

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кирилова Валентина Сергеевна

**Структурные изменения миокарда левого предсердия по данным
контрастной МРТ сердца и эффективность различных вариантов
эндокардиальной баллонной криоабляции у больных с персистирующей
фибрилляцией предсердий**

3.1.20 Кардиология

3.1.25 Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Майков Евгений Борисович

Кандидат медицинских наук

Стукалова Ольга Владимировна

Москва, 2024 г

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1 Эпидемиология ФП и классификация ФП	13
1.2 Патопфизиология фибрилляции предсердий	14
1.2.1 Электрическое ремоделирование	15
1.2.2 Функциональное ремоделирование	16
1.2.3 Структурное моделирование	17
1.3 Фиброз – важнейший патогенетический элемент структурного ремоделирования левого предсердия.....	19
1.4 Патопфизиологические и гистологические механизмы формирования постаблационных повреждений	22
1.5 Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием для оценки фиброза предсердий и постаблационных повреждений левого предсердия	25
1.6 Катетерная абляция персистирующей фибрилляции предсердий	30
Заключение	34
Глава 2. Материалы и методы исследования	35
2.1. Структура исследования.....	35
2.2. Предоперационное обследование.....	37
2.3. Протокол операции КБА	38
2.4. Магнитно-резонансная томография левого предсердия с отсроченным контрастированием	39
2.5. Выявление фиброза миокарда левого предсердия	40
2.6. Послеоперационное наблюдение	42
2.7. Методы статистической обработки данных.....	43
Глава 3. Результаты исследования	45

3.1	Оценка эффективности криобаллонной аблации, факторов риска рецидива ФП, качества жизни и тяжести симптомов после вмешательства.....	45
3.1.1.	Клинико-инструментальные характеристики пациентов	45
3.1.2.	Результаты интервенционного лечения ФП.....	48
3.1.3.	Анализ факторов рецидива ФП	53
3.1.4.	Разработка прогностической модели для оценки факторов риска рецидива ФП/ТП в отдаленный период после вмешательства.	56
3.1.5.	Оценка качества жизни и тяжести симптомов после КБА	58
3.2.1.	Оценка выраженности структурных изменений миокарда левого предсердия у пациентов с персистирующей ФП до криоаблации	61
3.2.2.	Оценка динамики нарастания фиброза и изучение факторов, связанных с изменением структуры миокарда предсердий по данным МРТ с отсроченным контрастированием	65
3.2.3.	Изучение взаимосвязи структурных изменений миокарда левого предсердия с эффективностью вмешательства	69
Глава 4.	Обсуждение	72
Выводы.....	87
Практические рекомендации.....	88
Список литературы	89

Список сокращений

- ААП – антиаритмический препарат
АГ – артериальная гипертензия
ГБ – гипертоническая болезнь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИС – интенсивность сигнала
ИДК – индекс диффузного контрастирования
ИМК – индекс максимального контрастирования
ИМ – инфаркт миокарда
КБА – криобаллонная абляция
КТИ – кавотрикуспидальный истмус
ЛВ – легочные вены
ЛП – левое предсердие
ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена
ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена
ПНЛВ – правая нижняя легочная вена,
ПВЛВ – правая верхняя легочная вена
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НЖТ – наджелудочковая тахикардия
ПТ – предсердная тахикардия
РЧА – радиочастотная абляция
СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
ТП – трепетание предсердия
ТЭО – тромбоемболические осложнения
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФП – фибрилляция предсердий

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

ИДКи – индекс диффузного контрастирования исходно

ИМКи – индекс максимального контрастирования исходно

ИДКп – индекс диффузного контрастирования после

ИМКп – индекс максимального контрастирования после

Введение

Актуальность темы

Катетерная абляция легочных вен (ЛВ) при персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) имеет высокий уровень рекомендаций в случае симптомного течения персистирующей ФП, неэффективности антиаритмической терапии (ААТ), снижения качества жизни пациента и развития сердечной недостаточности [8,4,5,61,90]. Однако, эффективность данного вмешательства при персистирующей ФП существенно уступает по эффективности интервенционному лечению пароксизмальной формы аритмии [145,156,161,168]. Это может быть связано с тем, что в патогенезе персистирующей ФП значительную роль играет структурное ремоделирование ЛП, способствующее формированию патологического субстрата вне легочных вен [17,141]. Стоит отметить, что несмотря на значительное количество исследований, в которых изучались более расширенные протоколы вмешательства, роль дополнительных воздействий вне легочных вен в настоящее время не определена. В связи с изложенными выше данными, значительный интерес представляют изучение особенностей структурных изменений миокарда ЛП при данной форме аритмии и взаимосвязь данных изменений с эффективностью катетерной абляции, в том числе при расширенных протоколах вмешательства. Применение МРТ с отсроченным контрастированием высокого разрешения позволяет визуализировать тонкий миокард ЛП и выявить в нем зоны фиброза, а также постабляционные повреждения. В ранее проведенных клинических работах было продемонстрировано, что эффективность радиочастотной абляции по поводу пароксизмальной и персистирующей ФП была ассоциирована с выраженностью структурных изменений миокарда левого предсердия. В исследовании DECAAF наибольшее число рецидивов ФП после радиочастотной катетерной абляции (РЧА) ЛВ отмечалось в группе с выраженностью фиброзного поражения более 30% [114].

Предполагается, что успешное лечение персистирующей ФП будет определяться технологиями, позволяющими как можно более точно идентифицировать «аритмогенный субстрат» – триггер ФП, не связанный с легочными венами [7]. В экспериментальном исследовании Hansen V.J. et al. было продемонстрировано успешное устранение персистирующей ФП путем воздействия на микроанатомические участки ринтриты в ЛП, определяемые с помощью многоэлектродного картирования в областях структурных изменений миокарда левого предсердия, определяемых по данным МРТ сердца с контрастированием [83].

В условиях отсутствия в настоящее время технологии точного картирования внелегочных «источников» ФП была предложена концепция «расширенной» баллонной криоаблация, при которой предусматриваются дополнительные криовоздействия в области задней стенки левого предсердия [8, 24]. Данная методика основана на предположении о том, что драйверы ФП могут быть устранены без их точной электрофизиологической и анатомической идентификации [8]. Преимуществом данной процедуры аблации при сравнении с РЧА являются большая площадь воздействий и создание непрерывных повреждений, что способствуют снижению вероятности восстановления проводимости после вмешательства. Важным аспектом интервенционного лечения ФП является достижение полной электрофизиологической изоляции ЛВ и создание трансмуральных повреждений в области аблационных воздействий. В настоящий момент изучение структурных изменений миокарда ЛП в динамике после КБА не проводилось. Имеются единичные работы, в которых оценивались гистологические изменения миокарда ЛП после КБА. Результаты полученных данных свидетельствуют о том, что электрофизиологические критерии изоляции ЛВ не всегда соответствовали формированию трансмурального повреждения.

Таким образом, в настоящее время нет сформированных практических рекомендаций к модификации субстрата при ФП, и необходимы дальнейшие исследования в данном направлении [6]. С целью улучшения технологии катетерной аблации и повышения эффективности интервенционного лечения

персистирующей ФП, проведение МРТ сердца с отсроченным контрастированием позволит не инвазивно и безопасно изучить структурные изменения миокарда ЛП.

Степень разработанности темы исследования

Согласно ранее проведённым исследованиям имеются данные о взаимосвязи выраженности структурных изменений миокарда ЛП с результатами РЧА ЛВ у пациентов с персистирующей и пароксизмальной формой ФП [112,115].

До настоящего времени не были изучены особенности постабляционного повреждения миокарда ЛП и динамика формирования фиброза после криоабляции по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием. С целью повышения эффективности интервенционного лечения персистирующей ФП и создания обоснования для проведения расширенных протоколов абляции представляется особенно актуальным изучение структурных изменений до и после криоабляции ЛВ в сравнении с расширенной криоабляцией задней стенки ЛП.

Цель исследования

Изучить структурные изменения миокарда левого предсердия у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием до и после баллонной криоабляции (изоляция) легочных вен или расширенной криоабляции (легочных вен в сочетании с криоизоляцией задней стенки) левого предсердия и сопоставить с эффективностью выполненного вмешательства.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность расширенной криоабляции левого предсердия по сравнению со стандартной методикой катетерной абляции легочных вен;

2. Оценить качество жизни и тяжести симптомов у пациентов после криоабляции в зависимости от выбора методики вмешательства;
3. Провести сравнительный анализ факторов, связанных с рецидивами фибрилляции предсердий после баллонной криоабляции, у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий;
4. Оценить структурные изменения миокарда левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием и определить степень фиброза по шкале УТАН до баллонной криоабляции;
5. Изучить сравнительную эффективность баллонной криоабляции легочных вен и расширенной криоабляции левого предсердия в зависимости от исходной выраженности фиброза левого предсердия по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием;
6. Оценить выраженность структурных изменений миокарда левого предсердия и их топографию по данным контрастной МРТ, а также взаимосвязь структурных изменений в миокарде левого предсердия с эффективностью различных методик криоабляции после вмешательств.

Научная новизна

В данном исследовании впервые проведена оценка выраженности и топографии фиброза до и после баллонной криоабляции (изоляция) легочных вен или расширенной криоабляции (легочных вен в сочетании с криоизоляцией задней стенки) левого предсердия и изучена эффективность различных вариантов эндокардиальной баллонной криоабляции у пациентов с персистирующей ФП в зависимости от структурных изменений миокарда ЛП.

Теоритическая и практическая значимость работы

На основе полученных данных предложена оптимальная стратегия отбора пациентов и выбора метода интервенционного лечения персистирующей ФП с использованием технологии баллонной криоаблации, выделены предикторы эффективности/рецидива ФП для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения персистирующей ФП.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с поставленными задачами. Использовались современные методы обследования и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Расширенная КБА ЛП не превосходит по эффективности стандартную процедуру криоаблации ЛВ.
2. КБА у больных с персистирующей ФП приводит к улучшению качества жизни пациентов и снижению тяжести симптомов, связанных с аритмией.
3. Комплексная оценка факторов риска рецидива ФП позволит сформулировать более четкие критерии отбора пациентов для проведения интервенционного лечения пациентов с персистирующей ФП.
4. При топографическом анализе трехмерных моделей ЛП до вмешательства фиброз наиболее часто был выявлен в области задней стенки ЛП и антральной части ЛВ. Топография фиброза после КБА соответствовала области аблационных воздействий.
5. Эффективность интервенционного лечения персистирующей ФП зависит от исходной выраженности структурных изменений миокарда ЛП.

Внедрение результатов в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы основана на включении в исследование пациентов, которые имели показания для проведения интервенционного лечения персистирующей ФП, использовании современных методов обследования и хирургического лечения. Результаты исследования представлены автором лично на следующих российских и международных конгрессах и конференциях: международный конгресс «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 10-11.02. 2023), Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2022» и 63-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, 6–8 июня 2023 года).

Личный вклад автора

Автор проводила сбор и анализ литературы по теме исследования, отбор пациентов согласно критериям включения и исключения, опрос и анализ медицинской документации, создание и заполнение базы данных. Обработку результатов магнитно-резонансной томографии с оценкой структурных изменений миокарда левого предсердия. Выполняла статистическую обработку материала, анализ и оформление результатов в виде публикаций и научных докладов на международных и российских конференциях.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 3 печатные работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, оформлена в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать; иллюстрированы 16 рисунками и 8 таблицами. Диссертационная работа включает следующие главы: введение, обзор литературы, характеристики материала методов исследования, описание результатов собственного исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной работы. Список литературы состоит из 189 источников, из них 16 отечественных и 173 зарубежных.

Глава1. Обзор литературы

1.1 Эпидемиология и классификация ФП

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца у человека и отмечается у 2-4% в популяции [7,10,177]. В 2016 году в мире насчитывалось примерно 46,3 миллиона человек с ФП [24,62146,177].

ФП остается одной из основных причин инсульта, развития и прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти (ВСС) [7,24,62,179].

Возраст [20], мужской пол [132], сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [7,24,28,45,131,167,173], модифицируемые факторы риска [140], генетическая предрасположенность вносят значительный вклад в развитие и прогрессирование ФП [182].

Согласно клиническим рекомендациями, в зависимости от клинического течения и длительности аритмии различают следующие формы ФП : 1) Впервые диагностированная - ФП, которая не была диагностирована ранее, независимо от продолжительности аритмии или тяжести связанных с ней симптомов; 2) Пароксизмальная ФП – эпизод аритмии, который купируется в течение 7 сут.; 3) Персистирующая - ФП, которая длится >7 сут., включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя ≥ 7 сут; 4) Длительно персистирующая - длительный эпизод ФП >1 года при условии выбора стратегии контроля ритма; 5) Постоянная - в случае, когда пациент и врач принимают решение о выборе тактики контроля частоты без последующих попыток восстановления и поддержания синусового ритма.

В исследовании Nguyen В-О. et. al. было установлено, что прогрессирование ФП от пароксизмальной формы аритмии к персистирующей происходит у 5,5% пациентов (средний возраст 65 лет) каждый год [178].

Несмотря на значительный прогресс в изучении ФП, механизмы возникновения и поддержания ФП во многом не ясны [7]. Патогенетическим элементом, играющим роль в возникновении и поддержании ФП, является ремоделирование миокарда левого предсердия [7]. Ремоделирование определяется как комплекс электрофизиологических, клеточных и структурных изменений в миокарде предсердий [7,64]. В последние годы отмечается рост количества публикаций о роли структурного ремоделирования предсердий, ключевым компонентом которого является фиброз левого предсердия (ЛП), как одного из основных факторов прогрессирования ФП [171]. При персистирующей форме ФП влияние субстрата на развитие и прогрессирование аритмии может быть более значимым, чем при пароксизмальной форме аритмии.

Изучение особенностей фиброзного поражения ЛП и возможной взаимосвязи структурных изменений ЛП при персистирующей ФП с результатами интервенционного лечения аритмии, в том числе при расширенных протоколах вмешательства, представляет собой актуальную задачу. Научный поиск в этом направлении потенциально может привести к усовершенствованию протоколов интервенционного лечения при персистирующей ФП.

1.2 Патофизиология фибрилляции предсердий

Патогенез ФП определяется тремя взаимосвязанными элементами: электрическим триггером для инициации аритмии, аритмогенным субстратом для ее поддержания и модулирующими факторами [35]. Совокупность патофизиологических изменений в левом предсердии у больных с ФП получило название ремоделирование, которое разделяют на электрическое, функциональное и структурное. Термин ремоделирование сердца впервые был использован Nochman J.C. et. al. после наблюдения локальной дилатации и истончения миокарда

левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда (ИМ) у крыс [87]. Позднее Pfeffer A.M. et al. использовали этот термин для описания увеличения объема полости ЛЖ после ИМ [135]. Сегодня этот термин широко используется для обозначения изменений в миокарде камер сердца, вызванным различными патологическими состояниями. Ремоделирование предсердий определяется как начальная реакция кардиомиоцитов на различные факторы (перегрузка давлением и / или объемом), в ответ на повторяющиеся аритмические события, в результате чего изменяется геометрия предсердий (размер и сферичность), функция и электрофизиологические характеристики предсердного миокарда [71].

На начальном этапе развивается электрическое ремоделирование, характеризующееся укорочением рефрактерного периода, обусловленным изменением работы ионных каналов [21]. Последующие изменения происходят на структурном уровне, приводя к гипертрофии и фиброзу, и являются ответом на воспалительный процесс, окислительный стресс, старение и апоптоз [101].

1.2.1 Электрическое ремоделирование

К основным электрофизиологическим механизмам ФП относят: 1) триггерную активность в области рукавов ЛВ; 2) единичные или множественные микро-риентри в предсердиях; 3) высокочастотных роторы (функциональные риентри) в предсердиях или легочных венах с постоянно меняющимся характером проведения импульсов на миокард предсердий [78,88].

Ионные каналы предсердных кардиомиоцитов характеризуются более высоким мембранным потенциалом покоя, более низкой скоростью деполяризации и меньшим по продолжительности потенциалом действия. Эта особенность делает их более чувствительными к стрессовым факторам, таким как растяжение предсердий. Миокард ЛП в устьях ЛВ имеет сеть тесно переплетенных мышечных волокон, что также способствует возникновению эктопической активности [43,48,143,165].

Помимо ЛВ, у 20% больных наблюдается триггерная эктопическая активность, не связанная с ЛВ, и проявляющаяся в виде экстрасистол из области связки Маршалла, полых вен, терминального гребня, межпредсердной перегородки или ушка ЛП [48]. Распространенность этих триггеров увеличивается с возрастанием продолжительности ФП. Кроме того, близкая расположенность ЛВ к вегетативным ганглиям влияет на электрические свойства миокарда антральной части ЛВ, способствуя возникновению ФП.

В экспериментальных моделях было установлено, что в первые дни возникновения ФП эффективный рефрактерный период предсердий заметно укорачивается, что представляет собой электрическое ремоделирование ЛП [163]. При коротких пароксизмах ФП в течении 2-3 дней отмечаются процессы обратного ремоделирования [148]. При более длительном течении ФП (от недель до месяцев) предсердный эффективный рефрактерный период нормализуется в течение нескольких дней [166,180,186], в то время как восстановление сократительной функции наблюдается в период от нескольких недель до месяцев [56,63,111,149]. От продолжительности ФП также зависит успех терапевтического вмешательства [42,73,85]. В работе Ausma J. et. al. отмечается снижение эффективности медикаментозной кардиоверсии до 30% при длительности эпизода ФП 4 месяца при сравнении с длительностью эпизода аритмии 1 месяц (78%) [163]. Схожая эффективность кардиоверсии отмечалась у пациентов с ФП менее 1 года по сравнению с пациентами, у которых ФП сохранялась более 1 года [42].

1.2.2 Функциональное ремоделирование

Закономерным этапом прогрессирования патофизиологических процессов в предсердии является функциональное ремоделирование, которое сопровождается увеличением размера ЛП и снижением его функции. Дилатация левого предсердия влияет на прогноз течения заболевания, обуславливая более частые рецидивы ФП и неблагоприятные результаты интервенционного вмешательства.

Функциональное ремоделирование может прогрессировать как на фоне сопутствующих заболеваний, так и на фоне изолированной персистирующей ФП.

Для оценки размера ЛП используют объем ЛП и индексированный объем ЛП. В исследовании Tops L.F. увеличение объема левого предсердия $>15\%$ по данным ЭХОКГ или МРТ расценивалось как показатель ремоделирования ЛП [50]. В метаанализе 21 исследования среди 3822 пациентов была обнаружена взаимосвязь между объемом ЛП и рецидивом ФП. Объем ЛП и индексированный объем ЛП оказались независимыми предикторами рецидива ФП [170]. Увеличение объемных показателей ЛП на 1 мл увеличивало риск рецидива ФП на 3%. Habibi M. et. al. показали, что увеличение объема ЛП было независимым предиктором ФП в популяции больных с бессимптомной ФП [76]. При увеличении размеров ЛП отмечается формирование более сферичной формы ЛП. У пациентов с более высоким индексом сферичности в 11 раз повышается риск развития рецидивов в течение 1 года после вмешательства [39]. В исследовании LAGO-AF индекс сферичности ЛП стал единственным независимым предиктором рецидивов [38,152]. Пациенты с персистирующей ФП, как правило, имеют более сферическую форму левого предсердия [38].

1.2.3 Структурное моделирование

Структурное ремоделирование предсердий является следствием развития интерстициального фиброза и дилатации предсердий [92,185]. Этиология структурного ремоделирования предсердий может быть связана с любым процессом, способствующим развитию фиброза предсердий. Данные механизмы опосредованы на клеточном уровне стимуляцией различных профибротических факторов, включая Ангиотензин II, бета-трансформирующий фактор роста и фактор роста тромбоцитов, которые могут действовать индивидуально или синергически, способствуя формированию фиброза [93].

Фиброз формируется вследствие пролиферации фибробластов, которые в свою очередь дифференцируются в миофибробласты, секретирующие белки

внеклеточного матрикса (коллаген) [120,127]. Фибробласты и миофибробласты могут создавать электрические связи с соседними кардиомиоцитами, изменяя их электрические свойства, что может способствовать появлению патологического автоматизма клеток [120]. Кроме того, увеличенная выработка внеклеточного матрикса нарушает нормальную электрическую клеточную связь между клетками, тем самым усиливая микроструктурную неоднородность и изменение скорости проведения. Данные процессы способствуют развитию электрической анизотропии миокарда, что увеличивает его восприимчивость к развитию условий для возникновения и поддержания аритмий с механизмом повторного входа [57,153]. Исследования показали, что уже через 6 недель после начала ФП наблюдается значительное увеличение выраженности фиброза и нарушение механической функции левого предсердия (ЛП) [95]. Дополнительными патогенетическими компонентами структурного ремоделирования в предсердиях являются воспаление, некроз, жировая инфильтрация, амилоидоз и гипертрофия кардиомиоцитов [66,172]. Эти изменения могут приводить к сократительной дисфункции и дилатации и обычно более выражены в ЛП.

Стоит отметить, что не весь тканевый фиброз одинаков [58,127]. Реактивный фиброз - это реакция сердца на воспаление или перегрузку давлением (например, при ожирении). Его можно разделить на периваскулярный и интерстициальный фиброз. Репаративный фиброз заменяет мертвые кардиомиоциты на фибробласты, сохраняя целостность тканей в ответ на некроз миокарда (например, при инфаркте миокарда) [84,100].

Фундаментальная роль фиброза в патогенезе ФП вызывает значительный интерес исследователей, так как степень и выраженность фиброза может быть связана с повышенным риском инсульта, развитием и/или прогрессированием сердечной недостаточности и влиять на эффективность интервенционного лечения ФП.

1.3 Фиброз – важнейший патогенетический элемент структурного ремоделирования левого предсердия

Фиброз предсердий представляет собой многофакторный процесс, возникающий в результате сложных взаимодействий между нейрогормональными и клеточными медиаторами.

Morillo C.A. et. al. описали электрофизиологические изменения, вызванные сверхчастой стимуляцией: укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода и продолжительности цикла ФП. Исследователи наблюдали признаки структурных изменений в виде ранней и очаговой гипертрофии предсердий после 6 недель непрерывной электрической стимуляции предсердий. Размер обоих предсердий значительно возрастал и коррелировал с индуцируемостью ФП [70]. Более подробный анализ ремоделирования предсердий при ФП был выполнен группой Wijffels et. al. В данном исследовании при исходном отсутствии структурных изменений предсердий был сформулирован принцип «ФП порождает ФП» [180].

Mary-Rabine L. et al. была описана взаимосвязь морфологических изменений ЛП и ФП у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [117]. Более выраженный фиброз, гипертрофия кардиомиоцитов, миолиз и накопление гликогена были основными гистологическими находками в обоих предсердиях.

Группой Frustaci et al. впервые было обнаружено развитие структурных изменений в миокарде предсердий у пациентов с ФП в отсутствие какой-либо другой патологии сердца [65]. В данной работе были изучены биоптаты из межпредсердной перегородки, верхушек правого и левого желудочков. По данным анализа биоптатов в миокарде предсердий при сравнении с миокардом желудочков была выявлена лимфогистиоцитарная инфильтрация, фиброз интерстициального пространства и дистрофические изменения. В исследовании Platonov P.G. et al. была продемонстрирована взаимосвязь со степенью фиброза и жировой тканью в предсердном миокарде с ФП в левом и правом предсердиях [136]. Пациенты с ФП и без ФП не различались по сопутствующим сердечно-сосудистым заболеваниям.

Также не наблюдалось корреляции возраста больных и степени предсердного фиброза. Аналогичные наблюдения были сделаны у пациентов с персистирующей или длительно персистирующей ФП, направленных на хирургическую абляцию [53]. В отличие от результатов, полученных при изолированной ФП, в работе Mitrofanova L.V. et. al. наблюдали одинаковую степень фиброзного замещения и воспалительной инфильтрации в свободных стенках правого и левого желудочков у пациентов с распространенными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [75]. В данной работе была выявлена значимая корреляция между степенью фиброза в основных проводящих путях предсердий, таких как пучок Бахмана и терминальный гребень, и миокарде желудочков у пациентов с ФП в анамнезе.

В исследовании Corradi D. et. al. были выявлены более выраженные структурные изменения в ЛП у пациентов с персистирующей ФП [121]. Исследователями проводилась морфометрическая оценка предсердных биоптатов задней стенки ЛП. По результатам исследования была выявлена гипертрофия кардиомиоцитов, миолитическое повреждение, интерстициальный фиброз и снижение экспрессии коннексина-43 по сравнению с группой пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. Схожие данные были подтверждены Ausma et al., которые показали отчетливые изменения на ультраструктурном уровне при персистирующей ФП [30,31].

Таким образом, общими характеристиками структурных изменений ЛП при ФП являются дилатация предсердий, увеличение объема кардиомиоцитов, миолиз, накопление гликогена и увеличение внеклеточного пространства [18,117,147,162].

Вопрос о том, являются ли структурные изменения, наблюдаемые в предсердиях, причиной или следствием ФП, остается открытым. Предполагается, что развитию ФП могут предшествовать структурные изменения в ЛП.

«В 2016 году Европейским обществом кардиологов было предложено определение предсердной кардиомиопатии как любой комбинации структурных, сократительных или электрофизиологических патологических изменений в

предсердиях, приводящих к их дисфункции и появлению клинически значимых симптомов» [7,33].

«Для описания кардиомиопатии предсердий была предложена гистологическая/ патофизиологическая классификация, которая представляла собой аббревиатуру EHRAS для определения 4 типов кардиомиопатии предсердий [1]: I — преимущественно миоцит-зависимый тип (первичные изменения кардиомиоцитов); II — преимущественно фибробласт-зависимый тип (фиброзные изменения миокарда); III — смешанный миоцит-фибробласт-зависимый тип; и IV — тип, обусловленный инфильтрацией неколлагеновыми отложениями» [7]. Предполагается, что классификация может помочь в формировании индивидуального подхода в лечении фибрилляции предсердий (ФП) [73].

Многие заболевания (например, АГ, СН, СД и миокардит) или состояния (например, старение и эндокринные заболевания) вызывают предсердную кардиомиопатию или способствуют ее развитию. Однако, развивающиеся структурные изменения не обязательно являются специфическими для конкретного заболевания [52,54].

Согласно последним данным, представленным в работе Takahashi Y. et al., гистологическими коррелятами структурного ремоделирования предсердий были фиброз, увеличение межклеточного пространства, потеря миофибрилл и снижение плотности ядра [159]. Каждый гистологический компонент определяли с помощью электронной микроскопии и иммуногистохимических исследований. Guichard et al. подчеркивает, что ремоделирование фактически предшествует кардиомиопатии предсердий [75].

Поскольку гистологические изменения в ткани предсердий, связанные с различными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и при ФП, не специфичны и значительно варьируют с течением времени, их классификация представляет собой сложную задачу. Необходимы дальнейшие исследования для внедрения и классификации EHRAS, а также для оценки ее значения для клинического понимания и лечения ФП.

Визуализация предсердного фиброза с помощью МРТ сердца с отсроченным контрастированием может способствовать выявлению пациентов с риском развития ФП до начала возникновения аритмии. Cochet Н. и др. продемонстрировали значительные структурные изменения в предсердиях у лиц без ФП ($11,1 \pm 4,7\%$ предсердного фиброза) [50]. Данные Mahnke C. et al. подчеркивают тот факт, что эта миопатия/фиброз предсердий может быть предшественником развития ФП, демонстрируя, что фиброзные изменения предсердий уже присутствуют на ранних стадиях ФП [110].

1.4 Патофизиологические и гистологические механизмы формирования постабляционных повреждений

Формирование постабляционных структурных изменений миокарда ЛП является сложным динамичным процессом. В зависимости от методики катетерной абляции патофизиологические и гистологические механизмы формирования постабляционных повреждений различаются.

Формирование постабляционных повреждений с использованием современных катетеров для радиочастотной абляции происходит в два этапа: резистивный нагрев и кондуктивный нагрев [176]. Резистивный нагрев вызывается прямым контактом кончика катетера с тканью, вызывая поверхностные повреждения. Кондуктивный нагрев зависит от времени воздействия и глубины повреждения, создавая трансмуральные поражения [128].

Радиочастотная абляция стандартной мощности и продолжительности с открытой ирригацией физиологическим раствором приводит к резистивному нагреву в поверхностном слое и более глубокому кондуктивному нагреву, что может приводить к трансмуральным повреждениям миокарда.

Резистивный нагрев является основным механизмом возникновения повреждений. Однако, резистивный нагрев эффективен только на расстояниях менее 2 мм от кончика электрода. Это связано с тем, что плотность тока, основная движущая сила резистивного нагрева, заметно уменьшается с увеличением

расстояния от источника РЧ-тока. Пассивная передача тепла к более глубоким слоям является медленным процессом. Wittkampf et al. показали, что температура на расстоянии 3 мм и более от кончика катетера прогрессивно увеличивается по мере продолжительности воздействия. В этом исследовании было показано, эффективное РЧ повреждение может быть обеспечено при продолжительности РЧ воздействия не менее 60 секунд [183]. Другими факторами, которые обуславливают эффективное повреждение и более обширную зону воздействия является температура в зоне резистивного нагрева, размер наконечника электрода и оптимальный контакт электрода с тканью.

