

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

На правах рукописи

ВЛОДЗЯНОВСКИЙ ВЛАДИСЛАВ ВЛАДИМИРОВИЧ

Особенности внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования левого предсердия у больных с персистирующей формой мерцательной аритмии при восстановлении синусового ритма с помощью электрической и лекарственной кардиоверсии

14.01.05 – кардиология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Голицын Сергей Павлович

доктор медицинских наук, профессор

Саидова Марина Абдулатиповна

Москва - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Введение обзора литературы	13
1.2. Причины и факторы развития фибрилляции предсердий	14
1.3. Классификация фибрилляции предсердий.....	17
1.4. Сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий.	18
1.5. Тромбоэмболические осложнения фибрилляции предсердий.	19
1.6. Анатомо-морфологические и гемодинамические аспекты тромбообразования в левом предсердии.	20
1.7 Профилактика тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий. ...	21
1.8. Чреспищеводная эхокардиография в диагностике тромбоза полостей сердца у больных с фибрилляцией предсердий.....	22
1.9. Стратегии коррекции ритма сердца в лечении больных, страдающих фибрилляцией предсердий.....	25
1.10. Методы купирования фибрилляции предсердий.	28
1.11. «Нормализационные» тромбоэмболии и феномен «оглушения» предсердий.....	31
1.12. Современные эхокардиографические технологии оценки деформации миокарда.	32
1.13 Методика спекл-трекинг эхокардиографии миокарда левого предсердия.	32
1.14 Заключение.....	38
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Критерии включения в исследование	40
2.2. Критерии невключения в исследование	40

2.3. Дизайн исследования и процедуры его проведения.....	41
2.3.1. Медикаментозная кардиоверсия	43
2.3.2. Электрическая кардиоверсия.....	44
2.4. Критерии эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии.....	44
2.5. Методы обследования	45
2.5.1. Трансторакальная эхокардиография.....	45
2.5.1.1. Спекл-трекинг эхокардиография в оценке деформации левого предсердия.....	46
2.5.2. Чреспищеводная эхокардиография.....	47
2.6. Статистическая обработка	48
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	51
3.1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование	51
3.2. Результаты анализа показателей эффективности электрической кардиоверсии и медикаментозной кардиоверсии с применением Рефралона...	52
3.3. Результаты анализа показателей безопасности электрической кардиоверсии и медикаментозной кардиоверсии с применением Рефралона.	54
3.4. Оценка внутрипредсердной гемодинамики левого предсердия и ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий.	57
3.5. Изменение внутрипредсердной гемодинамики у больных с персистирующей ФП в первые сутки после восстановления синусового ритма с помощью ЭКВ и МКВ с применением Рефралона.	58
Клинический пример.	61
3.6. Динамика изменений внутрипредсердной гемодинамики и механики ЛП и УЛП у больных с персистирующей формой ФП, на 7-е и 30-е сутки после восстановления СР с помощью ЭКВ и МКВ.	63

3.7 Результаты использования спекл-трекинг эхокардиографии для динамической оценки механической функции ЛП у пациентов после МКВ с применением Рефралона и ЭКВ.	68
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	74
ВЫВОДЫ	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
ААП	антиаритмические препараты
в/в	внутривенно
КМП	кардиомиопатия
ЛП	левое предсердий
ЛЖ	левый желудочек
МКВ	медикаментозная кардиоверсия
МНО	международное нормализованное отношение
СД	сахарный диабет
СН	сердечная недостаточность
ССО УЛП	средняя скорость опорожнения ушка левого предсердия
СР	синусовый ритм
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СТЭ	спекл трекинг эхокардиография
СЭК	спонтанное эхоконтрастирование
ТТГ	тиреотропный гормон
ТТЭхоКГ	трансторакальная эхокардиография
ТЭ	тромбоэмболия
ЧПЭхоКГ	чреспищеводная эхокардиография
УЛП	ушко левого предсердия
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ХМЭКГ	холтеровский монитор ЭКГ
ЭКВ	электрическая кардиоверсия
ЭКГ	электрокардиограмма

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма нарушений ритма сердца, которой страдают миллионы людей в мире.

Частота ФП в общей популяции составляет 0,4-1% [1]. Распространенность ФП в мире, по данным на 2010г., в среднем составляла около 20,9 млн случаев у мужчин и 12,6 млн среди женщин соответственно [2,3]. Каждый четвертый житель США или Европы имеет высокий риск возникновения ФП в возрасте от 20 до 65 лет [4,5,6]. Учитывая такую тенденцию распространенность ФП в странах Европейского союза к 2030г. может достигнуть 14–17 млн пациентов, что составляет 120000-215000 впервые диагностированных случаев в год [3,7,8], а за последующие 20 лет предполагается, что увеличится в 2,5 раза, по другим расчетам - достигнет 12 млн. человек [3].

По данным статистического анализа частота выявления ФП составляет 3% у взрослых от 20 лет и старше [9,10], и увеличивается с возрастом - от 0,5% в возрасте 40-50 лет, до 5% после 65 лет и до 15% в возрасте 80-90 лет [11-17]. Среди мужчин ФП встречается чаще. Причем по данным проспективных исследований, частота возникновения ФП среди мужчин увеличивается от показателя 0,2% в год в возрасте 30-39 лет, до 2,3% в год в возрастной группе 80-89 лет [18,19]. Средний возраст пациентов с ФП составляет 75 лет.

Такое повышение частоты случаев выявления ФП может быть обусловлено как увеличением средней продолжительности жизни, так и улучшением диагностики бессимптомных форм аритмии [20-22].

Прямые затраты на лечение ФП в США составляет примерно от 6,0 до 26,0 млрд долларов и около 1% от общих расходов на здравоохранение в Великобритании, включая затраты на пребывание в стационаре и расходы, связанные с лечением осложнений [23,24].

Тромбоэмболические осложнения, прежде всего кардиоэмболический инсульт, являются одним из основных факторов неблагоприятного прогноза здоровья и жизни пациентов, страдающих ФП, что требует проведения анти тромботической терапии в соответствии с существующими рекомендациями

[25]. Риск тромбоэмболических осложнений существенно возрастает при восстановлении синусового ритма (СР) и остается повышенным на протяжении нескольких недель после кардиоверсии, особенно у больных с персистирующим течением ФП [26,27]. Риск такого рода тромбоэмболий (ТЭ), именуемых «нормализационными», связан не только с ранее образовавшимися тромбами, но и со снижением механической функции миокарда предсердий и ушка левого предсердия (УЛП), а также со снижением скорости кровотока в УЛП после восстановления СР. Данное протромботическое состояние, сопряженное с кардиоверсией, обозначаемое терминами «оглушенного миокарда» или «оглушенного предсердия», может сохраняться на протяжении нескольких недель после восстановления СР, поддерживая на протяжении всего этого времени повышенный риск тромбоэмболических событий [28].

