры левого предсердия. Эта гипотеза нашла подтверждение в нашем исследовании при многофакторном анализе прогностической значимости факторов риска рецидива ФП у пациентов после катетерной абляции. Исследование проводилось с использованием длительном постоянном мониторингировании сердечного ритма с применением имплантируемых кардиомониторов Reveal-XT. Эти данные легли в основу предложенных нами изменений алгоритма интервенционного и хирургического лечения персистирующих и длительно персистирующих форм фибрилляций предсердий.

Так, при первичном обращении пациента, которому ранее не проводились интервенционных методов лечения фибрилляций предсердий (рисунок 29.) и размеры его левого предсердия не превышают 4,2см, то мы рекомендуем начинать с линейного или циркуляторного воздействия на устья легочных вен крио- или радиочастотным методом. Мы на своем опыте знаем, что эффективность может составить от 50-до 65%. У пациентов, у которых наступил рецидив заболевания через 3-6 месяцев мы рекомендуем повторить РЧА воздействие с Carto3, где эффективность может подняться до 85%. И если у пациентов, которым это не помогло и у части пациентов через следующие 3-6 месяцев вновь наступили приступы фибрилляций предсердий, то мы настаиваем

на гибридном воздействии на устья легочных вен (то есть использование метода, который пациент не получал - эпикардальное РЧА, эндокардиальное РЧА и линейное воздействие, а иногда все вместе комплексно). Единицы больных, которым наше лечение было безуспешным мы рекомендуем установить окклюдер в ушко ЛП и подобрать оптимальное медикаментозное лечение.

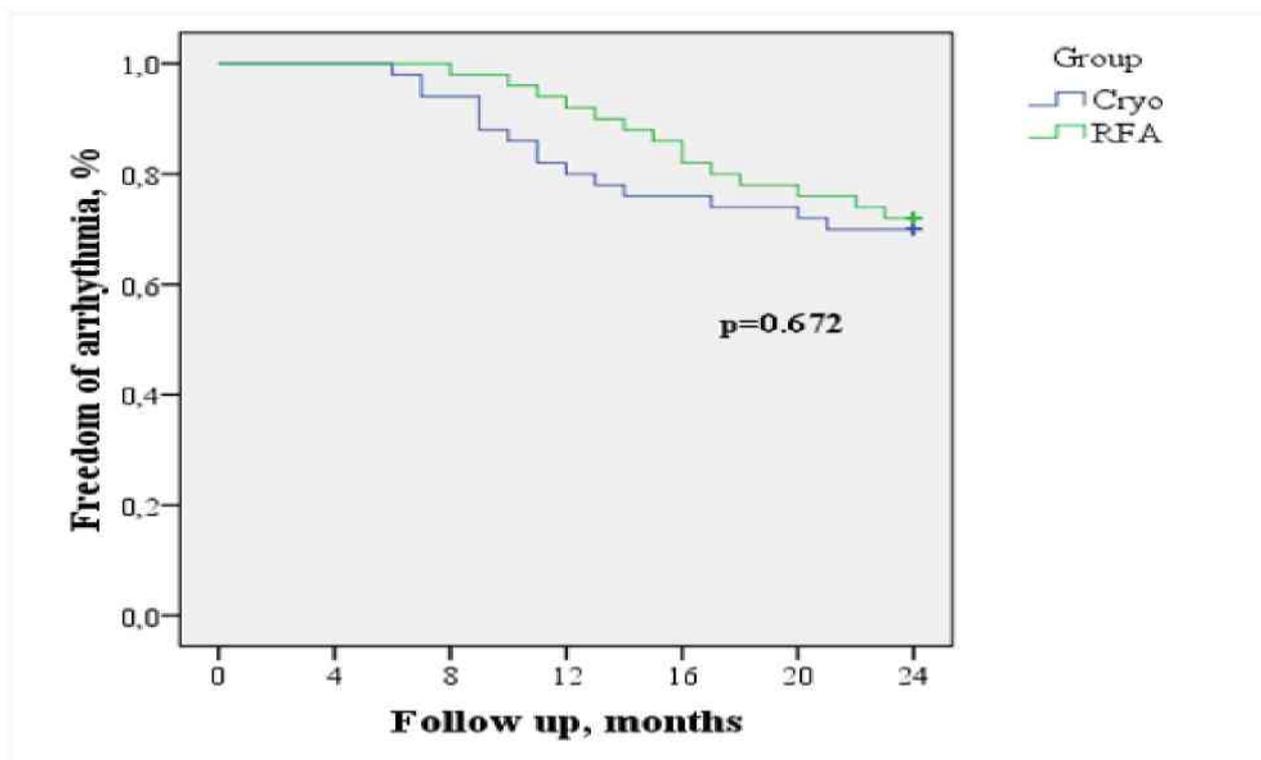
У пациентов с размерами ЛП от 4,2 до 4,6см, особенно тех, кто уже проводил ранее криоабляцию или циркулярную РЧА (т.е. наступил рецидив ФП) (см. схему Алгоритма) мы рекомендуем миниторокоскопическое эпикардальное радиочастотное воздействие, эффективность которой доходит по нашим данным до 93%, а в отдаленном периоде через год до 84%. Ну а если у 9% происходит рецидив, то как и в первом случае мы настаиваем на гибридном воздействии на устья легочных вен с установкой в ушко ЛП окклюдера и подбора медикаментов для профилактики тромбоэмболических осложнений.

В случае если это первичный пациент с длительно персистирующей формой ФП и размерами ЛП 4,6-5,2 см, то начинать надо или с миниторокоскопической эпикардиальной РЧА, либо сразу гибридное воздействие с добавлением эндокардиального РЧА с коррекцией линейным способом. Эффективность такого воздействия достаточно высока (89-93%), но все равно через 3-6 месяцев возможно повторное возвращение приступов ФП и снижение эффективности (по нашим данным) до 83%. В таких случаях мы всегда заканчиваем проводить воздействие путем установки окклюдера в ушко ЛП и профилактикой тромбообразования за счет хорошей антикоагулянтной терапии. При этом ни что не мешает проводить РЧА с картирующей системой «Carto 3» и гибридное воздействие на эктопический ритм.

Особое отношение требуют пациенты с наличием митральной недостаточности с длительно персистирующими формами фибрилляций предсердий. Как правило за счет регургитации ЛП растет и могут достигать гораздо больших размеров (чем 4,6-5,2 см), что поддерживает нарушения ритма. Хирургическая коррекция порока (пластика или протезирование клапана и атриопластика с ушиванием ушка ЛП) с монополярным или биполярным воздействием (операции Maze III - «Лабиринт») очень эффективно позволяет восстановить синусовый ритм (до 96%). Но и здесь могут появиться рецидивы ФП и тогда у определенного контингента мы проводим РЧА с помощью навигационной системы «Carto 3» и дополнить воздействие линейным РЧА. А если же и после него единицы остаются с невосстановленным синусовым ритмом, тогда антиаритмическая и антикоагулянтная терапия остаются последней альтернативой.

#### **4.6 Отдаленные результаты**

Отдаленные результаты отражены на кривой Каплана-Мейера (рисунок 30).



Cryo – криобаллонная абляция, RFA – радиочастотная абляция

Рисунок 30 - Отдаленные результаты отражены в виде кривой Каплана-Мейера

Отдаленные результаты отражены в виде кривых Каплана-Мейера показали в течение 24 месяцев наблюдения 68% пациентов в группе криоабляции сохраняли синусовый ритм, а 66% пациентов в группе РЧА не имели рецидивов аритмии ( $p < 0,672$ ). Среднее время наступления рецидива составило 20.3 месяца в группе КБА, а в группе РЧА - 21,6 месяц. Медиану выживаемости вычислить невозможно, так как за весь период наблюдения не был достигнут уровень 50% доли от наблюдений, столкнувшихся с аритмией (таблица 19). Различия в кривых выживаемости не были значимыми (Лог-ранговый критерий,  $p=0,672$ ).

Таблица 19 - Вывод из статистической программы

| Группы | Средние времени дожития |            |                            |                 |
|--------|-------------------------|------------|----------------------------|-----------------|
|        | Оценка                  | Ст. ошибка | Среднее <sup>a</sup>       |                 |
|        |                         |            | 95% доверительный интервал |                 |
|        |                         |            | Нижняя граница             | Верхняя граница |
| КБА    | 20,320                  | ,866       | 18,624                     | 22,016          |
| РЧА    | 21,580                  | ,635       | 20,335                     | 22,825          |
| Всего  | 20,950                  | ,540       | 19,891                     | 22,009          |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы провести сравнительную оценку эффективности и безопасности двух стратегий катетерного лечения у пациентов с персистирующими формами фибрилляции предсердий с применением самой точной методика контроля ритма по зарегистрированным записям имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ и совершенствование алгоритма лечения фибрилляции предсердий.

Для этого нами проведено проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование, с применением клинического, инструментального, статистического методов исследования.

На первом этапе исследования методом сплошной выборки на базе ННЦХ им А.Н. Сызганова, в период с 2017 года по 2022 год проведен анализ пациентов с ФП с учетом критерий включения и исключения были отобраны 100 пациентов с персистирующей формой ФП, имеющих выраженную клиническую симптоматику и не эффективную антиаритмическую терапию. Отобранные пациенты были распределены на 2 группы согласно протокола диагностики и лечения ФП для проведения КБА и РЧА. После процедуры всем пациентам проведена имплантация петлевых ЭКГ регистраторов и мониторингом сердечного ритма (Reveal XT, Medtronic, USA).

Контроль эффективности катетерной аблации проводился по зарегистрированным записям имплантируемых аппаратов длительного мониторинга сердечного ритма Reveal XT.

Статистическая обработка полученных результатов, с использованием современных методик позволил провести расчет и получить достоверные данные. Анализ дал возможность краткосрочного прогнозирования дожития после перенесенного вмешательства, использование метода Каплан-Майера определить среднее время выживания в годах пациентов.

Сравнительные исследования с использованием имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ (Reveal XT) в Казахстанских центрах ранее не проводилось. В основном использовались традиционные методы контроля эффективности ЭКГ и Холтер ЭКГ, которые регистрируют только ограниченный временной промежуток и не дают полноценной информации о эффективности проведенной катетерной аблации.

В результате проведенного исследования создана база пациентов с персистирующей формами фибрилляции, с имплантированными аппаратами длительного мониторинга ЭКГ (Reveal XT), которая в перспективе позволит проводить дальнейший проспективный контроль и анализ эффективности различных методик катетерной аблации.

Нами проведен анализ эффективности и безопасности различных методик катетерной аблации ФП. Изоляция легочных вен является основной целью при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий с использованием катетерной аблации. В настоящее время разработаны методики радикального устранения ФП с использованием радиочастотной аблации. По литературным данным

средняя эффективность операции различная. Различные авторы дают результативность вмешательства от 45% до 75% и значительное количество повторных процедур от 25% до 40%. Противоречивость результатов исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности проводимых процедур, может объясняться разными целями и задачами, размерами выборок и разным составом сравниваемых групп, а также использованием традиционных методов контроля.

Повреждение при криоаблации, в отличие от традиционного радиочастотного воздействия, характеризуется четко выраженной линией некроза, однородностью зоны некроза, сохранением эндокардиального слоя и отсутствием тромбоза в месте воздействия. Исследования показывают, что подавляющее большинство ФП можно контролировать путем создания долгосрочной надежной электрической изоляции антральных сегментов ЛВ и устранения не-ЛВ триггеров. Однако даже после нескольких процедур у некоторых пациентов аритмии не возникали. У некоторых пациентов было несложно определить триггер ФП с помощью различных маневров с криобаллоном и устранить все многочисленные триггеры ФП во время процедуры. Для улучшения клинических исходов у таких пациентов может потребоваться разработка новой технологии. У пациентов с фибрилляцией предсердий с нормальной анатомией левого предсердия при отсутствии факторов риска контроль возможен с помощью однократной изоляции устьев ЛВ без дополнительной модификации предсердного субстрата.