При оценке макроскопических препаратов постаблационные повреждения имеют бледную окраску и покрыты тонким слоем фибрина. В гистологических срезах имеются 2 четко выраженные морфологические особенности: центральная зона коагуляционного некроза и окружающая зону геморрагической ткани. Ткань миокарда теряет типичную ориентацию волокон и обнаруживаются признаки нарушения клеточной архитектуры. В клетках центральной области наблюдается пикноз ядер клеток, базофильная инфильтрация. Мононуклеарные клетки наблюдаются в переходной геморрагической области и представляют собой раннюю воспалительную реакцию. По оценке микроскопических данных отмечается потеря базальной мембраны, разрушение плазматических и ядерных мембран и экстравазацию эритроцитов. В исследованиях с использованием электронной микроскопии был выявлен ряд ультраструктурных изменений на расстоянии 6 мм за пределами края поражения. В настоящий момент нет четких данных, в которых бы изучались постаблационные изменения в динамике. На образцах, полученных через несколько дней после РЧА, отмечается наличие коагуляционного некроза в центре РЧ-воздействия, практически полное исчезновение геморрагической переходной зоны и окружающей грануляционной ткани. Хроническая эволюция очага РЧА переходит стадии воспаления, жировой инфильтрации, и, как полагается завершается в течение 8 недель.

Формирование повреждений при криоаблации состоит из фазы замораживания/оттаивания, геморрагической и воспалительной фазы и фазы

замещения фиброза [108]. При температуре – 20 °С происходит повреждение мембраны, органелл. При оттаивании отмечаются различные структурные аномалии. Экспериментальные исследования показали, что цикл замораживания /оттаивания приводит к потере целостности митохондриальной мембраны и увеличению ее проницаемости. Криоабляция оказывает воздействие на микроциркуляторное русло, что вызывает повышение проницаемости сосудов с развитием локального отека. Через 30-45 минут после КБА в связи с повреждением эндотелия отмечается нарушение микроциркуляции, а через 4 часа формируется зона ишемического некроза и формирование области постаблационных повреждений.

Гистологически повреждения после КБА характеризуются центральным равномерным коагуляционным некрозом, окруженным периферической зоной, представляющая собой область жизнеспособных и поврежденных клеток. Основная область некроза формируется в течении 2 дней после вмешательства. Через 1 неделю отмечается формирование воспалительного инфильтрата, включающего макрофаги, лимфоциты, фибробласты, фибрин, отмечается формирование коллагеновых нитей и образование новых капилляров. К 3 месяцам после КБА, как предполагается, формируется фиброз.

Согласно данным исследования Aupperle H. et al., объем повреждения после РЧА составлял в среднем 1,56-3,01 мм, после КБА 2,01-8,54 мм [29]. В работе Bessière F. Et al. было продемонстрировано, что объем повреждений не зависел от времени воздействия криобаллоном (2 или 4 минуты), и составлял в среднем составлял $125,7 \pm 69,5$ мм³ против $141,0 \pm 83,5$ мм³; $P = 0,25$, а максимальная глубина составляла $4,4 \pm 0,2$ мм против $4,5 \pm 0,2$ мм; $P = 0,71$ [34].

В работе Kowalski M. et al. были изучены гистологические изменения миокарда антрального отдела ЛВ после РЧА в среднем через 8-11 месяцев после вмешательства [102]. Гистологический анализ образцов биопсии показал, что наиболее частыми признаками повреждения было утолщение эндокарда в 21 образце (95%), фиброзный рубец в 18 образцах (82%) и ядерный пикноз в 16 образцах (73%). В четырех (18%) образцах биопсии был обнаружен только

жизнеспособный миокард. Семь (32%) результатов биопсии обнаружили нетрансмуральный фиброзный рубец с прилегающим жизнеспособным миокардом, а 11 результатов биопсии (50%) показали трансмуральные повреждения миокарда ЛП. Таким образом, при условии достижения электрофизиологической изоляции ЛВ обнаруживаются нетрансмуральные повреждения или разрывы в месте абляции. Авторами было выявлено, что гистологические изменения постабляционных повреждений могут иметь признаки обратимого повреждения клеток (миоцитолита) и поздние рецидивы ФП могут быть ассоциированы с восстановлением проводимости в ЛВ.

Важно отметить, что создание трансмурального непрерывного повреждения после катетерной абляции зависит от многих факторов: контактом между кончиком катетера или криобаллоном и тканью, толщиной миокарда ЛП, выраженностью кровотока вокруг кончика катетера, наличием жировой ткани, коллагена и др. Таким образом, с целью совершенствования технологии катетерной абляции крайне важно изучать динамику формирования постабляционного рубца, объем и глубину повреждений.

1.5 Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием для оценки фиброза предсердий и постабляционных повреждений левого предсердия

С момента введения в клиническую практику магнитно-резонансной томографии сердца значение этого метода расширилось благодаря техническому прогрессу и совершенствованию методики проведения исследования [72,79]. МРТ сердца с контрастированием проводилась для оценки структурных повреждений миокарда ЛЖ после инфаркта миокарда [96]. В настоящее время МРТ с отсроченным контрастированием высокого разрешения позволяет детально оценить особенности строения предсердий, изучить характеристики предсердного фиброза [151].

Методика МРТ сердца с отсроченным контрастированием основана на разной кинетике поглощения и выделения контрастного вещества (гадолиния) в крови, здоровом миокарде и структурно измененном миокарде. Визуализация сразу после введения контрастного вещества обеспечивает оптимальные МР-изображения для определения сегментов ЛП [7]. Визуализация через 15-20 минут после внутривенного введения гадолиния позволяет оценить накопление контрастного вещества в зоне фиброза, так как во время отсроченного контрастирования быстрее выводится из здорового миокарда и сохраняет более высокую концентрацию в зоне фиброза [55].

В настоящее время нет единой точки зрения в отношении стандартизированного протокола получения МР-изображений ЛП [34,60,130,134]. Исходно МРТ сердца с контрастированием проводилась с быстрой инфузией контрастного вещества без отсроченной фазы контрастирования. В результате было возможно получение МР-изображений только с целью оценки размера предсердий. Проведение исследования на сканере высокой напряженностью поля (1,5- 3 Тл), синхронизированного с дыханием, ЭКГ и подавлением жира обеспечило лучшее пространственное разрешение, в том числе исключило риск ошибочного анализа прилегающих тканей рядом с миокардом ЛП [25]. С целью получения качественных изображений определяли время инверсии (TI), подавляющее здоровый миокард (обычно 250–300 мс) и размер вокселя в МР-импульсных последовательностях устанавливали не более 1,25 x 1,25 x 2,5 мм со временем сканирования 10–15 минут, в зависимости от частоты сердечных сокращений и характера дыхания [25]. Собрать большой объем информации позволило дополнительное внедрение методики параллельного сканирования.

В настоящее время, МРТ сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения обладает высоким пространственным разрешением, высокой скоростью сканирования и сбора данных, возможность коррекции артефактов. Таким образом, созданию и использованию новых МР-импульсных последовательностей позволила успешно визуализировать миокард предсердий.

Другим важным аспектом является усовершенствование методов обработки и анализа полученных изображений.

Важным трудоемким этапом для определения зон фиброза является обведение контуров предсердного миокарда. Данный процесс требует высокой точности выделения контуров предсердного миокарда и исключения артефактов и/или близлежащих анатомических структур, которые можно ошибочно принять за зоны фиброза (например, аортальный клапан и нисходящая аорта, кольцо митрального клапана и коронарные артерии) [7].

В миокарде ЛП содержится большое количество соединительнотканых волокон по сравнению с миокардом желудочков. Данная гистологическая особенность в сочетании с малой толщиной миокарда (1,5-3мм) обуславливает малую контрастность между интенсивностью сигнала (ИС, яркостью) нормального предсердного миокарда и мелкоочаговых, диффузных зон фиброза.

Разработка автоматических методик для выделения зон фиброза в предсердном миокарде была направлена на минимизацию погрешности обработки изображений. Представленные выше данные способствовали разработке оригинальной методики выявления предсердного фиброза. На основании количественной оценки характеристик сигнала миокарда была разработана специализированная программа LGE Heart Analyzer [1]. Данная программа автоматически рассчитывает выраженность фиброзного поражения миокарда предсердий, позволяет получить трехмерные модели левого предсердия с картированными зонами фиброза, произвести количественную оценку показателей и установить критерии для выявления зон фиброза в миокарде [7]. С использованием данной программы в отечественной практике «была впервые выполнена неинвазивная оценка фиброза предсердий в исследовании пациентов с изолированной ФП и ФП в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), пациентов с ГБ без сопутствующей ФП, а также у здоровых добровольцев. Было выявлено наличие предсердного фиброза во всех группах, а также показано, что сочетание ФП с ГБ приводит к развитию наиболее выраженного очагового и диффузного фиброза миокарда ЛП» [3].

МРТ сердца с контрастированием высокого разрешения внедряется в клиническую практику с целью оценки структурных изменений миокарда ЛП. В настоящее время, накопилось достаточно данных, подтверждающих взаимосвязь фиброза ЛП у пациентов с ФП с эффективностью катетерной аблации. В исследовании Marrouche et al. была выявлена взаимосвязь степени постаблационных повреждений ЛП с эффективностью вмешательства [119].

В работе Oakes et al. было показано, что степень распространения фиброза коррелирует с частотой рецидивов ФП после катетерной аблации [7,130]. В исследовании пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени структурных изменений ЛП: «легкая» степень определялась при распространенности фиброза, занимающего до 15% площади ЛП, «умеренное» накопление - между 15% и 35%, «выраженное» накопление составило > 35% от общей площади ЛП. В результате исследования было показано, что наименьшая эффективность катетерных вмешательств отмечалась при выраженности фиброза >35% площади ЛП ($p < 0,001$).

Для количественной оценки степени фиброзного поражения ЛП S.Mankopf et al. была предложена шкала Utah. В ее основу легли результаты МРТ с отсроченным контрастированием у 333 больных ФП [7, 110]. В данной шкале был введен показатель объемной доли фиброза в миокарде ЛП, выраженной в процентах. Шкала Utah разделяет фиброз на 4 степени выраженности: I – менее 10%, II – от 10% до 20%, III – от 20% до 30%, IV – более 30%. Многоцентровое проспективное исследование DECAAF (Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation), продемонстрировало, что степень фиброза ЛП, определенная по данным МРТ в соответствии со шкалой Utah, является независимым фактором риска развития рецидива фибрилляции предсердий после РЧА при пароксизмальной и персистирующей форме аритмии [6,114]. В метанализе пациентов с III и IV степенью фиброза предсердий частота рецидивов ФП также была значительно выше после вмешательства, чем в группах I и II степени (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,61-3,50; $P < 00001$) [141].

Другим важным аспектом изучения структурных изменений в ЛП является оценка постаблационных повреждений.

В области аблационных воздействий происходит инфильтрация иммунных клеток, неоваскуляризация с развитием воспаления и интерстициальный отек. Данные процессы могут наблюдаться в течение 8 недель после аблации [67,68,70]. Одновременно с этим происходит пролиферация фибробластов, их дифференцировка в миофибробласты, которые в свою очередь генерируют фиброгенные механизмы, инициирующие отложение коллагена и замещение здорового миокарда фиброзной рубцовой тканью.

Повреждения миокарда предсердий в течение первых суток после катетерной аблации отражены на МРТ зонами интенсивного накопления контрастного вещества [32, 134]. «Часть из этих зон, на фоне отека и воспаления регрессирует, а другая часть трансформируется в рубцовую ткань, которую можно выявлять при помощи МРТ» [7,32]. D. Peters et al. впервые продемонстрировали возможность визуализации фиброза в ЛП после катетерной аблации. Были получены МР-изображения областей интенсивного накопления контрастного вещества, которые топографически соответствовали аблационным воздействиям [134].

Повторное проведение МРТ через 3 месяца после вмешательства является общепринятым стандартом для оценки постаблационных повреждений. При проведении исследования в срок более 12 месяцев после аблации отмечается снижение выраженности повреждений в области аблационных воздействий [22]. Отсутствие полной изоляции ЛВ по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием в указанный срок подтверждается данными инвазивного картирования. Точного объяснения регрессии постаблационного рубца в настоящий момент нет. Предполагается, что данный патологический процесс может быть следствием продолжающегося ремоделирования ЛП после вмешательства.

Согласно имеющимся данным, только у 33,9% пациентов отмечается формирование постаблационного рубца, видимого на МРТ, при условии полностью достигнутой электрофизиологической изоляции ЛВ [105]. Linhar M. et

al. было показано, что увеличение относительной продолжительности дефектов рубца более 10% увеличивает вероятность рецидива ФП на 16% [107]. Таким образом, можно предположить, что не только выраженность структурных изменений миокарда ЛП влияет на эффективность вмешательства, но также протяженность и количество зон отсутствия постабляционного рубца. Требуются дальнейшие изучения динамики нарастания фиброза, регрессии фиброза в отдалённые сроки после катетерной абляции и влияние данных факторов на рецидив ФП после вмешательства.

Таким образом, изучение фиброза ЛП на основании МРТ высокого разрешения с контрастированием позволяет получать данные о выраженности и топографии фиброза ЛП [149,187]. Полученные данные позволят сформулировать персонализированный подход в планировании интервенционного лечения ФП

1.6 Катетерная абляция персистирующей фибрилляции предсердий

Решающую роль в определении долгосрочного успеха эффективности вмешательства определяет стратегия абляции персистирующей ФП.

Группой ученых M. Haïssaguerre et al. было продемонстрировано, что основным триггером ФП является патологическая электрическая активность из ЛВ [78]. «Эффективность катетерной абляции у пациентов с персистирующей ФП составляет в среднем 55% и уступает по эффективности интервенционному лечению пароксизмальной форме ФП» [8].

Факторы риска, такие как пожилой возраст, женский пол, длительность ФП, генетическая предрасположенность, сопутствующие заболевания, включая ожирение, СОАП, метаболический синдром, ГБ, ХСН, пороки сердца, а также размеры ЛП и выраженность структурных изменений миокарда ЛП способствуют вероятности возникновения рецидива ФП после катетерной абляции [49,104,122,169]. Взаимосвязь данных факторов риска с поздними рецидивами ФП после вмешательства была ассоциирована прогрессирующим ремоделированием ЛП и формированием «аритмогенного» субстрата ФП вне ЛВ [141].

Другим потенциальным фактором, определяющим недостаточную эффективность интервенционного лечения персистирующей ФП является невозможность создания непрерывных трансмуральных повреждений, что приводит к восстановлению проводимости в первые 3 месяца после вмешательства. Сообщалось о частоте восстановления проводимости по крайней мере в одной ЛВ в 81% случаев [102]. Согласно предположению Han S. et al., поздние рецидивы ФП, наблюдаемые в течение нескольких лет после катетерной абляции, могли быть связаны с процессами ультраструктурного и электрофизиологического ремоделирования ЛП, процессами т.н. продольной регенерации [80]. Однако клинических данных, подтверждающих данную гипотезу, нет.

Успешное лечение персистирующей ФП безусловно будет определяться технологиями, позволяющими как можно более точно идентифицировать «аритмогенный субстрат» ФП, не связанный с легочными венами [7]. С целью повышения эффективности интервенционного лечения данной формы аритмии предпринимаются различные, более обширные стратегии вмешательства. Данные подходы предусматривают дополнительные линейные воздействия в левом предсердии, абляцию сложных фракционированных предсердных электрограмм, ганглионарных сплетений, абляцию зон при построении фиброз-управляемых вольтажных и/или МРТ-карт [27,59,69,80,89,125,144,154,174]. Однако, убедительных и воспроизводимых результатов подобных дополнительных вмешательств вне легочных вен в настоящее время не получено [174].

Имеются указания на то что, что при персистирующей ФП в области задней стенки ЛП могут формироваться более выраженные области фиброза, как основного субстрата для внелегочных триггеров ФП [105]. Предпосылками формирования аритмогенного субстрата в данной области ЛП являются электрофизиологические и анатомические особенности, которые способствуют поддержанию ФП. Во-первых, задняя стенка ЛП имеет общее эмбриональное происхождение с легочными венами [17]. Во-вторых, кардиомиоциты задней стенки ЛП имеют низкий мембранный потенциал покоя и короткий потенциал

действия, что может поддерживать длительное персистирование аритмии с механизмом риентри [157]. Наконец, в области задней стенки ЛП отмечается гетерогенная ориентация волокон, что способствует неравномерному анизотропному проведению, при котором скорость проводимости и деполяризация различаются между соседними тканями, в особенности, между слоями эпикарда и эндокарда [113]. Важной особенностью является также и то, что задняя стенка ЛП располагает наибольшим количеством вегетативных нейронов [153]. Метаанализ нескольких рандомизированных и наблюдательных исследований показал некоторые преимущества дополнительной аблации задней стенки ЛП по сравнению с изоляцией только легочных вен при данной форме аритмии [8,140,156,162].

В условиях отсутствия в настоящее время технологий стабильного и точного картирования предполагаемых «источников» ФП [7] вне легочных вен исследовательской группой Aryana A. и соавт. была предложена концепция расширенной баллонной криоаблации ЛП, предусматривающая дополнительные (в дополнение к изоляции ЛВ) криовоздействия в области задней стенки ЛП с целью ее полной электрической изоляции [8,26]. Данная методика основана на предположении, что драйверы ФП могут быть устранены без их точной электроанатомической идентификации. В исследовании была продемонстрирована более высокая эффективность вмешательства в группе пациентов, которым была выполнена расширенная КБА [8]. Проведение расширенной криоаблации представляется перспективным методом в связи с достижением равномерных и более обширных повреждений ЛП при сравнении с РЧА. Однако, эффективность описанного метода может быть ограничена анатомическими особенностями как ЛВ, так геометрией ЛП в целом [81, 83, 145,150].

Важным аспектом повышения эффективности интервенционного лечения персистирующей ФП является изучение структурных изменений миокарда ЛП у пациентов с персистирующей ФП до и после вмешательства [6]. В экспериментальной работе Hansen J., Fedorov V. et al. было продемонстрировано успешное устранение персистирующей ФП путем воздействия на микро re-entry в

левом предсердии человека, определяемые с использованием мультиэлектродного оптического картирования в областях фиброза левого предсердия, визуализированных при помощи МРТ с отсроченным контрастированием [7,83].

«В клинических исследованиях также было показано, что выраженность фиброзного поражения ЛП ассоциирована с отсроченным эффектом интервенционного лечения пароксизмальной и персистирующей ФП» [15].

Как уже было сказано выше, в оценке субстрата в ЛП особую роль играет МРТ сердца с контрастированием высокого разрешения, позволяющая визуализировать фиброз ЛП. В исследовании DECAAF было продемонстрировано, что «фиброз ЛП в зависимости от степени выраженности, является независимым фактором риска развития рецидива ФП после РЧА» [7,108]. Эффективность катетерной аблации фиброзной ткани под контролем МРТ с отсроченным контрастированием была изучена в многоцентровом рандомизированном исследовании DECAAF-2 [140]. В данной работе сравнивались 2 стратегии катетерной аблации у больных с персистирующей ФП: изолированная изоляция легочных вен и комбинация изоляции легочных вен с аблационными воздействиями в области очагов фиброза. В результате исследования были выявлены некоторые преимущества от дополнительной аблации в области очагов фиброза у пациентов с распространением фиброза менее 20% площади ЛП [7].

Таким образом, представляется перспективным изучение выраженности структурных изменений до и после вмешательства во взаимосвязи с эффективностью различных вариантов КБА с целью определению показаний к более расширенным протоколам вмешательства, совершенствования технологии катетерной аблации при персистирующей ФП, а также выявление факторов, которые потенциально могут быть связаны с эффективностью катетерной аблации.

Заключение

Катетерная абляция ЛВ при персистирующей ФП имеет высокий уровень действующих международных и российских рекомендаций. Известно, что эффективность вмешательства при персистирующей ФП уступает эффективности интервенционного вмешательства при пароксизмальной форме аритмии. Это может быть связано с тем, что в патогенезе персистирующей ФП значительную роль играет именно структурное ремоделирование ЛП. В связи с этим можно предположить, что повышение эффективности интервенционного лечения персистирующей ФП требует изучения субстрата аритмии в предсердном миокарде. В настоящее время, представляется актуальным изучение структурных изменений миокарда ЛП как до, так и после КБА, так как известно, что данная технология абляции способствует формированию равномерных и, возможно, более объемных повреждений при сравнении с РЧА. Другим важным аспектом является изучение динамики формирования фиброза после вмешательства, особенно после расширенных протоколов, что в перспективе легло бы в основу совершенствования технологий абляции. Выявление и количественная оценка фиброза, факторов риска рецидива ФП после вмешательства могут иметь значимую роль в качестве предикторов эффективности интервенционного лечения персистирующей ФП. Изучение структурных изменений миокарда ЛП по данным МРТ сердца с контрастированием может внести существенный вклад в понимание патофизиологических механизмов ФП, и разработку оптимальной стратегии лечения этой аритмии.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Структура исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и было одобрено Комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии до начала исследования.

В проспективное рандомизированное исследование включались пациенты старше 18 лет с персистирующей ФП, имеющие показания для выполнения эндокардиальной катетерной аблации согласно национальным и европейским рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий: симптомная персистирующая форма ФП при неэффективности одного или более антиаритмических препаратов I или III классов, применяемых с целью профилактики рецидивов аритмии; симптомная персистирующая форма ФП у больных без предшествующего опыта приема антиаритмических препаратов; персистирующая ФП, сопровождающаяся развитием дисфункции ЛЖ (снижение фракции выброса, дилатация ЛЖ) на фоне тахисистолического варианта течения ФП и подписавшие информированное согласие об участии в исследовании.

Критерием невключения были противопоказания к интервенционным катетерным вмешательствам, противопоказания к контрастной МРТ и отказ на участие в исследовании и интервенционное лечение:

Противопоказания к интервенционным катетерным вмешательствам:

- острый инфаркт миокарда за последние 3 месяца до начала исследования;
- острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака за последние 6 месяцев до начала исследования;
- активное инфекционное заболевание;
- ХБП (скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин);
- наличие внутрисердечных тромбов по данным чреспищеводной эхокардиографии и/или компьютерной томографии сердца;

- желудочно-кишечное кровотечение, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- лихорадка неясного генеза;
- злокачественная некорректируемая артериальная гипертензия;
- отсутствие возможности контакта с пациентом в связи с физиологическим состоянием/тяжелым системным заболеванием;
- тяжелые заболевания периферических сосудов, затрудняющие сосудистый доступ в месте выполнения пункции;
- сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- коагулопатия тяжелой степени;
- противопоказания к антикоагулянтной терапии;
- любые иные противопоказания к интервенционному катетерному вмешательству.

Противопоказания к контрастной МРТ:

- наличие кардиостимулятора (искусственного водителя ритма) или дефибриллятора-кардиовертера;
- наличие металлических клипс на сосудах головного мозга;
- наличие частиц металла в глазницах.

Критерии исключения:

- развитие некорректируемых электролитных нарушений в ходе госпитализации;
- развитие тиреотоксикоза или декомпенсированный гипотиреоз в ходе госпитализации;
- появление у пациента критериев исключения во время проведения вмешательства;
- желание пациента выйти из исследования;

Первичной конечной точкой исследования было сохранение синусового ритма через 12 месяцев после КБА.

Вторичной конечной точкой был первый рецидив любой устойчивой предсердной тахикардии (продолжительностью более 30 секунд) после истечения 3-х месячного (слепого) периода и до истечения 12 мес наблюдения.

В рамках исследования проводился анализ анамнестических данных, клинико-инструментальных данных (длительность анамнеза ФП, продолжительность максимального эпизода ФП, количество неэффективных ААП в анамнезе, ИМТ, количество баллов по CHADS₂-VASc, размеры ЛП по данным ЭХО-КГ и МСКТ, ФВ ЛЖ по данным ЭХОКГ, оценка выраженности структурных изменений по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием), наличие рецидивов ФП в первые 3 месяца после КБА, оценка качества жизни и выраженность симптомов, связанных с аритмией.

Длительность анамнеза ФП считалась от первого зарегистрированного приступа на ЭКГ. Длительность максимального эпизода ФП считался наиболее затяжной эпизод ФП перед КБА. Клиническая неэффективность вмешательства определялась как отсутствие зарегистрированной по данным ЭКГ и ХМЭКГ устойчивой (более 30 сек) предсердной тахикардии (фибрилляции предсердий, трепетание предсердий, предсердной тахикардия), либо субъективных ощущений эпизодов учащенного сердцебиения в течении периода наблюдения. Неэффективность антиаритмической терапии определялась наличием симптомных рецидивов ФП на фоне приема ААП в терапевтических дозах, оценка проводилась путем опроса пациента, проведения ЭКГ, ХМЭКГ.

2.2 Предоперационное обследование

Всем пациентам в рамках предоперационного обследования проводился осмотр, физикальное обследование, опрос с оценкой выраженности симптомов по модифицированной шкале EHRA, качества жизни по шкале SF-36, сбор анамнеза заболевания (длительности анамнеза ФП, продолжительности максимального

эпизода ФП, опыт приема антиаритмической терапии и количество неэффективных ААП, проведение кардиоверсии в анамнезе, оценка тромбоэмболического риска). Выполнялся комплекс лабораторных и инструментальных исследований: общий и биохимический анализы крови, определение уровня параметров коагулограммы (МНО, протромбин) у лиц, принимающих варфарин, общий анализ мочи, гормоны ЩЖ; ЭКГ, ХМ ЭКГ в 3-х отведениях; ЭХОКГ; ЧПЭХОКГ (перед кардиоверсией и непосредственно в ходе вмешательства перед пункцией МПП); ультразвуковую доплерографию сосудов подвздошно-бедренного сегмента; МСКТ сердца с контрастированием, в ходе которого проводилась оценка анатомии ЛВ и исключение тромбоза ушка ЛП. Перед катетерной аблацией МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолинием проводилось на фоне синусового ритма.

Антикоагулянтная терапия прямыми оральными антикоагулянтами перед КБА прерывалась согласно клиническим рекомендациям. Переход на терапию низкомолекулярными или нефракционированными гепаринами перед вмешательством не выполнялся.

2.3 Протокол операции КБА

КБА выполнялась в условиях внутривенной седации в комбинации с эндотрахеальным наркозом. Операционный доступ осуществлялся пунктированием правой бедренной вены. С целью исключения тромбоза ушка левого предсердия и ультразвукового контроля доступа в левое предсердие во время пункции МПП интраоперационно выполнялась ЧП-ЭХОКГ. По проводниковому катетеру в полость ЛП вводился управляемый внутрисердечный интродьюсер FlexCath Advance (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) и баллонный катетер Arctic Front Advance 28-мм (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Картирование ЛВ проводилось с помощью циркулярного диагностический катетера Achieve Advance 20 мм (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Под

рентгеноскопическим контролем в область коронарного синуса устанавливался многополюсный управляемый диагностический катетер (EP-XT, Boston Scientific, MN, USA). Кριοабляция проводилась под контролем времени активированного свертывания не менее 350 сек. В антральной части каждой из ЛВ однократно выполнялись воздействия с длительностью по 240 секунд и достижением температуры в пределах от -40 до -55 °С. Критерием изоляции ЛВ являлось наличие блока входа и выхода электрических импульсов через 20 минут после завершения кριοабляции. Высокоамплитудная стимуляция правого диафрагмального нерва (10–25 мА; 1000–1200 мс) с использованием диагностического электрофизиологического катетера, расположенного в верхней полой вене, выполнялась при кριοабляции правых ЛВ. Повторное воздействие продолжительностью 180 сек. выполнялось в случае отсутствия стойкой изоляции ЛВ. Воздействие прекращалось при появлении признаков пареза диафрагмального нерва (ослабление или прекращение движения диафрагмы в ответ на стимуляцию).

При наличии у пациента типичного трепетания предсердий (ТП) дополнительно проводилась РЧА кавотрикуспидального истмуса (КТИ).

После завершения кριοизоляции ЛВ проводилась абляция криобаллоном в области задней стенки ЛП. КБА задней стенки ЛП проводилось сегментарно, при фиксации циркулярного катетера по переменному в каждой из ЛВ (Рис.1). Выполнялось от 9 до 13 кριοапликаций в области задней стенки левого предсердия, с длительностью каждого воздействия от 120 до 180 секунд. КБА в области задней стенки проводилась под контролем температурного датчика в пищеводе. При снижении температуры в пищеводе ниже +15°С воздействие прекращали.

2.4 Магнитно-резонансная томография левого предсердия с отсроченным контрастированием

Всем пациентам, включенным в исследование, до и через 3 месяца после КБА была выполнена МРТ сердца на магнитно-резонансном томографе с напряженностью поля 1,5 Тл (Magnetom Aera, Siemens, Германия) с

использованием радиочастотной катушки для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ.

Для оценки структурных изменений ЛП использовалась специализированная последовательность МРТ – градиентная последовательность IR (inversion-recovery) с подавлением сигнала от жира и изотропным вокселем размером $1,25 \times 1,25 \times 2,5$ мм, реконструированным в $0,625 \times 0,625 \times 2,5$ мм, и углом отклонения вектора намагниченности 22 градуса. Время повторения (TR) – соответствовало интервалу R–R (от 600 до 1100 мс); время эха (TE) – 2,44 мс; толщина среза – 2,5 мм; поле изображения – 30-35 см. Время инверсии подбиралось при помощи специальной МР-последовательности TI-Scout с достижением подавления сигнала от миокарда ЛЖ (от 290 мс до 390 мс).