Во всех доступных версиях рекомендаций по диагностике и лечению ФП, разработанных ассоциациями кардиологов Европы и США, электрическая кардиоверсия (ЭКВ) является безальтернативным способом восстановления СР при персистирующей ФП [29]. Но при ЭКВ всегда присутствует негативный фактор электрической травмы сердца, способный вносить свой вклад в развитие феномена «оглушенного предсердия». В связи с этим есть основание полагать, что при лекарственном восстановлении ритма сердца, т.е. при медикаментозной кардиоверсии (МКВ), выраженность феномена «оглушенного предсердия» может быть меньше, и по степени тяжести проявлений, и по их продолжительности. Однако изучение этого вопроса было в принципе невозможно, ввиду отсутствия до недавнего времени лекарственных препаратов, способных восстанавливать СР при персистирующем течении ФП.

Появление в нашей стране нового антиаритмического препарата (ААП) III класса – Рефралона, демонстрирующего при персистирующей ФП эффективность в восстановлении СР, сопоставимую с эффективностью ЭКВ [30], создало предпосылки к проведению исследований в этом направлении. Появилась возможность сравнительного изучения внутрисердечной гемодинамики, прежде всего в левом предсердии (ЛП) и ушке левого предсердия (УЛП), при проведении

ЭКВ и МКВ (с использованием Рефралона), на основе применения методов трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ) и чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ). Представляется актуальным и практически важным сопоставление параметров гемодинамики у больных с персистирующей ФП в разные сроки (до 4 недель) от момента восстановления СР, достигнутого разными способами (ЭКВ, МКВ).

Результаты клинических испытаний Рефралона, как было указано выше, продемонстрировали эффективность и безопасность его использования при персистирующей ФП, сопоставимые с данными, опубликованными по ЭКВ [31]. Вместе с тем, доказательное подтверждение, как сопоставимой эффективности, так и сопоставимой безопасности применения этих двух методов для восстановления СР у больных с персистирующей ФП требует проведения прямого сравнения в условиях рандомизированного исследования.

На момент планирования настоящей работы такого рода исследования отсутствовали.

Цель исследования: изучить в сравнении эффективность и безопасность электрической кардиоверсии и медикаментозной кардиоверсии с применением Рефралона, у больных с персистирующим течением ФП, а также сопоставить состояние внутрисердечной гемодинамики, параметров ремоделирования и деформации левого предсердий в 2-х группах лечения.

Задачи исследования

1. В условиях рандомизированного исследования сравнить эффективность и безопасность МКВ с использованием Рефралона и ЭКВ у больных с персистирующей формой ФП.
2. Оценить состояние внутрисердечной гемодинамики ЛП, а также анатомию и функциональные показатели УЛП у пациентов с персистирующей формой ФП перед восстановлением СР по данным ЧПЭхоКГ.
3. Изучить влияние ЭКВ на внутрисердечную гемодинамику ЛП после восстановления СР у пациентов с персистирующей формой ФП сразу после

восстановления СР, через 1 и 4 недели после процедуры по данным ЧПЭхоКГ.

4. Изучить влияние МКВ на внутрисердечную гемодинамику ЛП после восстановления СР у пациентов с персистирующей формой ФП сразу после восстановления СР, через 1 и 4 недели после процедуры по данным ЧПЭхоКГ.
5. Провести сравнительную оценку особенностей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с персистирующей формой ФП после ЭКВ и МКВ по данным ЧПЭхоКГ.
6. Оценить показатели ремоделирования и деформации ЛП у пациентов с персистирующей формой ФП до и после восстановления СР методом ЭКВ и МКВ по данным трансторакальной эхокардиографии.

Научная новизна работы

Впервые в мире проведено прямое рандомизированное сравнение эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии Рефраломом у пациентов с персистирующей формой ФП.

Впервые с помощью ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ и современной методики спекл трекинг эхокардиографии (СТЭ) произведена сравнительная оценка гемодинамических и механических показателей ЛП и УЛП у пациентов с персистирующей формой ФП в различные сроки (1-е сутки, 7-е и 30-е сутки) после ЭКВ и МКВ с применением Рефралона. При этом впервые продемонстрирована меньшая степень снижения параметров деформации внутрисердечной гемодинамики ЛП и УЛП после МКВ с помощью Рефралона в сравнении с ЭКВ. Впервые дана оценка темпам восстановления внутрисердечной гемодинамики ЛП и УЛП после МКВ Рефраломом и после ЭКВ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказательно продемонстрировано отсутствие различий в показателях эффективности и безопасности ЭКВ и МКВ с использованием Рефралона у пациентов с персистирующей формой ФП, что позволяет рассматривать

применение Рефралона в качестве обоснованной альтернативы ЭКВ при персистирующей ФП.

Показано, что использование ЭКВ для восстановления СР при персистирующей ФП приводит к более выраженным проявлениям феномена «оглушенного миокарда» ЛП и УЛП, чем при использовании в этих целях Рефралона.

Наряду с этим установлено, что феномен «оглушенного миокарда» ЛП и УЛП, имеющий меньшую степень выраженности, чем после ЭКВ, демонстрирует свое развитие и после МКВ с применением Рефралона, что указывает на наличие повышенного риска тромбообразования и тромбоэмболии после восстановления СР у всех больных с персистирующей ФП, вне зависимости от способа кардиоверсии.

Установлено, что у пациентов с персистирующей ФП длительность восстановления механической функции ЛП и УЛП после МКВ с применением Рефралона и ЭКВ сопоставима, и составляет 1 месяц от момента восстановления СР.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных с персистирующей ФП МКВ с использованием Рефралона не уступает ЭКВ по первичным и вторичным критериям эффективности. При этом Рефралон, на протяжении суток после восстановления СР, демонстрирует выраженное профилактическое антиаритмическое действие, надежно защищая пациентов от рецидивов ФП.
2. Применение Рефралона для восстановления СР у больных с персистирующей формой ФП является альтернативой ЭКВ, равноценной не только по эффективности, но и по безопасности. Более частое увеличение длительности интервала QT, выходящее за пределы 500мс при МКВ с использованием Рефралона, по сравнению ЭКВ, отражает прямое электрофизиологическое действие этого препарата и требует соблюдение мер предосторожности при его использовании (применения в условиях блока интенсивной терапии с последующим телеметрическим контролем ЭКГ, исключения факторов, в

том числе препаратов, способствующих удлинению интервала QT).

3. У больных с персистирующей ФП, вне зависимости от способа кардиоверсии, после восстановления СР наблюдается острое снижение внутрисердечной гемодинамики и нарушения механической функции ЛП и УЛП. Эти изменения в первые сутки после кардиоверсии более выражены среди тех, у кого применялась ЭКВ, по сравнению с теми, кому выполнена МКВ с использованием Рефралона, что может быть связано с электрической травмой сердца.
4. Постепенная нормализация механической и гемодинамической функции ЛП и УЛП происходит в течение месяца после кардиоверсии. Темпы восстановления этих функций наиболее высоки во время первой недели и более выражены у пациентов с проведенной ЭКВ, имеющих исходно более значимую степень их нарушения.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы работы представлены на XIII Международном конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» 2018 г. Санкт-Петербург, Россия; Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» 2018 г. Томск, Россия; Российском конгрессе кардиологов 2018, Москва, Россия; VIII Всероссийском съезде аритмологов 2019, г. Томск, Россия; VII Евразийском конгрессе кардиологов 2019 г. Ташкент, Узбекистан; XIII Международном конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» 2020 г. Санкт-Петербург, Россия; «Кардиология на марше 2021» и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2021г. Москва, Россия.