В данном исследовании по данным непрерывного зарегистрированным записям имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ (Reveal XT) катетерная аблация показала высокую эффективность (через 12 мес – 71% «свободы от аритмии» и через 24 мес – 67%). Также были получены хорошие результаты по безопасности криобаллонной и радиочастотной методик лечения персистирующей формы фибрилляции предсердий в достижение конечной точки. Данные показатели результативности интервенционного лечения получены при использовании самого точного метода диагностики нарушения ритма сердца с помощью имплантированных кардиомониторов сердечного ритма Reveal XT. В нашем исследовании эффективность катетерной аблации была несколько ниже литературных данных, что объясняется более точной диагностикой и возможностью постоянным мониторингом ритма сердца с документированием ЭКГ при использовании имплантированных кардиомониторов сердечного ритма Reveal XT. Данные результаты позволили выявить случаи нарушения ритма, которые трудно выявлялись при рутинном контроле с помощью разовых ЭКГ и холтеровского мониторинга. Это позволяет врачу своевременно принимать решение о проведении повторных процедур, назначении антиаритмической терапии и профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений.

Результаты исследования четко подчеркивают важность тщательного длительного наблюдения за пациентами после катетерной аблации для выявления поздних рецидивов аритмии.

Данное исследование позволило дать точную сравнительную оценку эффективности различных методов интервенционного лечения (КБА и РЧА) пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах по зарегистрированным записям имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ. Результаты показали сопоставимую эффективность обеих методик КБА и РЧА через 12 и 24 месяцев после процедуры. Рецидивы ФП наблюдались через 12 мес у 30% пациентов в когорте КБА и 28% в когорте РЧА ( $p=0,628$ ), а через 24 месяца 32% в когорте КБА и 34% в когорте РЧА ( $p=0,830$ ).

Существует множество факторов риска, которые предрасполагают к развитию ФП. Из них наиболее распространенными с эпидемиологической точки зрения являются пожилой возраст, гипертония, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. В нашем исследовании наиболее часто встречались пациенты с АГ - 67%, далее около половины пациентов имели ИБС, в том числе перенесенный инфаркт миокарда, ревматизм -25%, сахарный диабет имели 21%, воспалительные заболевания сердца имели 14%, сигарет курили 15%, употребляли алкоголь -7%. Соблюдение рекомендаций по своевременному лечению и профилактики развитие этих заболеваний и исключению вредных привычек представляется наиболее разумным методом профилактики ФП.

Анализ пациентов со срывом ритма в послеоперационном периоде выявил факторы риска. По результатам зарегистрированных записей имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ Reveal-XT. за 24 месяца наблюдения у 33% пациентов отмечался рецидив ФП. В нашем исследовании у пациентов с рецидивом фибрилляции предсердий не зависимо от метода катетерной аблации наиболее часто встречались факторы риска, такие как размер ЛП, аритмический анамнез более года, АГ, ИБС, ожирение, курение, сахарный диабет. При однофакторном анализе эти факторы также имеют прогностическое значение. Однако при многофакторном анализе только передне-задний размер ЛП был ассоциирован с повышением шансов рецидива ФП, другие факторы не показали прогностическую значимость. Так, при многофакторном анализе увеличение на 1 мм передне-заднего размера ЛП дает прирост шансов для развития рецидива ФП в 1,61 (955 ДИ: 1,19-2,17) раза (на 24 месяце).

В данном исследовании представлена сравнительная оценка катетерная аблация по сравнению с КБА у пациентов с постоянной ФП (PerAF) на основе долгосрочного наблюдения с использованием имплантируемых электрокардиографических мониторов (в течение 24 различных методов месяцев). В этом случае проводился регулярный анализ каждого автоматически обнаруженного эпизода аритмии для отличия «ложных» обнаружений эффективности и безопасности катетерных методов лечения

### **Выводы**

1. Анализ результатов катетерного лечения ФП по зарегистрированным записям имплантируемых аппаратов длительного мониторинга ЭКГ (REVEAL XT) показал высокую эффективность данного метода лечения в

достижение конечной точки: показатель свободы от аритмии через 12 месяцев составил 71%, через 24 месяца 67%.

2. Сравнительная оценка эффективности различных методов интервенционного лечения пациентов с персистирующей формой ФП по данным ИКМ (REVEAL XT) в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах показала сопоставимую эффективность обоих методик: через 12 месяцев «свободы от аритмии» достигли 70% пациентов в когорте КБА и 72% в когорте РЧА (p=0,628), а через 24 месяца- 68% в когорте КБА и 66% в когорте РЧА (p=0,830).

3. Статистически значимым прогностическим фактором риска, ассоциированным с повышением шансов рецидива ФП после катетерной аблации, при многофакторном анализе был передне-задний размер ЛП: увеличение на 1 мм передне-заднего размера ЛП дает прирост шансов для развития рецидива ФП в 1,56 (955 ДИ: 1,14-2,12) раз через 12 месяцев и в 1,61 (955 ДИ: 1,19-2,17) раз через 24 месяцев.

4. Разработанный алгоритм интервенционного и хирургического лечения персистирующих форм фибрилляций предсердий (Авторское свидетельство № 37325 от 20.06.2023) позволяет определить вариант интервенционной воздействия и схемы медикаментозной терапии для каждого конкретного пациента (т.е. персонализированно) с учетом объективных медицинских данных и особенностей пациента.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации профилактики рецидива фибрилляций предсердий следует тщательно изучить факторы риска рецидива в предоперационном периоде (такие как размеры левого предсердия, длительность ФП, сопутствующую патологию ССС, толщину стенок задней стенки ЛП и т.д.) и учитывать их при выборе различных методик катетерной аблации.

2. С целью получения достоверных данных об эффективности применения различных методик катетерной аблации в долгосрочном периоде, особенно у пациентов с высоким риском рецидива ФП, следует использовать в практике имплантацию аппаратов длительного мониторинга ЭКГ (REVEAL XT), которые позволят быстро принять решения и определить дальнейшую тактику.

3. Разработанный алгоритм интервенционного и хирургического лечения персистирующих и длительно персистирующих форм фибрилляций предсердий (авторским правом №37325 от 20 июня 2023года) является доступным к применению в практическом здравоохранении, что позволяет облегчить кардиологам своевременную диагностику и определить тактику ведения больных с фибрилляцией предсердия, а также способствует улучшить вторичную профилактику и прогноз для кардиоэмболического инсульта.

4. Созданная база пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, с имплантированными аппаратами длительного мониторинга ЭКГ (REVEAL XT) служит основой для создания национального регистра пациентов с ФП после катетерной аблации и позволит проводить дальнейший проспективный контроль и анализ эффективности различных методик катетерной аблации.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Ohsawa M., Okayama A., Sakata K., Kato K., Itai K., Onoda T., Ueshima H. Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000.
- 2 Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // *Clin Epidemiol.* – 2014. - №6. – P. 213-220.
- 3 Филатов А. Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // *Анн. аритм.* - 2012. - №2 <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-i-sotsialnaya-znachimost-fibrillyatsii-predserdiy> 11.03.2025.
- 4 Schmitt J., Duray G.Z., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications // *European Heart Journal.* - 2009. – Vol. 30, №9. – P. 1038–1045.
- 5 Benjamin E.J., Wolf P.A., D’Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 1998. - Vol. 98. – P. 946–952.
- 6 Ohsawa M., Okayama A., Sakata K., Kato K., Itai K., Onoda T., Ueshima H. Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000 // *J Epidemiol.* – 2005. - Vol. 15, №5. – P. 194-196.
- 7 Shinya Suzuki, Takeshi Yamashita, Takayuki Ohtsuka, Koichi Sagara, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Junji Yajima, Akira Koike, Kazuyuki Nagashima, Hajime Kirigaya, Ken Ogasawara, Hitoshi Sawada, Tadanori Aizawa Prevalence and Prognosis of Patients With Atrial Fibrillation in Japan // *Clinical Investigation.* – 2008. - Vol. 72, №6. – P. 914-920.
- 8 Tomita F., Kohya T., Sakurai M., Kaji T., Yokoshiki H., Sato M., Sasaki K., Itoh Y., Konno M., Kitabatake A. Hokkaido Atrial Fibrillation Study Group. Prevalence and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation: analysis of 20,000 cases in Japan // *Jpn Circ J.* – 2000. - Vol. 64, №9. – P. 653-658.
- 9 Диагностика и лечение фибрилляции предсердий Рекомендации ВНОК и ВНОА // *РФК.* - 2011. - №4 <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-fibrillyatsii-predserdiy-rekomendatsii-vnok-i-vnoa-2011-g> 18.06.2024.
- 10 Yumihiro Tanizaki, Yutaka Kiyohara, Isao Kato, Hiromitsu Iwamoto, Keizo Nakayama, Noriyasu Shinohara, Hisatomi Arima, Keiichi Tanaka, Setsuro Ibayashi, and Masatoshi Fujishima. Incidence and Risk Factors for Subtypes of Cerebral Infarction in a General Population: The Hisayama Study // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31, №11. – P. 12-19.
- 11 Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., Свиридова А.Ю., Мельник Н.В. Патопфизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий // *РМЖ.* – 2011. - №14. – С. 877.

12 El-Armouche A., Boknik P., Eschenhagen T., Carrier L., Knaut M., Ravens U., Dobrev D. Molecular determinants of altered Ca<sup>2+</sup> handling in human chronic atrial fibrillation // *Circulation*. – 2006. - Vol. 114. – P. 670–680.

13 Nielsen J.C., Lin Y.J., de Oliveira Figueiredo M.J., Sepehri Shamloo A., Alfie A. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA).Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS).Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population // *EP Europace*. – 2020. - Vol. 22, №8. – P. 1147–1148.

14 Rattanawong P., Upala S., Riangwiwat T., Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Vutthikraivit W. et al. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2018. - Vol. 51, №2. – P. 91–104.

15 Ruff C.T., Braunwald E., Nordio F., Corbalán R., Dalby A. et al. Sudden Cardiac Death in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. - Vol. 5, №7. – P. 3735.

16 Tose Costa Paiva B., Fischer T.H., Brachmann J., Busch S. Catheter ablation of atrial fibrillation-A key role in heart failure therapy? // *Clinical Cardiology*. – 2019. - Vol. 42, №3. – P. 400–405.

17 Клинические рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. - 2021. - №26(9). – С. 4701.

18 Coyne K.S. et al. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States // *Value Health*. - 2006. - Vol. 9. - P. 348-356.

19 Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. Рекомендации ESC/EACTS по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий 2020 // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. - №26(9). – С. 4739.

20 Калюта Т.Ю., Кисилев А.Р. Амбулаторный кардиомониторинг с помощью имплантируемых устройств, современное состояние проблемы и перспективы // *Анналы аритмологии*. - 2020. - №1. – С. 19-27.

21 Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий // *Вестник аритмологии*. - 2006. - №45. - С. 5-16.

22 Saad E.B., Marrouche N.F., Saad C.P., Ha E., Bash D., White R.D. et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation: emergence of a new clinical syndrome // *Ann Intern Med*. – 2003. - №138(8). - P. 634–638.

23 Kumar N., Aksoy I., Pison L., Timmermans C., Maessen J., Crijns H. Management Of Pulmonary Vein Stenosis Following Catheter Ablation Of Atrial Fibrillation // *J Atr Fibrillation*. – 2014. - Vol. 7, №1. – P. 1060.

24 Koonlawee et al. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation Nademanee // *Heart Rhythm*. – 2000. – Vol. 12, №1. – P. 44–51.

25 On Y.K., Park K.M., Jeong D.S., Park P.W., Lee Y.T., Park S.J., Kim J.S. Electrophysiologic Results After Thoracoscopic Ablation for Chronic Atrial Fibrillation // *Ann Thorac Surg*. – 2015. - Vol. 100, №5. – P. 1595-602.

26 Nieuwlaat Robby, Prins Martin H., Jean-Yves Le Heuzey, Vardas Panos E., Etienne Aliot, Massimo Santini, Stuart M. Cobbe, Jos W.M.G. Widdershoven, Leo H. Baur, Samuel Lévy, Harry J.G.M. Crijns, Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29, №9. – P. 1181–1189.