Данную последовательность выполняли через 15–20 минут после внутривенного болюсного введения контрастного препарата на основе гадолиния (гадовист) в дозе 0,15 ммоль/кг. МРТ исследование проводилось в условиях дыхательной синхронизации на фоне свободного дыхания пациента и синхронизации с ЭКГ. Сбор данных осуществлялся в фазу диастолы предсердий во время выдоха, который определялся по положению правого купола диафрагмы с окном сбора данных ± 3 мм, его эффективность составила более 30%. Время сканирования составило от 5 до 22 минут. В результате получали серию изображений сердца высокого разрешения в формате DICOM, состоящую из 44-46 слоев, на которых был визуализирован миокарда предсердий. Данная серия изображений подвергалась дальнейшему анализу с целью выявления зон фиброза.

2.5 Выявление фиброза миокарда левого предсердия

Обработка МР-изображений сердца с отсроченным контрастированием осуществлялась в два этапа: обведение контуров миокарда ЛП и определение в нем зон накопления контрастного препарата (рис.1).

Обведение контуров ЛП проводилось по специализированному алгоритму с использованием мультипланарных реконструкций сердца с целью исключения

прилегающих анатомических структур. После определения топографии ЛП и прилегающих структур на серии МР-изображений сердца при помощи программы для работы с изображениями ImageJ 1.46r (НИН, США) в полуавтоматическом режиме были обведены эпикардиальный и эндокардиальный контуры миокарда ЛП. Выявление зон накопления контрастного препарата в выделенном из МР-изображения миокарде ЛП также осуществлялось при помощи программы ImageJ1.46r (НИН, США).

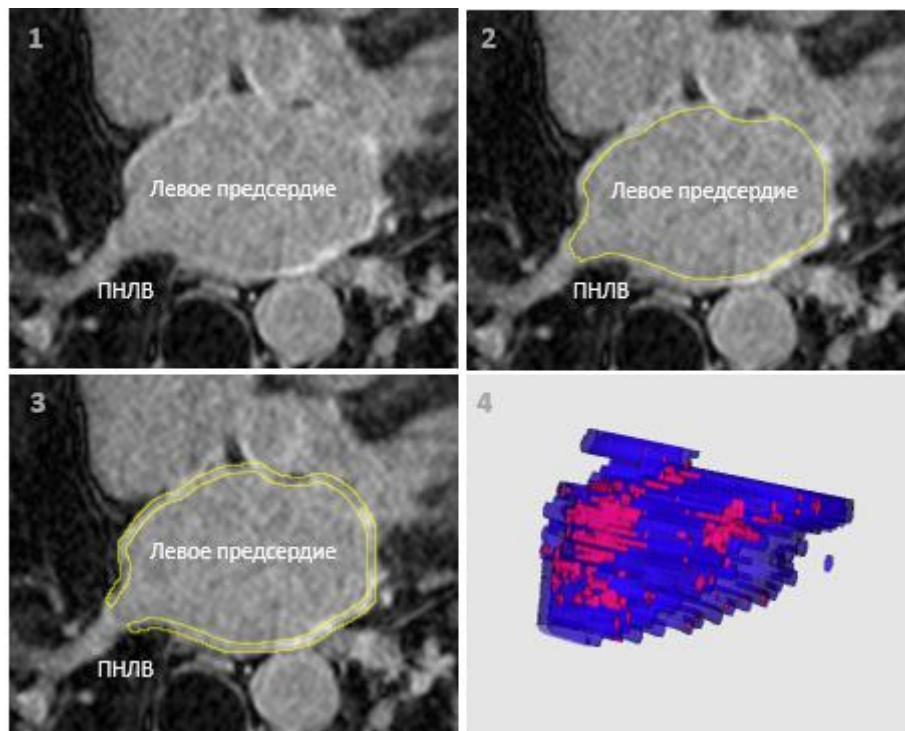


Рисунок 1. - Этапы получения трехмерной модели левого предсердия с картированными зонами фиброза.

1. Проведение магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием высокого разрешения и получение МР-изображений левого предсердия;
2. Обведение эндокардиального контура миокарда левого предсердия;
3. Получение эпикардиального контура (проводится автоматически на заданную толщину миокарда левого предсердия (1,5-3,5 мм));
4. Построение трехмерных моделей левого предсердия с картированными зонами фиброза. Примечание: Синим цветом выделен миокард левого предсердия, красным цветом - зоны фиброза.

Данные опубликованы в статье «Стукалова О.В. и др. Оценка структурных изменений миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием до и после баллонной криоабляции у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий// Евразийский Кардиологический Журнал. – 2023 – Т. 2. - №. 2. – С. 30-46».

При помощи оригинальной программы LGE Heart Analyze [1-3] автоматически проводился расчет выраженности фиброза ЛП на основании сравнения отношения интенсивности сигнала вокселей миокарда ЛП (индекс контрастирования) к средней интенсивности сигнала крови с пороговым критерием 1.38, полученным на основании сопоставления интенсивности сигнала миокарда у пациентов с ФП и здоровых лиц, и реконструированы трехмерные модели ЛП. Использование данной программы позволяет оценивать структурные изменения в миокарде ЛП на основании универсальных показателей отсроченного контрастирования (индекс диффузного контрастирования (ИДК) и индекс максимального контрастирования (ИМК)).

2.6 Послеоперационное наблюдение

На следующие сутки после вмешательства всем пациентам выполнялся общий анализ крови, дуплексное сканирование места пункции, 12 канальное ЭКГ и ХМЭКГ. После КБА возобновлялась антиаритмическая терапия препаратами I или III класса (за исключением амиодарона) или бета-блокаторами на срок до трех месяцев (“слепой период”) с дальнейшей отменой. Антикоагулянтная терапия возобновлялась не позднее, чем через 3 часа после завершения абляции. Срок назначения антикоагулянтной терапии составлял не менее двух месяцев, предпочтение отдавалось прямым оральным антикоагулянтам. По окончании этого периода решение о продолжении постоянной антикоагулянтной терапии проводилось на основе оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS2-VASc.

Все пациенты наблюдались в течение 1 года после операции. Критерием эффективности считалось отсутствие зарегистрированной по данным ЭКГ и ХМЭКГ устойчивой (продолжительностью более 30 сек) тахикардии (фибрилляции предсердий, трепетание предсердий, предсердной тахикардия), возникающей после окончания трехмесячного «слепого» периода, либо субъективных ощущений эпизодов учащенного сердцебиения в течении периода наблюдения. Ранними рецидивами считались эпизоды ФП, регистрирующиеся в первые 3 месяца после КБА. Холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой сердечного ритма проводилось на 1-е сутки после операции, через 3, 6 и 12 месяцев. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием проводилась повторно через 3 месяца после КБА. До вмешательства и через 12 месяцев после вмешательства у пациентов с рецидивами ФП/ТП проводилась оценка качества жизни по опроснику SF-36 и оценка выраженности симптомов фибрилляции предсердий по шкале EHRA.

2.7 Методы статистической обработки данных

Для статистического анализа полученных данных использовался пакет программ SPSS Statistics версия 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Критерий Манна-Уитни использовался для анализа количественных данных с распределением, отличным от нормального, в 2 независимых выборках. Критерий Стьюдента использовался при оценке количественных данных с нормальным распределением применялся. Для оценки качественных признаков в 2 группах пациентов был применен хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Для выявления предикторов рецидива ФП после КБА выполнялся однофакторный анализ. Для оценки достоверности полученных данных использовали отношение рисков между группами (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Многофакторный регрессионный анализ выполнялся пошаговым методом. В него включались переменные со значением статистической значимости при однофакторном регрессионном анализе $<0,1$. Для

каждого показателя модели приведены отношение шансов (ОШ) и их 95%-ные доверительные интервалы. Для оценки диагностической значимости количественных показателей при прогнозировании рецидива ФП применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественных признаков в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Для графического отражения эффективности вмешательства в зависимости от объема криоабляции и степени фиброза по шкале Utah были построены кривые Каплана—Мейера.

Результаты

3.1 Оценка эффективности криобаллонной абляции, факторов риска рецидива ФП, качества жизни и тяжести симптомов после вмешательства

3.1.1 Клинико-инструментальные характеристики пациентов

«В таблице 1 приведены сравнительные клинико-anamнестические характеристики пациентов обеих групп. Средний возраст пациентов составил 62 ± 10 года. Среди включенных в исследование преобладали мужчины 65 [73 %]. Средняя продолжительность анамнеза ФП составила 3,0 [1,0; 6,0] лет, средняя продолжительность максимального эпизода ФП - 5,15 месяцев (95%ДИ: 4,20–6,10)» [8]. Пациенты, включенные в исследование, ранее получали лечение минимум одним неэффективным ААП. У всех пациентов был выявлен избыток массы тела и ожирение 1 степени 30,4 (95%ДИ: 29,4– 31,4) кг/м². Из сопутствующих заболеваний у 69 больных [77,5 %] диагностирована АГ, медикаментозно компенсированная. У троих пациентов (3,4%) пациентов диагностировано умеренное и средней степени снижение функции почек (от 45 до 90 мл/мин) - хроническая болезнь почек (ХБП) II-IIIА стадии. У 15 пациентов [16,9%] до включения в исследования была диагностирована хроническая сердечная недостаточность. У 2 (2,3%) пациентов отмечалось снижение ФВ ЛЖ, ассоциированное с перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда. У 13 (14,6%) пациентов были выявлены признаки декомпенсации СН на фоне тахисистолического течения ФП на момент первичной госпитализации. На момент включения в исследование явления недостаточности кровообращения были компенсированы.

У всех пациентов перед вмешательством при проведении ЭХОКГ ФВ ЛЖ в среднем составляла $55 \pm 6,9$ %. «Средний объем ЛП по данным ЭХОКГ составил

80,4 ± 16,7 (95%ДИ: 77,28– 84,05) мл. По данным КТ у 30 (33,7%) пациентов был выявлен общий вестибюль ЛВ» [8].

89 пациентов с персистирующей ФП были рандомизированы на две группы. «В группу 1 (КБА ЛВ) вошло 48 (53,9 %) человек, в группу 2 (КБА ЛВ + задняя стенка ЛП) - 41 (46,1%) человек» [6].

При сравнении между обеими группами при оценке риска ТЭО в группе расширенной КБА пациенты (n=40, 97,5%) имели, преимущественно, ≥ 1 балла по шкале CHA2DS2-VASc относительно группы КБА ЛВ (n=41, 85,4%). В группе 2 большинство пациентов (n=29, 70,7%) имели опыт приема соталола относительно группы 1 (n=22, 45,8%).

В таблице представлены основные результаты клинико-инструментального обследования и данных анамнеза.

Таблица 1. - Клинико-анамнестическая характеристика пациентов [8].

Показатель	КБА ЛВ (n=48)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=41)	P
Возраст, медиана [25%; 75%], лет	62,0 [57,5; 67,5]	60,0 [54,0; 67,0]	0,249
Пол мужской, n (%)	35 (72,9%)	30 (73,2%)	0,979
ИМТ, сред.±ст.откл (95%ДИ), (кг/м ²)	30,8 ± 4,9 (95% ДИ: 29,4 – 32,3)	30,0 ± 4,3 (95% ДИ: 28,6 – 31,3)	0,373
CHA2DS2-VASc, баллы			
0	7 (14,6%)	1 (2,4%)	0,03
1	7 (14,6%)	16 (39,0%)	0,06
≥2	34 (70,8%)	24 (58,5%)	0,2
ГБ, n (%)	34 (70,8%)	35 (85,4%)	0,129
СД, n (%)	7 (14,6%)	5 (12,2%)	1,0
ИНСУЛЬТ/ТИА, n (%)	3 (6,3%)	3 (7,3%)	1,0

Показатель	КБА ЛВ (n=48)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=41)	P
ХСН, n (%)	7 (14,6%)	8 (19,5%)	0,580
ИБС, n (%)	12 (25,0%)	7 (17,%)	0,441
ХБП, n (%)	1 (2,1%)	2 (4,9%)	0,593
Максимальная длительность эпизода ФП (месяцы)	15 (31,3%)	9 (22,0%)	0,148
0-3, n (%)	13 (27,1%)	21 (51,2%)	0,8
3-6, n (%)	19 (39,6%)	10 (24,4%)	0,2
6-12, n (%)	1 (2,1%)	1 (2,4%)	0,3
Более 12, n (%)			
Анамнез ФП			
<1	3 (6,3%)	1 (2,4%)	0,59
1-2	9 (18,8%)	8 (19,5%)	0,76
>2	36 (75,0%)	32 (78,0%)	0,5
РЧА КТИ в анамнезе, n (%)	1 (2,1%)	4 (9,8%)	0,176
ААП I с, n (%)	20 (41,7%)	21 (51,2%)	0,367
ББ до вмешательства, n (%)	42 (87,5%)	35 (85,4%)	1,0
Показатель	КБА ЛВ (n=48)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=41)	P
Соталол, n (%)	22 (45,8%)	29 (70,7%)	0,018
Верапамил, n (%)	0	2 (4,9%)	0,209
Дигоксин, n (%)	2 (4,2%)	4 (9,8%)	0,408
ФВ ЛЖ, медиана [25%; 75%], %	60,0 (55,0 – 60,0)	55,0 (50,0 – 60,0)	0,446

Показатель	КБА ЛВ (n=48)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=41)	P
Передне-задний размер ЛП, медиана [25%; 75%], см	4,4 (4,0 – 4,6)	4,3 (4,1 – 4,6)	0,849
Объем ЛП ЭХОКГ, сред.±ст.откл (95%ДИ), мл	80,4 ± 16,7 (95% ДИ: 75,6 – 85,3)	81,0 ± 15,4 (95% ДИ: 76,0 – 85,8)	0,877
Объем ЛП КТ, сред.±ст.откл (95%ДИ), мл	89,7 ± 28,8 (95% ДИ: 80,6 – 98,8)	96,9 ± 8,4 (95% ДИ: 87,8 – 105,9)	0,263
Общий вестибюль ЛВ, n (%)	15 (31,3%)	15 (36,6%)	0,596

Данные опубликованы в статье «Кирилова В.С. и др. и др. Эффективность различных вариантов эндокардиальной баллонной криоабляции у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2023. – Т. 30. – №. 3. – С. 40-48.».

3.1.2 Результаты интервенционного лечения ФП

При анализе результатов интервенционного лечения персистирующей ФП сформированных группах были изучены интраоперационные показатели, а также частота развития осложнений и рецидивы аритмии в послеоперационном периоде.

«Интраоперационные показатели (табл. 2) статистически значимо не различались между группами. Всем пациентам перед вмешательством проводилась электрическая и/или медикаментозная кардиоверсия. 43 (48,3%) из 89 пациентам вмешательство проводилось на фоне синусового ритма. У остальных 46 (51,7%) из 89 пациентов в последующем развился рецидив ФП и вмешательство проводилось на фоне рецидива аритмии. У 9 пациентов восстановление синусового ритма

отмечалось во время изоляции ЛВ, у 37 пациентам была проведена электрическая кардиоверсия интраоперационно после КБА» [8].

Таблица 2. - Интраоперационные показатели, частота развития осложнений в двух группах лечения [8].

Показатели	КБА ЛВ (n=48)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=41)	P
Изоляция ЛВ, n (%)	48 (100%)	41 (100%)	-
Длительность операции, медиана [25%; 75%], мин	180 [80; 240]	200 [160; 330]	0,71
Доза излучения, медиана [25%; 75%], мЗв	2,1 [1,8; 3,5]	2 [1,6; 3]	0,52
Время флюороскопии, медиана [25%; 75%], мин	7 [5; 11]	7,2 [5,5; 12]	0,92
Количество воздействий по задней стенке	-	10,0 [10,0; 11,0]	-
Тромбоз в месте пункции, n (%)	4 (8,3%)	2 (4,9%)	0,683
РЧА КТИ, n (%)	6 (12,5%)	7 (17,1%)	0,563

Данные опубликованы в статье «Кирилова В.С. и др. и др. Эффективность различных вариантов эндокардиальной баллонной криоабляции у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2023. – Т. 30. – №. 3. – С. 40-48.».

Антральная электрическая изоляция ЛВ достигнута у всех 89 (100%) пациентов. Длительность операции в обеих группах в среднем была 180 [157,5;240] мин, время флюороскопии 7,11 [5,41;11,7] мин. В группе 2 среднее количество аппликаций в области задней стенки ЛП 10,0 [9,0; 13,0]. У 7 (7,8%) пациентов при проведении КБА ЛВ отмечалось снижение температуры в пищеводе ниже 20°C, в связи с чем криовоздействие прерывалось. У 7 (7,8%) пациентов отмечалось снижение температуры в пищеводе при проведении одного из воздействий в области задней стенки ЛП до +16-17°C и наблюдалось преимущественно на 130-140 сек. В связи с чем дальнейшее криовоздействие прекращалось. Температура в пищеводе восстанавливалась более 20°C в течение 1 минуты. РЧА кавотрикуспидального истмуса в связи с сопутствующим типичным трепетанием предсердий была выполнена у 6 (12,5%) и 7 (17,1%) больных, соответственно [8]. Частота единственного зарегистрированного осложнения (тромбоз бедренной вены в месте пункции) был зарегистрирован при плановом УЗ-исследовании на следующие сутки после вмешательства у 6 (6,7%) пациентов, результаты в обеих группах статистически значимо не отличались ($p=0,683$). У 2 из 6 пациентов тромбоз был флотирующим, у 4 из 6 пациентов пристеночным. На фоне адекватной антикоагулянтной терапии данное осложнение разрешилось. Тяжелых осложнений (смерть, тампонада сердца/гемоперикард, крупное кровотечение, предсердно-пищеводная фистула, пареза диафрагмального нерва) не было зарегистрировано ни у одного пациента за период наблюдения.

Результаты оценки рецидивов ФП/ТП представлены в таблице 3. Развитие рецидивов ФП/ТП в первые 3 месяца после КБА у 27 из 89 пациентов [30,3%]. Ранние рецидивы не учитывались в общей эффективности вмешательства (3-12 месяцев), однако, были изучены как фактор риска рецидива ФП после КБА (раздел).

Таблица 3. Частота развития рецидивов в двух группах лечения.

Показатели	КБА (n=48)	ЛВ КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=41)	P
Ранние рецидивы ФП /ТП в слепом периоде (1-3мес.) n (%)	15 (31,3%)	12 (29,3%)	0,839
Отдаленные рецидивы ФП/ТП (3-12 мес), n (%)	22 (55%)	18 (45%)	0,855
Типичное ТП, n (%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	1,0
Пароксизмальная ФП после КБА, n (%)	8 (20%)	8 (20%)	1,0
Персистирующая ФП после КБА, n (%)	11 (27,5%)	7 (17,5%)	0,79

Данные опубликованы в статье «Кирилова В.С. и др. и др. Эффективность различных вариантов эндокардиальной баллонной криоабляции у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2023. – Т. 30. – №. 3. – С. 40-48.».

Рецидивы ФП/ТП в период 3-12 месяцев зарегистрировано у 40 из 89 больных [44,9%] (рис.). Из 40 пациентов у 34 была зарегистрирована ФП. У 16 (40%) пациентов рецидивы ФП приобрели пароксизмальный характер, у 18 (45%) пациентов рецидивы ФП имели персистирующий характер течения аритмии. У 6 (15%) пациентов, которым ранее не проводилась РЧА КТИ, был зарегистрирован пароксизм типичного ТП. У пациентов, которым ранее проводилась РЧА КТИ, рецидива ТП не отмечалось.

«Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что общая эффективность вмешательства в обеих группах суммарно была 55,1% среднее время возникновения рецидива ФП/ТП после выполнения КБА независимо от объема вмешательства, составило $249,63 \pm 15,4$ дней (95% ДИ: 219,44 – 279,82)» [8] (рис.2).

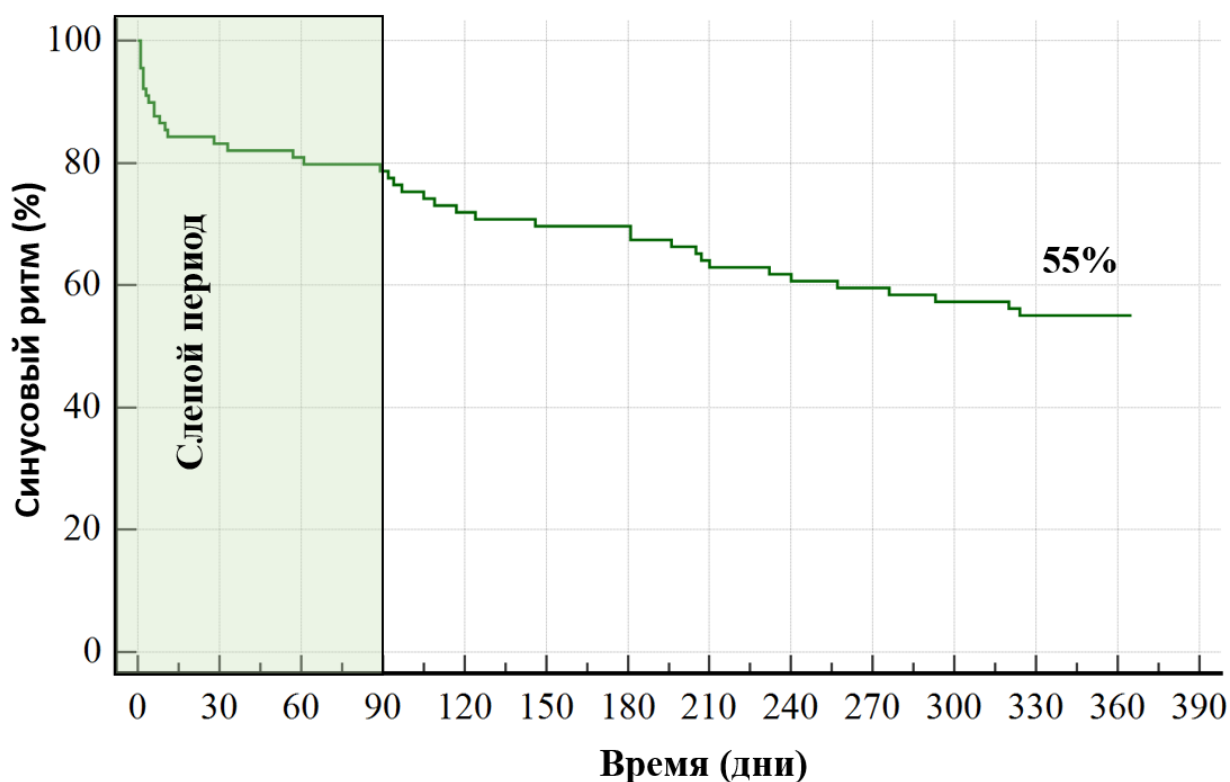


Рисунок 2. - Частота сохранения синусового ритма после КБА независимо от объема вмешательства.

Эффективность КБА к исходу 12 месячного периода наблюдения (за исключением «слепого» периода первых 3 месяцев после КБА) составила 54,2% в группе 1 и 56,1% в группе 2 (рис.2).

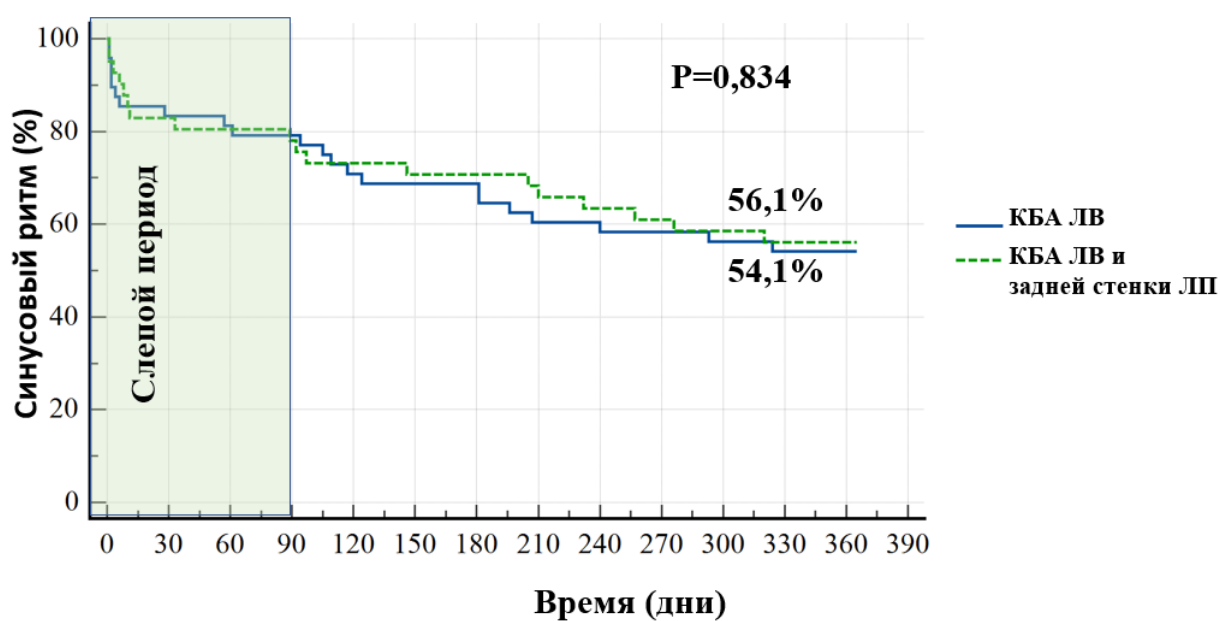


Рисунок 3. - Частота сохранения синусового ритма в группе криоабляции легочных вен и в группе криоабляции лев и задней стенки левого предсердия.

Зависимость риска рецидива предсердных тахикардий от двух стратегий КБА, оцененная с помощью log-rank (Мантель-Кокс) критерия, была статистически незначимой ($p=0,834$) (рис.3). Среднее время возникновения рецидива ФП/ТП для пациентов, подвергшихся КБА ЛВ, составило $246,35 \pm 20,98$ дней (95% ДИ: 205,23 – 287,48), для пациентов, перенесших КБА ЛВ и задней стенки ЛП – $253,46 \pm 22,66$ дней (95% ДИ: 209,05 – 297,88).

Таким образом, расширенная КБА не имеет преимуществ в эффективности вмешательства при сравнении со стандартной КБА, однако по безопасности сопоставима с КБА ЛВ.

3.1.3 Анализ факторов рецидива ФП

В ходе исследования проводилась оценка факторов риска рецидива ФП/ТП (табл.4). Были проанализированы следующие группы факторов: возраст, пол, ИМТ, риск ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc, сопутствующие заболевания (АГ, СД, Инсульт, ТИА, ХСН, ИБС), максимальная длительность эпизода ФП, анамнез ФП, результаты инструментальных данных (передне-задний размер ЛП, объем ЛП, ФВ ЛЖ, общий вестибулярный ЛВ), восстановление синусового ритма во время вмешательства, рецидив ФП/ТП в слепой период, изоляция ЛВ.

При проведении однофакторного анализа статистически значимое влияние на вероятность рецидива ФП/ТП оказывали ряд факторов: рецидив ФП/ТП в первые 3 месяца после вмешательства, женский пол, инсульт/ТИА в анамнезе, возраст старше 70 лет, длительность анамнеза ФП более 5 лет, а также близкие к статистической значимости были значения максимального эпизода персистирующей ФП более 3 месяцев. При проведении многофакторного анализа статистически значимое влияние на риск рецидива ФП оказывали рецидив ФП/ТП в первые 3 месяца после вмешательства, женский пол, инсульт/ТИА в анамнезе, возраст старше 70 лет, длительность анамнеза ФП более 5 лет.

Таблица 4. - Одно- и многофакторный анализ факторов риска рецидива ФП после КБА.

Факторы	Одно- и многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p
Возраст (лет)	1,78(1,15-2,7)	0,008
>70	ОШ 3,75(1,07-13,06)	0,037
Пол	2,0(1,31-3,03)	0,001
	ОШ 4,43(1,6-12,5)	0,004
ИМТ (кг/м²)	1,15(0,89-1,48)	0,28
АГ	1,15(0,64-2,09)	0,62
СД	1,13(0,6-2,1)	0,69
ИНСУЛЬТ/ТИА	1,97(1,27-3,06)	0,002
	ОШ 6,85(0,76-61,32)	0,085
ХСН	0,87(0,44-1,69)	0,68
ИБС	0,65(0,32-1,31)	0,23
Максимальная длительность эпизода ФП (мес.)		
>3	1,54(0,92-2,58)	0,094
	ОШ 2,16(0,9-5,14)	0,081
Анамнез ФП (годы)	1,62(1,03-2,56)	0,035
>5	ОШ 2,5(1,05-5,97)	0,038
ФВ ЛЖ (%)	0,98(0,58-1,67)	0,95
Объем ЛП ЭХОКГ (мл)	1,3(10,982-2,06)	0,91
Рецидив ФП или ТП в слепой период (n)	2,5(1,65-3,88)	<0,0001
	ОШ 7,92(2,75-22,76)	0,0001
Общий вестибюль ЛВ (n)	1,05(0,65-1,7)	0,81

В ходе исследования дополнительно в составе рецидивов ФП в первые 3 месяца отдельно была проанализирована подгруппа рецидивов в первые сутки после операции, а также длительность максимального эпизода ФП на вероятность рецидива аритмии в отделенный период после вмешательства (3-12 месяцев). В общей сложности в обеих группах у 7 (7,8%) пациентов был зарегистрирован рецидив ФП в первые двое суток после КБА. Зависимость риска рецидива ФП/ТП/ПТ от наличия рецидива ФП/ТП в первые двое суток после КБА, оцененная с помощью log-rank (Мантель-Кокс) критерия, была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис.4). Среднее время возникновения рецидива ФП/ТП в группе рецидивов ФП/ТП в первые сутки после вмешательства составило $180,24 \pm 20,98$ дней (95% ДИ: 30,20 – 220,40).