Внедрение

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены и широко используются на практике в клинических отделениях Института кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава

России, включены в программу ежегодной школы-семинара для врачей России «Актуальные вопросы аритмологии», проводимой на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 7 тезисов в сборниках трудов научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 188 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Текст диссертации иллюстрирован 10 таблицами и 15 рисунками.

Личный вклад автора

Вклад автора является заключается в выборе темы, постановке цели и задач, в непосредственном отборе пациентов в исследование согласно критериям включения и невключения, обследовании пациентов и создании базы данных, личном выполнении всех процедур исследования в соответствии с протоколом, статистической обработке результатов, анализе и интерпретации полученных данных. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение обзора литературы

Кардиоверсия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) ассоциирована с высоким риском тромбоэмболических осложнений. В связи с этим, в тех случаях, когда планируется кардиоверсия обязательным условием является предшествующий прием антикоагулянтов в течение 3-х недель до выполнения этой процедуры, либо проведение перед кардиоверсией чреспищеводной ЧПЭхоКГ, что даёт возможность более детально визуализировать все камеры сердца и, в особенности, ушки левого и правого предсердий, и подтвердить либо исключить наличие тромбов. Исключение тромбоза по данным ЧПЭхоКГ позволяет существенно сократить срок антикоагулянтной подготовки [32].

Риск тромбоэмболических осложнений после восстановления синусового ритма (СР) или так называемых «нормализационных» эмболий, связан не только с тромбами, образовавшимися в условиях длительной ФП. Резкое снижение насосной функции ЛП и УЛП, возникающее после кардиоверсии приводит к развитию стаза крови и может способствовать формированию свежих тромбов уже на фоне восстановленного СР. Данный феномен получил название «оглушенного миокарда», и он может сохраняться на протяжении нескольких недель после восстановления СР, поддерживая на протяжении всего этого времени повышенный риск кардиоэмболических осложнений. Для снижения этого риска, всем больным показана антикоагулянтная терапия, длительностью не менее 4-х недель после кардиоверсии [25,29].

При ЭКВ всегда присутствует негативный фактор электрической травмы сердца, а при МКВ этот фактор отсутствует. Таким образом, есть основание полагать, что при восстановлении СР с использованием лекарственного препарата проявление феномена «оглушения» ЛП и УЛП, могут быть менее выражены и по степени тяжести и по продолжительности. Однако этот вопрос не изучен, ввиду отсутствия до недавнего времени лекарственных препаратов, способных восстанавливать СР при персистирующем течении ФП. Новый отечественный

антиаритмический препарат (ААП) III класса Рефралон рекомендован к широкому клиническому применению. Препарат позволяет восстанавливать СР у пациентов с персистирующей формой ФП в 85% случаев, что сопоставимо с эффективностью ЭКВ [30] и открывает принципиально новые возможности для проведения исследований в этом направлении.

1.2. Причины и факторы развития фибрилляции предсердий

Единой причины, которая приводит к ФП, не существует, также как и нельзя однозначно сказать, что явилось триггером развития ФП в каждом конкретном случае. Выделяют ряд факторов риска возникновения аритмии и состояний, которые приводят к развитию и прогрессированию ФП [22,33,34]. Некоторые из этих факторов риска, такие как возраст, пол, генетическая предрасположенность не могут быть изменены. Однако, большинство других факторов модифицируемы. По уровням доказанности среди них выделяют следующие:

1. Доказанные факторы риска: коронарная болезнь сердца, артериальная гипертония (АГ), СН, диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), сахарный диабет (СД), клинически выраженный гипертиреозидизм, ожирение, клапанные болезни сердца.
2. Менее доказанные факторы риска: хроническая обструктивная болезнь легких, дилатация левого предсердия (ЛП), гипертрофия ЛЖ, обструктивное апноэ сна.
3. Рассматриваемые факторы риска: субклинический атеросклероз, пограничная АГ, хроническая почечная недостаточность, субклинический гипертиреозидизм, воспалительные заболевания, повышенный уровень BNP, увеличенное пульсовое давление, гиподинамия, сниженная переносимость физических нагрузок, злоупотребление алкоголем, курение, повышенное употребление кофеина.

Раннее выявление и нормализация модифицируемых факторов риска позволяет снизить заболеваемость ФП, предотвратить или остановить ремоделирование предсердий и, таким образом, предотвратить или ограничить прогрессирование ФП, а также уменьшить частоту возникновения инсультов и

других сердечно-сосудистых событий. Решение этой задачи имеет особое значение у пациентов с СН, у которых вновь возникшая ФП оказывает существенно более значимое влияние на смертность по сравнению с пациентами без СН [35].

По данным статистики, ИБС встречается у 20% больных ФП [1], хроническая сердечная недостаточность диагностируется у 13 - 27% пациентов. ФП может быть как следствием, так и причиной СН, например, при вторичной кардиомиопатии обусловленной тахикардией – «тахикардиомиопатии». У пациентов с первичными кардиомиопатиями (КМП), также повышен риск ФП. Редкие формы кардиомиопатии встречаются у 10% больных ФП. Часть пациентов с так называемой идиопатической ФП несут известные мутации, характерные для так называемых «электрических» КМП (electric disturbance type cardiomyopathy) [36-38]. СД, требующий лечения, диагностируется у 20% пациентов с ФП. Нарушенная функция щитовидной железы может быть причиной ФП и приводить к развитию осложнений, связанных с ФП. По данным регистра выполненного в Германии, повышение массы тела встречается у 25% пациентов с ФП. Среднее значение индекса массы тела у этих больных составляет 27,5 кг/м² [37]. Хроническая обструктивная болезнь легких диагностируется у 10-15% больных ФП. Особое значение имеет сочетание АГ, ожирения, обструктивного апноэ сна и СД. Совокупность этих факторов существенно способствует возникновению ФП. Заболевания почек встречаются у 10-15% ФП, повышая риск развития её осложнений [1].

Фрамингемское исследование продемонстрировало, что 30% пациентов, как со структурным поражением сердца, так и без такового имеют семейную форму ФП [28]. Относительный риск возникновения ФП повышался на 85% при наличии ФП хотя бы у одного из родителей.

С патофизиологической точки зрения, возникновение ФП ассоциировано с процессами электрического и структурного ремоделирования предсердий. Любое заболевание сердца может вызывать прогрессирующее ремоделирование как предсердий, так и желудочков.