27 Edwards S.J., Wakefield V., Jhita T., Kew K., Cain P., Marceniuk G. Implantable cardiac monitors to detect atrial fibrillation after cryptogenic stroke: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess*. – 2020. - Vol. 24, №5. – P. 1-184.

28 Tsiygoulis G., Katsanos A.H., Köhrmann M., Caso V., Perren F., Palaiodimou L., Deftereos S., Giannopoulos S., Ellul J., Krogias C., Mavridis D., Triantafyllou S., Alexandrov A.W., Schellinger P.D., Alexandrov A.V. Duration of Implantable Cardiac Monitoring and Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Stroke*. – 2019. - Vol. 21, №3. – P. 302-311.

29 Diederichsen S.Z., Haugan K.J., Højberg S., Holst A.G., Køber L., Pedersen K.B., Graff C., Krieger D., Brandes A., Svendsen J.H. Complications after implantation of a new-generation insertable cardiac monitor: Results from the LOOP study // *Int J Cardiol*. – 2017. - Vol. 241. – P. 229-234.

30 Mittal S., Sanders P., Pokushalov E., Dekker L., Kereiakes D., Schloss E.J., Pouliot E., Franco N., Zhong Y., DI Bacco M., Pürerfellner H. Safety Profile of a Miniaturized Insertable Cardiac Monitor: Results from Two Prospective Trials // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2015. - Vol. 38, №12. – P. 1464-1469.

31 Tarakji K.G., Mittal S., Kennergren C., Corey R., Poole J., Stromberg K. et al. Worldwide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial (WRAP-IT) // *Am. Heart J*. – 2016. - Vol. 180. – P. 12–21.

32 Фокин Р.В., Рыжих А.Н. Длительное электрокардиомониторирование петлевыми регистраторами в диагностике синкопе и жизнеугрожающих аритмий. Интервенционная диагностика в клинической аритмологии // В кн.: *Регистрация биоэлектрической активности сердца*. - М.: BigBook, 2009. - Глава 11. – С. 249–60.

33 Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Wolf P.A. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // *JAMA*. – 1994. - №271. – P. 840–844.

34 Rattanawong P., Upala S., Riangwiwat T., Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Vutthikraivit W. et al. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2018. - Vol. 51, №2. – P. 91–104.

35 Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 1998. - Vol. 98. – P. 946–952.

36 Suzuki Shinya, Yamashita Takeshi, Ohtsuka Takayuki, Sagara Koichi, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Junji Yajima, Akira Koike, Kazuyuki Nagashima, Hajime Kirigaya, Ken Ogasawara, Hitoshi Sawada, Tadanori Aizawa Prevalence and

Prognosis of Patients With Atrial Fibrillation in Japan // *Clinical Investigation*. – 2008. - Vol. 72, №6. – P. 914-920.

37 Hashiba K., Harumi K., Ohta H., Shimizu K. Arrhythmia in the elderly // *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. – 1986. - Vol. 23, №2. – P. 143-145.

38 Tanizaki Y., Kiyohara Y., Kato I., Iwamoto H., Nakayama K., Shinohara N., Arima H., Tanaka K., Ibayashi S., Fujishima M. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study // *Stroke*. – 2000. - Vol. 31, №11. – P. 2616-2622.

39 Nielsen J.C., Lin Y.J., de Oliveira Figueiredo M.J., Sepehri Shamloo A., Alfie A. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA).Heart Rhythm Society (HRS).Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS).Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population // *EP Europace*. – 2020. - Vol. 22, №8. – P. 1147–1148.

40 Rattanawong P., Upala S., Riangwiwat T., Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Vutthikraivit W. et al. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2018. - Vol. 51, №2. – P. 91–104.

41 Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., Beiser A.S., Kase C.S., Benjamin E.J., D'Agostino R.B. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study // *Stroke*. – 1996. - Vol. 27. – P. 1760–1764.

42 Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B., Shiue I., Ng M., Estep K., Cercy K., Murray C.J.L., Forouzanfar M.H. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *The Lancet Neurology*. – 2016. - Vol. 15. – P. 913–924.

43 GBD 2015 Neurological Disorders Collaborators Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Neurol*. – 2017. - №16. – P. 877–897.

44 Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2015. - №131. – P. 29–22.

45 Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2002. - №1. – P. 197.

46 Ovbiagele B., Goldstein L.B., Higashida R.T., Howard V.J., Johnston S.C., Khavjou O.A. et al. Forecasting the future of stroke in the united states: A policy statement from the American heart association and american stroke association. *Stroke* // *Journal of cerebral circulation*. – 2013. - Vol. 44. – P. 2361–2375.

47 Hocini M., Ho S.Y., Kawara T., Linnenbank A.C., Potse M., Shah D., Jaïs P., Janse M.J., Haïssaguerre M., De Bakker J.M. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation // *Circulation*. – 2002. - Vol. 105, №20. – P. 2442-2448.

48 Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L. et al. Document Reviewers. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication // *Europace*. – 2016. - Vol. 18. – P. 1455–1490.

49 Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Le Mouroux A., Le Métayer P., Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // *N Engl J Med*. - 1998 - Vol. 339, №10. – P. 659-66.

50 Bizhanov K.A., Abzaliev K.B., Baimbetov A.K., Sarsenbayeva A.B., Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review) Wiley // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. - 2023. - Vol. 34, №1. – P. 153–165.

51 El-Armouche A., Boknik P., Eschenhagen T., Carrier L., Knaut M., Ravens U., Dobrev D. Molecular determinants of altered Ca<sup>2+</sup> handling in human chronic atrial fibrillation // *Circulation*. – 2006. - Vol. 114. – P. 670–680.

52 Hansen B.J., Zhao J., Csepe T.A., Moore B.T., Li N., Jayne L.A., Kalyanasundaram A., Lim P., Bratasz A., Powell K.A., Simonetti O.P., Higgins R.S., Kilic A., Mohler P.J., Janssen P.M., Weiss R., Hummel J.D., Fedorov V.V. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts // *Eur Heart J*. – 2015. - Vol. 36, №35. – P. 2390-401.

53 Бокерия Л.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З., Горячев В.А., Сабиров Ш.Н. Одномоментное эндокардиальное и эпикардиальное картирование левого предсердия у пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии*. – 2019. - №16(4). – С. 184-193.

54 Kerr C.R., Humphries K.H., Talajic M., Klein G.J., Connolly S.J., Green M., Boone J., Sheldon R., Dorian P., Newman D. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation // *Am Heart J*. – 2005. - Vol. 149. – P. 489–496.

55 Veasey R.A., Sugihara C., Sandhu K., Dhillon G., Freemantle N., Furniss S.S., Sulke A.N. The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: is atrial fibrillation a progressive disease? // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2015. - Vol. 44. – P. 23–30.

56 Saksena S., Hettrick D.A., Koehler J.L., Grammatico A., Padeletti L. Progression of paroxysmal atrial fibrillation to persistent atrial fibrillation in patients with bradyarrhythmias // *Am Heart J*. – 2007. - Vol. 154. – P. 884–892.

57 Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D., Newton-Cheh C., Lubitz S.A., Magnani J.W., Ellinor P.T., Seshadri S., Wolf P.A., Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study // *Lancet*. - 2015. - Vol. 386. – P. 154–162.

58 Staerk L., Sherer J.A., Ko D., Benjamin E.J., Helm R.H. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes // *Circ Res*. – 2017. - Vol. 120, №9. – P. 1501-1517.

59 Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G.Z., Marian A.J., Iglesias A., Mont L., Brugada J., Girona J., Domingo A., Bachinski L.L., Roberts R. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 1997. - Vol. 336. – P. 905–911.

60 Ellinor P.T., Shin J.T., Moore R.K., Yoerger D.M., MacRae C.A. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16 // *Circulation.* – 2003. - Vol. 107. – P. 2880– 2883.

61 Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S. et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation // *Science.* – 2003. - Vol. 299. – P. 251–254.

62 Fox C.S., Parise H., D’Agostino R.B., Lloyd-Jones D.M., Vasan R.S., Wang T.J., Levy D., Wolf P.A., Benjamin E.J. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring // *JAMA.* – 2004. - Vol. 291. – P. 2851–2855.

63 Arnar D.O., Thorvaldsson S., Manolio T.A., Thorgeirsson G., Kristjansson K., Hakonarson H., Stefansson K. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland // *Eur Heart J.* – 2006. - Vol. 27. – P. 708–712.

64 Christophersen I.E., Ellinor P.T. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes // *J Hum Genet.* – 2016. - Vol. 61. – P. 61–70.

65 Zellerhoff S., Pistulli R., Mönnig G., Hinterseer M., Beckmann B.M., Köbe J., Steinbeck G., Käab S., Haverkamp W., Fabritz L., Gradaus R., Breithardt G., Schulze-Bahr E., Böcker D., Kirchhof P. Atrial Arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2009. - Vol. 20, №4. – P. 401-407.

66 Olson T.M., Alekseev A.E., Liu X.K., Park S., Zingman L.V., Bienengraeber M., Sattiraju S., Ballew J.D., Jahangir A., Terzic A. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation // *Hum Mol Genet.* – 2006. - Vol. 15. – P. 2185–2191.

67 Li Q., Huang H., Liu G., Lam K., Rutberg J., Green M.S., Birnie D.H., Lemery R., Chahine M., Gollob M.H. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action potential firing // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2009. - Vol. 380, №1. – P. 132-137.

68 Savio-Galimberti E., Weeke P., Muhammad R., Blair M., Ansari S., Short L., Atack T.C., Kor K., Vanoye C.G., Olesen M.S., LuCamp Yang T., George A.L., Roden D.M., Darbar D. SCN10A/Nav1.8 modulation of peak and late sodium currents in patients with early onset atrial fibrillation // *Cardiovasc Res.* – 2014. - Vol. 104, №2. – P. 355-363.

69 Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadóttir A., Gretarsdóttir S., Holm H., Sigurdsson A., Jonasdóttir A., Baker A., Thorleifsson G., Kristjansson K., Palsson A., Blondal T., Sulem P., Backman V.M., Hardarson G.A., Palsdóttir E., Helgason A., Sigurjonsdóttir R., Sverrisson J.T., Kostulas K., Ng M.C., Baum L., So W.Y., Wong K.S., Chan J.C., Furie K.L., Greenberg S.M., Sale M., Kelly P., MacRae C.A., Smith E.E., Rosand J., Hillert J., Ma R.C., Ellinor P.T., Thorgeirsson G., Gulcher J.R., Kong A., Thorsteinsdóttir U., Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25 // *Nature.* – 2007. - Vol. 448, №7151. – P. 353-357.

70 Shoemaker M.B., Bollmann A., Lubitz S.A. et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2015. - Vol. 8. – P. 296–302.

71 Cao Y.Y., Ma F., Wang Y., Wang D.W., Ding H. Rs2200733 and rs10033464 on chromosome 4q25 confer risk of cardioembolic stroke: an updated meta-analysis // *Mol Biol Rep.* – 2013. - Vol. 40. – P. 5977–5985.

72 Logan M., Pagán-Westphal S.M., Smith D.M., Paganessi L., Tabin C.J. The transcription factor Pitx2 mediates situs-specific morphogenesis in re-sponse to left-right asymmetric signals // *Cell.* – 1998. - Vol. 94. – P. 307–317.

73 Mommersteeg M.T., Brown N.A., Prall O.W., de Gier-de Vries C., Harvey R.P., Moorman A.F., Christoffels V.M. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium // *Circ Res.* – 2007. - Vol. 101. – P. 902–909.

74 Mommersteeg M.T., Brown N.A., Prall O.W., de Gier-de Vries C., Harvey R.P., Moorman A.F., Christoffels V.M. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium // *Circ Res.* – 2007. - Vol. 101. – P. 902–909.

75 Chinchilla A., Daimi H., Lozano-Velasco E., Dominguez J.N., Caballero R., Delpón E., Tamargo J., Cinca J., Hove-Madsen L., Aranega A.E., Franco D. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2011. - Vol. 4. – P. 269–279.

76 Kao Y.H., Hsu J.C., Chen Y.C., Lin Y.K., Lkhagva B., Chen S.A., Chen Y.J. ZFH3 knockdown increases arrhythmogenesis and dysregulates calcium homeostasis in HL-1 atrial myocytes // *Int J Cardiol.* – 2016. - Vol. 210. – P. 85–92.