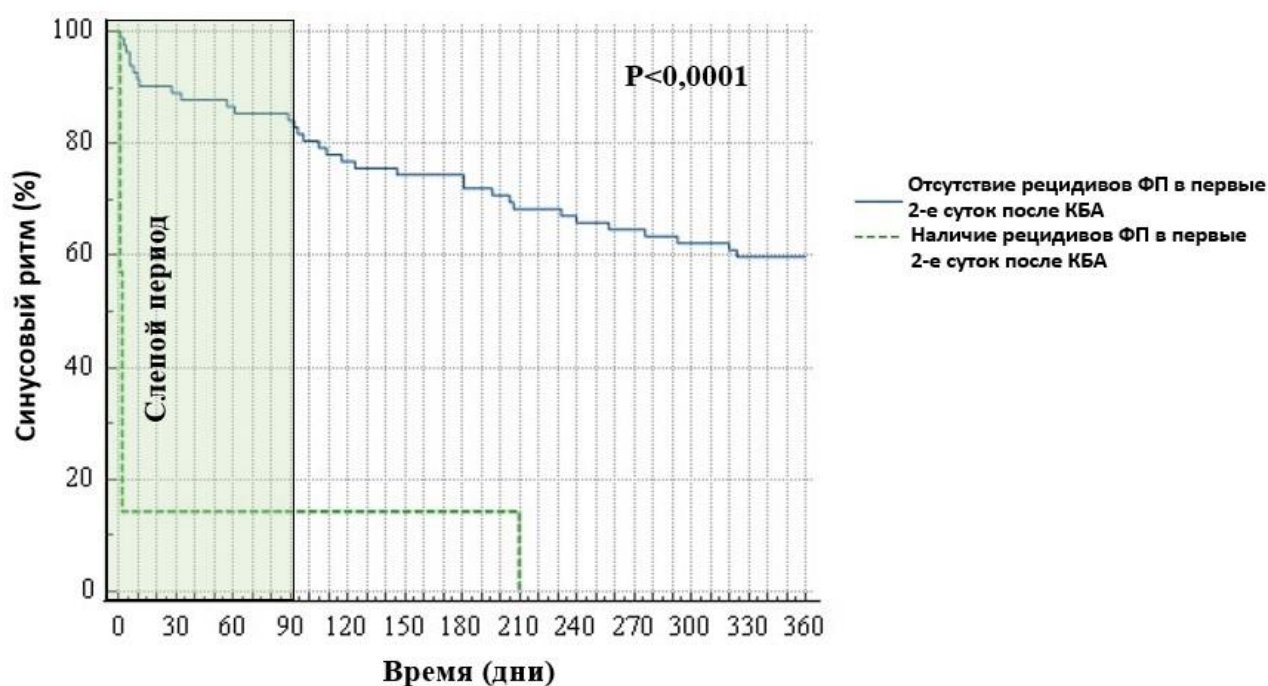


Рисунок 4. - Частота развития рецидивов фибрилляции/трепетания предсердий после криоабляции в зависимости от развития рецидивов фибрилляции/трепетания предсердий в первые сутки после вмешательства. Примечание: синим цветом отмечена кривая частоты развития рецидивов ФП у пациентов без рецидивов ФП/ТП в первые сутки после вмешательства; зеленым отмечена кривая частоты развития рецидивов ФП у пациентов с рецидивами ФП/ТП в первые сутки после вмешательства.

При анализе вероятности рецидива ФП/ТП в зависимости от длительности эпизода ФП до абляции, полученные данные позволили выявить тенденцию к увеличению количества рецидивов ФП в группе с длительностью эпизода ФП более 3 месяцев (log-rank $p=0,089$). Можно предположить, что при персистирующей ФП требуется ранняя тактика контроля ритма и больший период наблюдения для оценки эффективности вмешательства (рис.5).

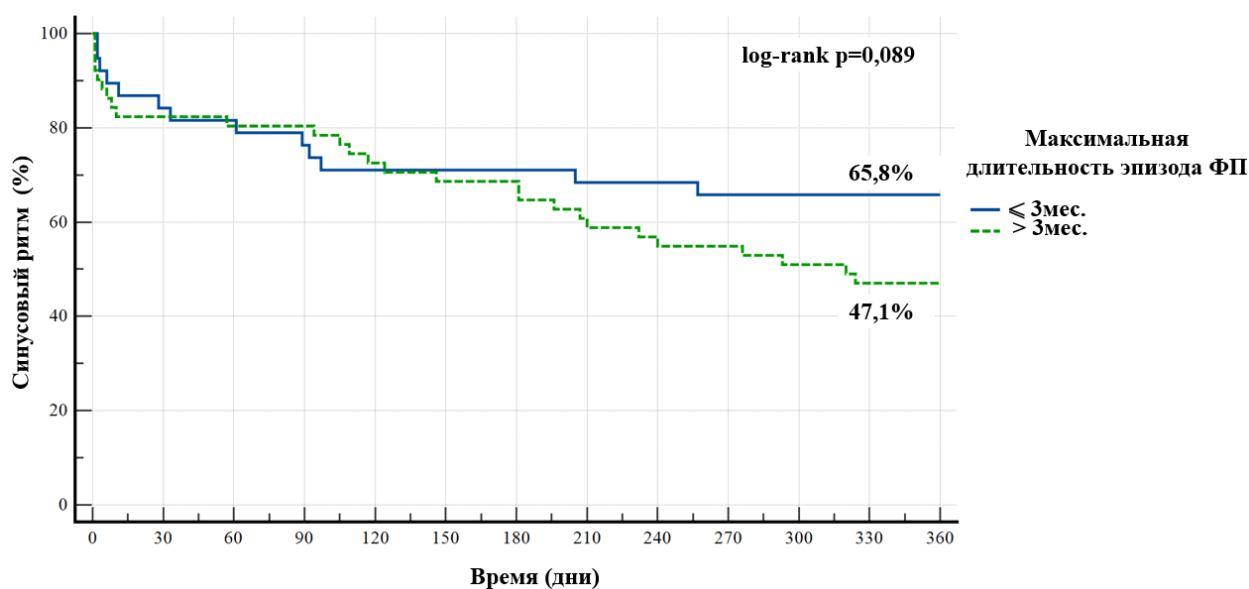


Рисунок 5. - Частота развития рецидивов фибрилляции предсердий после криоабляции в зависимости от длительности эпизода фибрилляции предсердий. Примечание: синим цветом отмечена кривая частоты развития рецидивов ФП у пациентов с длительностью эпизода ФП ≤ 3 месяцев; зеленым отмечена кривая частоты развития рецидивов ФП у пациентов с длительностью эпизода ФП > 3 месяцев.

3.1.4 Разработка прогностической модели для оценки факторов риска рецидива ФП/ТП в отдаленный период после вмешательства.

«С учетом выявленных факторов рецидива ФП для пациентов обеих групп была разработана прогностическая модель для определения риска рецидива ФП в

постаблационном периоде методом бинарной логистической регрессии» [8]. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = - 3,73 + 1,92 * X_{\text{жен пол}} + 2,6 * X_{\text{ФП/ТП в слепом периоде}} + 2,5 * X_{\text{макс.эпизод ФП более 3 мес.}} + 1,44 X_{\text{анамнез ФП более 5 лет}} + 4,04 * X_{\text{инсульт/ТИА в анамнезе}}$$

где p – вероятность рецидива ФП для пациентов, входящих в группу №2. $X_{\text{жен пол}}$ – женский пол (0-женский, 1-мужской), $X_{\text{ФП/ТП в слепом периоде}}$ – наличие рецидива ФП/ТП в течение 90 дней после проведения КБА ЛВ и задней стенки ЛП (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{макс.эпизод ФП более 3 мес.}}$ (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{анамнез ФП более 5 лет}}$ (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{инсульт/ТИА в анмнезе}}$ (0 – нет, 1 – есть).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, пароксизм ФП/ТП в первые 3 месяца после вмешательства, женский пол, длительность максимального эпизода ФП более 3 месяцев, инсульт/ТИА в анамнезе, анамнез ФП более 5 лет имеют прямую связь с вероятностью позднего рецидива ФП. Чувствительность модели (1) составила 82,5%, специфичность модели (1) составили 81,6%, диагностическая эффективность составила 82,02%.

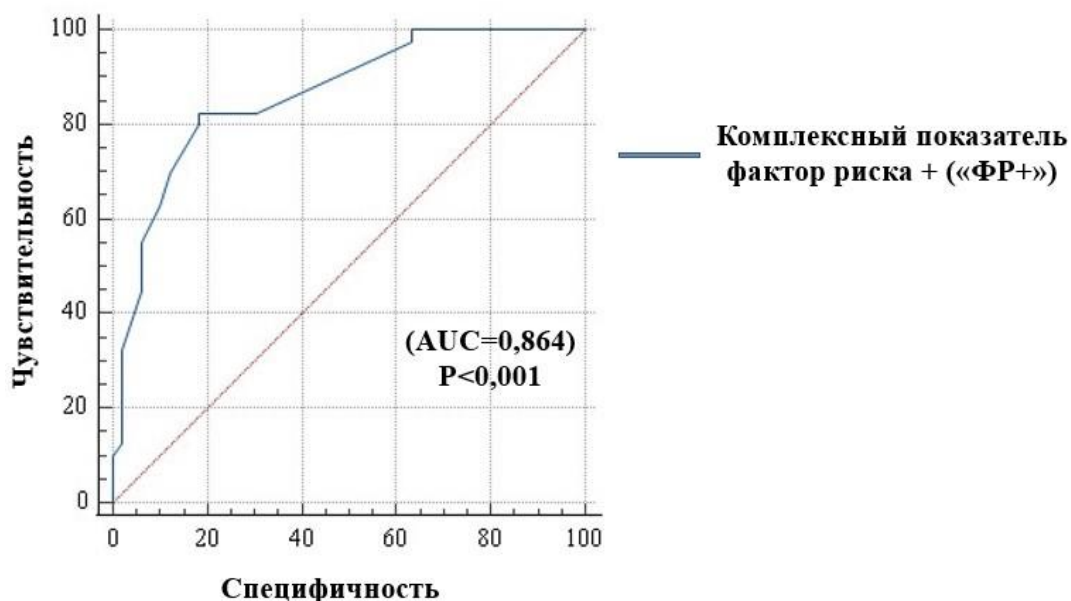


Рисунок 6. - ROC-кривая, показывающая диагностическую ценность комплексного показателя фактора риска + (ФР+) через 3-12 месяцев после

вмешательства. Примечание: «ФР+» - комплексный показатель, включающий максимальную длительность персистирующей ФП до вмешательства, рецидив ФП/ТП в первые 3 месяца после вмешательства («слепой» период), женский пол, инсульт/ТИА в анамнезе, анамнез ФП более 5 лет, максимальная длительность эпизода персистирующей ФП более 3 месяцев.

Следующим этапом работы стало выявление диагностической ценности полученной модели. Для данной процедуры был использован ROC-анализ. Как видно из рисунка 6, на котором представлена ROC-кривая для разработанной диагностической модели, критерий «ФР+» обладает большей диагностической ценностью ($AUC=0,864$). Можно сделать вывод, что комплексный критерий «ФР+», включающий 5 параметров («женский пол, рецидив ФП/ТП в первые 3 месяца после КБА, максимальная длительность ФП более 3мес.» [6], анамнез ФП более 5 лет, инсульт/ТИА в анамнезе), обладает большой диагностической ценностью. Можно предположить, что выявление при помощи предложенной прогностической модели можно прогнозировать рецидивы ФП через 12 месяцев после вмешательства.

3.1.5 Оценка качества жизни и тяжести симптомов после КБА

С целью оценки клинической эффективности катетерной аблации был проведен анализ качества жизни пациентов и выраженности симптомов, связанных с ФП после КБА.

Как видно из диаграмм, у большинства (60%) пациентов клиника течения аритмии с умеренным и выраженным ограничением физической активности по данным модифицированной шкалы EHRA. Через 12 месяцев после КБА вне зависимости от объема вмешательства была зарегистрирована положительная динамика самочувствия в виде отсутствия симптомов аритмии в 60% случаев и уменьшения ограничения повседневной физической нагрузки.

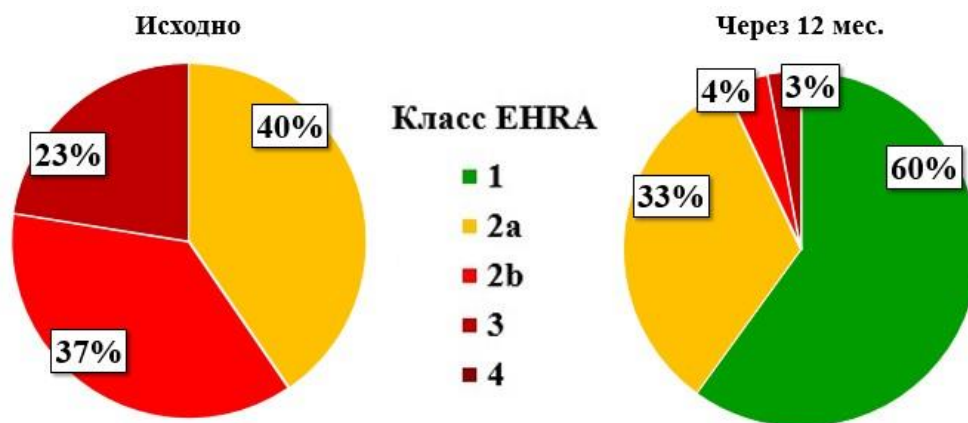


Рисунок 7. - Распределение по классам тяжести симптомов среди всех пациентов дои после криоабляции. Примечание: EHRA – шкала оценки выраженности симптомов фибрилляции предсердий.

Отдельно были проанализированы пациенты с рецидивами ФП/ТП после КБА (n=40, 44,9 %) в сравнении с пациентами, у которых не было рецидивов (n=49, 55,1%). Данные о тяжести симптомов у пациентов с рецидивами ФП исходно и после КБА продемонстрированы на рисунке 7.

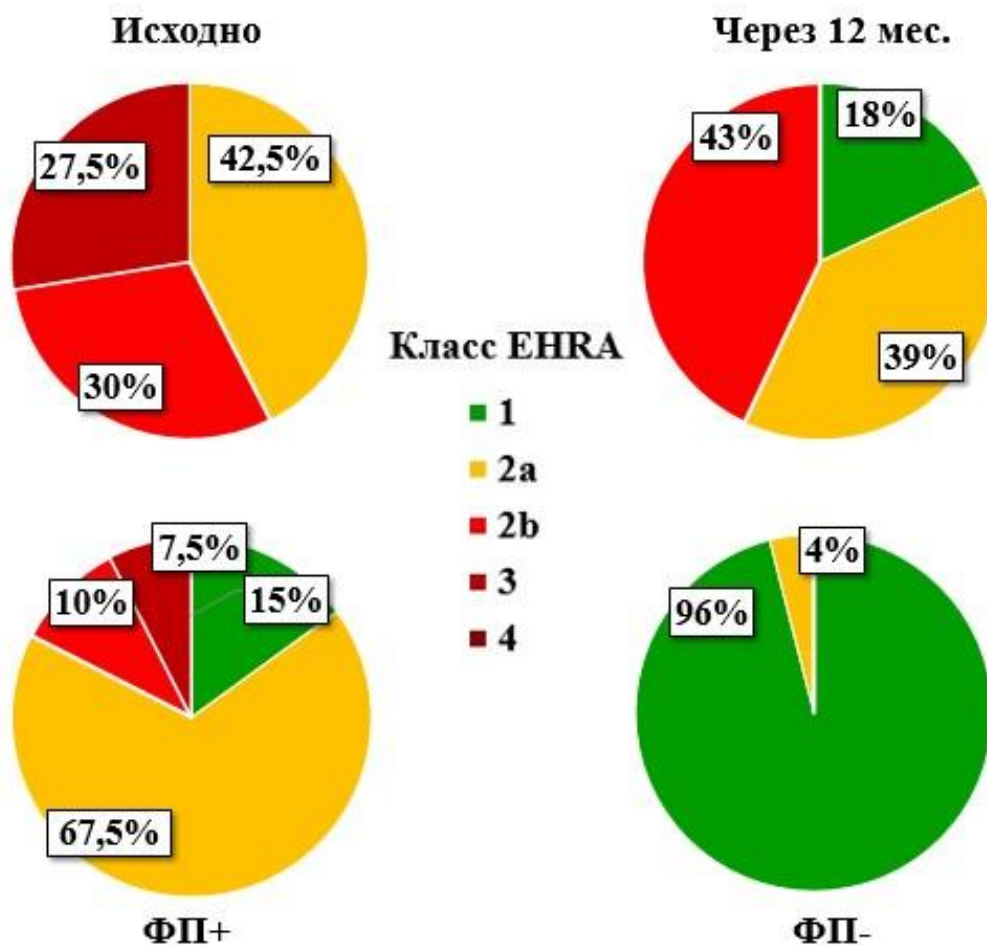


Рисунок 8. - Класс по шкале EHRA исходно и через 12 месяцев после КБА у пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий (ФП+) и без рецидивов фибрилляции предсердий (ФП-).

«В соответствии с полученными данными отмечалась статистически значимая динамика по всем классам шкалы EHRA при сравнении исходных значений и спустя 12 месяцев наблюдения в группе с рецидивами ФП после КБА: количество пациентов с 3 классом снизилось с 11 человек (27,5%) человек до 3 человек (7,5%) ($p=0,031$), со 2b классом с 12 человек (30,0%) до 4 (10,0%) ($p=0,021$), в то время как количество пациентов со 2a классом увеличилось с 17 человек (42,5%) до 27 человек (67,5%) ($p=0,021$). Исходно ни один пациент не был отнесен к 1 классу, а через 12 месяцев 6 пациентов имели 1 класс по шкале EHRA ($p=0,008$). Как исходно, так и через 12 месяцев не отмечалось пациентов с 4 классом» [8].

Сравнение качества жизни по шкале SF-36 продемонстрировало значимое улучшение качества жизни после выполнения КБА. Данная шкала включает оценку физического и психологического компонентов. Важно подчеркнуть, что у пациентов с рецидивами аритмии также отмечалось улучшение качества жизни по обоим компонентам, несмотря на менее выраженную динамику баллов по шкале SF-36. «В соответствии с полученными данными среди пациентов, у которых через 12 месяцев наблюдался рецидив ФП независимо от объема вмешательства, было установлено увеличение количества баллов по психологическому и физическому компонентам шкалы SF-36 ($p<0,001$): с 36,0 баллов до 42,0 баллов по физическому компоненту шкалы SF-36 и с 35,0 баллов до 40,0 баллов по психологическому компоненту шкалы SF-36 у пациентов с рецидивами ФП и с 36,0 баллов до 48,0 баллов по физическому компоненту шкалы SF-36 и с 34,0 баллов до 48,0 баллов по психологическому компоненту шкалы SF-36 у пациентов без рецидивов ФП. Увеличение количества баллов наблюдалось у 82,5% пациентов по физическому компоненту шкалы SF-36 и у 80,0% пациентов по психологическому компоненту шкалы SF-36 [8] (рис.9).

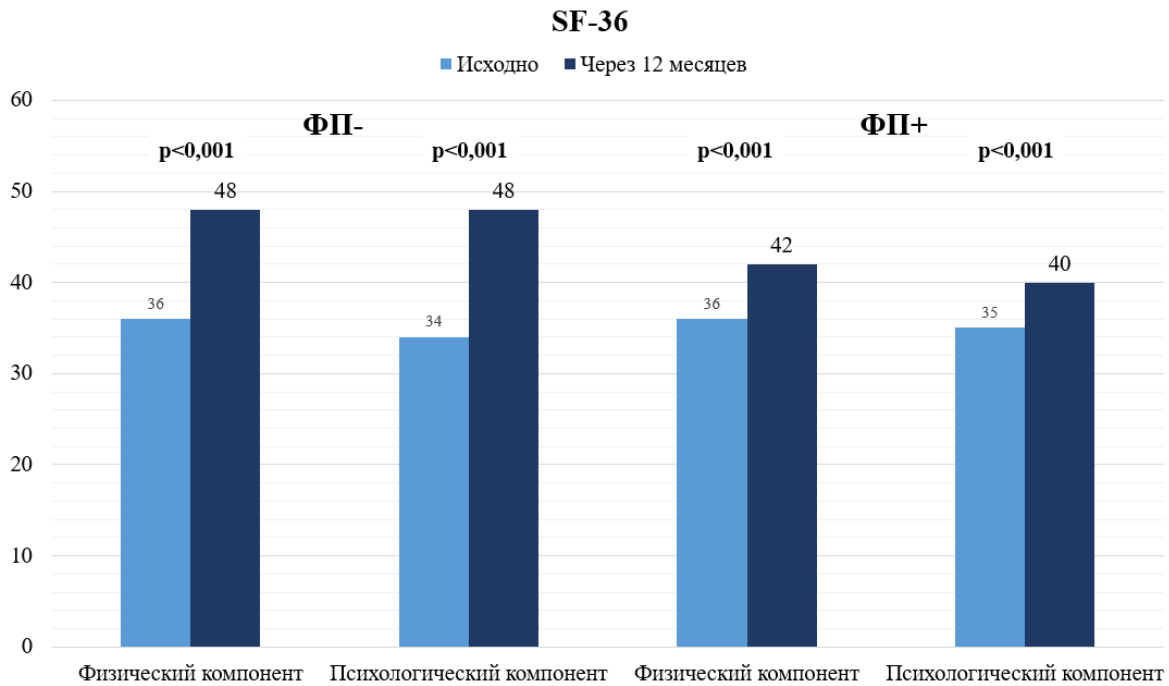


Рисунок 9. - Динамика баллов физического и психологического компонентов здоровья по шкале SF-36 исходно и через 12 месяцев после криоабляции у пациентов без рецидивов (ФП-) с рецидивами (ФП+) фибрилляции предсердий после вмешательства. Примечание: SF-36 - опросник для оценки качества жизни пациента.

Таким образом после выполнения КБА отмечается значимое улучшение качества жизни как у пациентов с эффективной аблацией, так и у пациентов с рецидивами ФП. Кроме этого, после выполнения КБА у пациентов с рецидивами снижается тяжесть симптомов, связанных с аритмией.

3.2.1. Оценка выраженности структурных изменений миокарда левого предсердия у пациентов с персистирующей ФП до криоабляции

Выраженность фиброза ЛП до вмешательства в группе КБА ЛВ составила 0,18 [0;2,7] %, разброс от минимальной до максимальной выраженности фиброза составил 0 - 53,8%, в группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП 0,85 [0;3,7] %, разброс от минимальной до максимальной выраженности фиброза составил 0 - 15,4%.

Выраженность фиброзного поражения ЛП у пациентов обеих групп суммарно была ранжирована согласно опубликованной ранее шкале степеней фиброза Utah, которая была использована в наиболее крупных исследованиях, посвященных фиброзу ЛП. Согласно данной шкале степени 1 соответствует выраженность поражения ЛП $<10\%$; 2 степень $\geq 10\% - <20\%$, 3 степень $\geq 20\% - <30\%$ и 4 степень $\geq 30\%$. У большинства пациентов была выявлена 1 степень фиброза. 1-я степень фиброза была выявлена у 64 (88%) пациентов, 2-я степень у 5 (7%) пациентов, 3-й степень у 1 (1%) пациента, 4-я степень у 3 (4%) пациентов (рис.10).

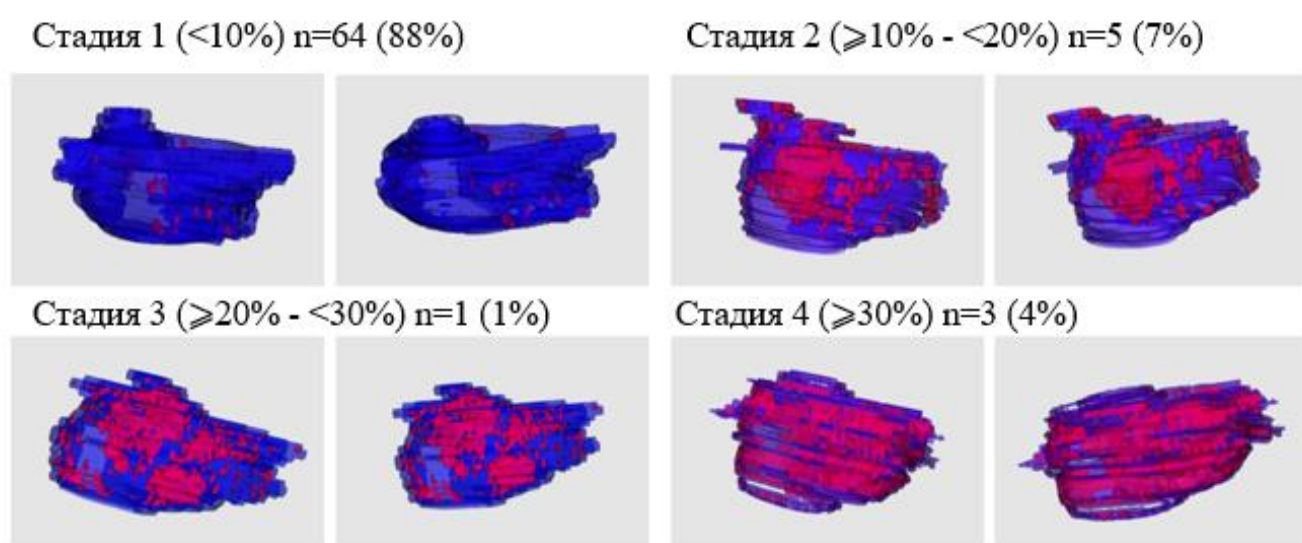


Рисунок 10. - Трехмерные модели левого предсердия, реконструированные на основе магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. Примечание: Синим цветом выделен миокард левого предсердия, красным цветом - зоны фиброза.

Данные опубликованы в статье «Стукалова О.В. и др. Оценка структурных изменений миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием до и после баллонной криоабляции у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий// Евразийский Кардиологический Журнал. – 2023 – Т. 2. - №. 2. – С. 30-46».

Пациенты, включенные в исследование ранжированы по выраженности фиброза в соответствии со шкалой Utah (1 степень $<10\%$; 2 степень $\geq 10\% - <20\%$,

3 степень $\geq 20\%$ - $< 30\%$ и 4 степень $\geq 30\%$). Трехмерные реконструкции наглядно отражают распределение зон фиброза в стенках левого предсердия и различие по выраженности фиброза в зависимости от степени по шкале Utah.

Выраженность фиброза ЛП после вмешательства в группе КБА ЛВ 3,2 [1,2;10] %, разброс от минимальной до максимальной выраженности фиброза составил 0 - 53,8%, и в группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП 3,7 [0,9;6,6] %, разброс от минимальной до максимальной выраженности фиброза составил 0 - 15,6%. У большинства пациентов была выявлена 1 степень фиброза. 1-я степень фиброза была выявлена у 59 (81%) пациентов, 2-я степень у 6 (8,2%) пациентов, 3-й степень у 4 (5,4%) пациента, 4-я степень у 4 (5,4%) пациентов (рис.11).

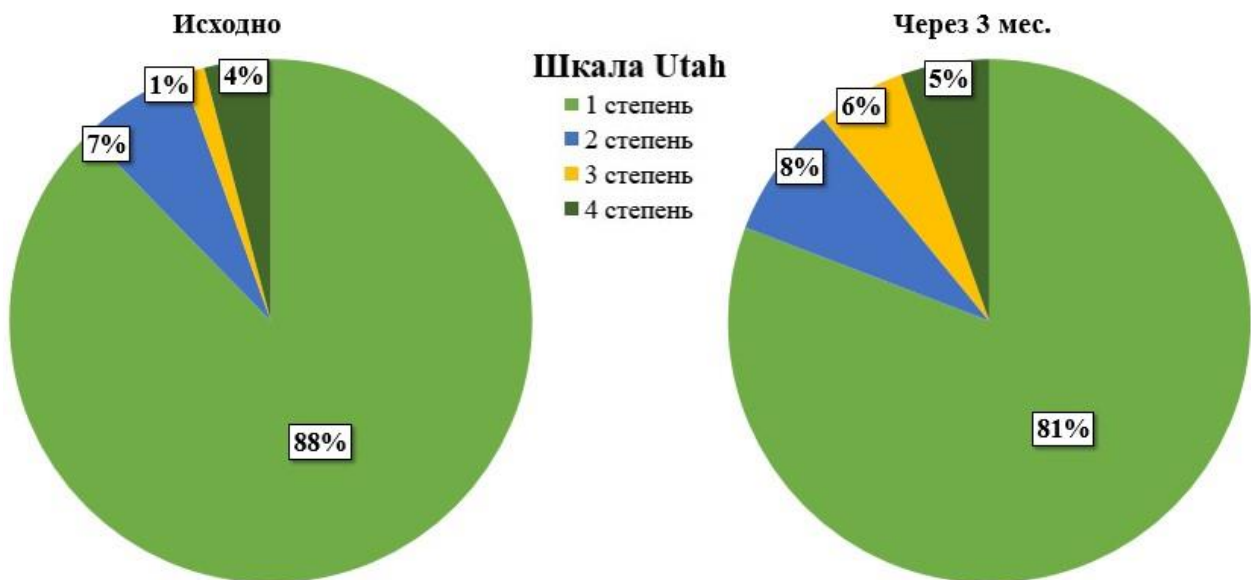


Рисунок 11. - Распределение пациентов в зависимости от степени фиброза по шкале Utah до и через 3 месяца после вмешательства.