Сам факт возникновения ФП приводит к дальнейшему изменению электрофизиологических свойств, механической функции предсердий и ультраструктуры их миокарда, что проявляется в различные сроки от момента дебюта аритмии и с разными последствиями.

Одним из ключевых элементов процесса ремоделирования является механическое растяжение миокарда предсердий, в клетках которого происходит увеличение входящего кальциевого тока через кальциевые каналы L-типа [39,40], перестройка ионных каналов, изменение их плотности, приводящее к повреждению предсердных миоцитов [40,41], к прогрессивному структурно-функциональному повреждению миокарда предсердий, то есть к структурному ремоделированию [42]. В предсердиях происходит усиленное замещение миоцитов соединительной тканью и формируется фиброз. Структурное ремоделирование предсердий приводит к локальным нарушениям проведения [43], что благоприятствует повышению устойчивости феномена повторного входа волны возбуждения, лежащего в основе этой аритмии и, тем самым снижает эффективность попыток ее прерывания [44]. Феноменом же электрического ремоделирования предсердий называют процесс индуцируемый высокочастотной предсердной импульсацией ФП, протекающий параллельно этим изменениям, и проявляющийся топографически неоднородным укорочением эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердий [45,46]. Это также повышает, как вероятность повторяющегося спонтанного развития ФП, так и устойчивость её течения. В условиях не только клиники, но и эксперимента было продемонстрировано, что часто возникающие пароксизмы ФП способствуют трансформации приступов ФП в персистирующую форму течения [41]. Доказано, что основой такой трансформации являются процессы электрического ремоделирования.

Течение ФП сопровождается широким спектром симптомов и осложнений. Возникающее при ФП электрическое и структурное ремоделирование сердца приводит к прогрессирующему нарушению механической функции предсердий и желудочков и увеличению тромбогенности.

1.3. Классификация фибрилляции предсердий

В зависимости от характера течения и длительности аритмии выделяют следующие формы ФП [1]:

1. Впервые выявленная. ФП – которая не была диагностирована ранее, независимо от продолжительности текущего эпизода аритмии или тяжести связанных с ней симптомов.
2. Пароксизмальная ФП. Самостоятельно купирующаяся в течении 7 дней, что в большинстве случаев происходит в течение 48 часов. Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней, следует относить к пароксизмальной форме ФП
3. Персистирующая. ФП, не способная к спонтанному купированию в течение 7 дней, включая эпизоды, купированные электрической кардиоверсией или медикаментозно спустя 7 суток и более.
4. Длительно персистирующая. Эпизод ФП длительностью более 1 года, когда по прошествии этого срока принимается решение о восстановлении и поддержании синусового ритма (СР) – стратегия «контроля ритма».
5. Постоянная. Форма ФП, когда совместно, пациентом и врачом, принято согласованное решение не осуществлять попытки восстановления СР. Соответственно, проведение каких-либо вмешательств, направленных на контроль ритма, по определению, не требуется. Однако, если решение пересматривается в пользу стратегии контроля ритма, то аритмию следует классифицировать как длительно персистирующую ФП.

В зависимости от частоты ритма желудочков во время бодрствования различают:

1. Нормосистолический вариант ФП (частота в диапазоне от 60-100 в минуту);
2. Тахисистолический вариант ФП (частота более 100 в минуту);
3. Брадисистолический вариант ФП (частота менее 60 в минуту).

1.4. Сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий

Впервые на взаимосвязь между ФП и СН было указано около века тому назад. В 1937 году. Paul Dudley White писал: «Поскольку фибрилляция предсердий довольно часто осложняет течение серьезных заболеваний сердца, её возникновение может спровоцировать сердечную недостаточность или даже смерть, если быстро не начать успешную терапию» [47].

Гемодинамические нарушения при ФП развиваются вследствие отсутствия систолы предсердий и частого, нерегулярного сокращения желудочков. Острое выключение насосной функции предсердий при ФП приводит к уменьшению сердечного выброса на 5–15%, что наиболее значимо для пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ [48]. Высокая частота сокращения желудочков 120-130 уд/мин ведет к укорочению диастолы, снижению наполнения желудочков, и, как следствие, к снижению сердечного выброса. Снижение ЧСС, в условиях продолжающейся ФП, или восстановление СР приводит к нормализации сократительной функции желудочков и обратному развитию проявлений СН.

Распространенность СН среди пациентов с ФП по разным данным составляет от 13 до 27% [49-51].

ФП наиболее распространенная причина возникновения КМП, обусловленной длительной избыточно высокой частотой ритма желудочков – так называемой «кардиомиопатии, обусловленной тахикардией» или «тахикардиомиопатии». Whipple и др. [52] предоставили первую экспериментальную модель, показавшую, что длительные эпизоды частых предсердных сокращений и соответствующие им эпизоды высокой частоты ритма желудочков приводят к снижению сердечного выброса и развитию СН. Последующие исследования подтвердили, что длительно протекающие тахикардии могут вызывать СН и, напротив устранение этих тахиаритмий приводит к обратному развитию гемодинамических расстройств и клинических проявлений СН [53-55].

1.5. Тромбоэмболические осложнения фибрилляции предсердий

Одним из наиболее тяжелых осложнений (ФП) является развитие системных тромбоэмболий (ТЭ). ФП за редким исключением не является жизнеугрожающим нарушением ритма сердца, но ее наличие увеличивает риск развития тромбоэмболических событий, в том числе кардиоэмболического инсульта [56,57]. У 20-30% пациентов с ишемическим инсультом ФП либо фигурирует в анамнезе, либо выявляется в остром периоде заболевания, либо после выписки из стационара [58-60]. Наличие ФП как независимый фактор повышает риск развития инсульта в 5 раз, и доля кардиоэмболических инсультов увеличиваясь с возрастом составляет более 40% всех случаев инсульта у пациентов старше 80 лет [61,63].

Годовой риск инсульта у пациентов с ФП колеблется от 3 до 8% в зависимости от наличия индивидуальных факторов риска [62], что в 2-7 раз больше, чем в общей популяции [19].

По данным Фрэммингемского исследования, ФП создает более высокий риск развития тромбоэмболии (4,8%), чем эссенциальная гипертония (3,4%) или ишемическая болезнь сердца (ИБС) - (2,4%). Одна треть пациентов с ФП ежегодно переносят инсульт [61,64]. В эту треть не входят пациенты с ФП и бессимптомными инсультами перенесенными ранее, признаки которых удастся выявить, при проведении компьютерной томографии головного мозга в 13-15% случаев [65,66].

Кардиоэмболические инсульты, ассоциированные с ФП, наиболее тяжелые и инвалидизирующие, часто фатальные, и сопряжены со значительно повышенным риском повторного инсульта. Доказано, что у пациентов с ФП только назначение антикоагулянтов способно обеспечить снижение относительного риска инсульта на 64% и риска смерти на 26% [67].

Механизмы, лежащие в основе тромбогенеза при фибрилляции предсердий, сложны и в настоящее время не до конца изучены.