77 Benjamin Emelia, Ellinor J., Patrick Thomas. – Boston: Boston University; United States AFGen Consortium, 2000 <https://www.afgen.org>. 10.04.2024.

78 Ellinor P.T., Lunetta K.L., Albert C.M., Glazer N.L., Ritchie M.D., Smith A.V., Arking D.E., Müller-Nurasyid M., Krijthe B.P., Lubitz S.A., Bis J.C., Chung M.K., Dörr M., Ozaki K., Roberts J.D., Smith J.G., Pfeufer A., Sinner M.F., Lohman K., Ding J., Smith N.L., Smith J.D., Rienstra M., Rice K.M., Van Wagoner D.R., Magnani J.W., Wakili R., Clauss S., Rotter J.I., Steinbeck G., Launer L.J., Davies R.W., Borkovich M., Harris T.B., Lin H., Völker U., Völzke H., Milan D.J., Hofman A., Boerwinkle E., Chen L.Y., Soliman E.Z., Voight B.F., Li G., Chakravarti A., Kubo M., Tedrow U.B., Rose L.M., Ridker P.M., Conen D., Tsunoda T., Furukawa T., Sotoodehnia N., Xu S., Kamatani N., Levy D., Nakamura Y., Parvez B., Mahida S., Furie K.L., Rosand J., Muhammad R., Psaty B.M., Meitinger T., Perz S., Wichmann H.E., Witteman J.C., Kao W.H., Kathiresan S., Roden D.M., Uitterlinden A.G., Rivadeneira F., McKnight B., Sjögren M., Newman A.B., Liu Y., Gollob M.H., Melander O., Tanaka T., Stricker B.H., Felix S.B., Alonso A., Darbar D., Barnard J., Chasman D.I., Heckbert S.R., Benjamin E.J., Gudnason V., Käb S. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation // *Nat Genet.* – 2012. - Vol. 44, №6. – P. 670-675.

79 Rodriguez C.J., Soliman E.Z., Alonso A., Swett K., Okin P.M., Goff D.C., Heckbert S.R. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity

and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Ann Epidemiol.* – 2015. - Vol. 25. – P. 71–76.

80 Guo Y., Tian Y., Wang H., Si Q., Wang Y., Lip G.Y.H. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation // *Chest.* – 2015. - Vol. 147, №1. – P. 109-119.

81 Murphy N.F., Simpson C.R., Jhund P.S., Stewart S., Kirkpatrick M., Chalmers J., MacIntyre K., McMurray J.J. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. – P. 606–612.

82 Alonso A., Krijthe B.P., Aspelund T., Stepas K.A., Pencina M.J., Moser C.B., Sinner M.F., Sotoodehnia N., Fontes J.D., Janssens A.C., Kronmal R.A., Magnani J.W., Witteman J.C., Chamberlain A.M., Lubitz S.A., Schnabel R.B., Agarwal S.K., McManus D.D., Ellinor P.T., Larson M.G., Burke G.L., Launer L.J., Hofman A., Levy D., Gottdiener J.S., Käb S., Couper D., Harris T.B., Soliman E.Z., Stricker B.H., Gudnason V., Heckbert S.R., Benjamin E.J. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium // *J Am Heart Assoc.* – 2013. - Vol. 2, №2. – P. 102.

83 Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study // *Lancet.* – 2009. - Vol. 373. - P. 739–745.

84 Naderi S., Wang Y., Miller A.L., Rodriguez F., Chung M.K., Radford M.J., Foody J.M. The impact of age on the epidemiology of atrial fibrillation hospitalizations // *Am J Med.* – 2014. - Vol. 127. – P. 158.

85 Ko D., Rahman F., Schnabel R.B., Yin X., Benjamin E.J., Christophersen I.E. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis // *Nat Rev Cardiol.* – 2016. - Vol. 13. – P. 321–332.

86 Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., Cha S.S., Bailey K.R., Abhayaratna W.P., Seward J.B., Tsang T.S. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence // *Circulation.* – 2006. - Vol. 114. – P. 119–125.

87 Heeringa J., Van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., Van Herpen G., Stricker B.H., Stijnen T., Lip G.Y., Witteman J.C. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // *Eur Heart J.* – 2006. - Vol. 27. – P. 949–953.

88 Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J., Gillum R.F., Kim Y.H., McAnulty J.H., Zheng Z.J., Forouzanfar M.H., Naghavi M., Mensah G.A., Ezzati M., Murray C.J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation.* – 2014. - Vol. 129. – P. 837–847.

89 Chien K.L., Su T.C., Hsu H.C., Chang W.T., Chen P.C., Chen M.F., Lee Y.T. Atrial fibrillation prevalence, incidence and risk of stroke and all-cause death among Chinese // *Int J Cardiol.* – 2010. - Vol. 139. – P. 173–180.

90 Piccini J.P., Hammill B.G., Sinner M.F., Jensen P.N., Hernandez A.F., Heckbert S.R., Benjamin E.J., Curtis L.H. Incidence and prevalence of atrial

fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007 // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2012. - Vol. 5. – P. 85–93.

91 Iguchi Y., Kimura K., Aoki J., Kobayashi K., Terasawa Y., Sakai K., Shibasaki K. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan: analysis of 41,436 non-employee residents in Kurashiki-city // *Circ J*. – 2008. - Vol. 72. – P. 909–913.

92 Yap K.B., Ng T.P., Ong H.Y. Low prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Chinese aged 55 years or older in Singapore: a population-based study // *J Electrocardiol*. – 2008. - Vol. 41. – P. 94–98.

93 Li Y., Wu Y.F., Chen K.P., Li X., Zhang X., Xie G.Q., Wang F.Z., Zhang S. Prevalence of atrial fibrillation in China and its risk factors // *Biomed Environ Sci*. 2013. - Vol. 26. – P. 709–716.

94 Zhou Z., Hu D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China // *J Epidemiol*. – 2008. - Vol. 18. – P. 209–216

95 Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Beiser A., Wolf P.A., Benjamin E.J. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 2004. - Vol. 110. – P. 1042–1046.

96 Marcus G.M., Alonso A., Peralta C.A. et al. Candidate-Gene Association Resource (CARE) Study. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans // *Circulation*. – 2010. - Vol. 122. – P. 2009–2015.

97 Sacco R.L., Boden-Albala B., Abel G., Lin I.F., Elkind M., Hauser W.A., Paik M.C., Shea S. Race-ethnic disparities in the impact of stroke risk factors: the northern Manhattan stroke study // *Stroke*. – 2001. - Vol. 32. – P. 1725–1731.

98 Magnani J.W., Norby F.L., Agarwal S.K., Soliman E.Z., Chen L.Y., Loehr L.R., Alonso A. Racial differences in atrial fibrillation-related cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *JAMA Cardiol*. – 2016. - Vol. 1. – P. 433–441.

99 Hernandez M.B., Asher C.R., Hernandez A.V., Novaro G.M. African American race and prevalence of atrial fibrillation: a meta-analysis // *Cardiol Res Pract*. – 2012. - №1. – P. 275624.

100 Lahiri M.K., Fang K., Lamerato L., Khan A.M., Schuger C.D. Effect of race on the frequency of postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting // *Am J Cardiol*. – 2011. - Vol. 107. – P. 383–386.

101 Dewland T.A., Olgin J.E., Vittinghoff E., Marcus G.M. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites // *Circulation*. – 2013. - Vol. 128. – P. 2470–2477.

102 Roberts J.D., Hu D., Heckbert S.R. et al. Genetic investigation into the differential risk of atrial fibrillation among black and white individuals // *JAMA Cardiol*. – 2016. - Vol. 1. – P. 442–450.

103 Schnabel R.B., Kerr K.F., Lubitz S.A. et al. Candidate Gene Association Resource (CARE) Atrial Fibrillation/Electrocardiography Working Group. Large-scale candidate gene analysis in whites and African Americans identifies IL6R

polymorphism in relation to atrial fibrillation: the National Heart, Lung, and Blood Institute's Candidate Gene Association Resource (CARE) project // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2011. - Vol. 4. – P. 557–564.

104 Calvo N., Ramos P., Montserrat S. et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study // *Europace.* – 2016. - Vol. 18. – P. 57–63.

105 Drca N., Wolk A., Jensen-Urstad M., Larsson S.C. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men // *Heart.* – 2014. - Vol. 100. – P. 1037–1042.

106 Mozaffarian D., Furberg C.D., Psaty B.M., Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study // *Circulation.* – 2008. - Vol. 118. – P. 800–807.

107 Diouf I., Magliano D.J., Carrington M.J., Stewart S., Shaw J.E. Prevalence, incidence, risk factors and treatment of atrial fibrillation in Australia: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) longitudinal, population cohort study // *Int J Cardiol.* – 2016. - Vol. 205. – P. 127–132.

108 Andersen K., Farahmand B., Ahlbom A., Held C., Ljunghall S., Michaëlsson K., Sundström J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study // *Eur Heart J.* - 2013. - Vol. 34. – P. 3624–3631.

109 Elosua R., Arquer A., Mont L., Sambola A., Molina L., García-Morán E., Brugada J., Marrugat J. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study // *Int J Cardiol.* – 2006. - Vol. 108. – P. 332–337.

110 Mohanty S., Mohanty P., Tamaki M., Natale V., Gianni C., Trivedi C., Gokoglan Y., Di Biase L., Natale A. Differential association of exercise intensity with risk of atrial fibrillation in men and women: evidence from a meta-analysis // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2016. - Vol. 27. – P. 1021–1029

111 Qureshi W.T., Alirhayim Z., Blaha M.J., Juraschek S.P., Keteyian S.J., Brawner C.A., Al-Mallah M.H. Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation: results from the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project // *Circulation.* – 2015. - Vol. 131. – P. 1827–1834.

112 Abdulla J., Nielsen J.R. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis // *Europace.* – 2009. - Vol. 11. – P. 1156–1159.

113 Thorp A.A., Owen N., Neuhaus M., Dunstan D.W. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults a systematic review of longitudinal studies, 1996-2011 // *Am J Prev Med.* – 2011. - Vol. 41. – P. 207–215.

114 Hu F.B., Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., Rimm E.B. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men // *Arch Intern Med.* – 2001. - Vol. 161. – P. 1542–1548

115 Moreno C.R., Carvalho F.A., Lorenzi C., Matuzaki L.S., Prezotti S., Bighetti P., Louzada F.M., Lorenzi-Filho G. High risk for obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by the Berlin questionnaire: prevalence and associated factors // *Chronobiol Int.* - 2004. - Vol. 21. – P. 871–879.

116 Allison M.A., Jensky N.E., Marshall S.J., Bertoni A.G., Cushman M. Sedentary behavior and adiposity-associated inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Am J Prev Med.* – 2012. - Vol. 42. – P. 8–13.

117 Rienstra M., Sun J.X., Magnani J.W., Sinner M.F., Lubitz S.A., Sullivan L.M., Ellinor P.T., Benjamin E.J. White blood cell count and risk of incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study) // *Am J Cardiol.* – 2012. - Vol. 109. – P. 533–537.

118 Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L., Rautaharju P., Kronmal R.A., Tracy R.P., Van Wagener D.R., Psaty B.M., Lauer M.S., Chung M.K. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // *Circulation.* – 2003. - Vol. 108. – P. 3006–3010.

119 Li J., Solus J., Chen Q., Rho Y.H., Milne G., Stein C.M., Darbar D. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* – 2010. - Vol. 7. – P. 438–444.

120 Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., Wazni O., Kanderian A., Carnes C.A., Bauer J.A., Tchou P.J., Niebauer M.J., Natale A., Van Wagener D.R. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. – P. 2886–2891.

121 Conen D., Ridker P.M., Everett B.M., Tedrow U.B., Rose L., Cook N.R., Buring J.E., Albert C.M. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women // *Eur Heart J.* – 2010. - Vol. 31. – P. 1730–1736.

122 D'Andrea A., Riegler L., Cocchia R. et al. Left atrial volume index in highly trained athletes // *Am Heart J.* – 2010. - Vol. 159. – P. 1155–1161.