При оценке топографии фиброза (табл.5) преимущественного локализация фиброза до вмешательства отмечается в области ЛВ и задней стенке ЛП. В 17% случаев фиброза располагается в области передней и боковых стенок ЛП. При выраженности фиброза III-IV степени отмечается диффузное поражение ЛП.

Таблица 5. - Оценка топографии фиброза.

Локализация фиброза ЛП (% случаев)	Область ЛВ	Задняя стенка ЛП	Другие локализации (передняя, боковая стенки ЛП)
1 степень Utah (n=64)	70	30	0
2 степень Utah (n=5)	68	24	4
3 степень Utah (n=1)	84	82	6
4 степень Utah (n=3)	86	84	7

Примечание: Utah – шкала для оценки выраженности фиброза.

После КБА топография фиброза соответствовала области абляционных воздействий (рис.12). Однако, при визуальной оценке ЛВ были выявлены дефекты формирования циркулярного рубца после КБА.

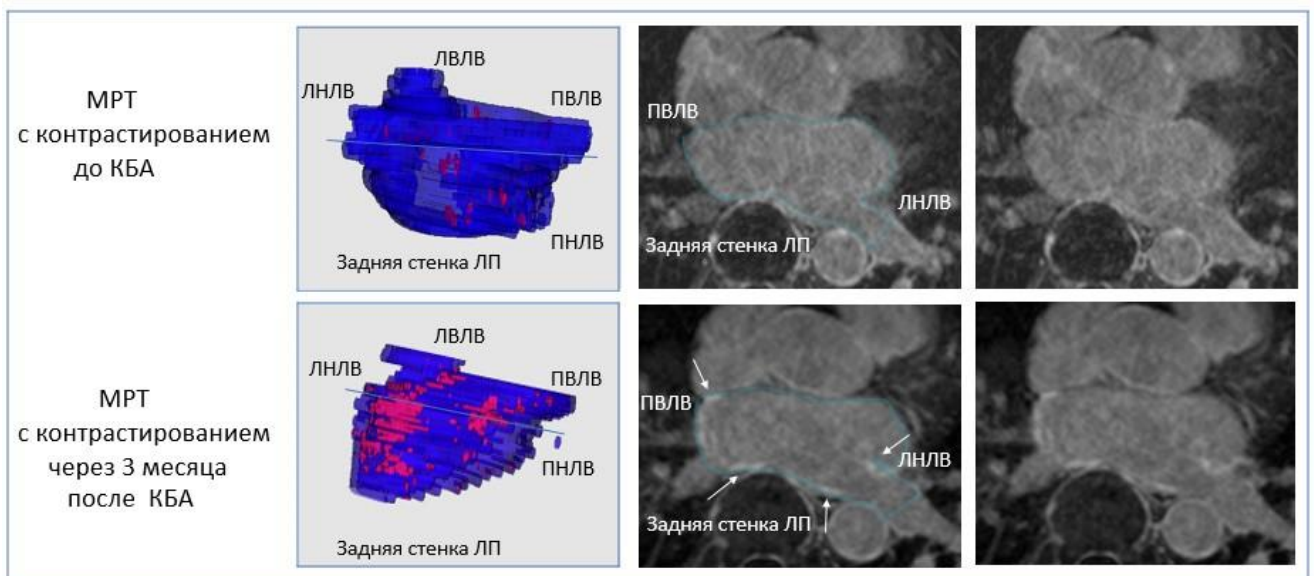


Рисунок 12. - Оценка постабляционных повреждений и динамика нарастания фиброза левого предсердия после криобаллонной аблации. Примечание: Синим цветом выделен миокард левого предсердия, красным цветом - зоны фиброза.

В период наблюдения 3-12 месяцев после вмешательства у 9 (10,1%) пациентам в связи с развитием повторных симптомных рецидивов было проведено повторное вмешательство с выполнением высокоплотного картирования, по результатам которого были выявлены признаки несостоятельности изоляции ЗСЛП, что подтверждается данными при построении трёхмерных моделей ЛП и выявления топографии фиброза (рис.13).

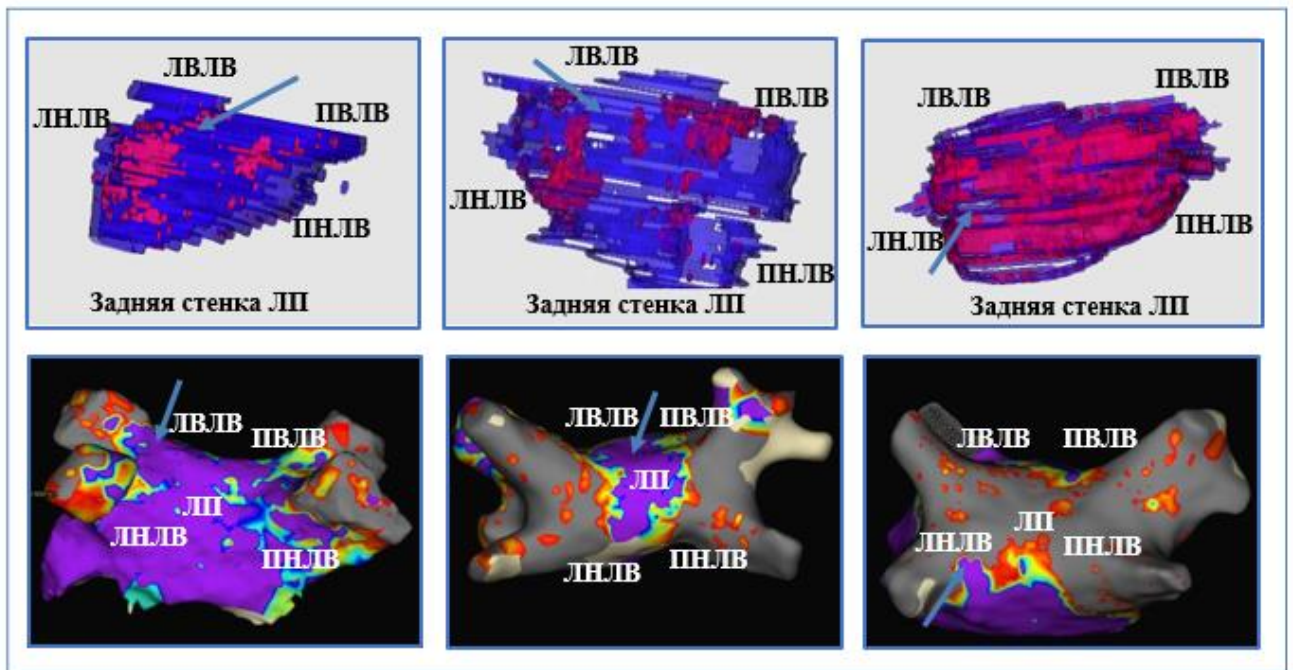


Рисунок 13. - Высокоплотное картирование левого предсердия, выполненное в период наблюдения после криобаллонной абляции. Примечание: Фиолетовым цветом выделен жизнеспособный миокард левого предсердия (указан стрелкой), красным и серым цветом - зоны фиброза.

3.2.2 Оценка динамики нарастания фиброза и изучение факторов, связанных с изменением структуры миокарда предсердий по данным МРТ с отсроченным контрастированием

Следующим этапом была проведена оценка динамики нарастания фиброза ЛП после проведения вмешательства. Оценка количественных показателей фиброза позволила выявить, что до абляции выраженность поражения составила

0,7 [0; 3,07] %, а после 3,6 [1,19; 7,8]% ($p < 0,001$), разброс от минимальной до максимальной выраженности фиброза составил 0 - 54,1%. Таким образом, средняя выраженность фиброза нарастала на 3%. Отмечалось статистически значимое увеличение показателей ИДК и ИМК, что свидетельствует о выраженном накоплении контрастного препарата в миокарде ЛП после КБА (табл.6).

Таблица 6. - Динамика нарастания фиброза, ИДК и ИМК после КБА в обеих группах.

Показатели фиброза ЛП по данным МРТ	До (n=73)	После (n= 73)	p
% фиброза, (минимум % - максимум %)	0,7 [0;3,07], (0- 53,8)	3,6 [1,19;7,8], (0- 54,1)	<0,001
ИДК	0,95 [0,9;1]	0,99 [0,903;1,04]	0,04
ИМК	1,35 [1,27;1,43]	1,42 [1,31;1,55]	0,004

При сравнении данных показателей в группе КБА ЛВ и в группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП также отмечается статистически значимая динамика нарастания выраженности фиброза (табл.7).

В группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП выраженность структурных изменений после вмешательства более выраженная, чем в группе КБА ЛВ, 3,7 [0,9;6,6] и 3,2 [1,2;10] соответственно (табл.5). Однако, при сравнении выраженности фиброза, ИМК, ИДК между двумя группами в динамике статистически значимой разницы не было выявлено (табл.8).

Таблица 7. - Динамика нарастания фиброза, ИДК и ИМК после КБА в разных группах.

Показатели фиброза ЛП по данным МРТ	КБА ЛВ (n=39)			КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=34)		
	до	после	p	до	после	p
% фиброза, (минимум % - максимум %)	0,18 [0;2,7], (0-53,6)	3,2 [1,2;10], (0-54,1)	<0,001	0,85 [0;3,7], (0-15,4)	3,7 [0,9;6,6], (0-15,6)	<0,001
ИДК	0,94 [0,88;1]	0,977 [0,88;1,04]	0,298	0,96 [0,9;1]	0,99 [0,93;1,07]	0,059
ИМК	1,34 [1,26;1,42]	1,4 [1,3;1,5]	0,053	1,37 [1,28;1,45]	1,4 [1,3;1,56]	0,023

Таблица 8. - Динамика нарастания фиброза, ИДК и ИМК после КБА между обеими группами.

Показатели фиброза ЛП по данным МРТ	КБА ЛВ(n=39)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=34)	p
% Фиброза исх., (минимум % - максимум %)	0,18 [0;2,7], (0-53,6)	0,85 [0;3,7], (0-15,4)	0,487
ИДКи	0,94 [0,88;1]	0,96 [0,9;1]	0,587
ИМКи	1,34 [1,26;1,42]	1,37 [1,28;1,45]	0,314
% Фиброза после (минимум % - максимум %)	3,2 [1,2;10], (0-54,1)	3,7 [0,9;6,6] (0-15,6)	0,317
ИДКп	0,977 [0,88;1,04]	0,99 [0,93;1,07]	0,356
ИМКп	1,4 [1,3;1,5]	1,4 [1,3;1,56]	0,426

В рамках исследования была изучена взаимосвязь структурных изменений ЛП по данным МРТ с отсроченным контрастированием, охарактеризованных при помощи ИДК, ИМК и выраженности фиброза ЛП, с клинико-анамнестическими данными и сопутствующими заболеваниями.

При проведении корреляционного анализа установлена прямая корреляционная связь между величинами ИМК, полученным до вмешательства, с возрастом (рис.14). Согласно результату корреляционного анализа, можно предположить, что возраст способствует более выраженное структурное ремоделированию миокарда ЛП.

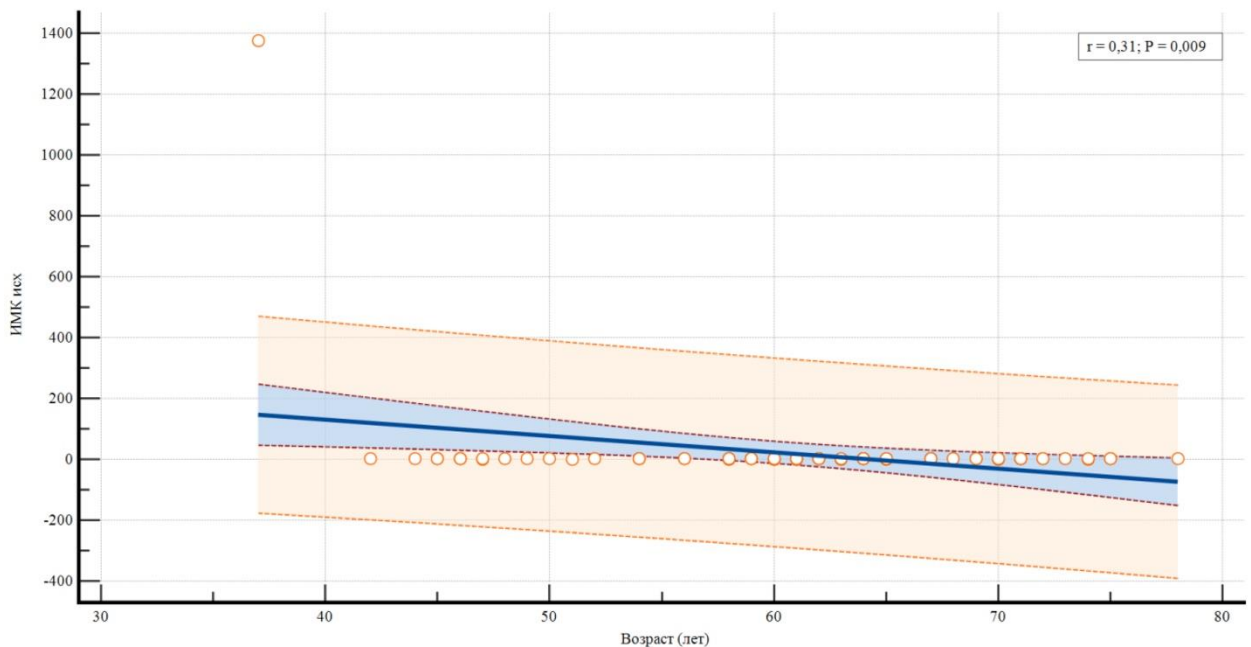


Рисунок 14. - Регрессионные кривые, отражающие взаимосвязь соотношения индекса максимального контрастирования исходно с анамнезом фибрилляции предсердий, максимальной длительностью эпизода фибрилляции предсердий, возрастом. Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ИДКп. – индекс диффузного контрастирования после криоаблации, ИМКисх. – индекс максимального контрастирования исходно до криоаблации, ИМКп. – индекс максимального контрастирования после криоаблации.

3.2.3 Изучение взаимосвязи структурных изменений миокарда левого предсердия с эффективностью вмешательства

В соответствии с задачами исследования, была изучена взаимосвязь выраженности фиброза ЛП до аблации с эффективностью проведенного вмешательства.

При анализе кривых выживаемости с использованием критерия Манталя-Кокса наиболее высокая эффективность вмешательства – 59,5% - отмечалась у пациентов с наименее выраженным фиброзным поражением миокарда ЛП (менее 20%) а наиболее низкая эффективность – у пациентов с наиболее выраженным фиброзным поражением (от 20 % и более) (рис.15). У пациентов с комбинированными III и IV степенями фиброза ЛП рецидив ФП был выше после КБА, чем на группах I и II (ОР 0,87; 95%ДИ: 0,189-4,005 против ОР 1,14; 95%ДИ: 0,249-5,265; $p=0,86$). Статистически значимых различий в выраженности фиброза до вмешательства в группе КБА ЛВ и в группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП и эффективности вмешательства не было выявлено.

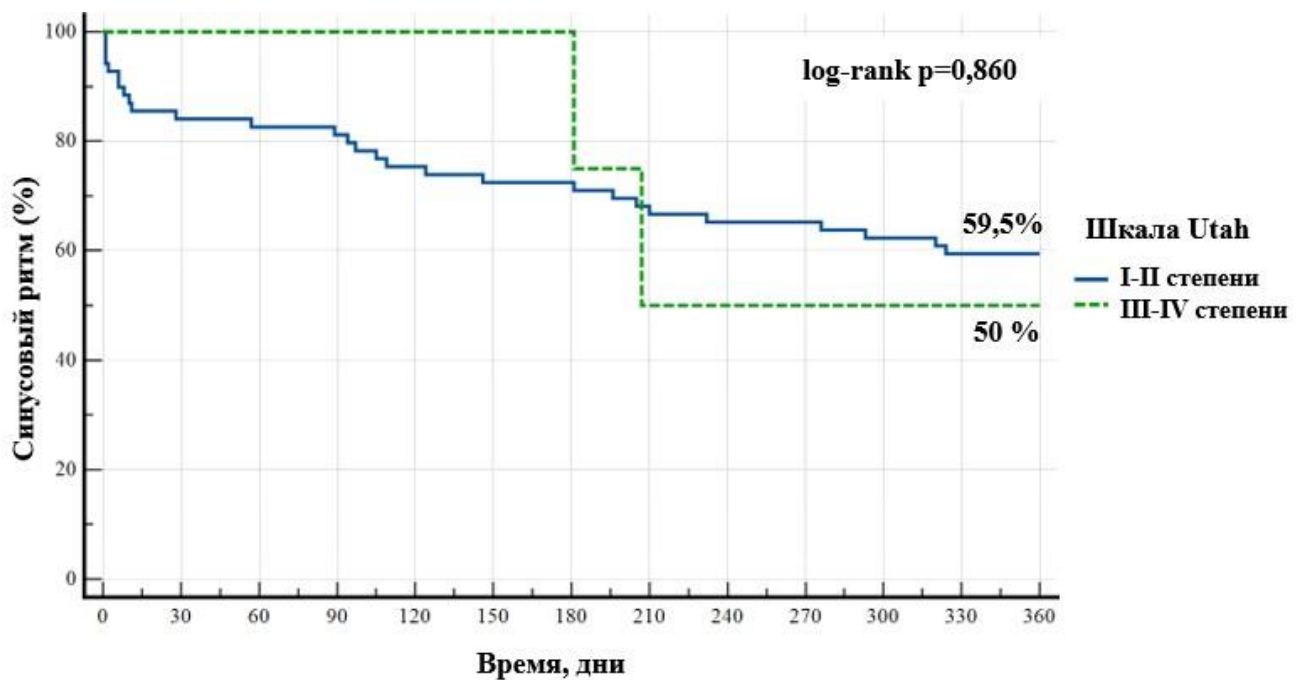


Рисунок 15. - Кривые Каплана-Мейера эффективности аблации по поводу персистирующей фибрилляции предсердий в течение года после вмешательства в

зависимости от выраженности фиброза левого предсердия по шкале Utah (кривая синим цветом - у пациентов с фиброзом миокарда левого предсердия с выраженностью фиброза до $<20\%$, красным цветом $\geq 20\%$)

При анализе кривых выживаемости с использованием критерия Мантиля-Кокса не было получено статистически значимых результатов взаимосвязи выраженности фиброза через 3 месяца после вмешательства и эффективности КБА (рис.16)

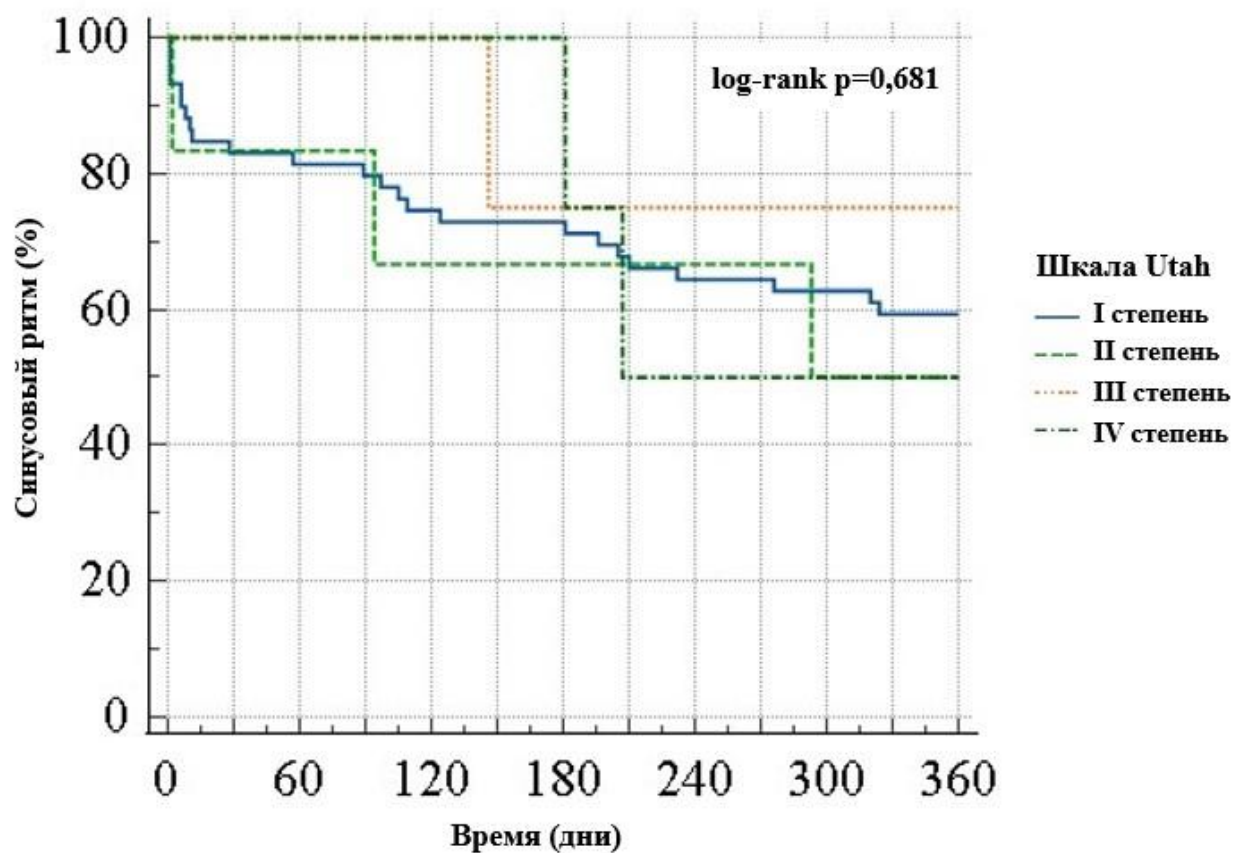


Рисунок 16. - Кривые Каплана-Мейера эффективности вмешательства в зависимости от выраженности фиброза после вмешательства по шкале Utah у пациентов обеих групп.

По результатам настоящего исследования можно сделать вывод, что МРТ сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения позволяет визуализировать тонкий миокард ЛП и выраженность фиброзного поражения ЛП до и после катетерной аблации. Выраженность фиброза ЛП до вмешательства

может быть ассоциирована с эффективностью КБА у пациентов с персистирующей формой ФП вне зависимости от объема катетерной аблации. Несмотря на отсутствие статистически значимого влияния выраженности фиброза после вмешательства, отмечается положительная динамика нарастания фиброза.

Глава 4. Обсуждение

Достижение высокой эффективности интервенционного лечения персистирующей ФП требует изучения патогенеза аритмии, выявления потенциальных факторов риска рецидива ФП и совершенствования методики вмешательства. Катетерная абляция (изоляция) ЛВ при персистирующей ФП уступает по эффективности изоляции ЛВ у больных с пароксизмальной формой аритмии. «В настоящее время с целью улучшения эффективности вмешательства при данной форме аритмии предпринимаются различные подходы абляции, при которых предусматриваются дополнительные воздействия вне легочных вен» [16]. Это объясняется тем, что при персистирующей ФП прогрессирующее ремоделирование предсердий способствуют формированию триггеров (драйверов) ФП, не связанных с ЛВ. Lin et al. в своей работе сообщают, что при данной форме аритмии более 38% внелегочных триггеров располагается, преимущественно, в области задней стенки ЛП, что делают ее потенциальной мишенью для катетерной абляции [106].

Настоящее исследование было инициировано идеей изучения фиброза в ЛП как потенциального триггера и субстрата персистирующей ФП и его влияния на результаты интервенционного лечения.

В данную работу были включены пациенты с персистирующей ФП, средний возраст которых составлял 62 ± 10 года, преимущественно мужского пола ($n=65$, 73%). Сопоставимая категория пациентов отмечалась в исследовании STOP Persistent AF, в котором большинство пациентов были мужского пола ($n=116$, 70,3%), средний возраст составлял 65 ± 9 года [156].

По сопутствующим заболеваниям пациенты в данной работе были сопоставимы с данными наиболее крупных аналогичных исследований, таких как DECAAF, DECAAF II [112, 115]. Так, пациентов, включенных в настоящее исследование, характеризовало стабильное течение ИБС, ХСН, ХБП, у большинства больных ($n=69$, 77,5 %) была диагностирована АГ, медикаментозно компенсированная. Выбор пациентов со стабильно протекающими

сопутствующими и фоновыми заболеваниями был обусловлен необходимостью приемлемых операционно-анестезиологических рисков, в связи с планирующимся оперативным лечением. Спектр проведенных обследований был стандартным согласно современным клиническим рекомендациям по лечению ФП и широко применялся ранее в аналогичных работах [14].

Согласно предложенной в клинических рекомендациях шкале EHRA всем пациентам до и после вмешательства была проведена оценка динамики симптомов, связанных с аритмией [61]. В соответствии с работой CRYO4PERSISTENT AF Trial для оценки качества жизни использовали опросник SF-36, включающий оценку психологического и физического компонентов [40]. Необходимо подчеркнуть, что данное исследование включало пациентов с персистирующей ФП, половине из которых проводилась «стандартная» КБА ЛВ. В результате было продемонстрировано достоверное уменьшение выраженности симптомов по шкале EHRA и значительным улучшением психических и физических показателей по шкале SF-36 до и через 12 месяцев после вмешательства, что явилось и одной из гипотез настоящего исследования.

Согласно задачам настоящей работы, всем пациентам была выполнена МРТ сердца с отсроченным контрастированием для оценки структурных изменений миокарда ЛП до и через 3 месяца после вмешательства. Протокол проведения МРТ предполагал получение МР-изображений ЛП высокого разрешения с возможностью визуализации тонкой стенки ЛП. МР-импульсная последовательность и протокол индивидуального подбора параметров проводился аналогично протоколу МРТ в исследовании DECAAF [114].

Повторное МРТ через 3 месяца после вмешательства проводилось с целью оценки динамики постаблационных повреждений. Сроки выполнения исследований были обусловлены объективными процессами формирования стойкого постаблационного фиброза в течение 3 месяцев после вмешательства.

Достижение высокой точности в детекции фиброза ЛП и оценки его динамики после аблации было обусловлено алгоритмизированным протоколом обработки МР-изображений: обведением контуров миокарда ЛП по единому

алгоритму трехмерного моделирования ЛП согласно разработанной и запатентованной ранее технологии, разработанным и запатентованным ранее коллективом авторов из ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России [1-3].

В соответствии с целью и задачами исследования результатами анализа результатов явилось изучение безопасности и эффективности, расширенной и «стандартной» КБА и сопоставления полученных результатов с выраженностью структурных изменений миокарда ЛП.

Стандартная процедура антральной изоляция ЛВ проводилась по методике, описанной ранее Conti S. et al. [51]. Расширенной протокол КБА был выполнен по методике, предложенной Aryana A. et al. [26]. Выбор данной стратегии лечения был обоснован гипотезой о том, что драйверы ФП могут быть устранены без их точной электро-анатомической идентификации в условиях отсутствия в настоящее время технологии стабильного и точного картирования предполагаемых «источников» ФП.

Важным аспектом применения расширенного протокола КБА является безопасность данной методики вмешательства. Согласно Guhl E.N. средняя частота серьезных осложнений катетерной аблации варьируется от 2,2 до 7,0% [74]. В работе Aryana A. et al. при использовании расширенного протокола криоаблации в 1% случаев были зарегистрированы парез диафрагмального нерва и 0,7% случаев - гемоперикард. В настоящем исследовании осложнений (признаков повреждения пищевода, стеноза ЛВ, тампонады сердца, нарушения мозгового кровообращения и др.) не было выявлено ни у одного пациента. Тромбоз в месте пункции оказался единственным осложнением настоящего исследования, частота которого составляла 6,7%. Данное осложнение не требовало хирургического вмешательства и было успешно разрешено на фоне приема антикоагулянтной терапии. Эти данные согласуются с результатами, полученными в более ранних работах, где данное осложнение является наиболее распространенным, и частота возникновения тромбоза места пункции бедренных вен после катетерных вмешательств составляет от 0,3 до 3% [12,44].

Основной гипотезой нашего исследования было предположение о том, что расширенная КБА может иметь преимущества в эффективности вмешательства при сравнении только с КБА ЛВ. По результатам анализа эффективности интервенционного лечения персистирующей ФП было установлено, что независимо от объема вмешательства эффективность КБА в нашем исследовании составила 55,1%. Полученные данные хорошо согласуются с результатами исследования STOP Persistent AF, в котором эффективность КБА ЛВ через 1 год после вмешательства составляла 54,8% (95% ДИ: 46,7%–62,1%) [156].

Вопреки первоначальной гипотезе оказалось, что расширенная КБА не приводила к увеличению эффективности по сравнению со стандартной КБА ЛВ: 56,1% и 54,2%, соответственно. Сопоставимые с нашими данными результаты были продемонстрированы в исследовании CAPLA, в которой было включено 338 пациентов с персистирующей ФП. Примечательно, что в этой работе проводились дополнительные линейные воздействия в области задней стенки ЛП с достижением критериев электрической изоляции, однако эффективность РЧА ЛВ в сочетании задней стенки ЛП составляла 52%, и не отличалась от группы РЧА ЛВ 54% ($p = 0,98$) [99]. В работе Aryana A. et al., методика которой была положена в основу настоящего исследования, преимущество расширенного подхода против стандартной КБА ЛВ (74,5% против 54,5%) может быть объяснено выполнением высокоплотного картирования ЛП до и после криоабляции, как критерия достоверной изоляции ЗСЛП. При этом, в этой работе подчеркивалась необходимость дополнительных радиочастотных воздействий у более, чем 1/3 больных для достижения полной электрической изоляции ЗСЛП (рис. 17).