1.6. Анатомо-морфологические и гемодинамические аспекты тромбообразования в левом предсердии

На третьей неделе эмбриогенеза закладываются ушки предсердий, как левая и правая части единого предсердия эмбриона, до деления его на правую и левую камеры. Впоследствии за счет роста прилежащих вен, формируются предсердия в том виде, в котором они существуют у взрослого человека. В процессе развития плода ушки предсердий изменяются и становятся маленькими рудиментарными полыми мышечными образованиями [68-71].

Анатомически ушки предсердий представляют собой узкие конусовидные камеры. В каждом ушке выделяют верхушку и основание (или шейку). Ушки являются частью самих предсердий, но внутренняя поверхность ушек имеет неровный рельеф за счет наличия гребенчатых или гребешковых мышц (*m. pectinati*) и мясистых трабекул (*trabeculae carneae*) [70,72-74]. УЛП имеет более вытянутую, трубчатую форму с узким основанием, тогда как форма ушка правого предсердия – треугольная, основание ушка правого предсердия – широкое [70,72]. Важной анатомической особенностью УЛП является тесная связь его медиальной стенки с расположенной снизу свободной стенкой ЛЖ, а латеральной стенки сверху – с легочной артерией и легочными венами [72].

У пациентов с ФП тромбы чаще формируются в УЛП, чем в ушке правого предсердия [75-81].

У здорового человека образования тромбов в УЛП не происходит из-за высокоскоростного кровотока, обусловленного активными сокращениями мышечных структур УЛП при синусовом ритме [70].

На фоне ФП происходит расширение полости УЛП и снижение его сократительной способности [65, 70, 71, 83].

Однако данные изменения, приводящие к стазу крови в просвете УЛП, являются не единственной причиной, влияющей на активацию системы свертывания крови и образование тромбов при ФП [84,85].

Эндотелиальная дисфункция является еще одним важным компонентом триады Вирхова, которая была обнаружена у пациентов с ФП путем измерения

нескольких маркеров эндотелиального возмущения, таких как фактор фон Виллебранда (vWf) и E-селектин [86,87].

Активация свертывающей системы крови — это третий компонент триады Вирхова, который может способствовать развитию осложнений, связанных с тромбозом при ФП [88]. Несколько исследований показали, что ФП может индуцировать состояние гиперкоагуляции, что подтверждается увеличением уровней в плазме крови F1 + 2, D-димера и фибриногена при данном виде аритмии [89,90].

Важно отметить, что помимо представленных выше анатомо-морфологических и гемодинамических факторов формирования тромба в УЛП при ФП, важнейшим дополнительным фактором является время. Риск образования тромба УЛП резко возрастает через 48 часов непрерывной ФП [1].

1.7 Профилактика тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий

Профилактика ТЭ событий играет важную роль в снижении заболеваемости и смертности среди пациентов с ФП. Риск ТЭ событий не зависит от типа ФП - пароксизмальная, персистирующая или перманентная, а только от совокупности факторов риска ТЭ [91]. Для индивидуальной оценки риска ТЭ у больных с ФП и обоснования антикоагулянтной терапии была разработана балльная шкала CHADS2 [92], которая включает в себя следующие признаки: застойную СН (1 балл), АГ (1 балл), возраст старше 75 лет (1 балл), СД (1 балл) и ранее перенесенный инсульт (2 балла). Позднее была введена новая модифицированная шкала CHA2DS2-VASc, в которой дополнительно появились следующие признаки: поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз аорты или периферических артерий) (1 балл), возраст от 64 до 75 лет (1 балл), женский пол (1 балл). В зависимости от суммы набранных баллов шкала делит пациентов с ФП на две категории: пациентов с низким риском возможных кардиоэмболических событий (оценка 0-1 баллов по шкале CHA2DS2-VASc) и пациентов с высоким риском такого рода событий (оценка ≥ 2 баллов по шкале CHA2DS2-VASc) [93]. Все пациенты с суммой баллов ≥ 2 по шкале CHA2DS2-VASc должны получать антикоагулянтную терапию оральными антагонистами витамина К или новыми оральными антикоагулянтами

(НОАК), при отсутствии противопоказаний к их использованию. С течением времени потеряло актуальность слово «новые» в отношении этих антикоагулянтов и эту группу препаратов стало принято называть «прямые оральные антикоагулянты» (ПОАК). При назначении постоянной антикоагулянтной терапии также должен учитываться риск кровотечений, рассчитываемый по шкале HAS-BLED [94].

Отдельную группу риска ТЭ формируют пациенты с ФП, которым выполняется кардиоверсия, о чем будет сказано ниже.

1.8. Чреспищеводная эхокардиография в диагностике тромбоза полостей сердца у больных с фибрилляцией предсердий.

Работы, посвященные изучению образования тромбов в ЛП и УЛП, начали появляться в начале прошлого века [71]. Однако до появления ультразвуковых методов диагностики прижизненное выявление тромбов было невозможным. С появлением трансторакальной эхокардиографии значительно увеличилась возможность диагностики тромбов ЛП. Чувствительность методики при этом достигает 33-60%, однако в отношении тромбов в ушках предсердий существенно меньше [95,96]. Только с появлением чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) появилась возможность выявления тромбов УЛП.

ЧПЭхоКГ показала себя как достаточно точный метод, продемонстрировав высокую доказательность в выявлении тромбов в ходе двух крупных проспективных исследований [97,98]. В исследования включали пациентов с ревматическим пороком митрального клапана, которым проводилось ЧПЭхо КГ за 3 дня до планируемой открытой операции на сердце по замене клапана. В первом из них тромбы были выявлены с помощью ЧПЭхо КГ у 5,2% пациентов страдающих ФП, при этом чувствительность метода составила 100%, специфичность 99% с положительной предсказательной ценностью 86% и отрицательной предсказательной ценностью 100% [97].

Во втором исследовании тромбы в ЛП и УЛП посредством ЧПЭхо КГ были выявлены у 15% пациентов, все они были подтверждены при морфологических исследованиях (специфичность метода составила 100%). Тем не менее, у 2-х из 213

пациентов включенных в эту работу ЧПЭхоКГ не позволило выявить тромбы в ЛП при последующем доказанном их наличии. Чувствительность метода, таким образом, составила 93,3%. По результатам данного исследования, положительная предсказательная ценность составила 100%, отрицательная предсказательная ценность составила 98,9%, и диагностическая ценность метода составила 99,1% [98].

Такие результаты объясняются рядом причин, повышающих диагностические возможности ЧПЭХО КГ, в сравнении со стандартным ультразвуковым исследованием сердца. Во-первых, расположение ультразвукового датчика в пищеводе в непосредственной близости от левых отделов сердца позволяет избежать помех от легочной и мышечной тканей, ребер и подкожного жирового слоя. Во-вторых, использование более высокой частоты сканирования (5-7МГц) дает возможность добиться лучшего качества изображения, чем при трансторакальном исследовании. Появление многоплановых чреспищеводных датчиков и функции 3D позволяет более подробно оценить сложную структуру УЛП, а использование доплеровских методов визуализации кровотока позволяет оценить функцию УЛП [69,70,71,99-103].