123 Molina L., Mont L., Marrugat J., Berruezo A., Brugada J., Bruguera J., Rebato C., Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study // *Europace.* – 2008. - Vol. 10. – P. 618–623.

124 Hoogsteen J., Hoogeveen A., Schaffers H., Wijn P.F., Van der Wall E.E. Left atrial and ventricular dimensions in highly trained cyclists // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2003. - Vol. 19. – P. 211–217.

125 Benito B., Gay-Jordi G., Serrano-Mollar A., Guasch E., Shi Y., Tardif J.C., Brugada J., Nattel S., Mont L. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training // *Circulation.* – 2011. - Vol. 123. – P. 13–22.

126 Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Folsom A.R., Duval S., Soliman E.Z., Ambrose M., Eberly L.E., Alonso A. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Heart Rhythm.* – 2011. - Vol. 8. – P. 1160–1166.

127 Heeringa J., Kors J.A., Hofman A., Van Rooij F.J., Witteman J.C. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study // *Am Heart J.* – 2008. - Vol. 156. – P. 1163–1169.

128 Suzuki S., Otsuka T., Sagara K. et al. Association between smoking habits and the first-time appearance of atrial fibrillation in Japanese patients: evidence from the Shinken Database // *J Cardiol.* – 2015. - Vol. 66. – P. 73–79.

129 O'Neal W.T., Qureshi W.T., Judd S.E., McClure L.A., Cushman M., Howard V.J., Howard G., Soliman E.Z. Environmental tobacco smoke and atrial fi-brillation: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study // *J Occup Environ Med.* – 2015. - Vol. 57. – P. 1154–1158.

130 Dixit S., Pletcher M.J., Vittinghoff E., Imburgia K., Maguire C., Whitman I.R., Glantz S.A., Olgin J.E., Marcus G.M. Secondhand smoke and atrial fi-brillation: data from the Health eHeart Study // *Heart Rhythm.* – 2016. - Vol. 13. - P. 3–9.

131 Levitzky Y.S., Guo C.Y., Rong J., Larson M.G., Walter R.E., Keaney J.F., Sutherland P.A., Vasani A., Lipinska I., Evans J.C., Benjamin E.J. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: the Framingham offspring // *Atherosclerosis.* – 2008. - Vol. 201. – P. 217–224.

132 Buch P., Friberg J., Scharling H., Lange P., Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // *Eur Respir J.* – 2003. - Vol. 21. – P. 1012–1016.

133 Goette A., Lendeckel U., Kuchenbecker A., Bukowska A., Peters B., Klein H.U., Huth C., Röcken C. Cigarette smoking induces atrial fibro-sis in humans via nicotine // *Heart.* – 2007. - Vol. 93. – P. 1056–1063.

134 Shan H., Zhang Y., Lu Y., Zhang Y., Pan Z., Cai B., Wang N., Li X., Feng T., Hong Y., Yang B. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines // *Cardiovasc Res.* – 2009. - Vol. 83. – P. 465–472.

135 Wang H., Yang B., Zhang L., Xu D., Wang Z. Direct block of inward rectifier potassium channels by nicotine // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2000. - Vol. 164. – P. 97–101.

136 Wang H., Shi H., Zhang L., Pourrier M., Yang B., Nattel S., Wang Z. Nicotine is a potent blocker of the cardiac A-type K(+) channels. Effects on cloned Kv4.3 channels and native transient outward current // *Circulation.* – 2000. - Vol. 102. – P. 1165–1171.

137 Stamler R., Stamler J., Riedlinger W.F., Algera G., Roberts R.H. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans // *JAMA.* – 1978. - Vol. 240. – P. 1607–1610.

138 Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., Dietz W.H., Vinicor F., Bales V.S., Marks J.S. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors 2001 // *JAMA.* – 2003. - Vol. 289. – P. 76–79.

139 Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Bautista L., Franzosi M.G., Commerford P., Lang C.C., Rumboldt Z., Onen C.L., Lisheng L., Tanomsup S., Wangai P.J., Razak F., Sharma A.M., Anand S.S. Interheart Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study // *Lancet.* – 2005. - Vol. 366. – P. 1640–1649.

140 Lauer M.S., Anderson K.M., Kannel W.B., Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study // *JAMA.* – 1991. - Vol. 266. – P. 231–236.

141 Gottdiener J.S., Reda D.J., Williams D.W., Materson B.J. Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age. Department of Veterans Affairs

Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents // *J Am Coll Cardiol.* – 1997. - Vol. 29. – P. 651–658.

142 Powell B.D., Redfield M.M., Bybee K.A., Freeman W.K., Rihal C.S. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease // *Am J Cardiol.* – 2006. - Vol. 98. – P. 116–120.

143 Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., Wilson P.W., Benjamin E.J., Larson M.G., Kannel W.B., Vasan R.S. Obesity and the risk of heart failure // *N Engl J Med.* – 2002. - Vol. 347. – P. 305–313.

144 Wang T.J., Parise H., Levy D., D’Agostino R.B., Wolf P.A., Vasan R.S., Benjamin E.J. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation // *JAMA.* – 2004. - Vol. 292. – P. 2471–2477.

145 Frost L., Hune L.J., Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study // *Am J Med.* – 2005. - Vol. 118. – P. 489–495.

146 Murphy N.F., MacIntyre K., Stewart S., Hart C.L., Hole D., McMurray J.J. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study) // *Eur Heart J.* – 2006. - Vol. 27. – P. 96–106.

147 Wanahita N., Messerli F.H., Bangalore S., Gami A.S., Somers V.K., Steinberg J.S. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis // *Am Heart J.* – 2008. - Vol. 155. – P. 310–315.

148 Tedrow U.B., Conen D., Ridker P.M., Cook N.R., Koplan B.A., Manson J.E., Buring J.E., Albert C.M. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women’s health study) // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. - Vol. 55. – P. 2319–2327.

149 Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M., Olson E.J., Nykodym J., Kara T., Somers V.K. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. - Vol. 49. – P. 565–571.

150 Aronis K.N., Wang N., Phillips C.L., Benjamin E.J., Marcus G.M., Newman A.B., Rodondi N., Satterfield S., Harris T.B., Magnani J.W. Health ABC study. Associations of obesity and body fat distribution with incident atrial fibrillation in the biracial health aging and body composition cohort of older adults // *Am Heart J.* – 2015. - Vol. 170. – P. 498–505.

151 Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J., Bailey K.R., Seward J.B. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden // *Am J Cardiol.* – 2002. - Vol. 90. – P. 1284–1289

152 Pritchett A.M., Mahoney D.W., Jacobsen S.J., Rodeheffer R.J., Karon B.L., Redfield M.M. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. - Vol. 45. – P. 87–92.

153 Pritchett A.M., Mahoney D.W., Jacobsen S.J., Rodeheffer R.J., Karon B.L., Redfield M.M. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. - Vol. 45. – P. 87–92.

154 Munger T.M., Dong Y.X., Masaki M. et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. - Vol. 60. – P. 851–860.

155 Chekakie M.O., Welles C.C., Metoyer R., Ibrahim A., Shapira A.R., Cytron J., Santucci P., Wilber D.J., Akar J.G. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. - Vol. 56. – P. 784–788.

156 Thanassoulis G., Massaro J.M., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Levy D., Ellinor P.T., Wang T.J., Schnabel R.B., Vasan R.S., Fox C.S., Benjamin E.J. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2010. - Vol. 3. – P. 345–350.

157 Agbaedeng T., Mahajan R., Munawar D., Elliott A., Twomey D., Kurmar S., Lau D., Sanders P. Meta-analysis of effects of epicardial fat on atrial fibrillation and ablation outcome // *Heart Lung Circ.* – 2016. - Vol. 25. – P. 150.

158 Karastergiou K., Evans I., Ogston N., Miheisi N., Nair D., Kaski J.C., Jahangiri M., Mohamed-Ali V. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2010. - Vol. 30. – P. 1340–1346.

159 Greulich S., Maxhara B., Vandenplas G., de Wiza D.H., Smiris K., Mueller H., Heinrichs J., Blumensatt M., Cuvelier C., Akhyari P., Ruige J.B., Ouwens D.M., Eckel J. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction // *Circulation.* – 2012. - Vol. 126. – P. 2324–2334.

160 Venteclef N., Guglielmi V., Balse E., Gaborit B., Cotillard A., Atassi F., Amour J., Leprince P., Dutour A., Clément K., Hatem S.N. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipokines // *Eur Heart J.* – 2015. - Vol. 36. – P. 795–805.

161 Nagashima K., Okumura Y., Watanabe I., Nakai T., Ohkubo K., Kofune M., Mano H., Sonoda K., Hiro T., Nikaido M., Hirayama A. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2012. - Vol. 5. – P. 676–683.

162 Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H., Kronmal R.A., Cushman M., Fried L.P., White R., Furberg C.D., Rautaharju P.M. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. – P. 2455–2461.

163 Huxley R.R., Filion K.B., Konety S., Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation // *Am J Cardiol.* – 2011. - Vol. 108. – P. 56–62.

164 Anderson E.J., Kypson A.P., Rodriguez E., Anderson C.A., Lehr E.J., Neuffer P.D. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. - Vol. 54. – P. 1891–1898.

165 Kato T., Yamashita T., Sekiguchi A., Tsuneda T., Sagara K., Takamura M., Kaneko S., Aizawa T., Fu L.T. AGEs-RAGE system mediates atrial structural

remodeling in the diabetic rat // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2008. - Vol. 19. – P. 415–420.

166 Kato T., Yamashita T., Sekiguchi A., Sagara K., Takamura M., Takata S., Kaneko S., Aizawa T., Fu L.T. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2006. - Vol. 17. – P. 890–894.

167 Chao T.F., Suenari K., Chang S.L., Lin Y.J., Lo L.W., Hu Y.F., Tuan T.C., Tai C.T., Tsao H.M., Li C.H., Ueng K.C., Wu T.J., Chen S.A. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose // *Am J Cardiol.* – 2010. - Vol. 106. – P. 1615–1620.

168 Otake H., Suzuki H., Honda T., Maruyama Y. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart // *Int Heart J.* – 2009. - Vol. 50. – P. 627–641.

169 Shamsuzzaman A.S., Gersh B.J., Somers V.K. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease // *JAMA.* – 2003. - Vol. 290. – P. 1906–1914.

170 Mehra R., Benjamin E.J., Shahar E., Gottlieb D.J., Nawabit R., Kirchner H.L., Sahadevan J., Redline S. Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. - Vol. 173. – P. 910–916.

171 Qaddoura A., Kabali C., Drew D., Van Oosten E.M., Michael K.A., Redfearn D.P., Simpson C.S., Baranchuk A. Obstructive sleep apnea as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis // *Can J Cardiol.* – 2014. - Vol. 30. – P. 1516–1522.

172 Kanagala R., Murali N.S., Friedman P.A., Ammash N.M., Gersh B.J., Ballman K.V., Shamsuzzaman A.S., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation // *Circulation.* – 2003. - Vol. 107. – P. 2589–2594.

173 Ng C.Y., Liu T., Shehata M., Stevens S., Chugh S.S., Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation // *Am J Cardiol.* – 2011. - Vol. 108. – P. 47–51.

174 Dimitri H., Ng M., Brooks A.G., Kuklik P., Stiles M.K., Lau D.H., Antic N., Thornton A., Saint D.A., McEvoy D., Antic R., Kalman J.M., Sanders P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* – 2012. - Vol. 9. – P. 321–327.

175 Iwasaki Y.K., Kato T., Xiong F., Shi Y.F., Naud P., Maguy A., Mizuno K., Tardif J.C., Comtois P., Nattel S. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. - Vol. 64. – P. 2013–2023.

176 Orban M., Bruce C.J., Pressman G.S., Leinveber P., Romero-Corral A., Korinek J., Konecny T., Villarraga H.R., Kara T., Caples S.M., Somers V.K. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure // *Am J Cardiol.* – 2008. - Vol. 102. – P. 1557–1561.