В настоящей работе расширенная абляция ЛП проводилась без использования систем навигационного картирования, которые могли бы верифицировать неполную изоляцию ЗСЛП и потребовать дополнительных линейных радиочастотных воздействий, как это и было описано в работе американских электрофизиологов. [26]. Подтверждением этого могут быть примеры нескольких больных, у которых после изоляции ЗСЛП в период наблюдения рецидивировала ФП. При повторном вмешательстве им было

выполнено высокоплотное картирование, которое выявило нередко отчетливые признаки несостоятельности изоляции ЗСЛП.

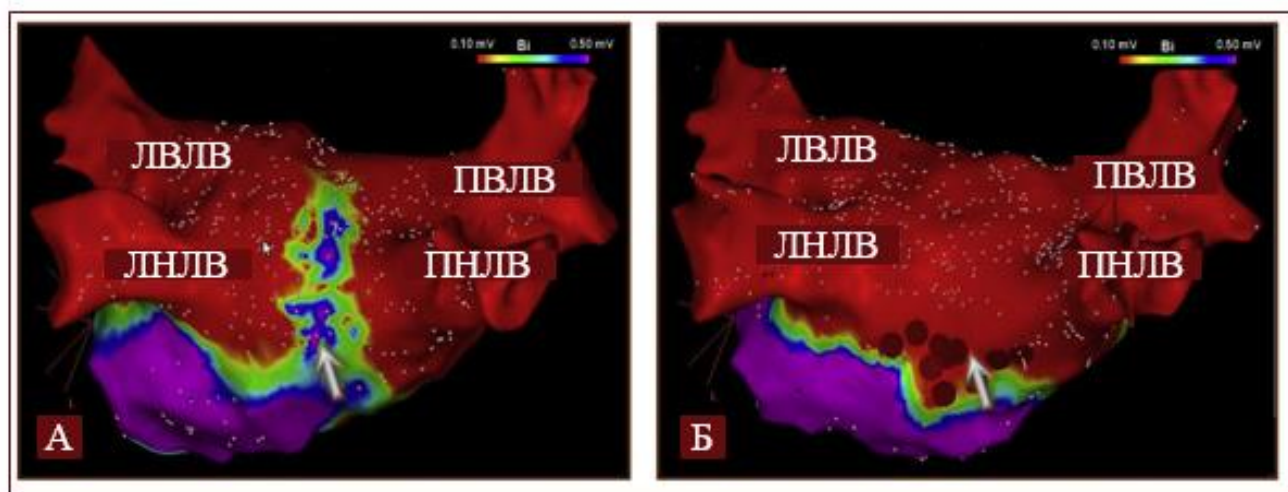


Рисунок 17. - Высокоплотное картирование левого предсердия с выявлением зон неполноценной изоляции задней стенки левого предсердия. Примечание: А. Область отсутствия изоляции задней стенки левого предсердия (указано стрелкой); Б. Выполнены дополнительные радиочастотные воздействия с целью достижения полной изоляции задней стенки ЛП (указано стрелкой). Фиолетовым цветом выделен жизнеспособный миокард левого предсердия, красным цветом - зоны фиброза [26].

Подобные дефекты изоляции могут быть обусловлены объективными сложностями с позиционированием катетера и создания устойчивого контакта поверхности катетера и ЛП у больных с увеличенным объемом ЛП и изменением его сферичности. Комплекс этих факторов может препятствовать формированию полноценной изоляции задней стенки ЛП и способствовать восстановлению проводимости в области абляционных воздействий.

Эти предположение хорошо согласуются с данными мета-анализа, включавшего 1643 пациента, в котором эффективность изоляции задней стенки ЛП достигается только в 78% случаев (95% ДИ: 59,4-94,4%) [164]. Можно предположить, что проведение высокоплотного вольтажного картирования ЛП в

рамках той же процедуры расширенной КБА в ряде случаев может способствовать принятию решению о необходимости дополнительных воздействий в области задней стенки ЛП с целью повышения эффективности вмешательства. При этом, однако, должно учитываться время процедуры, длительность общей анестезии, лучевой нагрузки на пациента и персонал. Таким образом, требуется дальнейшее изучение различных подходов и методик катетерной аблации с целью улучшения исходов вмешательства.

Ввиду сохраняющейся потребности в повышении эффективности КБА персистирующей ФП в соответствии с задачами исследования был проведен поиск предикторов, которые бы позволили выделить пациентов с повышенным риском рецидива ФП в течение 1 года после операции. По данным проведенного поэтапного однофакторного, многофакторного и регрессионного анализа было установлено, что рецидив ФП в первые 3 месяца после аблации, женский пол, максимальный эпизод ФП более трех месяцев, инсульт/ТИА в анамнезе, анамнез ФП более 5 лет, возраст более 70 лет достоверно увеличивали риск рецидива ФП.

В ходе анализа было выявлено, что рецидивы ФП в первые 3 месяца после вмешательства случаются в 30,3% и не зависят от объема вмешательства (КБА ЛВ ОР 6,4 (95% ДИ: 1,5-27,7; $p=0.013$), КБА ЛВ и задней стенки ЛП ОР 14,0 (95% ДИ: 1,5-128,5; $p=0.020$). Сопоставимые данные были получены в исследовании Kim Y.G., где частота рецидивирования аритмии составила 24,1% [97]. Необходимо подчеркнуть, что традиционно «слепым» периодом считаются первые три месяца после вмешательства. Морфологической основой такого выделения являются сроки разрешения процессов воспаления, отека и некроза в области аблационных воздействий [128]. Часть из этих зон за счет отека и воспаления регрессирует, а другая часть трансформируется в рубцовую ткань [23]. В настоящем исследовании было показано, что рецидив ФП в первые 3 месяца после КБА увеличивает риск рецидивирования ФП в течение 1 года от 6,4 (95% ДИ: 1,5 – 27,7) до 20,36 (95% ДИ: 1,99 – 208,23) раз. Наши результаты хорошо согласуются с данными Jason G. et al, где было показано, что рецидив ФП в ранний период в 4,3 раза увеличивает риск рецидива ФП в течение 1 года [169]. «Таким образом, ранние рецидивы ФП,

которые могут развиваться у 1/3 пациентов после аблации, могут являться факторами рецидива ФП после года» [6].

Другим значимым фактором риска рецидива ФП после КБА оказался женский пол (ОР 5.3, 95% ДИ:1.2-24.6; $p=0.032$). Сопоставимые данные были получены в работе Haiwei Li et al., в которой частота развития рецидивов ФП после вмешательства у женщин была значительно выше (ОР 2.099, 95% ДИ:1.087–4.053, $p = 0.005$), чем у мужчин [103]. Установлено, что ФП чаще встречается у женщин и они имеют более длительный анамнез ФП при сравнении с мужчинами. Важным аспектом, с которым может быть связана меньшая эффективность катетерных аблаций у женщин, является более выраженное структурное ремоделирование ЛП и более частая идентификация внелегочных триггеров.

В настоящей работе также было выявлено, что инсульт/ТИА в анамнезе являются независимым фактором риска рецидива ФП после КБА. Полученные данные дают возможность предположить, что при персистирующей ФП тромбоэмболические осложнения в условиях адекватной антикоагулянтной терапии могут являться индикатором более выраженных структурных и электрических изменений ЛП, которые способствуют снижению эффективности стратегии контроля ритма.

При анализе факторов риска нами было также обнаружено, что возраст старше 70 лет и длительность анамнеза ФП более 5 лет могут быть взаимосвязаны с более низкой эффективностью вмешательства, что также, вероятно, ассоциировано со структурным ремоделированием ЛП. В европейском регистре, в которое было включено 1948 пациентов с ФП, была выявлена более высокая эффективность вмешательства в группе больных с длительностью анамнеза ФП до 2 лет ($P = 0,037$). В исследовании SABANA была выявлена большая эффективность вмешательства в группе пациентов до 65 лет ОР 0,57 (95% ДИ: 0,30-1,09) при сравнении с пациентами в возрасте от 65 до 74 лет. ОР 0,79 (95% ДИ: 0,54-1,16) и старше 75 лет ОР 1,39 (95% ДИ: 0,75-2,58).

В ходе исследования была проанализирована эффективность КБА в зависимости от длительности максимального эпизода персистирующей ФП.

Имеется предположение о том, что более длительное персистирирование ФП может находиться в причинно-следственной связи с более выраженными процессами ремоделирования ЛП, способствующими в свою очередь поддержанию ФП. В европейском регистре эффективность КБА персистирующей ФП (длительность аритмии до 12 месяцев) в течении 24 месяцев наблюдения составила 64%, что было достоверно выше по сравнению с КБА при длительно персистирующей ФП (длительность ФП более 12 месяцев) 57% ($p=0,02$) [145]. В исследовании Su W.W. et al. эффективность КБА ЛВ при персистирующем течении аритмии до 6 месяцев составила 54.8% (95% ДИ: 46.7%–62.1%) [156]. В настоящем исследовании эффективность КБА в группе до 3 месяцев составила 80%, в группе более 3 месяцев 59,9%. Полученные результаты согласуются с данными исследования Magnocavallo M. et al., в котором эффективность вмешательства через 1 год составила при пароксизмальной форме ФП - 75,0% ($n=398$), при персистирующей ФП до 3 месяцев 74,2% ($n=141$), а при персистирующей ФП более 3 месяцев - 64,5% ($n=272$) [109]. В настоящей работе при построении кривых выживаемости был зарегистрирован тренд ($p=0,089$) к расхождению кривых у пациентов с длительностью эпизода ФП менее 3 месяцев и у пациентов с длительностью эпизоды более 3 месяцев при длительности наблюдения 12 месяцев. Можно предположить, что более длительное наблюдение за данными группами (до 24 месяцев), как и в исследовании, процитированном выше, позволило бы получить статистически значимые различия в отдаленном периоде наблюдения.

Таким образом, меньшая длительность персистирирования ФП может быть ассоциирована с большей эффективностью КБА легочных вен.

На основании представленных выше данных и данных литературы можно предположить, что ранее интервенционное лечение у пациентов с персистирующей ФП может обеспечить лучший прогноз сохранения синусового ритма у этих больных. Подобный подход может предполагать применение тактики более раннего интервенционного лечения без длительного периода ожидания и принятий решений. Предпосылки для сформулированного выше подхода могут быть аргументированы данными исследования EAST-AFNET 4, в котором было

продемонстрировано, что концепция раннего контроля ритма при ФП кроме большей эффективности вмешательства, также связана с меньшим риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт или госпитализация по поводу сердечной недостаточности или острого коронарного синдрома) [109].

На основании выявленных предикторов рецидива ФП был проведен регрессионный анализ. В результате чего была разработана прогностическая модель – фактор риска + «ФР+». Модель включила следующие факторы: женский пол, рецидив ФП/ТП в слепой период, инсульт/ТИА в анамнезе, кроме того, был включен максимальный эпизод ФП до КБА более 3 месяцев. ROC-анализ показал, что все включенные в модель показатели обладают удовлетворительной диагностической ценностью для рецидивов ФП. А сформированный комбинированный критерий «ФР+» обладает максимальной диагностической значимостью ($AUC=0,86$) и обладает большей предсказательной ценностью, чем эти же факторы по отдельности. Данная модель имела чувствительность 80,2%, специфичность 81,6%, а диагностическая эффективность составила 80,0%. Таким образом, полученные данные в настоящем исследовании позволяют проводить индивидуальную оценку рисков рецидива ФП после КБА у пациентов с персистирующей ФП.

Другим аспектом проведенного исследования была оценка тяжести симптомов и качества жизни пациентов после вмешательства. Исходно в 60% случаев у пациентов были симптомы, способствующие ограничению повседневной физической активности. Через 12 месяцев была зарегистрирована выраженная положительная динамика регрессии выраженности симптомов до отсутствия влияния на повседневную физическую нагрузку более в 90% случаев. Основываясь на полученных результатах в нашем исследовании, отмечается значительное уменьшение выраженности симптомов, связанных с ФП, по шкале EHRA после вмешательства.

Кроме того, через 12 месяцев после КБА у всех пациентов отмечалось улучшения качества жизни по шкале SF-36 ($p=0,001$). Данная тенденция

наблюдалась как у пациентов без рецидивов, так и с рецидивами аритмии после вмешательства. Важно отметить, что в 45% случаев рецидивы ФП приобрели пароксизмальный характер течения аритмии, что также связано с уменьшением выраженности симптомов у пациентов с рецидивами аритмии.

Полученные нами данные хорошо согласуются с данными крупного многоцентрового исследования CRYO4PERSISTENT AF Trial [159]. Через 12 месяцев после катетерной аблации отмечалось улучшение качества жизни по психологическому ($p=0,008$) и физическому ($p<0,001$) компонентам по шкале SF-36 и снижение тяжести симптомов по шкале EHRA (16% и 92%; $p < 0.0001$). Согласно данным субанализа рандомизированного клинического исследования STAR AF II улучшение качества жизни и уменьшение выраженности симптомов, связанных с аритмией, могут быть связаны с процентным уменьшением бремени ФП вне зависимости от объема вмешательства [40]. Важно отметить, что оценка клинической эффективности в данном исследовании проводилась по данным ЭКГ и ХМЭКГ через 3,6,12 месяцев после вмешательства и при наличии симптомов для оценки бремени ФП пациенту был установлен внешний петлевой регистратор ЭКГ. Другой причиной может быть связано с изменением вегетативной регуляции после катетерной аблации, что было подтверждено в исследовании параметров variability сердечного ритма после КБА [13].

Одной из основных задач настоящей работы было изучение взаимосвязи фиброза ЛП, изученного по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием, с эффективностью вмешательства. «Впервые в отечественной практике было проведено исследование, в котором проанализирована эффективность КБА во взаимосвязи с фиброзом ЛП» [15].

Гипотеза настоящей работы основывалась на исследовании DECAAF, включившем 329 у пациентов, в котором вне зависимости от формы клинического течения ФП, выраженность фиброза ЛП более 30% по данным МРТ с контрастированием была ассоциирована с низкой эффективностью вмешательства и рецидивированием аритмии в течение 15 месяцев после катетерной аблации [114].

В настоящей работе оценка фиброза ЛП была проведена при помощи, специализированной МР-импульсной последовательности высокого разрешения, которая была использована в аналогичных работах [114,115]. Особенностями данной МР-импульсной последовательности является возможность визуализировать тонкий предсердный миокард. С целью выявления, количественной оценки и трехмерной реконструкции был использован разработанный ранее коллективом авторов из ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и запатентованный алгоритм обработки МР-изображений [2,16]. Применение данной технологии позволило выявить фиброз ЛП у больных с ФП (n=46, 63%), включенных в исследование. Полученные результаты были ранжированы по шкале Utah, которая использовалась в аналогичных исследованиях. Для наглядности нами были реконструированы и представлены трёхмерные модели ЛП с картированными зонами фиброза. Примечательно, что у большинства (88%) пациентов выраженность фиброза ЛП составила до 10%, что соответствует степени Utah I. У оставшихся 12% пациентов выраженность фиброза ЛП составила от 10 до 53,8%. Таким образом, пациенты с персистирующей формой ФП, включенные в настоящее исследование, характеризуются преимущественно легким фиброзным поражением ЛП, что соотносится с данным исследования DECAAF, в котором вне зависимости от пароксизмального или персистирующего характера течения ФП, 60,1 % пациентов относились к I-II степени по шкале Utah (<20%). Таким образом, персистирующая форма ФП облигатно не ассоциирована с тяжелым фиброзным поражением ЛП, даже в условиях существенной дилатации ЛП.

У пациентов с более выраженным структурным изменением ЛП фиброз был также выявлен и на передней, боковой стенках ЛП. Необходимо подчеркнуть, что при анализе топографии фиброза не было обнаружено взаимосвязей с традиционными факторами риска ССЗ и клинико-anamнестическими характеристиками пациентов. Вместе с тем, была определена прямая корреляционная взаимосвязи возраста и ИМЖ, что связано с более выраженными структурными изменениями. Напротив, в исследовании Апариной О.П. и соавт.

была выявлена взаимосвязь фиброза, ИМК, ИДК с такими показателями как ФВ ЛЖ, КДО ЛП, АГ [2,4]. Сопоставимые данные подтверждаются и в исследовании DECAAF, в котором АГ была единственным фактором, взаимосвязанным с фиброзом ЛП. В нашем исследовании не было также выявлено взаимосвязей между тяжестью фиброзного поражения ЛП и длительностью анамнеза ФП. Эти данные демонстрируют отсутствие прямых связей между формой клинического течения ФП и выраженностью фиброза ЛП. Вероятно, полученные в настоящем исследовании результаты связаны с тем, что у большинства включенных в исследование пациентов отмечается отсутствие или минимальная выраженность фиброза до КБА.

В настоящем исследовании была проведена оценка взаимосвязей выраженности фиброза ЛП до и после катетерной аблации и полученные данные сопоставили с эффективностью вмешательства. Впервые в отечественной практике нами было установлено, что у пациентов с персистирующей ФП эффективность КБА через 12 месяцев после вмешательства может быть ассоциирована с выраженностью фиброза ЛП до КБА вне зависимости от техники проведения катетерной аблации (стандартной или расширенной). При построении кривых выживаемости был зарегистрирован тренд ($p=0,089$) к расхождению кривых при оценке взаимосвязи эффективности вмешательства со структурными изменениями миокарда ЛП по шкале УТАН I-II степенью (59,5%) и III-IV степенью (50%). Полученные данные хорошо согласуются с данными мета-анализа, опубликованным в 2023 году, включившего около 1700 пациентов, в котором у пациентов с ФП и выраженностью фиброзного поражения ЛП более 20% частота рецидивов ФП была значительно выше после вмешательства при менее выраженном фиброзе ЛП (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,61-3,50; $P<00001$) [139].

Заключительным этапом настоящего исследования был анализ динамики выраженности фиброзного поражения ЛП после аблации. «В настоящее время опубликованы данные, свидетельствующие, что у пациентов через 3 месяца после катетерной аблации, как результат повреждения и некроза миокарда ЛП, формируется постаблационный рубец, который визуализируется на МРТ с

контрастированием» [15]. Ndrepera G. выделяет 3 фазы формирования постаблационных повреждений: криодеструкции, воспаления и формирования фиброза [128]. Гистологически повреждения после КБА характеризуются равномерным коагуляционным некрозом тканей, окруженным периферической зоной, в которой в последующем начинается формирование фиброза. Степень деструкции эндотелия после КБА меньше, чем после РЧА, что ассоциировано с меньшей тромбогенностью процедуры и тем самым большей безопасностью вмешательства (ниже риск развития стеноза ЛВ и повреждения близлежащих анатомических структур). Другая особенность заключается в сохранении внеклеточного коллагенового матрикса без денатурации коллагена. Следовательно, даже в ранний период после вмешательства область воздействий характеризуется прочностью формирования постаблационных повреждений и растяжением. После КБА повреждения имеют четкую границу, что может сопровождаться меньшим аритмогенным потенциалом. Степень деструкции эндотелия после КБА меньше, чем после РЧА, что ассоциировано с меньшей тромбогенностью процедуры и тем самым большей безопасностью вмешательства (ниже риск развития стеноза ЛВ и повреждения близлежащих анатомических структур). Другая особенность заключается в сохранении внеклеточного коллагенового матрикса без денатурации коллагена. Следовательно, даже в ранний период после вмешательства область воздействий характеризуется прочностью формирования постаблационных повреждений и растяжением. После КБА повреждения имеют четкую границу, что может сопровождаться меньшим аритмогенным потенциалом.

Площадь постаблационных повреждений находится в зависимости от продолжительности воздействия, количества повторных воздействий, их температуры, а также равномерности и непрерывности повреждения [128].

В экспериментальной работе Takami M. Et al, в которой изучалась гистология повреждений ЛВ после КБА у собак, было выявлено трансмуральное повреждение антрального отдела ЛВ при длительности воздействия более 3 минут [160]. Hirao T. et al. были впервые изучены гистологические изменения ЛВ после КБА [84].

Образцы были взяты через 6 месяцев после вмешательства. По результатам исследования было выявлено, что гистология постабляционных повреждений имеет схожий характер изменений как и в экспериментальной работе Takami M. Et al. [160]. Отмечалось формирование фиброзной ткани, что не исключает трансмурального повреждения, и фиброзной грануляционной ткани с деструкцией миокарда, что может свидетельствовать о том, что процесс фиброза еще не завершился. В исследовании Kowalski M. Et al у 12 пациентов была взята биопсия 22 ЛВ через 8 ± 11 месяцев после РЧА ЛВ. В 50% образцов был обнаружен трансмуральный рубец и в 50% — жизнеспособный миокард и/или нетрансмуральный рубец [86]. Важно отметить, что в данной работе электрофизиологические критерии изоляции ЛВ не всегда соответствовали формированию трансмурального повреждения. Авторы данного исследования отметили, что гистология абляционных повреждений антрального отдела ЛВ сложна и имеются признаки обратимого клеточного повреждения (миоцитоллиз). Таким образом, субстрат в области абляционных воздействий может динамично изменяться еще долгое время после катетерной абляции и способствовать развитию повторных рецидивов ФП. Эти данные подтверждаются и в работе Deneke T. et al, в которой только в 25 % случаев отмечалось формирование трансмурального повреждения после вмешательства. В работе McGann C. et al. было продемонстрировано, что при условии полностью достигнутой электрофизиологической изоляции ЛВ, постабляционный фиброз, который визуализируется на МРТ, формировался только в 33,9 % случаев [118]. «В большей части случаев в данном исследовании постабляционные повреждения, видимые на МРТ, не формировались, что, по мнению авторов было связано с разрешением отека и воспаления миокарда без формирования зон некроза» [15]. Наши данные хорошо согласуются с этими наблюдениями. В исследовании мы получили малое нарастание выраженности фиброза (на 3%) вне зависимости от объема вмешательства. Важно также отметить, что в настоящем исследовании не было выявлено взаимосвязей между выраженностью фиброза после абляции и эффективностью вмешательства. Можно предположить, что криовоздействия с

достижением полной электрофизиологической изоляции ЛВ не всегда приводят к формированию циркулярных постаблационных рубцов вокруг легочных вен, видимых на МРТ через 3 месяца после вмешательства. Требуется дальнейшее изучение топографии и выраженности фиброза, и сопоставление данных с топографией нанесения катетерных воздействий, а также использованием различных видов энергий.

По результатам проведенного исследования было установлено, что расширенный прокол КБА не имеет преимуществ перед стандартным у пациентов с персистирующей формой ФП, однако даже в условиях рецидивирования аритмии пациенты ФП после КБА отмечают значимое улучшение самочувствия и качества жизни. Среди факторов, ассоциированных с неэффективностью вмешательства можно выделить три группы: связанные с клинико-анамнестическими характеристиками (пол, возраст, инсульт/ТИА в анамнезе), с индивидуальными особенностями клинического течения ФП (длительность анамнеза, длительность персистирования ФП, ранний рецидив ФП после аблации), фиброзным ЛП (выраженность фиброза по данным МРТ с контрастированием). Фиброзное поражение ЛП различной степени выраженности, преимущественно располагающееся в области устьев легочных вен и по задней стенке ЛП может быть выявлено при персистирующей ФП при помощи МРТ высокого разрешения с отсроченным контрастированием. Возможность модификации субстрата при персистирующей ФП, а также динамика постаблационных повреждений в взаимосвязи с эффективностью вмешательства требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Расширенная баллонная криоабляция, предполагающая антральную криоизоляцию легочных вен в сочетании с изоляцией задней стенки левого предсердия, была сопоставима по безопасности с изолированной баллонной криоабляцией легочных вен, но не превосходила ее по эффективности.
2. После выполнения баллонной криоабляции вне зависимости от методики вмешательства отмечалось значимое улучшение качества жизни и уменьшение тяжести симптомов как у пациентов без рецидивов фибрилляции предсердий, так и у пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий.
3. Факторами рецидива фибрилляции предсердий в течение 1 года после баллонной криоабляции у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий являлись ранний рецидив фибрилляции предсердий (в первые 3 месяца после вмешательства), женский пол, длительность максимального эпизода фибрилляции предсердий более 3 месяцев, анамнез фибрилляции предсердий более 5 лет, инсульт/ТИА в анамнезе, возраст более 70 лет.
4. По данным МРТ с контрастированием большинство (95%) пациентов характеризовались преимущественно легким (< 20 %) фиброзным поражением левого предсердия. При топографической оценке зоны фиброза до баллонной криоабляции определялись, преимущественно, в антральной части легочных вен и на задней стенке левого предсердия.
5. У пациентов с выраженностью фиброзного поражения левого предсердия < 20 % отмечалась тенденция к большей эффективности обеих методик вмешательства, не достигающая критериев статистической достоверности.
6. После баллонной криоабляции отмечалась тенденция к увеличению выраженности фиброза в среднем на 3%. Топография фиброза соответствовала области абляционных воздействий. Выраженность фиброза левого предсердия после баллонной криоабляции не была ассоциирована с эффективностью вмешательств.

Практические рекомендации

1. Оценка выраженности структурных изменений ЛП при помощи МРТ с контрастированием может применяться до КБА у пациентов, для предварительной оценки шансов КБА, оценки соотношения риска и пользы интервенционного вмешательства.
2. Предложенная диагностическая модель в критерии «ФР+», включающая рецидив ФП/Т в первые 3 месяца, женский пол, максимальную длительность эпизода ФП более 3 месяцев, инсульт/ТИА в анамнезе, анамнез ФП более 5 лет, рекомендована для использования комплексной оценки факторов риска рецидива персистирующей ФП в течение 1 года после КБА вне зависимости от объема вмешательства.
3. Рекомендована ранняя тактика катетерной аблации персистирующей ФП с целью повышения эффективности вмешательства и улучшения качества жизни пациентов.
4. При проведении расширенного протокола КБА с изоляцией задней стенки ЛП рекомендуется обязательное использование высокоплотного навигационного картирования, обеспечивающего верификацию электроанатомической изоляции как ЛВ, так и задней стенки ЛП.

Список литературы

1. Апарина О. П. и др. Структурно-функциональные характеристики левого предсердия у здоровых добровольцев и пациентов с фибрилляцией предсердий по данным магнитно-резонансной томографии сердца / О. П. Апарина, О. В. Стукалова, Д. В. Пархоменко, Н. А. Миронова, Е. Ю. Страздень, С. К. Терновой, С. П. Голицын // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – №. 9. – С. 5-13.
2. Апарина О. П. и др. Характеристика структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией и здоровых лиц по данным магнитнорезонансной томографии с отсроченным контрастированием / О. П. Апарина, О. В. Стукалова, Д. В. Пархоменко, Н. А. Миронова, Е. А. Буторова, М. Н. Болотова, М. И. Макеев, С. К. Терновой, С. П. Голицын // Вестник аритмологии. – 2014. – №. 77. – С. 5-12.
3. Апарина О. П., Стукалова О. В., Терновой С. К. Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием при фибрилляции предсердий: первые достижения и перспективы / О. П. Апарина, О. В. Стукалова, С. К. Терновой // Медицинская визуализация. – 2017. – №. 4. – С. 47-57.
4. Аракелян М. Г. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020/ М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева, С. П. Голицын, Е. З. Голухова, М. В. Горев, К. В. Давтян, О. М. Драпкина, Е. С. Кропачева, Е. А. Кучинская, Л. Ю. Лайович, Н. Ю. Миронов, И. Е. Мишина, Е. П. Панченко, А. Ш. Ревешвили, Ф. Г. Рзаев, Б. А. Татарский, М. Д. Уцумуева, О. О. Шахматова, Н. Б. Шлевков, А. В. Шпектор, Д. А. Андреев, Е. А. Артюхина, О. Л. Барбараш, А. С. Галявич, Д. В. Дупляков, С. А. Зенин, Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов, Н. А. Новикова, С. В. Попов, А. Г. Филатов, Е. В. Шляхто, Ю. В. Шубик // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №. 7. – С. 190-260.

5. Голицын С. П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / С. П. Голицын, Е. П. Панченко, Е. С. Кропачева, Л. Ю. Лайович, Е. Б. Майков, Н. Ю. Миронов, О. О. Шахматова // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – №. 4. – С. 4-85.
6. Кирилова В. С. и др. Взаимосвязь структурных изменений миокарда левого предсердия и эффективности криоаблации при персистирующей фибрилляции предсердий / В. С. Кирилова, О. В. Стукалова, О. П. Апарина, Е. Б. Майков // Атеротромбоз. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 93-104.191.
7. Кирилова В.С., Стукалова О.В., Майков Е. Б. Роль неинвазивной оценки фиброза левого предсердия в улучшении стратегии лечения больных с фибрилляцией предсердий / В. С. Кирилова, О. В. Стукалова, Е. Б. Майков // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17. - №. 3. – С. 14-22.
8. Кирилова В. С. и др. Эффективность различных вариантов эндокардиальной баллонной криоаблации у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий / В. С. Кирилова, П. С. Новиков, Н. Ю. Миронов, И. А. Новиков, О. П. Апарина, С. Ф. Соколов, Н. А. Миронова, О. В. Стукалова, Е. Б. Майков, С. П. Голицын // Вестник аритмологии. – 2023. – Т. 30. – №. 3. – С. 40-48.
9. Колбин А. С., Мосикян А. А., Татарский Б. А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) / А. С. Колбин, А. А. Мосикян, Б. А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018. – №. 92. – С. 42-48.
10. Кужукеев М. Е. Фибрилляция предсердий: эпидемиология, этиология, социальная значимость и лечение (обзор литературы)/ М. Е. Кужукеев, А. К. Баимбетов, К. Б. Абзалиев // Вестник хирургии Казахстана. – 2017. – №. 2 (51). – С. 5-15.
11. Лигай З. Н. и др. Предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий после растворения тромба в ушке левого предсердия / З.Н. Лигай, А.Е.