В последние годы использование компьютерной томографии (КТ) с контрастированием демонстрирует достаточно неплохие результаты в выявлении тромбов УЛП [104], но пока этот метод лишь дополняет ЧПЭхоКГ и не может полностью его заменить.

ЧПЭхоКГ позволяет визуализировать тромб в ЛП и УЛП, как дополнительный эхосигнал в полости предсердия и/или ушка, обладающего некой подвижностью и характеризующийся сохранением сигнала при изменении угла сканирования.

Для оценки скорости кровотока в УЛП Pollick С. и Taylor D. предложили использовать доплеровский метод [71]. В своей работе они показали, что пиковая систолическая скорость потока в УЛП на фоне синусового ритма у пациентов с тромбами в ушке была в 2 раза ниже, чем у пациентов без тромбов.

При ФП доплеровский спектр потока в УЛП представлен нерегулярными, разноамплитудными волнами сокращения и наполнения УЛП [69,70]. Поэтому при ФП наибольшее диагностическое значение имеет средняя скорость опорожнения УЛП, рассчитываемая как среднее значение пиковой скорости опорожнения УЛП в нескольких сердечных циклах.

В нескольких исследованиях [80,82,84] показана прямая связь наличия тромбов в ЛП и УЛП, со снижением скорости кровотока в УЛП и развитием тромбоэмболий (ТЭ).

На фоне ФП в условиях сниженного кровотока в ЛП и УЛП происходит агрегация форменных элементов крови, которые становятся различимы при ультразвуковом исследовании [99]. Этот ультразвуковой феномен называется спонтанным эхоконтрастированием (СЭК). Данное состояние может развиваться в любой камере сердца при условии значительного снижения скорости кровотока. По уровню выраженности выделяют 4 степени СЭК [105,106]:

- 1 ст. (слабая)- минимальная эхогенность в УЛП или слегка распространяющаяся на полость ЛП, может быть преходящей и определяться непостоянно в течение сердечного цикла.
- 2 ст. (слабо-умеренная) – более густой рисунок «вихрящегося» потока в сравнении с 1-й степенью, также распространяется в полость ЛП.
- 3 ст. (умеренная) – густой рисунок «вихрящегося» потока в УЛП, связанный с менее интенсивным аналогичным потоком в полости ЛП, может колебаться по интенсивности.
- 4 ст. (сильная) – интенсивная эхогенность и очень медленно кружащийся поток в УЛП, обычно с аналогичной плотностью в полости ЛП.

Возникновение СЭК связано с аномальным застоем крови, аномальным гемостазом, агрегацией форменных элементов крови [107], что укладывается в критерии триады Вирхова и рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза образования тромба в ЛП при ФП [93]. Таким образом, наличие СЭК может рассматриваться как предтромботическое состояние и быть маркером повышенного тромбоэмболического риска при ФП [107]. Доказано, что не только

наличие или отсутствие СЭК, но и степень его тяжести коррелирует с частотой возникновения инсульта у пациентов с ФП [32,108-110].

Наряду с оценкой скорости кровотока и СЭК в УЛП, оценивается сократительная способность УЛП. Принимая во внимание сложную 3-х мерную структуру УЛП, нельзя не учитывать возможные различия межоператорской воспроизводимости результатов при измерении таких показателей, как ширина, длина, площадь УЛП, что может быть обусловлено различными срезами, в которых могут выполняться измерения. Поэтому для оценки сократительной функции УЛП рассчитывают его фракцию выброса (ФВ), которая вычисляется по формуле, представленной в разделе «Материалы и методы».

Показано, что у пациентов с тромбами в УЛП в периоды синусового ритма ФВ УЛП почти в 3 раза ниже, чем у пациентов без тромбов в УЛП [68].

Суммируя все выше сказанное, можно заключить, что снижение скорости кровотока в УЛП, появление СЭК и снижение сократительной способности УЛП при ФП, выявленные методом ЧПЭХОКГ, наиболее полно характеризуют нарушения кровотока в ЛП и УЛП и являются независимыми факторами риска развития ТЭ у пациентов с ФП.

1.9. Стратегии коррекции ритма сердца в лечении больных, страдающих фибрилляцией предсердий

Главными целями лечения пациентов с ФП являются улучшение прогноза заболевания и жизни, уменьшение выраженности симптомов и улучшение качества жизни [111-113]. Для достижения этих целей издавна используются 2 принципиально различные стратегии лечения, направленные на коррекцию сердечного ритма. Первая, получившая название стратегии «контроля ритма», предполагает восстановление и сохранение синусового ритма (СР). Вторая стратегия «контроля частоты», предполагает нормализацию частоты ритма желудочков при сохраняющейся ФП. Проведенные в последние 2 десятилетия крупные рандомизированные исследования (AFFIRM, RACE, PIAF, STAF, PIAF, HOT CAFÉ, AF-CHF) [114-121], а также несколько метаанализов выполненных на их основе не выявили значимого превосходства той или иной стратегии по влиянию

на исходы течения заболевания и прогноз. По данным исследований AFFIRM, RACE, PIAF, STAF не обнаружено и различий в качестве жизни. Более того «контроль ритма» был связан с более частой госпитализацией [114,115,116] и соответственно, с большими затратами на лечение. Совокупность этих результатов позволяет утверждать, что стратегия «контроля частоты» может выступать равнозначной альтернативой «контролю ритма».

Таким образом анализ совокупности данных, представленных выше клинических исследований, обнаружил очевидное противоречие между ожидаемыми преимуществами контроля ритма и полученными результатами.

Однако следует учитывать, что в большую часть этих исследований отбирались пациенты старших возрастных групп, страдающих различными сердечно-сосудистыми и иными заболеваниями, у которых в связи с этим восстановление СР и выбор средств поддерживающей терапии были существенно ограничены из-за риска развития побочных эффектов антиаритмических препаратов. Эти ограничения, несомненно, повлияли на полученные результаты, что указывает на необходимость проведения новых исследований с включением пациентов более молодого возраста [122].

В одном из таких исследований J-RHYTHM включались пациенты относительно молодого возраста, чаще с пароксизмальным, чем с персистирующим течением ФП, проявлявшейся, в отличие от предыдущих работ, тяжелой симптоматикой. По результатам этого исследования существенным преимуществом «контроля ритма» явилось значимое улучшение качества жизни и возрастание толерантности к физическим нагрузкам, что особенно важно для лиц относительно молодого возраста [123].

Есть и другие свидетельства преимуществ «контроля ритма». В частности, в исследовании CHF-STAT, куда включались пациенты с СН было показано, что восстановление и устойчивое удержание СР приводит к снижению частоты случаев смерти у этой категории больных [124]. Результаты субанализа исследования AFFIRM обнаружили, что устойчивое сохранение СР является независимым фактором снижения риска смерти на 47% у пациентов с ФП [125].