- 177 Ntalapascha M., Makris D., Kyparos A., Tsilioni I., Kostikas K., Gourgoulianis K., Kouretas D., Zakynthinos E. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Sleep Breath.* – 2013. - Vol. 17. – P. 549–555.
- 178 Shamsuzzaman A.S., Winnicki M., Lanfranchi P., Wolk R., Kara T., Accurso V., Somers V.K. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea // *Circulation.* – 2002. - Vol. 105. – P. 2462–2464
- 179 Stevenson I.H., Roberts-Thomson K.C., Kistler P.M., Edwards G.A., Spence S., Sanders P., Kalman J.M. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea // *Heart Rhythm.* – 2010. - Vol. 7. – P. 1263–1270.
- 180 Linz D., Schotten U., Neuberger H.R., Böhm M., Wirth K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation // *Heart Rhythm.* – 2011. - Vol. 8. – P. 1436–1443.
- 181 Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am J Cardiol.* – 1998. - Vol. 82. – P. 1–9.
- 182 Mitchell G.F., Vasan R.S., Keyes M.J., Parise H., Wang T.J., Larson M.G., D’Agostino R.B., Kannel W.B., Levy D., Benjamin E.J. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation // *JAMA.* – 2007. - Vol. 297. – P. 709–715.
- 183 Grundvold I., Skretteberg P.T., Liestøl K., Erikssen G., Kjeldsen S.E., Arnesen H., Erikssen J., Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study // *Hypertension.* – 2012. - Vol. 59. – P. 198–204.
- 184 Conen D., Tedrow U.B., Koplan B.A., Glynn R.J., Buring J.E., Albert C.M. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women // *Circulation.* – 2009. - Vol. 119. – P. 2146–2152.
- 185 Vaziri S.M., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 1994. - Vol. 89. – P. 724–730.
- 186 Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R., Bentivoglio M., Borgioni C., Angeli F., Carluccio E., Sardone M.G., Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome // *Hypertension.* – 2003. - Vol. 41. – P. 218–223.
- 187 Tsang T.S., Gersh B.J., Appleton C.P., Tajik A.J., Barnes M.E., Bailey K.R., Oh J.K., Leibson C., Montgomery S.C., Seward J.B. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. - Vol. 40. – P. 1636–1644
- 188 Lau D.H., Mackenzie L., Kelly D.J. et al. Short-term hypertension is associated with the development of atrial fibrillation substrate: a study in an ovine hypertensive model // *Heart Rhythm.* – 2010. - Vol. 7. – P. 396–404.
- 189 Kistler P.M., Sanders P., Dodic M., Spence S.J., Samuel C.S., Zhao C., Charles J.A., Edwards G.A., Kalman J.M. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation // *Eur Heart J.* – 2006. - Vol. 27. – P. 3045–3056.

190 Medi C., Kalman J.M., Spence S.J., Teh A.W., Lee G., Bader I., Kaye D.M., Kistler P.M. Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: implications for the substrate for atrial fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2011. - Vol. 22. – P. 1317–1324.

191 Nakashima H., Kumagai K., Urata H., Gondo N., Ideishi M., Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation // *Circulation.* – 2000. - Vol. 101. – P. 2612–2617.

192 Li D., Shinagawa K., Pang L., Leung T.K., Cardin S., Wang Z., Nattel S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure // *Circulation.* – 2001. - Vol. 104. – P. 2608–2614.

193 Shi Y., Li D., Tardif J.C., Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure // *Cardiovasc Res.* – 2002. - Vol. 54. – P. 456–461.

194 Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E., Morillo C.A., Garfinkle M., Yusuf S., Connolly S.J. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. - Vol. 45. – P. 1832–1839.

195 Schneider M.P., Hua T.A., Böhm M., Wachtell K., Kjeldsen S.E., Schmieder R.E. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. - Vol. 55. – P. 2299–2307.

196 McAllen P.M., Marshall J. Cardiac dysrhythmia and transient cerebral ischaemic attacks // *Lancet.* – 1973. - Vol. 1. – P. 1212–1214.

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

198 Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R., Israel C.W., Van Gelder I.C., Capucci A., Lau C.P., Fain E., Yang S., Bailleul C., Morillo C.A., Carlson M., Themeles E., Kaufman E.S., Hohnloser S.H. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke // *N Engl J Med.* – 2012. - Vol. 366. – P. 120–129.

199 AFI. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials // *Arch Intern Med.* – 1994. - Vol. 154. – P. 1449–1457.

200 The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study // *JAMA.* – 1998. - Vol. 279. – P. 1273–1277.

201 Hart R.G., Pearce L.A., McBride R., Rothbart R.M., Asinger R.W. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators // *Stroke.* – 1999. - Vol. 30. – P. 1223–1229.

202 Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L., Hansen P.R., Tolstrup J.S., Lindhardsen J., Selmer C., Ahlehoff O., Olsen A.M., Gislason G.H., Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study // *BMJ.* – 2011. - Vol. 342. – P. 124.

203 Jorgensen H.S., Nakayama H., Reith J., Raaschou H.O., Olsen T.S. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study // *Stroke*. – 1996. - Vol. 27. – P. 1765–1769.

204 Yeh Y.H., Wakili R., Qi X.Y., Chartier D., Boknik P., Käab S., Ravens U., Coutu P., Dobrev D., Nattel S. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2008. - Vol. 1. – P. 93–102.

205 Kneller J., Sun H., Leblanc N., Nattel S. Remodeling of Ca(2+)-handling by atrial tachycardia: evidence for a role in loss of rate-adaptation // *Cardiovasc Res*. – 2002. - Vol. 54. – P. 416–426

206 Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., Zabalgaitia M., Asinger R.W., Safford R., Halperin J.L. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study) // *J Am Soc Echocardiogr*. – 1999. - №12. – P. 1080–1087.

207 Merino A., Hauptman P., Badimon L., Badimon J.J., Cohen M., Fuster V., Goldman M. Echocardiographic “smoke” is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces // *J Am Coll Cardiol*. – 1992. - Vol. 20. – P. 1661–1668.

208 Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., Doshi S.K., Sievert H., Buchbinder M., Mullin C.M., Sick P. PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial // *Lancet*. – 2009. - Vol. 374. – P. 534–542.

209 Turgut N., Akdemir O., Turgut B., Demir M., Ekuklu G., Vural O., Ozbay G., Utku U. Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: hematologic and cardiologic investigations // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2006. - Vol. 12. – P. 15–20.

210 Tsai L.M., Chen J.H., Tsao C.J. Relation of left atrial spontaneous echo contrast with prethrombotic state in atrial fibrillation associated with systemic hypertension, idiopathic dilated cardiomyopathy, or no identifiable cause (lone) // *Am J Cardiol*. – 1998. - Vol. 81. – P. 1249–1252.

211 Mondillo S., Sabatini L., Agricola E., Ammataro T., Guerrini F., Barbati R., Pastore M., Fineschi D., Nami R. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation // *Int J Cardiol*. – 2000. - Vol. 75. – P. 227–232

212 Conway D.S., Heeringa J., Van Der Kuip D.A., Chin B.S., Hofman A., Witteman J.C., Lip G.Y. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study // *Stroke*. – 2003. – №34. – P. 413–417.

213 Lip G.Y., Lowe G.D., Rumley A., Dunn F.G. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis // *Am Heart J*. – 1996. - №131. – P. 724–730.

214 Kahn S.R., Solymoss S., Flegel K.M. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state // *CMAJ*. – 1997. - Vol. 157. – P. 673–681.

- 215 Feng D., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Lipinska I., Massaro J., Levy D., Benjamin E.J., Wolf P.A., Tofler G.H. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study) // *Am J Cardiol.* - 2001. - №87. - P. 168–171.
- 216 Wolf P.A., Kannel W.B., McGee D.L., Meeks S.L., Bharucha N.E., McNamara P.M. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study // *Stroke.* – 1983. - Vol. 14. – P. 664–667.
- 217 Bekwelem W., Connolly S.J., Halperin J.L., Adabag S., Duval S., Chrolavicius S., Pogue J., Ezekowitz M.D., Eikelboom J.W., Wallentin L.G., Yusuf S., Hirsch A.T. Extracranial systemic embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: incidence, risk factors, and outcomes // *Circulation.* – 2015. - Vol. 132. – P. 796–803.
- 218 Kalantarian S., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation—in response // *Ann Intern Med.* – 2013. - Vol. 158. – P. 849.
- 219 Marzona I., O'Donnell M., Teo K., Gao P., Anderson C., Bosch J., Yusuf S. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies // *CMAJ.* – 2012. - Vol. 184. – P. 329–336.
- 220 Kwok C.S., Loke Y.K., Hale R., Potter J.F., Myint P.K. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis // *Neurology.* – 2011. - Vol. 76. – P. 914–922.
- 221 Santangeli P., Di Biase L., Bai R., Mohanty S., Pump A., Cereceda Brantes M., Horton R., Burkhardt J.D., Lakkireddy D., Reddy Y.M., Casella M., Dello Russo A., Tondo C., Natale A. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis // *Heart Rhythm.* – 2012. - Vol. 9. – P. 1761–1768.
- 222 Bruijn R.F., Heeringa J., Wolters F.J., Franco O.H., Stricker B.H., Hofman A., Koudstaal P.J., Ikram M.A. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population // *JAMA Neurol.* – 2015. - Vol. 72. – P. 1288–1294.
- 223 Satizabal C., Beiser A.S., Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study // *N Engl J Med.* – 2016. - Vol. 375. – P. 93–94.
- 224 Dublin S., Anderson M.L., Haneuse S.J., Heckbert S.R., Crane P.K., Breitner J.C., McCormick W., Bowen J.D., Teri L., McCurry S.M., Larson E.B. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study // *J Am Geriatr Soc.* – 2011. - Vol. 59. – P. 1369–1375.
- 225 Hara M., Ooie T., Yufu K., Tsunematsu Y., Kusakabe T., Ooga M., Saikawa T., Sakata T. Silent cortical strokes associated with atrial fibrillation // *Clin Cardiol.* – 1995. - Vol. 18. – P. 573–574.
- 226 Bunch T.J., May H.T., Bair T.L., Crandall B.G., Cutler M.J., Day J.D., Jacobs V., Mallender C., Osborn J.S., Stevens S.M., Weiss J.P., Woller S.C. Atrial fibrillation patients treated with long-term warfarin anticoagulation have higher rates of all dementia types compared with patients receiving long-term warfarin for other indications // *J Am Heart Assoc.* - 2016. - Vol. 5. – P. 3932.

227 Lavy S., Stern S., Melamed E., Cooper G., Keren A., Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow // *Stroke*. – 1980. - Vol. 11. – P. 35–38.

228 Petersen P., Kastrup J., Videbaek R., Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 1989. - Vol. 9. – P. 422–425.

229 Phillips E., Levine S.A. Auricular fibrillation without other evidence of heart disease; a cause of reversible heart failure // *Am J Med*. – 1949. - Vol. 7. – P. 478–489.

230 Wang T.J., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., Leip E.P., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Murabito J.M., Kannel W.B., Benjamin E.J. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 2003. - Vol. 107. – P. 2920–2925.

231 Camm A.J., Savelieva I. Atrial fibrillation: advances and perspectives // *Lead Article*. – 1912. - Vol. 13. – P. 183.

232 Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A., Gardin J.M., Smith V.E., Rautaharju P.M. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) // *Am J Cardiol*. – 1994. - Vol. 74. – P. 236–241.

233 Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B., Mathewson F.A., Cuddy T.E. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study // *Am J Med*. – 1995. - Vol. 98. – P. 476–484.

234 Schmidt M., Ulrichsen S.P., Pedersen L., Bøtker H.E., Nielsen J.C., Sørensen H.T. 30-year nationwide trends in incidence of atrial fibrillation in Denmark and associated 5-year risk of heart failure, stroke, and death // *Int J Cardiol*. – 2016. - Vol. 225. – P. 30–36.

235 Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M.G., Magnani J.W., McManus D.D., Lubitz S.A., Ellinor P.T., Cheng S., Vasan R.S., Lee D.S., Wang T.J., Levy D., Benjamin E.J., Ho J.E. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction // *Circulation*. – 2016. - Vol. 133. – P. 484–492.