- Турсынбекова, А.Б. Альмуханова, Н.А. Малинникова // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2021. – Т. 33. – №. 3. – С. 11-16.
12. Логинова А. И. и др. Венозные тромбозы у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств: частота возникновения, факторы риска, особенности диагностики / А. И. Логинова, Е. С. Кропачева, Е. Б. Майков, Т. В. Балахонова // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. – №. 4. – С. 326-333.
13. Новиков И. А. и др. Изменение вегетативной регуляции сердца после катетерной баллонной криоабляции у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / И.А.Новиков, П.С.Новиков, Н.Ю.Миронов, М.А.Шария, С.Ф.Соколов, Е.Б.Майков // Вестник аритмологии. – 2021. – Т. 28. – №. 1 (103). – С. 38-46.
14. Новиков И. А. и др. Потенциальные факторы риска рецидива фибрилляции предсердий после катетерной баллонной криоабляции / И. А. Новиков, П. С. Новиков, Н. Ю. Миронов, Л. Ю. Лайович, Т А Малкина, М. А. Шария, С. Ф. Соколов, Е. Б. Майков // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – №. 6. – С. 23-29.
15. Стукалова О.В. и др. Оценка структурных изменений миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием до и после баллонной криоабляции у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / О. В. Стукалова, В. С. Кирилова, О. П. Апарина, Е. Б. Майков // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2023 – Т. 2. - №. 2. – С. 30-46.
16. Стукалова О. В. и др. Фиброз миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием у больных фибрилляцией предсердий / О. В. Стукалова, О. П. Апарина, Н. А.Миронова, С. П. Голицын // Альманах клинической медицины. – 2015. – №. 43. – С. 29-37.

17. Abdulla R. et al. Cardiovascular embryology / R. Abdulla, G. A. Blew, M. J. Holterman // *Pediatric cardiology*. – 2004. – P. 191-200.
18. Aimé-Sempé C. et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria / C. Aimé-Sempé, T. Folliguet, C. Rücker-Martin, M. Krajewska, S. Krajewska, M. Heimburger, M. Aubier, J. J. Mercadier, J. C. Reed, S. N. Hatem // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – №. 5. – P. 1577-1586.
19. Akoum N. et al. Substrate modification is a better predictor of catheter ablation success in atrial fibrillation than pulmonary vein isolation: an LGE-MRI study / N. Akoum, A. Morris, D. Perry, J. Cates, N. Burgon, E. Kholmovski, R. MacLeod, N. Marrouche // *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. – 2015. – №. 5. – P. 25-31.
20. Allan V. et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? / V. Allan, S. Honarbakhsh, J.-P. Casas, J. Wallace, R. Hunter, R. Schilling, P. Perel, K. Morley, A. Banerjee, H. Hemingway // *Thrombosis and haemostasis*. – 2017. – №. 05. – P. 837-850.
21. Allessie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation / M. Allessie, J. Ausma, U. Schotten // *Cardiovascular research*. – 2002. – №. 2. – P. 230-246.
22. Althoff T. F. et al. Late gadolinium enhancement-MRI determines definite lesion formation most accurately at 3 months post ablation compared to later time points / T. F. Althoff, P. Garre, G. Caixal, R. Perea, S. Prat, J. M. Tolosana, E. Guasch, I. Roca-Luque, E. Arbelo, M. Sitges, J. Brugada, L. Mont // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2022. – №. 1. – P. 72-82.
23. Andrade J. G. et al. Incidence and significance of early recurrences of atrial fibrillation after cryoballoon ablation: insights from the multicenter Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP AF) Trial / J. G. Andrade, P. Khairy, L. Macle, D. L. Packer, J. W. Lehmann, R. G. Holcomb, J. N. Ruskin, M. Dubuc // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2014. – №. 1. – P. 69-75.

24. Anter E., Jessup M., Callans D. J. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic / E. Anter, M. Jessup, D. J. Callans // *Circulation*. – 2009. – №. 18. – P. 2516-2525.
25. Appelbaum E., Manning W. J. Left atrial fibrosis by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: do you see what I see? / E. Appelbaum, W. J. Manning // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2014. – №. 1. – P. 2-4.
26. Aryana A. et al. Posterior wall isolation using the cryoballoon in conjunction with pulmonary vein ablation is superior to pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: a multicenter experience / A. Aryana, J. H. Baker, M. A. Espinosa Ginic, D. K. Pujara, M. R. Bowers, P. G. O'Neill, K. A. Ellenbogen, L. Di Biase, A. d'Avila, A. Natale // *Heart Rhythm*. – 2018. – №. 8. – P. 1121-1129.
27. Atienza F. et al. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm / F. Atienza, J. Almendral, J. Jalife, S. Zlochiver, R. Ploutz-Snyder, E. G. Torrecilla, A. Arenal, J. Kalifa, F. Fernández-Avilés, O. Berenfeld // *Heart rhythm*. – 2009. – №. 1. – P. 33-40.
28. Aune D. et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Aune, T. Feng, S. Schlesinger, I. Janszky, T. Norat, E. Riboli // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2018. – №. 5. – P. 501-511.
29. Aupperle H. et al. Ablation of atrial fibrillation and esophageal injury: effects of energy source and ablation technique / H. Aupperle, N. Doll, T. Walther, P. Kornherr, C. Ullmann, H.-A. Schoon, F. W. Mohr // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2005. – №. 6. – P. 1549-1554.
30. Ausma J. et al. Atrial high energy phosphate content and mitochondrial enzyme activity during chronic atrial fibrillation / J. Ausma, W. A. Coumans, H.

- Duimel, G. J. Van der Vusse, M. A. Alessie, M. Borgers // Cardiovascular research. – 2000. – №. 4. – P. 788-796.
31. Ausma J. et al. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat / J. Ausma, N. Litjens, M. H. Lenders, H. Duimel, F. Mast, L. Wouters, F. Ramaekers, M. Alessie, M. Borgers // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2001. – №. 12. – P. 2083-2094.
32. Badger T. J. et al. Temporal left atrial lesion formation after ablation of atrial fibrillation / T. J. Badger, R. S. Oakes, M. Daccarett, N. S. Burgon, N. Akoum, E. N. Fish, J. J. E. Blauer, S. N. Rao, Y. Adjei-Poku, E. G. Kholmovski, S. Vijayakumar, E. V. Di Bella, R. S. MacLeod, N. F. Marrouche // Heart Rhythm. – 2009. – №. 2. – P. 161-168.
33. Balasubramanian S. S., Siddamsetti S., Gautam S. Cryoablation vs. Radiofrequency Ablation in Persistent AFib: An Updated Meta-Analysis / X.-H. Liu, X.-F. Gao, C.-L. Jin, C.-F. Chen, B. Chen, Y.-Z. Xu // Circulation. – 2021. – №. 1. – P. 20-29.
34. Benito E. M. et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility / E. M. Benito, A. Carlosena-Remirez, E. Guasch, S. Prat-González, R. J. Perea, R. Figueras, R. Borràs, D. Andreu, E. Arbelo, J. M. Tolosana, F. Bisbal, J. Brugada, A. Berruezo, L. Mont // Ep Europace. – 2017. – №. 8. – P. 1272-1279.
35. Benussi S., De Maat G. E. Atrial remodelling and function: implications for atrial fibrillation surgery / S. Benussi, G. E. de Maat // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2018. – №. 8. – P. i2-i8.
36. Bessiere F. et al. Focal transcatheter cryoablation: is a four-minute application still required? / F. Bessière, M. Dubuc, J. Andrade, A. Shohoudi, M. G. Sirois, B. Mondésert, K. Dyrda, L. Rivard, L. Macle, P. G. Guerra, B. Thibault, M. Talajic, D. Roy, P. Khairy // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2017. – №. 5. – P. 559-563.

37. Bisbal F. et al. CMR-guided approach to localize and ablate gaps in repeat AF ablation procedure / F. Bisbal, E. Guiu, P. Cabanas-Grandío, A. Berruezo, S. Prat-Gonzalez, B. Vidal, C. Garrido, D. Andreu, J. Fernandez-Armenta, J. M. Tolosana, E. Arbelo, T. M. de Caralt, R. J. Perea, J. Brugada, L. Mont // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2014. – №. 7. – P. 653-663.
38. Bisbal F. et al. Left atrial geometry and outcome of atrial fibrillation ablation: results from the multicentre LAGO-AF study / F. Bisbal, F. Alarcón, A. Ferrero-de-Loma-Osorio, J. J. González-Ferrer, C. Alonso, M. Pachón, H. Tizón, P. Cabanas-Grandío, M. Sanchez, E. Benito, A. Teis, R. Ruiz-Granell, J. Pérez-Villacastín, X. Viñolas, M. A. Arias, E. Vallés, E. García-Campo, I. Fernández-Lozano, R. Villuendas, L. Mont // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2018. – №. 9. – P. 1002-1009.
39. Bisbal F. et al. Use of MRI to guide electrophysiology procedures / F. Bisbal, J. Fernández-Armenta, A. Berruezo, L. Mont, J. Brugada // *Heart*. – 2014. – №. 24. – P. 1975-1984.
40. Boveda S. et al. Single-procedure outcomes and quality-of-life improvement 12 months post-cryoballoon ablation in persistent atrial fibrillation: results from the multicenter CRYO4PERSISTENT AF trial / S. Boveda, A. Metzner, D. Q. Nguyen, K. R. Julian Chun, K. Goehl, G. Noelker, J.-C. Deharo, G. Andrikopoulos, T. Dahme, N. Lellouche, P. Defaye // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – №. 11. – P. 1440-1447.
41. Boyden P. A. et al. Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis / P. A. Boyden, L. P. Tilley, T. D. Pham, S. K. Liu, J. J. Fenoglio Jr, A. L. Wit // *The American journal of cardiology*. – 1982. – №. 8. – P. 1896-1908.
42. Brodsky M. A. et al. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation / M. A. Brodsky, B. J. Allen, E. V. Capparelli, C. R. Lockett, R. Morton, W. L. Henry // *The American journal of cardiology*. – 1989. – №. 15. – P. 1065-1068.

43. Buhl R. et al. Atrial fibrillatory rate as predictor of recurrence of atrial fibrillation in horses treated medically or with electrical cardioversion / R. Buhl, E. M. Hesselkilde, H. Carstensen, C. Hopster-Iversen, G. van Loon, A. Decloedt, G. Van Steenkiste, C. M. Marr, V. B. Reef, C. C. Schwarzwald, K. J. Mitchell, K. Nostell, N. Nogradi, S. S. Nielsen, J. Carlson, P. G. Platonov // *Equine Veterinary Journal*. – 2022. – №. 6. – P. 1013-1022.
44. Burstein B. et al. Venous thrombosis after electrophysiology procedures: a systematic review / B. Burstein, R. S. Barbosa, E. Kalfon, J. Joza, M. Bernier, V. Essebag // *Chest*. – 2017. – №. 3. – P. 574-586.
45. Cadby G. et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort / G. Cadby, N. McArdle, T. Briffa, D. R. Hillman, L. Simpson, M. Knuiman, J. Hung // *Chest*. – 2015. – №. 4. – P. 945-952.
46. Cha T. J. et al. Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias / T.-J. Cha, J. R. Ehrlich, D. Chartier, X.-Y. Qi, L. Xiao, S. Nattel // *Circulation*. – 2006. – №. 14. – P. 1730-1737.
47. Chelu M. G. et al. Atrial fibrosis by late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging and catheter ablation of atrial fibrillation: 5-year follow-up data / M. G. Chelu, J. B. King, E. G. Kholmovski, J. Ma, P. Gal, Q. Marashly, M. A. AlJuaid, G. Kaur, M. A. Silver, K. A. Johnson, P. Suksaranjit, B. D. Wilson, F. T. Han, A. Elvan, N. F. Marrouche // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – №. 23. – P. e006313.
48. Cheniti G. et al. Atrial fibrillation mechanisms and implications for catheter ablation / G. Cheniti, K. Vlachos, T. Pambrun, D. Hooks, A. Frontera, M. Takigawa, F. Bourier, T. Kitamura, A. Lam, C. Martin, C. Dumas-Pommier, S. Puyo, X. Pillois, J. Duchateau, N. Klotz, A. Denis, N. Derval, P. Jais, H. Cochet, M. Hocini, M. Haissaguerre, F. Sacher // *Frontiers in physiology*. – 2018. – P. 1458.

49. Choi S. H. et al. Late recurrence of atrial fibrillation 5 years after catheter ablation: predictors and outcome / S. Hwa Choi, H. T. Yu, D. Kim, J.-W. Park, T.-H. Kim, J.-S. Uhm, B. Joung, M.-H. Lee, C. Hwang, H.-N. Pak // *Europace*. – 2023. – №. 5. – P. euad113.
50. Cochet H. et al. Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population / H. Cochet, A. Mouries, H. Nivet, F. Sacher, N. Derval, A. Denis, M. Merle, J. Relan, M. Hocini, M. Haïssaguerre, F. Laurent, M. Montaudon, P. Jaïs // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2015. – №. 5. – P. 484-492.
51. Conti S. et al. Comparison between first-and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation ablation / S. Conti, M. Moltrasio, G. Fassini, F. Tundo, S. Riva, A. D. Russo, M. Casella, B. Majocchi, V. Marino, P. De Iulii, V. Catto, S. Pala, C. Tondo // *Cardiology research and practice*. – 2016.
52. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective // *Cardiovascular Pathology*. – 2014. – №. 2. – P. 71-84.
53. Corradi D. et al. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases / D. Corradi // *Heart Rhythm*. – 2014. – №. 7. – P. 1250-1258.
54. Corradi D. et al. Structural remodeling in atrial fibrillation / D. Corradi, S. Callegari, R. Maestri, S. Benussi, O. Alfieri // *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. – 2008. – №. 12. – P. 782-796.
55. Croisille P., Revel D., Saeed M. Contrast agents and cardiac MR imaging of myocardial ischemia: from bench to bedside / P. Croisille, D. Revel, M. Saeed // *European radiology*. – 2006. – P. 1951-1963.
56. Daoud E. G. et al. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans / E. G. Daoud, P. Marcovitz, B. P. Knight, R. Goyal, K. C. Man, S. A. Strickberger, W. F. Armstrong, F. Morady // *Circulation*. – 1999. – №. 23. – P. 3024-3027.
57. de Bakker J. M. T., Stein M., van Rijen H. V. M. Three-dimensional anatomic structure as substrate for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation / J. M. de

- Bakker, M. Stein, H. V. M van Rijen //Heart Rhythm. – 2005. – №. 7. – P. 777-779.
58. de Boer R. A. et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology / R. A. de Boer, G. De Keulenaer, J. Bauersachs, D. Brutsaert, J. G. Cleland, J. Diez, X.-J. Du, P. Ford, F. R. Heinzel, K. E. Lipson, T. McDonagh, N. Lopez-Andres, I. G. Lunde, A. R. Lyon, P. Pollesello, S. K. Prasad, C. G. Tocchetti, M. Mayr, J. P. Sluijter, T. Thum, C. Tschöpe, F. Zannad, W.-H. Zimmermann, F. Ruschitzka, G. Filippatos, M. L. Lindsey, C. Maack, S. Heymans // European journal of heart failure. – 2019. – №. 3. – P. 272-285.
59. Di Biase L. et al. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent AF undergoing catheter ablation: BELIEF trial / L. D. Biase, J. D. Burkhardt, P. Mohanty, S. Mohanty, J. E. Sanchez, C. Trivedi, M. Güneş, Y. Gökoğlan, C. Gianni, R. P. Horton, S. Themistoclakis, G. J. Gallinghouse, S. Bailey, J. D. Zagrodzky, R. H. Hongo, S. Beheiry, P. Santangeli, M. Casella, A. D. Russo, A. Al-Ahmad, P. Hranitzky, D. Lakkireddy, C. Tondo, A. Natale // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – №. 18. – P. 1929-1940.
60. Dickfeld T. et al. Characterization of radiofrequency ablation lesions with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging / T. Dickfeld, R. Kato, M. Zviman, S. Lai, G. Meininger, A. C. Lardo, A. Roguin, D. Blumke, R. Berger, H. Calkins, H. Halperin // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – №. 2. – P. 370-378.
61. ESC Scientific Document Group et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J. J Bax, C. Blomström-Lundqvist, G. Boriani, M. Castella, G.-A. Dan, P. E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J. M. Kalman, M. La Meir, D. A. Lane, J.-P. Lebeau, M. Lettino, G. Y. Lip, F. J. Pinto, G. N. Thomas, M.

- Valgimigli, I. C. Van Gelder, B. P. Van Putte, C. L. Watkins; //European Heart Journal. – 2020.
62. Essa H., Hill A. M., Lip G. Y. H. Atrial fibrillation and stroke / H. Essa, A. M. Hill, G. Y. Lip // Cardiac Electrophysiology Clinics. – 2021. – №. 1. – P. 243-255.
 63. Everett IV T. H. et al. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation / T. H. Everett, H. Li, J. M. Mangrum, I. D. McRury, M. A. Mitchell, J. A. Redick, D. E. Haines // Circulation. – 2000. – №. 12. – P. 1454-1460.
 64. Floria M. et al. Left atrial structural remodelling in non-valvular atrial fibrillation: what have we learnt from CMR? / M. Floria, S. Radu, E. M. Gosav, D. Cozma, O. Mitu, A. Ouatu, D. M. Tanase, V. Scripcariu, L. I. Serban // Diagnostics. – 2020. – №. 3. – P. 137.
 65. Frustaci A. et al. Cardiac biopsy in patients with “primary” atrial fibrillation: histologic evidence of occult myocardial diseases / A. Frustaci, M. Caldarulo, A. Buffon, F. Bellocci, R. Fenici, D. Melina // Chest. – 1991. – №. 2. – P. 303-306.
 66. Frustaci A. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Bellocci, E. Morgante, M. A. Russo, A. Maseri // Circulation. – 1997. – №. 4. – P. 1180-1184.
 67. Gepstein L. et al. Atrial linear ablations in pigs: chronic effects on atrial electrophysiology and pathology / L. Gepstein, G. Hayam, S. Shpun, D. Cohen, S. A. Ben-Haim // Circulation. – 1999. – №. 4. – P. 419-426.
 68. Ghafoori E. et al. Characterization of gadolinium contrast enhancement of radiofrequency ablation lesions in predicting edema and chronic lesion size / E. Ghafoori, E. G. Kholmovski, S. Thomas, J. Silvernagel, N. Angel, N. Hu, D. J. Dossdall, R. MacLeod, R. Ranjan // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2017. – №. 11. – P. e005599.
 69. Gianni C. et al. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation / C. Gianni, S. Mohanty, L. D. Biase, T. Metz, C. Trivedi, Y.

- Gökođlan, M. F. Güneş, R. Bai, A. Al-Ahmad, J. D. Burkhardt, G. J. Gallinghouse, R. P. Horton, P. M. Hranitzky, J. E. Sanchez, P. Halbfaß, P. Müller, A. Schade, T. Deneke, G. F. Tomassoni, A. Natale // *Heart rhythm*. – 2016. – №. 4. – P. 830-835.
70. Glashan C. A., Stevenson W., Zeppenfeld K. Lesion size and lesion maturation after radiofrequency catheter ablation for ventricular tachycardia in humans with nonischemic cardiomyopathy / C. A. Glashan, W. Stevenson, K. Zeppenfeld // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2021. – №. 8. – P. e009808.
71. Goette A. et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J. M. Kalman, L. Aguinaga, J. Akar, J. A. Cabrera, S. A. Chen, S. S. Chugh, D. Corradi, A. D'Avila, D. Dobrev, G. Fenelon, M. Gonzalez, S. N. Hatem, R. Helm, G. Hindricks, S. Y. Ho, B. Hoit, J. Jalife, Y.-H. Kim, G. Y. Lip, C.-S. Ma, G. M. Marcus, K. Murray, A. Nogami, P. Sanders, W. Uribe, D. R. Van Wagoner, S. Nattel // *Ep Europace*. – 2016. – №. 10. – P. 1455-1490.
72. Goldman M. R. et al. Quantification of experimental myocardial infarction using nuclear magnetic resonance imaging and paramagnetic ion contrast enhancement in excised canine hearts / M. R. Goldman, T. J. Brady, I. L. Pykett, C. T. Burt, F. S. Buonanno, J. P. Kistler, J. H. Newhouse, W. S. Hinshaw, G. M. Pohost // *Circulation*. – 1982. – №. 5. – P. 1012-1016.
73. Goy J. J. et al. Restoration of sinus rhythm with flecainide in patients with atrial fibrillation / J. J. Goy, U. Kaufmann, L. Kappenberger, U. Sigwart // *The American journal of cardiology*. – 1988. – №. 6. – P. 38-40.
74. Guhl E. N. et al. Incidence and predictors of complications during cryoballoon pulmonary vein isolation for atrial fibrillation / E. N. Guhl, D. Siddoway, E. Adelstein, R. Bazaz, G. S. Mendenhall, J. Nemeč, S. Saba, D. Schwartzman, A. Voigt, N. C. Wang, S. K. Jain // *Journal of the American Heart Association*. – T. 5. – №. 7. – P. e003724.

75. Guichard J. B., Nattel S. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? / J.-B. Guichard, S. Nattel // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – №. 6. – P. 756-765.
76. Habibi M. et al. CMR-measured left atrial volume and function and incident atrial fibrillation: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / M. Habibi, S. Samiei, B. A. Venkatesh, A. Opdahl, T. M. Helle-Valle, M. Zareian, A. L. Almeida, E.-Y. Choi, C. Wu, A. Alonso, S. R. Heckbert, D. A. Bluemke, J. A. Lima // *Circulation. Cardiovascular imaging*. – 2016. – №. 8.
77. Haïssaguerre M. et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias / M. Haïssaguerre, M. Hocini, P. Sanders, F. Sacher, M. Rotter, Y. Takahashi, T. Rostock, L.-F. Hsu, P. Bordachar, S. Reuter, R. Roudaut, J. Clémenty, P. Jaïs // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2005. – №. 11. – P. 1138-1147.
78. Haïssaguerre M. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Métayer, J. Clémenty // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – №. 10. – P. 659-666.
79. Han F. T., Akoum N., Marrouche N. Value of magnetic resonance imaging in guiding atrial fibrillation management / F. T. Han, N. Akoum, N. Marrouche // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2013. – №. 10. – P. 1194-1202.
80. Han S., Hwang C. How to achieve complete and permanent pulmonary vein isolation without complications / S. Han, C. Hwang // *Korean Circulation Journal*. – 2014. – №. 5. – P. 291-300.
81. Hansen B. J. et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts / B. J. Hansen, J. Zhao, T. A. Csepe, B. T. Moore, N. Li, L. A. Jayne, A. Kalyanasundaram, P. Lim, A. Bratasz, K. A. Powell, O. P. Simonetti, R. S. Higgins, A. Kilic, P. J. Mohler, P. M. Janssen, R. Weiss, J. D. Hummel, V. V. Fedorov // *European heart journal*. – 2015. – №. 35. – P. 2390-2401.

82. Hansen B. J. et al. Human atrial fibrillation drivers seen simultaneously by focal impulse and rotor mapping and high-resolution optical mapping / B. J. Hansen, J. Zhao, N. Li, A. Zolotarev, S. Zakharkin, Y. Wang, J. Atwal, A. Kalyanasundara, S. H. Abudulwahed, K. M. Helfrich, A. Bratasz, K. A. Powell, B. Whitson, P. J. Mohler, P. M.L. Janssen, O. P. Simonetti, J. D. Hummel, V. V. Fedorov // *Circulation*. – 2015. – №. suppl_3. – P. A18402-A18402.
83. Hansen B. J. et al. Unmasking arrhythmogenic hubs of reentry driving persistent atrial fibrillation for patient-specific treatment / B. J. Hansen, J. Zhao, K. M. Helfrich, N. Li, A. Lancau, A. M. Zolotarev, S. O. Zakharkin, A. Kalyanasundaram, M. Subr, N. Dastagir, R. Sharma, E. J. Artiga, N. Salgia, M. M. Houmsse, O. Kahaly, P. M. Janssen, P. J. Mohler, N. A. Mokadam, B. A. Whitson, M. R. Afzal, O. P. Simonetti, J. D. Hummel, V. V. Fedorov // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – №. 19. – P. e017789.
84. Hansen B. J., Zhao J., Fedorov V. V. Fibrosis and atrial fibrillation: computerized and optical mapping: a view into the human atria at submillimeter resolution / B. J. Hansen, J. Zhao, V. V. Fedorov // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2017. – №. 6. – P. 531-546.
85. Henry W. L. et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation / W. L. Henry, J. Morganroth, A. S. Pearlman, C. E. Clark, D. R. Redwood, S. B. Itscoitz, S. E. Epstein // *Circulation*. – 1976. – №. 2. – P. 273-279.
86. Hirao T. et al. First confirmation of histologic changes in the human heart after cryoballoon ablation / T. Hirao, J. Nitta, A. Adachi, Y. Takahashi, M. Goya, K. Hirao // *HeartRhythm Case Reports*. – 2019. – №. 2. – P. 93-96.
87. Hochman J. S., Bulkley B. H. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study / J. S. Hochman, B. H. Bulkley // *Circulation*. – 1982. – №. 7. – P. 1446-50.
88. Ioannidis P. et al. The electrophysiology of atrial fibrillation: From basic mechanisms to catheter ablation / P. Ioannidis, T. Zografos, E. Christoforatu, K.

- Kouvelas, A. Tsoumeleas, C. Vassilopoulos // *Cardiology research and practice*. – 2021. – P. 1-14.
89. Jaïs P. et al. Stepwise catheter ablation of chronic atrial fibrillation: importance of discrete anatomic sites for termination / P. Jaïs, M. D. O'Neill, B. Ch., D.Phil., Y. Takahashi, A. Jönsson, M. Hocini, F. Sacher, P. Sanders, S. Kodali, T. Rostock, M. Rotter, J. Clémenty, M. Haïssaguerre // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2006. – P. S28-S36.
90. January C. T. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins, L. Y. Chen, J. E. Cigarroa, J. C. Cleveland Jr, P. T. Ellinor, M. D. Ezekowitz, M. E. Field, K. L. Furie, P. A. Heidenreich, K. T. Murray, J. B. Shea, C. M. Tracy, C. W. Yancy / *American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons // Circulation*. – 2019. – №. 2. – P. e125-e151.
91. Kaba R. A., Momin A., Camm J. Persistent atrial fibrillation: the role of left atrial posterior wall isolation and ablation strategies / R. A. Kaba, A. Momin, J. Camm // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – №. 14. – P. 3129.
92. Kallergis E. M. et al. Extracellular matrix alterations in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: biochemical assessment of collagen type-I turnover / E. M. Kallergis, E. G. Manios, E. M. Kanoupakis, H. E. Mavrakis, D. A. Arfanakis, N. E. Maliaraki, C. E. Lathourakis, G. I. Chlouverakis, P. E. Vardas // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – №. 3. – P. 211-215.
93. Katz A. M. Proliferative signaling and disease progression in heart failure / A. M. Katz // *Circulation journal*. – 2002. – №. 3. – P. 225-231.
94. Kawel N. Middle-aged and older subjects with steady-state free precession cardiac magnetic resonance the multi-ethnic study of atherosclerosis / N. Kawel // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2012. – №. 4. – P. 500-508.

95. Kazui T. et al. The impact of 6 weeks of atrial fibrillation on left atrial and ventricular structure and function / T. Kazui, M. C. Henn, Y. Watanabe, S. J. Kovács, C. P. Lawrance, J. W. Greenberg, M. Moon, R. B. Schuessler, R. J. Damiano // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2015. – №. 6. – P. 1602-1608. e1.
96. Kim R. J. et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function / R. J. Kim, D. S. Fieno, T. B. Parrish, K. Harris, E. L. Chen, O. Simonetti, J. Bundy, J. P. Finn, F. J. Klocke, R. M. Judd // *Circulation*. – 1999. – №. 19. – P. 1992-2002.
97. Kim Y. G. et al. Early recurrence is reliable predictor of late recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation / Y. G. Kim, K. Yung Boo, J.-I. Choi, Y. Y. Choi, H. Y. Choi, S.-Y. Roh, J. Shim, J. S. Kim, Y.-H. Kim // *Clinical Electrophysiology*. – 2021. – №. 3. – P. 343-351.
98. King J. B. et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation / J. B. King, P. N. Azadani, P. Suksaranjit, A. P. Bress, D. M. Witt, F. T. Han, M. G. Chelu, M. A. Silver, J. Biskupiak, B. D. Wilson, A. K. Morris, E. G. Kholmovski, N. Marrouche // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – №. 11. – P. 1311-1321.
99. Kistler P. M. et al. Effect of catheter ablation using pulmonary vein isolation with vs without posterior left atrial wall isolation on atrial arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation: the CAPLA randomized clinical trial / P. M. Kistler, D. Chieng, H. Sugumar, L.-H. Ling, L. Segan, S. Azzopardi, A. Al-Kaisey, R. Parameswaran, R. D. Anderson, J. Hawson, S. Prabhu, A. Voskoboinik, G. Wong, J. B. Morton, B. Pathik, A. J. McLellan, G. Lee, M. Wong, S. Finch, R. K. Pathak, D. C. Raja, L. Sterns, M. Ginks, C. M. Reid, P. Sanders, J. M. Kalman // *JAMA*. – 2023. – №. 2. – P. 127-135.
100. Kong P., Christia P., Frangogiannis N. G. The pathogenesis of cardiac fibrosis / P. Kong, P. Christia, N. G. Frangogiannis // *Cellular and molecular life sciences*. – 2014. – P. 549-574.