Кроме того, исследование ATHENA продемонстрировало, что длительное сохранение СР обеспечивает снижение количества осложнений, связанных с ФП [126].

По данным международного регистра RECORD AF, в котором принимали участие и российские кардиологи, стратегия контроля ритма была выбрана врачами у 55% пациентов, а контроля ЧСС у 45% [127]. При этом, перед тем как перейти к стратегии «контроля частоты», клиницисты предпринимали довольно упорные попытки удерживаться в рамках стратегии «контроля ритма». Для этого предпринимались повторные попытки кардиоверсий, среднее число которых у таких пациентов составило 2,4. Кроме того, опыт противорецидивного лечения включал в себя использование в среднем 2 антиаритмических препарата. Таким образом, именно стратегии восстановления и удержания нормального СР, а не ритм-урежающей терапии, отдают предпочтение в большинстве случаев врачи-кардиологи во всем мире, включая Россию.

Выбор тактики лечения ФП осуществляют индивидуально, учитывая ряд факторов: выраженность симптомов ФП, сроки существования аритмии, возраст пациента и переносимые им нагрузки, сердечно-сосудистые и другие сопутствующие заболевания, размер ЛП и т.д. Существует ряд клинических ситуаций, при которых восстановление и поддержание синусового ритма со всей очевидностью является более целесообразным: первый приступ ФП, молодой возраст пациента, ФП протекающая с выраженными клиническими проявлениями при высокой частоте желудочковых сокращений (ЧЖС), особенно при наличии синдрома Вольфа-Паркнсона-Уайта, плохо поддающейся снижению. В пользу стратегии контроля ритма склоняют повторные ТЭ события, несмотря на оптимальную антикоагуляцию. И наконец существует ряд особых состояний, при которых участие сокращений предсердий в сердечном выбросе имеет жизненно важное значение (тяжелая СН, критический аортальный стеноз).

Очевидными преимуществами стратегии «контроля ритма» при условии устойчивого сохранения СР являются более благоприятные параметры гемодинамики с участием предсердий в процессе сокращений сердца,

предупреждение механического и электрического ремоделирования предсердий, а также потенциальная возможность снижения риска ТЭ осложнений [19,42,128–130].

Пожилые пациенты с минимальными симптомами ФП (по шкале EHRA не более 1балла) являются, по-видимому, той единственной категорией больных, для которой стратегия «контроля частоты» более предпочтительна [1].

1.10. Методы купирования фибрилляции предсердий

Во всех случаях, когда выбором становится стратегия «контроля ритма» в лечении ФП, встает вопрос о методе восстановления СР. Существует 2 основных способа восстановления СР у пациентов с ФП – электрическая кардиоверсия (ЭКВ) и медикаментозная кардиоверсия (МКВ).

У пациентов с персистирующим течением ФП для восстановления синусового ритма применяют метод, который является «золотым стандартом» — это ЭКВ. Его эффективность у пациентов с персистирующим течением составляет 70-90% и непосредственно зависит от степени выраженности электрического ремоделирования миокарда предсердий, которое развивается в условиях длительного непрерывного течения аритмии [131-136]. Данная процедура проводится на фоне в/в седации, которая может сопровождаться рядом серьезных осложнений: гипоксией, гиповентиляцией, редко - отеком легких и гипотензией. Что касается опасных желудочковых аритмий - желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ), как осложнений ЭКВ, то они чаще возникают на фоне гипокалиемии, дигиталисной интоксикации или неправильной синхронизации разряда дефибриллятора. Риски, связанные с ЭКВ, обусловлены в том числе и электротравмой органов грудной клетки, прежде всего сердца. Не всегда проявляясь клинически, фактор электротравмы сердца, всегда присутствует при проведении ЭКВ. Описанными проявлениями электрической травмы сердца являются подъем сегмента ST на ЭКГ, повышение уровня кардиоспецифических ферментов, падение ФВ ЛЖ, острая ЛЖ недостаточность [137].

У пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС), кардиовертерами-дефибрилляторами (КВД), устройствами для сердечной

ресинхронизирующей терапии (СРТ) при проведении ЭКВ приходится принимать определенные меры безопасности, так как в результате электрического разряда у этой категории пациентов может увеличиваться порог стимуляции. Эффективность ЭКВ снижается у пациентов с повышенным трансторакальным электрическим сопротивлением, наиболее частыми причинами которого являются бронхолегочная патология, и широко распространенное в наше время ожирение [138]. Процедура нередко может осложниться кожными ожогами, особенно после повторных разрядов. Нередки ситуации, когда после успешной электрической кардиоверсии в первые минуты происходит рецидив ФП, ввиду отсутствия или недостаточной эффективности медикаментозной антиаритмической поддержки.

Развитие метода МКВ как альтернативного способа купирования персистирующей ФП/ТП, и при этом лишено негативного фактора электрической травмы сердца является одной из ведущих задач современной кардиологии. К сожалению, эффективность доступных антиаритмических препаратов (ААП) существенно уступает ЭКВ, прежде всего при персистирующем течение ФП. К тому же их применение сопряжено с развитием проаритмических побочных эффектов.

С позиции эффективности и безопасности, особенно при наличии органического поражения сердца, наиболее обоснованным выбором считается использование антиаритмических препаратов III класса. Представители этого класса препаратов демонстрируют довольно высокую эффективность при пароксизмах ФП продолжительностью до 7 сут. Но при более длительных сроках существования ФП их эффективность резко снижается [1,139]. Наиболее эффективный ААП III класса амиодарон при персистирующей ФП позволяет добиться восстановления СР лишь в 44–48% случаев [60]. Относительно новый антиаритмический препарат III класса вернакалант (не зарегистрирован в РФ) устраняет ФП сроком до 72 ч в 70–80% случаев, при продолжительности аритмии всего лишь до 7 суток его эффективность снижается до 51%, а при длительности ФП до 45 суток эффект достигается не более чем в 9% случаев, приближаясь к эффекту плацебо [140].

Таким образом, для больных с персистирующим течением ФП складывается весьма неблагоприятная ситуация в плане возможностей восстановления синусового ритма без применения ЭКВ. Лишь появление нового эффективного и безопасного лекарственного препарата, позволяющего успешно проводить кардиоверсию при длительно существующей ФП, способно изменить ситуацию к лучшему.

В 2013 г. в нашей стране были завершены многолетние клинические испытания нового оригинального отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила. Результаты этих испытаний показали, что ниферидил при внутривенном дробном введении болюсами по 10 мкг/кг в максимальной суммарной дозе до 30 мкг/кг является высокоэффективным средством МКВ при персистирующем (до 2 лет) течении ФП. У этой категории больных препарат обеспечивает восстановление СР в 85% случаев, что сопоставимо с эффективностью ЭКВ [30, 141]. Важно отметить, что увеличение продолжительности эпизода аритмии не приводило к снижению эффективности препарата. Примечательно также, что ниферидил прерывал течение персистирующей ФП у 3 из 4 пациентов, включенных в это исследование, которые имели предшествующий опыт неэффективных попыток ЭКВ. При этом ниферидил крайне редко проявлял проаритмические эффекты и хорошо переносился пациентами. По результатам клинических испытаний в 2014 г. препарат был зарегистрирован в нашей стране под названием Рефралон и рекомендован к широкому клиническому применению, как средство купирования фибрилляции и трепетания предсердий (ТП), в том числе персистирующего течения.