236 Healey J.S., Oldgren J., Ezekowitz M. et al. RE-LY Atrial Fibrillation Registry and Cohort Study Investigators. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study // *Lancet*. – 2016. - Vol. 388. – P. 1161–1169.

237 Kotecha D., Chudasama R., Lane D.A., Kirchhof P., Lip G.Y. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes // *Int J Cardiol*. – 2016. - Vol. 203. – P. 660–666.

238 Li D., Melnyk P., Feng J., Wang Z., Petrecca K., Shrier A., Nattel S. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology // *Circulation*. – 2000. - Vol. 101. – P. 2631–2638.

239 Li D., Fareh S., Leung T.K., Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort // *Circulation*. – 1999. - Vol. 100. – P. 87–95.

- 240 Sanders P., Morton J.B., Davidson N.C., Spence S.J., Vohra J.K., Sparks P.B., Kalman J.M. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans // *Circulation*. – 2003. - Vol. 108. – P. 1461–1468.
- 241 Ohtani K., Yutani C., Nagata S., Koretsune Y., Hori M., Kamada T. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. – 1995. - Vol. 25. – P. 1162–1169
- 242 Cardin S., Li D., Thorin-Trescases N., Leung T.K., Thorin E., Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways // *Cardiovasc Res*. – 2003. - Vol. 60. – P. 315–325.
- 243 Swaminathan P.D., Purohit A., Soni S. et al. Oxidized CaMKII causes cardiac sinus node dysfunction in mice // *J Clin Invest*. – 2011. - Vol. 121. – P. 3277–3288.
- 244 Purohit A., Rokita A.G., Guan X. et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation // *Circulation*. – 2013. - Vol. 128. – P. 1748–1757.
- 245 Chang S.L., Chen Y.C., Yeh Y.H., Lin Y.K., Wu T.J., Lin C.I., Chen S.A., Chen Y.J. Heart failure enhanced pulmonary vein arrhythmogenesis and dysregulated sodium and calcium homeostasis with increased calcium sparks // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2011. - Vol. 22. – P. 1378–1386.
- 246 Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study // *Am Heart J*. – 1983. - Vol. 106. – P. 389–396.
- 247 Violi F., Soliman E.Z., Pignatelli P., Pastori D. Atrial fibrillation and myocardial infarction: a systematic review and appraisal of pathophysiologic mechanisms // *J Am Heart Assoc*. – 2016. - Vol. 5. - P. 3347.
- 248 Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P., Khodneva Y., Dawood F.Z., Zakai N.A., Thacker E.L., Judd S., Howard V.J., Howard G., Herrington D.M., Cushman M. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction // *JAMA Intern Med*. – 2014. - Vol. 174. - P. 107–114.
- 249 Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., Cha S.S., Bailey K.R., Seward J.B., Iwasaka T., Tsang T.S. Coronary ischemic events after first atrial fibrillation: risk and survival // *Am J Med*. – 2007. - Vol. 120. – P. 357–363.
- 250 Holst A.G., Jensen G., Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study // *Circulation*. – 2010. - Vol. 121. – P. 1896–1903.
- 251 Brækkan S.K., Hald E.M., Mathiesen E.B., Njølstad I., Wilsgaard T., Rosendaal F.R., Hansen J.B. Competing risk of atherosclerotic risk factors for arterial and venous thrombosis in a general population: the Tromso study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2012. - Vol. 32. – P. 487–491.
- 252 Wattanakit K., Lutsey P.L., Bell E.J., Gornik H., Cushman M., Heckbert S.R., Rosamond W.D., Folsom A.R. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis // *Thromb Haemost*. – 2012. - Vol. 108. – P. 508–515.

- 253 Mahmoodi B.K., Cushman M., Anne Næss I. et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: an individual participant data meta-analysis of prospective studies // *Circulation*. – 2017. - Vol. 135. – P. 7–16.
- 254 Enga K.F., Rye-Holmboe I., Hald E.M., Løchen M.L., Mathiesen E.B., Njølstad I., Wilsgaard T., Braekkan S.K., Hansen J.B. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study // *J Thromb Haemost*. – 2015. - Vol. 13. – P. 10–16.
- 255 Hald E.M., Enga K.F., Løchen M.L., Mathiesen E.B., Njølstad I., Wilsgaard T., Braekkan S.K., Hansen J.B. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromsø study // *J Am Heart Assoc*. – 2014. - Vol. 3. – P. 483.
- 256 Wang C.C., Lin C.L., Wang G.J., Chang C.T., Sung F.C., Kao C.H. Atrial fibrillation associated with increased risk of venous thromboembolism. A population-based cohort study // *Thromb Haemost*. – 2015. - Vol. 113. – P. 185–192.
- 257 Piccini J.P., Hammill B.G., Sinner M.F., Hernandez A.F., Walkey A.J., Benjamin E.J., Curtis L.H., Heckbert S.R. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke // *Eur Heart J*. – 2014. - Vol. 35. – P. 250–256.
- 258 Chen L.Y., Sotoodehnia N., Bůžková P., Lopez F.L., Yee L.M., Heckbert S.R., Prineas R., Soliman E.Z., Adabag S., Konety S., Folsom A.R., Siscovick D., Alonso A. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study // *JAMA Intern Med*. – 2013. - Vol. 173. – P. 29–35.
- 259 Marijon E., Le Heuzey J.Y., Connolly S., Yang S., Pogue J., Brueckmann M., Eikelboom J., Themeles E., Ezekowitz M., Wallentin L., Yusuf S. RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study // *Circulation*. – 2013. - Vol. 128. – P. 2192–2201.
- 260 Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med*. – 2007. - Vol. 146. – P. 857–867.
- 261 Pokorney S.D., Piccini J.P., Stevens S.R. et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anti-coagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF // *J Am Heart Assoc*. – 2016. - Vol. 5. – P. 2197.
- 262 Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjøth F., Due K.M., Callréus T., Rosenzweig M., Lip G.Y. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. - Vol. 61. – P. 2264–2273.
- 263 Proietti M., Laroche C., Opolski G., Maggioni A.P., Boriani G., Lip G.Y.H. AF Gen Pilot Investigators. 'Real-world' atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase // *Europace*. – 2017. - Vol. 19, №5. – P. 722-733.

264 Ruff C.T., Braunwald E., Nordio F., Corbalán R., Dalby A. et al. Sudden Cardiac Death in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. - Vol. 5, №7. – P. 3735.

265 Tose Costa Paiva B., Fischer T.H., Brachmann J., Busch S. Catheter ablation of atrial fibrillation-A key role in heart failure therapy? // *Clinical Cardiology*. – 2019. - Vol. 42, №3. – P. 400–405.

266 Natale A., Mohanty S., Sanders P., Anter E., Shah A., Al Mohani G., Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation: indications and future perspective // *Eur Heart J*. – 2024. - Vol. 45, №41. – P. 4383-4398.

267 Chierchia G.B., DiGiovanni G., Ciconte G., de Asmundis C., Conte G., Sieira-Moret J., Rodriguez-Mañero M., Casado R., Baltogiannis G., Namdar M., Saitoh Y., Paparella G., Mugnai G., Brugada P. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up // *Europace*. - 2014. - Vol. 16. – P. 639–644.

268 Ciconte G., de Asmundis C., Sieira J., Conte G., DiGiovanni G., Mugnai G., Saitoh Y., Baltogiannis G., Irfan G., Coutiño-Moreno H.E., Hunuk B., Velagić V., Brugada P., Chierchia G.B. Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: one-year follow-up after pulmonary vein isolation // *Heart Rhythm*. – 2015. - Vol. 12. – P. 673–680.

269 Di Giovanni G., Wauters K., Chierchia G.B., Sieira J., Levinstein M., Conte G., de Asmundis C., Baltogiannis G., Saitoh Y., Ciconte G., Julia J., Mugnai G., Irfan G., Brugada P. One-year follow-up after single procedure cryoballoon ablation: a comparison between the first and second-generation balloon // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2014. - Vol. 25. – P. 834–839.

270 Kowalski M., Ellenbogen K.A., Koneru J.N. Prevention of phrenic nerve injury during interventional electrophysiologic procedures // *Heart Rhythm*. – 2014. - Vol. 11. – P. 1839–1844.

271 Mondésert B., Andrade J.G., Khairy P., Guerra P.G., Dyrda K., Macle L., Rivard L., Thibault B., Talajic M., Roy D., Dubuc M., Shohoudi A. Clinical experience with a novel electromyographic approach to preventing phrenic nerve injury during cryoballoon ablation in atrial fibrillation // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2014. - Vol. 7. – P. 605–611.

272 Su W., Orme G.J., Hoyt R., Baker J., Compton S., Fellows C., Harding J., Svinarich J.T., Kowalski M., Piedad B., Kenigsberg D., Seger J., Ahmad Z.K., Wang P. Retrospective review of arctic front advance cryoballoon ablation: a multicenter examination of second-generation cryoballoon (RADICOLtrial) // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2018. - Vol. 51, №3. – P. 199-204.

273 Ciconte G., Ottaviano L., de Asmundis C., Baltogiannis G., Conte G., Sieira J., Di Giovanni G., Saitoh Y., Irfan G., Mugnai G., Storti C., Montenero A.S., Chierchia G.B., Brugada P. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon // *Heart Rhythm*. – 2015. - Vol. 12, №1. – P. 60-66.

274 Straube F., Hartl S., Dorwarth U., Wanklerl M., Bunz B., Ebersberger U., Hoffmann E. Cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation — Large single-center experience // *Journal of Cardiology*. – 2016. - Vol. 68, №6. – P. 492-497.

275 Ciconte G., Baltogiannis G., de Asmundis C., Sieira J., Conte G., Di Giovanni G., Saitoh Y., Irfan G., Mugnai G., Hunuk B., Chierchia G.B., Brugada P. Circumferential pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: a comparison between radiofrequency catheter ablation and second-generation cryoballoon ablation // *Europace*. – 2015. - Vol. 17, №4. – P. 559-565.

276 Garg J., Chaudhary R., Palaniswamy C., Shah N., Krishnamoorthy P., Bozorgnia B., Natale A. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis of 16 clinical trials // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2016. - Vol. 9, №3. – P. 1429.

277 Baimbetov A., Bozshagulov T., Abilkhanov E., Bizhanov K., Yakupova I., Yergeshov K. Different technologies for pulmonary vein isolation of patients with paroxysmal atrial fibrillation // *EP Europace*. - 2018. - Vol. 20, №1. – P. 1-205.

278 Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Köhrmann M. et al. Duration of implantable cardiac monitoring and detection of atrial fibrillation in ischemic stroke patients: A systematic review and meta-analysis // *J. Stroke*. – 2019. - Vol. 21, №3. – P. 302–11.

279 Andrade J.G., Champagne J., Dubuc M., Deyell M.W., Verma A., Macle L., Leong-Sit P., Novak P., Badra-Verdu M., Sapp J., Mangat I., Khoo C., Steinberg C., Bennett M.T., Tang A.S.L., Khairy P. CIRCA-DOSE Study Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial // *Circulation*. – 2019. - Vol. 140, №22. – P. 1779-1788.

280 McDaniel D., D'Orazio D. Remote management of cardiac patients: The forefront of a new standard. - *Modern Healthcare*, 2011 <https://pdf.medicalexpo.com/pdf/st-jude-medical/remote-management-cardiac/70886-149623.html> 17.06.2024.

281 Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.Neil, Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L. Recommendations for the diagnosis and management of atrial fibrillation patients: 2020 guidelines from the European Society of Cardiology, developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart Journal*. - 2021. - Vol. 42. - P. 373–498.

282 Lakhani M., Saiful F., Parikh V., Goyal N., Bekheit S., Kowalski M. Recordings of diaphragmatic electromyograms during cryoballoon ablation for atrial fibrillation accurately predict phrenic nerve injury // *Heart Rhythm*. – 2014. - Vol. 11. – P. 369–374

283 Baimbetov A.K., Bizhanov K.A., Jukenova A.M., Ualiyeva A.Y., Sagatov I.Y. Comparative Effectiveness and Safety of Cryoablation Versus Radiofrequency Ablation Treatments for Persistent Atrial Fibrillation Elsevier // *American Journal of Cardiology*. – 2022. - Vol. 184. – P. 22–30.