101. Kostin S. et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients / S. Kostin, G. Klein, Z. Szalay, S. Hein, E. P. Bauer, J. Schaper // Cardiovascular research. – 2002. – №. 2. – P. 361-379.
102. Kowalski M. et al. Histopathologic characterization of chronic radiofrequency ablation lesions for pulmonary vein isolation / M. Kowalski, M. M. Grimes, F. J. Perez, D. N. Kenigsberg, J. Koneru, V. Kasirajan, M. A. Wood, K. A. Ellenbogen // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – №. 10. – P. 930-938.
103. Li H. et al. Sex differences involved in persistent atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation / H. Li, Z. Wang, Z. Cheng, Y. Zhu, Z. Yuan, J. Gao, X. Zhang, Y. Wu // BMC Cardiovascular Disorders. – 2022. – №. 1. – P. 1-7.
104. Li Z. et al. Long atrial fibrillation duration and early recurrence are reliable predictors of late recurrence after radiofrequency catheter ablation / Z. Li, S. Wang, T. H. Hidru, Y. Sun, L. Gao, X. Yang, Y. Xia // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – P. 864417.
105. Lim H. S. et al. Complexity and distribution of drivers in relation to duration of persistent atrial fibrillation / H. S. Lim, M. Hocini, R. Dubois, A. Denis, N. Derval, S. Zellerhoff, S. Yamashita, B. Berte, S. Mahida, Y. Komatsu, M. Daly, L. Jesel, C. Pomier, V. Meillet, S. Amraoui, A. J. Shah, H. Cochet, F. Sacher, P. Jaïs, M. Haïssaguerre // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – №. 10. – P. 1257-1269.
106. Lin W. S. et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy / W.-S. Lin, C.-T. Tai, M.-H. Hsieh, C.-F. Tsai, Y.-K. Lin, H.-M. Tsao, J.-L. Huang, W.-C. Yu, S.-P. Yang, Y.-A. Ding, M.-S. Chang, S.-A. Chen // Circulation. – 2003. – №. 25. – P. 3176-3183.
107. Linhart M. et al. Delayed gadolinium enhancement magnetic resonance imaging detected anatomic gap length in wide circumferential pulmonary vein ablation lesions is associated with recurrence of atrial fibrillation / M. Linhart, F. Alarcon, R. Borràs, E. M. Benito, F. Chipa, J. Cozzari, G. Caixal, N. Enomoto, A.

- Carlosena, E. Guasch, E. Arbelo, J. M. Tolosana, S. Prat-Gonzalez, R. J. Perea, A. Doltra, M. Sitges, J. Brugada, A. Berruezo, L. Mont // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2018. – №. 12. – P. e006659.
108. Lustgarten D. L., Keane D., Ruskin J. Cryothermal ablation: mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias / D. L. Lustgarten, D. Keane, J. Ruskin // *Progress in cardiovascular diseases*. – 1999. – №. 6. – P. 481-498.
109. Magnocavallo M. et al. 471 Arrhythmia-free survival in early-persistent atrial fibrillation patients undergoing radiofrequency catheter ablation / M. Magnocavallo, D. Giovanni Della R., C. Lavallo, C. Chimenti, G. Carola, S. Mohanty, C. Trivedi, M. Bassiouny, A. Al-Ahmad, D. J. Burkhardt, J. G. Gallinghouse, J. E. Sanchez, R. P. Horton, A. Natale // *European Heart Journal Supplements*. – 2021. – №. Supplement_G. – P. suab127. 049.
110. Mahnkopf C. et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation / C. Mahnkopf, T. J. Badger, N. S. Burgon, M. Daccarett, T. S. Haslam, C. T. Badger, C. J. McGann, N. Akoum, E. Kholmovski, R. S. Macleod, N. F. Marrouche // *Heart rhythm*. – 2010. – №. 10. – P. 1475-1481.
111. Manning W. J. et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation / W. J. Manning, D. I. Silverman, S. E. Katz, M. F. Riley, P. C. Come, R. M. Doherty, J. T. Munson, P. S Douglas // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1994. – №. 7. – P. 1535-1540.
112. Mantovan R. et al. Relationship of quality of life with procedural success of atrial fibrillation (AF) ablation and postablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial / R. Mantovan, L. Macle, G. D. Martino, J. Chen, C. A. Morillo, P. Novak, V. Calzolari, Y. Khaykin, P. G. Guerra, G. Nair, E. G. Torrecilla, A. Verma // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2013. – №. 10. – P. 1211-1217.

113. Markides V. et al. Characterization of left atrial activation in the intact human heart / V. Markides, R. J. Schilling, S. Y. Ho, A. W. Chow, D. W. Davies, N. S. Peters // *Circulation*. – 2003. – №. 5. – P. 733-739.
114. Marrouche N. F. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study / N. F. Marrouche, D. Wilber, G. Hindricks, P. Jais, N. Akoum, F. Marchlinski, E. Kholmovski, N. Burgon, N. Hu, L. Mont, T. Deneke, M. Duytschaever, T. Neumann, M. Mansour, C. Mahnkopf, B. Herweg, E. Daoud, E. Wissner, P. Bansmann, J. Brachmann // *Jama*. – 2014. – №. 5. – P. 498-506.
115. Marrouche N. F. et al. Effect of MRI-guided fibrosis ablation vs conventional catheter ablation on atrial arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation: the DECAAF II randomized clinical trial / N. F. Marrouche, O. Wazni, C. McGann, T. Greene, J. M. Dean, L. Dagher, E. Kholmovski, M. Mansour, F. Marchlinski, D. Wilber, G. Hindricks, C. Mahnkopf, D. Wells, P. Jais, P. Sanders, J. Brachmann, J. J. Bax, L. Morrison-de Boer, T. Deneke, H. Calkins, C. Sohns, N. Akoum // *Jama*. – 2022. – №. 23. – P. 2296-2305.
116. Marrouche N. F. et al. Efficacy of LGE-MRI-guided fibrosis ablation versus conventional catheter ablation of atrial fibrillation: The DECAAF II trial: Study design / N. F. Marrouche, T. Greene, J. M. Dean, E. G. Kholmovski, L. Morrison-de Boer, M. Mansour, H. Calkins, F. Marchlinski, D. Wilber, G. Hindricks, C. Mahnkopf, P. Jais, P. Sanders, J. Brachmann, J. Bax, L. Dagher, O. Wazni, N. Akoum // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2021. – №. 4. – P. 916-924.
117. Mary-Rabine L. et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure / L. Mary-Rabine, A. Albert, T. D. Pham, A. Hordof, J. J. Fenoglio Jr, J. R. Malm, M. R. Rosen // *Circulation research*. – 1983. – №. 2. – P. 188-199.
118. McGann C. et al. Dark regions of no-reflow on late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging result in scar formation after atrial fibrillation ablation

- / C. McGann, E. Kholmovski, J. Blauer, S. Vijayakumar, T. Haslam, J. Cates, E. DiBella, N. Burgon, B. Wilson, A. Alexander, M. Prastawa, M. Daccarett, G. Vergara, N. Akoum, D. Parker, R. MacLeod, N. Marrouche // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – №. 2. – P. 177-185.
119. McGann C. J. et al. New magnetic resonance imaging-based method for defining the extent of left atrial wall injury after the ablation of atrial fibrillation / C. J. McGann, E. G. Kholmovski, R. S. Oakes, J. J. Blauer, M. Daccarett, N. Segerson, K. J. Airey, N. Akoum, E. Fish, T. J. Badger, E. V. DiBella, D. Parker, R. S. MacLeod, N. F. Marrouche // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – №. 15. – P. 1263-1271.
120. Miragoli M., Salvarani N., Rohr S. Myofibroblasts induce ectopic activity in cardiac tissue / M. Miragoli, N. Salvarani, S. Rohr // *Circulation research*. – 2007. – №. 8. – P. 755-758.
121. Mitrofanova L. B. et al. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation / L. B. Mitrofanova, V. Orshanskaya, S. Y. Ho, P. G. Platonov // *EP Europace*. – 2016. – №. suppl_4. – P. iv156-iv162.
122. Mohanty S. et al. Predictors of recurrent atrial fibrillation following catheter ablation / S. Mohanty, D. G. Della Rocca, C. Gianni, C. Trivedi, A. Q. Mayedo, B. MacDonald, A. Natale // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2021. – №. 3. – P. 237-246.
123. Mont L., Roca-Luque I., Althoff T. F. Ablation lesion assessment with MRI / L. Mont, I. Roca-Luque, T. F. Althoff // *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. – 2022.
124. Morillo C. A. et al. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation / C. A. Morillo, G. J. Klein, D. L. Jones, C. M. Guiraudon // *Circulation*. – 1995. – №. 5. – P. 1588-1595.
125. Nademanee K. et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate / K. Nademanee, J.

- McKenzie, E. Kosar, M. Schwab, B. Sunsaneewitayakul, T. Vasavakul, C. Khunnawat, T. Ngarmukos // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – №. 11. – P. 2044-2053.
126. Nattel S. et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications / S. Nattel, E. Guasch, I. Savelieva, F. G. Cosio, I. Valverde, J. L. Halperin, J. M. Conroy, S. M. Al-Khatib, P. L. Hess, P. Kirchhof, J. De Bono, G. Y. Lip, A. Banerjee, J. Ruskin, D. Blendea, A. J. Camm // *European heart journal*. – 2014. – №. 22. – P. 1448-1456.
127. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation / S. Nattel // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2017. – №. 5. – P. 425-435.
128. Ndrepepa G., Estner H. Ablation of cardiac arrhythmias—energy sources and mechanisms of lesion formation / G. Ndrepepa, H. Estner // *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: A Practical Approach*. – Darmstadt : Steinkopff. - 2006. – P. 35-53.
129. Njoku A. et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis / A. Njoku, M. Kannabhiran, R. Arora, P. Reddy, R. Gopinathannair, D. Lakkireddy, P. Dominic // *Ep Europace*. – 2018. – №. 1. – P. 33-42.
130. Oakes R. S. et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation / R. S. Oakes, T. J. Badger, E. G. Kholmovski, N. Akoum, N. S. Burgon, E. N. Fish, J. J. Blauer, S. N. Rao, E. V. DiBella, N. M. Segerson, M. Daccarett, J. Windfelder, C. J. McGann, D. Parker, R. S. MacLeod, N. F. Marrouche // *Circulation*. – 2009. – №. 13. – P. 1758-1767.
131. Odutayo A. et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis / A. Odutayo, C. X. Wong, A. J. Hsiao, S. Hopewell, D. G. Altman, C. A. Emdin // *bmj*. – 2016. – P. 354.

132. Park Y. J. et al. Sex difference in atrial fibrillation recurrence after catheter ablation and antiarrhythmic drugs / Y. J. Park, J.-W. Park, H. T. Yu, T.-H. Kim, J.-S. Uhm, B. Joung, M.-H. Lee, H.-N. Pak // *Heart*. – 2023. – №. 7. – P. 519-526.
133. Passman R. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation / R. Passman // *JAMA*. – 2023. – №. 2. – P. 125-126.
134. Peters D. C. et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience / D. C. Peters, J. V. Wylie, T. H. Hauser, K. V. Kissinger, R. M. Botnar, V. Essebag, M. E. Josephson, W. J. Manning // *Radiology*. – 2007. – №. 3. – P. 690-695/
135. Pfeffer M. A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M. A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation*. – 1990. – №. 4. – P. 1161-1172.
136. Platonov P. G. et al. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age / P. G. Platonov, L. B. Mitrofanova, V. Orshanskaya, S. Y. Ho // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – №. 21. – P. 2225-2232.
137. Quinto L. et al. Magnetic resonance-guided re-ablation for atrial fibrillation is associated with a lower recurrence rate: a case–control study / L. Quinto, J. Cozzari, E. Benito, F. Alarcón, F. Bisbal, O. Trotta, G. Caixal, R. S. Antonio, P. Garre, S. Prat-Gonzalez, R. J. Perea, J. M. Tolosana, A. Berruezo, E. Arbelo, I. Roca-Luque, M. Sitges, J. Brugada, E. Guasch, L. Mont // *EP Europace*. – 2020. – №. 12. – P. 1805-1811.
138. Reddy V. Y. et al. Pulsed field ablation in patients with persistent atrial fibrillation / V. Y. Reddy, A. Anic, J. Koruth, J. Petru, M. Funasako, K. Minami, T. Breskovic, I. Sikiric, S. R. Dukkipati, I. Kawamura, P. Neuzil // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – №. 9. – P. 1068-1080.
139. Regmi M. R. et al. Prediction of Recurrence of Atrial Fibrillation Post-ablation Based on Atrial Fibrosis Seen on Late Gadolinium Enhancement MRI: A Metaanalysis / M. R. Regmi, M. Bhattarai, P. Parajuli, A. Botchway, N. Tandan, J.

- Abdelkarim, M. Labedi // *Current Cardiology Reviews*. – 2023. – №. 3. – P. 69-75.
140. Ricci C. et al. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis / C. Ricci, F. Gervasi, M. Gaeta, C. M Smuts, A. E. Schutte, M. F. Leitzmann // *European journal of preventive cardiology*. – 2018. – №. 8. – P. 857-866.
141. Roka A., Burrignt I. Remodeling in Persistent Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Targets—A Systematic Review / A. Roka, I. Burrignt // *Physiologia*. – 2023. – №. 1. – P. 43-72.
142. Salih M. et al. Clinical outcomes of adjunctive posterior wall isolation in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis / M. Salih, Y. Darrat, A. M. Ibrahim, M. Al-Akchar, M. Bhattarai, C. Koester, M. Ayan, M. Labedi, C. S. Elayi // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2020. – №. 6. – P. 1394-1402.
143. Sánchez J. et al. Heterogeneous effects of fibroblast-myocyte coupling in different regions of the human atria under conditions of atrial fibrillation / J. Sánchez, J. F. Gomez, L. Martinez-Mateu, L. Romero, J. Saiz, B. Trenor // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – P. 847.
144. Santangeli P. et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation / P. Santangeli, E. S. Zado, M. D. Hutchinson, M. P. Riley, D. Lin, D. S. Frankel, G. E. Supple, F. C. Garcia, S. Dixit, D. J. Callans, F. E. Marchlinski // *Heart Rhythm*. – 2016. – №. 2. – P. 374-382.
145. Sawhney V. et al. Cryoablation for persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: results from a multicentre European registry / V. Sawhney, R. J. Schilling, R. Providencia, M. Cadd, D. Perera, S. Chatha, B. Mercer, M. Finlay, F. Halimi, D. Pavin, F. Anselme, J.-P. Cebron, J. Chun, B. Schmidt, P. Defaye, G. Dhillon, S. Boveda, J.-P. Albenque, M. Tayebjee, C. de Asmundis, G. Chierchia, R. J. Hunter // *EP Europace*. – 2020. – №. 3. – P. 375-381.
146. Schnabel R. B. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort

- study / R. B. Schnabel, X. Yin, P. Gona, M. G. Larson, A. S. Beiser, D. D. McManus, C. Newton-Cheh, S. A. Lubitz, J. W. Magnani, P. T. Ellinor, S. Seshadri, P. A. Wolf, R. S. Vasan, E. J. Benjamin, D. Levy // *The Lancet*. – 2015. – №. 9989. – P. 154-162.
147. Schotten U. et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation / U. Schotten, J. Ausma, C. Stellbrink, I. Sabatschus, M. Vogel, D. Frechen, F. Schoendube, P. Hanrath, M. A. Allessie // *Circulation*. – 2001. – №. 5. – P. 691-698.
148. Schotten U. et al. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand / U. Schotten, M. Duytschaever, J. Ausma, S. Eijbouts, H.-R. Neuberger, M. Allessie // *Circulation*. – 2003. – №. 10. – P. 1433-1439.
149. Shapiro E. P. et al. Transient atrial dysfunction after conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm / E. P. Shapiro, M. B. Effron, S. Lima, P. Ouyang, C. O. Siu, D. Bush // *The American journal of cardiology*. – 1988. – №. 17. – P. 1202-1207.
150. Shin S. H. et al. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation / S.-H. Shin, M.-Y. Park, W.-J. Oh, S.-J. Hong, H.-N. Pak, W.-H. Song, D.-S. Lim, Y.-H. Kim, W.-J. Shim // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2008. – №. 6. – P. 697-702.
151. Siebermair J., Kholmovski E. G., Marrouche N. Assessment of left atrial fibrosis by late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging: methodology and clinical implications / J. Siebermair, E. G. Kholmovski, N. Marrouche // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2017. – №. 8. – P. 791-802.
152. Sohns C., Marrouche N. F. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis / C. Sohns, N. F. Marrouche // *European heart journal*. – 2020. – №. 10. – P. 1123-1131.
153. Spach M. S., Dolber P. C. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with

- increasing age / M. S. Spach, P. Dolber // *Circulation research*. – 1986. – №. 3. – P. 356-371.
154. Stavrakis S. et al. The role of the autonomic ganglia in atrial fibrillation / S. Stavrakis, H. Nakagawa, S. S. Po, B. J. Scherlag, R. Lazzara, W. M. Jackman // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2015. – №. 1. – P. 1-13.
155. Stavrakis S., Po S. Ganglionated plexi ablation: physiology and clinical applications / S. Stavrakis, S. Po // *Arrhythmia & electrophysiology review*. – 2017. – №. 4. – P. 186.
156. Su W. W. et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for persistent atrial fibrillation: Results from the multicenter STOP Persistent AF trial / W. W Su, V. Y. Reddy, K. Bhasin, J. Champagne, R. M. Sangrigoli, K. M. Braegelmann, F. J. Kueffer, P. Novak, S. K. Gupta, T. Yamane, H. Calkins // *Heart rhythm*. – 2020. – №. 11. – P. 1841-1847.
157. Suenari K. et al. Discrepant electrophysiological characteristics and calcium homeostasis of left atrial anterior and posterior myocytes / K. Suenari, Y.-C. Chen, Y.-H. Kao, C.-C. Cheng, Y.-K. Lin, Y.-J. Chen, S.-A. Chen // *Basic research in cardiology*. – 2011. – P. 65-74.
158. Tahir K. S., Mounsey J. P., Hummel J. P. Posterior wall isolation in atrial fibrillation ablation / K. S. Tahir, J. P. Mounsey, J. P. Hummel // *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. – 2018. – №. 6. – P. 3186.
159. Takahashi Y. et al. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation / Y. Takahashi, T. Yamaguchi, T. Otsubo, K. Nakashima // *European Heart Journal*. – 2023. – P. ehad396.
160. Takami M. et al. Impact of freezing time and balloon size on the thermodynamics and isolation efficacy during pulmonary vein isolation using the second generation cryoballoon / M. Takami, H. I. Lehmann, J. Misiri, K. D. Parker, R. I. Sarmiento, S. B. Johnson, D. L. Packer // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2015. – №. 4. – P. 836-845.
161. Takarada K. et al. Long-term outcome after second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation-a 3-years follow-up / K. Takarada, I.

- Overeinder, C. de Asmundis, E. Stroker, G. Mugnai, V. de Regibus, D. Moran, H. Coutino-Moreno, J.-P. Abugattas, R. Choudhury, D. Ruggiero, G. Paparella, S. Iacopino, P. Brugada, G.-B. Chierchia // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2017. – P. 93-100.
162. Thiedemann K. U., Ferrans V. J. Left atrial ultrastructure in mitral valvular disease / K. U. Thiedemann, V. J. Ferrans // *The American Journal of Pathology*. – 1977. – №. 3. – P. 575.
163. Thijssen V. L., Ausma J., Borgers M. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival / V. L. Thijssen, J. Ausma, M. Borgers. // *Cardiovascular research*. – 2001. – №. 1. – P. 14-24.
164. Thiyyagarajah A. et al. Feasibility, safety, and efficacy of posterior wall isolation during atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis / A. Thiyyagarajah, K. Kadhim, D. H. Lau, M. Emami, D. Linz, K. Khokhar, D. A. Munawar, R. Mishima, V. Malik, C. O'Shea, R. Mahajan, P. Sanders // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2019. – №. 8. – P. e007005.
165. Thomas L., Abhayaratna W. P. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance / L. Thomas, W. P. Abhayaratna // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2017. – №. 1. – P. 65-77.
166. Todd D. M. et al. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation: time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation / D. M. Todd, S. P. Fynn, A. P. Walden, W. J. Hobbs, S. Arya, C. J. Garratt // *Circulation*. – №. 11. – P. 1434-1439.
167. Tomasdottir M. et al. Risk markers of incident atrial fibrillation in patients with coronary heart disease / M. Tomasdottir, C. Held, N. Hadziosmanovic, J. Westerbergh, J. Lindbäck, P. E. Aylward, A. Budaj, C. P. Cannon, J. Engdahl, C. B. Granger, W. Koenig, A. J. Manolis, J. Oldgren, R. A. Stewart, E. Svennberg, D. Vinereanu, H. D. White, A. Siegbahn, L. Wallentin, Z. Hijazi // *American Heart Journal*. – 2021. – P. 92-101.
168. Tondo C. et al. Pulmonary vein isolation cryoablation for patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: Clinical outcomes from

- the real-world multicenter observational project / C. Tondo, S. Iacopino, P. Pieragnoli, G. Molon, R. Verlato, A. Curnis, M. Landolina, G. Allocca, G. Arena, G. Fassini, L. Sciarra, M. Luzi, M. Manfrin, L. Padeletti // *Heart rhythm*. – 2018. – №. 3. – P. 363-368.
169. Tonnesen J. et al. Short-and long-term risk of atrial fibrillation recurrence after first time ablation according to body mass index: a nationwide Danish cohort study / J. Tønnesen, J. Pallisgaard, M. H. Ruwald, P. V. Rasmussen, A. Johannessen, J. Hansen, R. H. Worck, C. R. Zörner, L. Riis-Vestergaard, C. Middelfart, G. Gislason, M. L. Hansen // *Europace*. – 2023. – №. 2. – P. 425-432.
170. Tops L. F. et al. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation / L. F. Tops, V. Delgado, M. Bertini, N. A. Marsan, D. W. Uijl, S. A. Trines, K. Zeppenfeld, E. Holman, M. J. Schalij, J. J. Bax // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – №. 3. – P. 324-331.
171. Tzeis S., Asvestas D., Vardas P. Atrial fibrosis: translational considerations for the management of AF patients / S. Tzeis, D. Asvestas, P. Vardas // *Arrhythmia & electrophysiology review*. – 2019. – №. 1. – P. 37.
172. Venteclef N. et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases / N. Venteclef, V. Guglielmi, E. Balse, B. Gaborit, A. Cotillard, F. Atassi, J. Amour, P. Leprince, A. Dutour, K. Clément, S. N. Hatem // *European heart journal*. – 2015. – №. 13. – P. 795-805.
173. Verdecchia P., Angeli F., Reboldi G. Hypertension and atrial fibrillation: doubts and certainties from basic and clinical studies / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Reboldi // *Circulation Research*. – 2018. – №. 2. – P. 352-368.
174. Verma A. et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation / A. Verma, C.-Y. Jiang, T. R. Betts, J. Chen, I. Deisenhofer, R. Mantovan, L. Macle, C. A. Morillo, W. Haverkamp, R. Weerasooriya, J.-P. Albenque, S. Nardi, E. Menardi, P. Novak, P. Sanders // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – №. 19. – P. 1812-1822.

175. Verma A. et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial / A. Verma, R. Mantovan, L. Macle, G. De Martino, J. Chen, C. A. Morillo, P. Novak, V. Calzolari, P. G. Guerra, G. Nair, E. G. Torrecilla, Y. Khaykin // *European heart journal*. – 2010. – №. 11. – P. 1344-1356.
176. Verma M. S., Terricabras M., Verma A. The cutting edge of atrial fibrillation ablation / M. S. Verma, M. Terricabras, A. Verma // *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. – 2021. – №. 2. – P. 101.
177. Virani S. S. et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, H. J. Aparicio, E. J. Benjamin, M. S. Bittencourt, C. W. Callaway, A. P. Carson, A. M. Chamberlain, S. Cheng, F. N. Delling, M. S. Elkind, K. R. Evenson, J. F. Ferguson, D. K. Gupta, S. S. Khan, B. M. Kissela, K. L. Knutson, C. D. Lee, T. T. Lewis, J. Liu, M. S. Loop, P. L. Lutsey, J. Ma, J. Mackey, S. S. Martin, D. B. Matchar, M. E. Mussolino, S. D. Navaneethan, A. M. Perak, G. A. Roth, Z. Samad, G. M. Satou, E. B. Schroeder, S. H. Shah, C. M. Shay, A. Stokes, L. B. VanWagner, N.-Y. Wang, C. W. Tsao // *Circulation*. – 2021. – №. 8. – P. e254-e743.
178. Vlachos K. et al. Prediction of atrial fibrillation development and progression: current perspectives / K. Vlachos, K. P. Letsas, P. Korantzopoulos, T. Liu, S. Georgopoulos, A. Bakalakos, N. Karamichalakis, S. Xydonas, M. Efremidis, A. Sideris // *World journal of cardiology*. – 2016. – T. 8. – №. 3. – P. 267.
179. Waldmann V. et al. Association between atrial fibrillation and sudden cardiac death: pathophysiological and epidemiological insights / V. Waldmann, X. Jouven, K. Narayanan, O. Piot, S. S. Chugh, C. M. Albert, E. Marijon // *Circulation Research*. – 2020. – №. 2. – P. 301-309.
180. Wijffels M. C. E. F. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats / M. C. Wijffels, C. J. Kirchhof, R. Dorland, M. A. Allesie // *Circulation*. – 1995. – №. 7. – P. 1954-1968.

181. Willems S. et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial / S. Willems, K. Borof, A. Brandes, G. Breithardt, A. J. Camm, H. J. Crijns, L. Eckardt, N. Gessler, A. Goette, L. M. Haegeli, H. Heidbuchel, J. Kautzner, G. A. Ng, R. B. Schnabel, A. Suling, L. Szumowski, S. Themistoclakis, P. Vardas, I. C. van Gelder, K. Wegscheider, P. Kirchhof // *European Heart Journal*. – 2022. – №. 12. – P. 1219-1230.
182. Wilson B. D. et al. Evidence for a heritable contribution to atrial fibrillation associated with fibrosis / B. D. Wilson, S. L. Wasmund, F. B. Sachse, G. Kaur, N. F. Marrouche, L. A. Cannon-Albright // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2019. – №. 4. – P. 493-500.
183. Wittkamp F. H. M. et al. Thermal latency in radiofrequency ablation / F. H. Wittkamp, H. Nakagawa, W. S. Yamanashi, S. Imai, W. M. Jackman // *Circulation*. – 1996. – №. 6. – P. 1083-1086.
184. Wouters L. et al. Structural remodelling of atrial myocardium in patients with cardiac valve disease and atrial fibrillation / L. Wouters, G. S. Liu, W. Flameng, V. Thijssen, F. Thone, M. Borgers // *Experimental and Clinical Cardiology*. – 2000. – №. 3. – P. 158-163.
185. Yoshihara F. et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation: plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure / F. Yoshihara, T. Nishikimi, Y. Sasako, J. Hino, J. Kobayashi, K. Minatoya, K. Bando, Y. Kosakai, T. Horio, S.-I. Suga, Y. Kawano, H. Matsuoka, C. Yutani, H. Matsuo, S. Kitamura, T. Ohe, K. Kangawa // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – №. 2. – P. 288-294.
186. Yu W. C. et al. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man / W. C. Yu, S. H. Lee, C. T. Tai, C. F. Tsai, M. H. Hsieh, C. C. Chen, Y. A. Ding, M. S. Chang, S. A. Chen // *Cardiovascular research*. – 1999. – №. 2. – P. 470-476.

187. Yue L. et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation / L. Yue, J. Feng, R. Gaspo, G. R. Li, Z. Wang, S. Nattel // *Circulation research*. – 1997. – №. 4. – P. 512-525.
188. Zhang L. et al. Structural changes in the progression of atrial fibrillation: potential role of glycogen and fibrosis as perpetuating factors / L. Zhang, B. Huang, B. J. Scherlag, J. W. Ritchey, A. A. Embi, J. Hu, Y. Hou, S. S. Po // *International journal of clinical and experimental pathology*. – 2015. – №. 2. – P. 1712.
189. Zhao Y. et al. Cardiac MRI to manage atrial fibrillation / Y. Zhao, L. Dagher, C. Huang, P. Miller, N. F. Marrouche // *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. – 2020. – №. 4. – P. 189.