284 Vasan R.S., Larson M.G., Levy D., Evans J.C., Benjamin E.J. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation // *Circulation*. – 1997. - Vol. 96. – P. 1863–1873.

285 Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K.T., St John Sutton M., Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification // *Eur J Echocardiogr*. – 2006. - Vol. 7, №2. – P. 79-108.

286 Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M.G., Magnani J.W., McManus D.D., Lubitz S.A., Ellinor P.T., Cheng S., Vasan R.S., Lee D.S., Wang T.J., Levy D., Benjamin E.J., Ho J.E. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction // *Circulation*. – 2016. - Vol. 133, №5. – P. 484-492.

287 Ревишвили А.Ш., Макаренко В.Н., Александрова С.А. Оценка морфологии легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий с использованием компьютерной ангиографии // *Вестник аритмологии*. – 2006. - №45. – С. 42-47.

288 Baimbetov A., Bizhanov K., Yakupova I., Jukenova A.M., Ualiyeva A.Y., Tursunkhanov Z., Bigeldiyev N. Efficacy and Safety Results of Different Ablation Technologies for Persistent Atrial Fibrillation Treatment U.S. National Library of Medicine (NCBI/NLM) // *The Heart Surgery Forum*. – 2022. - Vol. 25, №4. – P. 594-600.

289 Kuck K.H., Fürnkranz A., Chun K.R. et al. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial // *Eur Heart J*. – 2016. - Vol. 7, №37(38). - P. 2858-2865.



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Статьи в перечне научных изданий, рекомендуемых для публикации основных результатов научной деятельности КОКШВО

#### II. DIAGNOSTIC AND TREATMENT

## HEART RATE CONTROL USING IMPLANTABLE DEVICES. WHAT WE HAVE ACHIEVED AND WHAT ELSE IS WAITING IN MODERN ARHYTHMOLOGY? REVIEW

**Bizhanov K.A.<sup>1,2</sup>, Baimbetov A.K.<sup>2</sup>, Sarsenbayeva A.B.<sup>2</sup>, Tursunkhanov Zh.M.<sup>2</sup>, Bigeldiyev N.Zh.<sup>2</sup>, Israilova G.I.<sup>2</sup>, Nurollaeva N.A.<sup>2</sup>, Abdiev N.M.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>NCJSC «Al-Farabi Kazakh National University», Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>JSC «National Scientific Center of Surgery named after A.N. Syzganov», Almaty, Kazakhstan

#### Abstract

*Ambulatory cardiac monitoring is a rapidly expanding field of functional diagnostics. Today, the main direction of cardiac monitoring is outpatient monitoring of the electrocardiogram, an important diagnostic tool that is used daily by doctors in many specialties. Therefore, both wearable and subcutaneous technologies of electrocardiographic monitoring are now widely used. A number of devices can be placed under the patient's skin and have the ability to wirelessly transmit data to home transmitters, which, in turn, then transmit data to the doctor via cloud interfaces, so that, they allow remote monitoring and monitoring of the patient's condition. Such systems are widely used in various countries of the world, approved in the USA, and are also used for remote monitoring of patients in Europe and Kazakhstan, where their implementation is gaining momentum. This review presents the technical aspects of subcutaneous monitoring, provides a schematic representation of the operation of systems existing on the market, discusses the advantages of this method, as well as the disadvantages of existing implantable cardiac monitors. The issues of the future development of this technology and indications for the use of existing devices approved by the professional cardiological communities are considered.*

**Имплантицаланатын құрылғылар көмегімен жүрек ырғағын бақылау. Заманауи аритмологияда неге қол жеткіздік және алда не күтіп тұр? Әдебиет шолуы**

**Бижанов К.А.<sup>1,2</sup>, Баймбетов А.К.<sup>2</sup>, Сарсенбаева А.Б.<sup>2</sup>, Турсункханов Ж.М.<sup>2</sup>, Бигелдиев Н.Ж.<sup>2</sup>, Исраилова Г.И.<sup>2</sup>, Нуроллаева Н.А.<sup>2</sup>, Абдиев Н.М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Қазақ-Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті», Алматы қ., Қазақстан

<sup>2</sup>«А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан

#### Аңдатпа

*Жүректің амбулаторлық мониторингі - бұл функционалды диагностиканың жылдам дамып келе жатқан саласы. Бүгінгі таңда жүрек мониторингісінің негізгі бағыты - электрокардиограмманы (ЭКГ) амбулаторлық мониторингі жасау - бұл келетін сала дәрігерлерінің күнделікті қолданатын маңызды диагностикалық құралы. Соңдықтан қазіргі кезде электрокардиографиялық бақылаудың түрлі сырының дәлелге таяғаны да, түрлі астыңғы технологиялары да кеңінен таралған. Бірақ олар құрылғыларды науқастың терісіне астына екіге болды және деректері үйдің тараптарына сімсіз жіберу мүмкіндігі бар, олар өз кезегінде бұғалы интерфейс арқылы дәрігерге мәлімет береді, яғни олар науқастың жағдайын қысқартып бақылауға және қадағалауға мүмкіндік береді. Мұндай жүйелер АҚШ-та мақұлданып, сондай-ақ әлемнің бір түрлі елдерінде кеңінен қолданылады, сонымен қатар олар Еуропа мен Қазақстанда да науқастарды қауіпсіздіктен бақылау үшін қолданылады.*

*Әдеби шолу электрокардиограмманы түрлі астыңғы бақылаудың техникалық аспектілерін ұсынады, клиникалық қолданатын бар жүйелердің жұмысынан схемалық көрініс береді, осы әдісті артықшылықтарын, сонымен қатар пәзірбеле қолданатын имплантицаланатын жүрек мониторингілерінің кемшіліктерін танытады. Қасиби кардиологиялық құрылғылар мақұлданып осы технологияның келешектегі даму мәселелері мен қолданатын құрылғыларды қолдануға нұсқаулар қарастырылады.*

МРНТИ 75.29.20

<https://doi.org/10.1067/ISSN00198501>

**Bizhanov K. A.**  
[abdiev@ncjsc.kz](mailto:abdiev@ncjsc.kz)

**Baimbetov A. K.**  
[abdiev@ncjsc.kz](mailto:abdiev@ncjsc.kz)

**Sarsenbayeva A. B.**  
[abdiev@ncjsc.kz](mailto:abdiev@ncjsc.kz)

**Tursunkhanov Zh. M.**  
[abdiev@ncjsc.kz](mailto:abdiev@ncjsc.kz)

**Bigeldiyev N. Zh.**  
[abdiev@ncjsc.kz](mailto:abdiev@ncjsc.kz)

**Israilova G. I.**  
[abdiev@ncjsc.kz](mailto:abdiev@ncjsc.kz)

**Nurollaeva N. A.**  
[abdiev@ncjsc.kz](mailto:abdiev@ncjsc.kz)

**Abdiev N. M.**  
[abdiev@ncjsc.kz](mailto:abdiev@ncjsc.kz)

**Corresponding author:**  
**Bizhanov K. A.** - 3rd year PhD student of the Faculty of Medicine and Health Care, «Al-Farabi Kazakh National University», Almaty, Kazakhstan. Arrhythmologist, interventional cardiologist of department of interventional cardiology, arrhythmology and endovascular surgery, JSC «National Scientific Center of Surgery named after A.N. Syzganov», Almaty, Kazakhstan.  
E-mail: [kmchales10@mail.ru](mailto:kmchales10@mail.ru)

**Conflict of interest**  
The authors declare that they have no conflicts of interest.

#### Keywords

ambulatory cardiac monitoring, implantable cardiac monitors, implantable cardioverters, palpitations, stroke, syncope, atrial fibrillation, telemedicine

#### Қол жазылған автор:

**Бижанов К.А.** - 3-курс PhD студенті медицина және денсаулық сақтау факультетінің «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті», Алматы, Қазақстан. Аритмолог, интервенциялық кардиология бөлімінің интервенциялық кардиология және эндоваскуляр хирургия кафедрасының ассистенті, «А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан.  
E-mail: [kmchales10@mail.ru](mailto:kmchales10@mail.ru)

#### Мәқаланың авторы:

Авторлар мәқаланың авторының мәқаланың авторы.

#### Түйін сөздер

амбулаторлық кардиологиялық бақылау, имплантицаланатын жүрек мониторингілері, имплантицаланатын жүрек мониторлары, жүрек соғысы, инсульт, синкопе, жүректің фибрилляциясы, телемедицина

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Свидетельство авторского права

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР  
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 37325 от «20» июня 2023 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ав):  
**БИЖАНОВ КЕНЖЕБЕК АЛИБЕКОВИЧ, Баймбетов Адиль Кудайбергенович, Абзалиев Куат Байдылович, Тулеутаев Рустем Мухтарович, Абзалиева Сымбат Абулхановна**

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **АЛГОРИТМ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ И ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Дата создания объекта: **14.06.2023**





Другие сведения см. по адресу: <http://www.kazpatent.kz/ru>, сайт и/или  
"Авторские права" в разделе текстового блока: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право»: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Оспанов

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### Алгоритм интервенционного и хирургического лечения персистирующих и длительно персистирующих форм фибрилляций предсердий

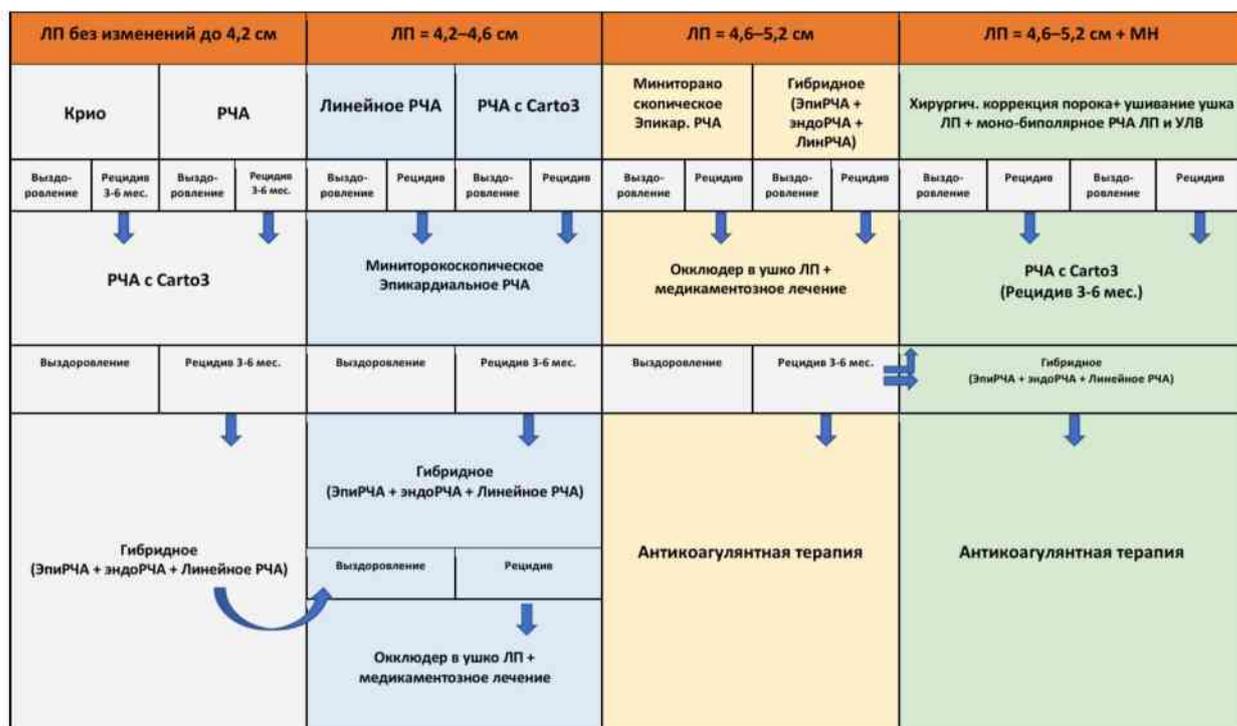


Рисунок Г 1