Таким образом, появилась реальная альтернатива ЭКВ в купировании персистирующей ФП. Вместе с тем, при всей сопоставимости опубликованных результатов применения ЭКВ и Рефралона при персистирующей ФП до настоящего времени не проведено прямого сравнения эффективности и безопасности ЭКВ и Рефралона в условиях проспективного рандомизированного исследования у этой категории больных.

1.11. «Нормализационные» тромбоемболии и феномен «оглушения» предсердий

Риск тромбоемболических осложнений после восстановления СР или так называемых “нормализационных” эмболий связан не только с тромбами, образовавшимися в условиях длительной ФП. Развитие стаза крови и формирование свежих тромбов возможно и после кардиоверсии, на фоне восстановленного СР, что происходит согласно различным данным в 0,26-5,6 % случаев [142]. Это обусловлено снижением механической функции миокарда предсердий и УЛП, а также снижением скорости кровотока в УЛП. Наиболее опасными в этом плане являются первый месяц и, особенно, первая неделя после восстановления СР. Данный феномен получил название “оглушенного миокарда” или “оглушенных предсердий» «atrial stunning», и он может сохраняться на протяжении нескольких недель после восстановления СР, поддерживая на протяжении всего этого времени повышенный риск кардиоэмболических осложнений.

Согласно Европейским и Российским рекомендациям [25,29], всем пациентам с персистирующей ФП перед планируемой кардиоверсией показана предшествующая антикоагулянтная терапия длительностью не менее 3-х недель, которая должна быть продолжена сроком не менее 4-х недель после восстановления СР. Необходимость дальнейшего применения антикоагулянтов определяется количеством баллов по шкале CHADS2-Vasc.

Альтернативная тактика, позволяющая сократить срок предшествующей антикоагулянтной подготовки, предполагает проведение перед кардиоверсией ЧПЭхоКГ, что даёт возможность более детально визуализировать все камеры сердца и, в особенности, ушко левого и правого предсердий, оценить сократимость, скорость потока из УЛП, степень спонтанного эхоконтрастирования и в результате оценки всех факторов подтвердить, либо исключить наличие тромбов[32].

Однако в полной мере природа феномена оглушения предсердий, его продолжительность и влияние на риск ТЭ осложнений до конца не изучены. Не ясно, в какой степени фактор электрической травмы сердца участвует в

формировании этого явления. И наоборот, в какой степени исключение электротравмы сердца, при проведении лекарственной кардиоверсии с применением Рефралона, способно повлиять на степень выраженности и продолжительности феномена «оглушенных предсердий». Всё это указывает на необходимость проведения новых исследований с использованием передовых технологических возможностей метода ЭхоКГ.

1.12. Современные эхокардиографические технологии оценки деформации миокарда

Возможности ЭхоКГ в оценке функции предсердий постоянно расширяются с появлением новых технологий. Во время сердечного цикла миокард сокращается и расслабляется, при этом происходит изменение толщины и объема ЛЖ, которые можно измерить и оценить с помощью стандартной ЭхоКГ. Однако для более точной оценки механики миокарда ЛЖ необходимо измерить амплитуду и скорость движения участков миокарда во время сердечного цикла. Появление техники тканевой доплерографии расширили возможности в оценке механики ЛЖ [143]. Однако данная методика имеет ряд погрешностей, таких как необходимость позиционирования ультразвукового луча параллельно исследуемым структурам, невозможность четко фиксировать для измерения конкретный участок миокарда, из-за движения сердца, что приводит к искажению результатов. Совершенствование в последние десятилетия техники цифровой обработки ультразвуковых изображений привело к появлению нового метода оценки механики миокарда – спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ).

1.13 Методика спекл-трекинг эхокардиографии миокарда левого предсердия

Методика СТЭ заключается в оценке серой шкалы двухмерных ЭхоКГ изображений сердца с помощью специальной программы, которая кодирует участки миокарда определенным оттенком серого цвета (speckle) на основе чего формируется изображение «акустических пятен» (speckle pattern), которое является уникальным для определенного участка миокарда, и далее программа отслеживает

траекторию их движения (tracking) в ходе сердечного цикла [144]. В результате после обработки полученных данных программное обеспечение выдает информацию в виде цифровых значений, графиков и диаграмм деформации и скорости деформации ЛЖ. Данные параметры миокардиального сокращения позволяют количественно оценить систолическую и диастолическую функцию миокарда ЛЖ в трех взаимно перпендикулярных плоскостях [145,146].

Методика СТЭ применяется для оценки глобальной и регионарной сократимости ЛЖ. Метод СТЭ лишен ограничений, связанных с направлением движения объекта и УЗ луча. Для оценки используются такие параметры как миокардиальная деформация, модели движения ЛЖ и диссинхронизация [147]. Под деформацией понимают изменение длины волокна миокарда относительно исходной длины в процентном отношении. СТЭ позволяет одновременно оценивать все сегменты миокарда ЛЖ. Получаемые данные описывают механизм сокращения и его компоненты, такие как: продольная, циркулярная и радиальная деформация, скручивание и раскручивание. Несмотря на преимущества метода СТЭ по сравнению с тканевой доплерэхокардиографии, данная технология имеет ряд ограничений: оптимальная частота кадров [148], высокое качество двухмерных изображений, так как наличие большого количества артефактов снижает точность отслеживания акустических маркеров в продольном и поперечном направлениях [149].

Использование трехмерной (3D) ЭхоКГ позволяет получать объемные изображения, которые можно применять для оценки деформации с помощью СТЭ. Сочетание этих двух методов позволяет избежать проблем связанных с зависимостью от частоты кадров, ритма сердца, дыхания и помех от движения пациента [150]. Следует отметить, что полученные данные хорошо сопоставимы с анализом деформации с помощью магнитно-резонансной томографии [151]. В последующем методика СТЭ стала применяться для оценки деформации ЛП.

В 1994г. Sutherland G.R. с соавт. впервые подтвердили эффективность клинического использования тканевого доплера для оценки функции ЛЖ [152]. Впоследствии авторами была продемонстрирована эффективность данной

методики и в оценке функции ЛП. В этом исследовании впервые было предложено использовать технологию деформации для анализа глобальной функции предсердий (рис.1) и предложено 3 точки на кривой деформации (ϵ) в качестве индикаторов функции ЛП: 1- контрактильная функция от 0,1 до 0,2 секунды, 2- функция резервуара от 0,3 до 0,5 секунды и 3 – кондуктивная функция от 0, до 0,7 секунды [153].

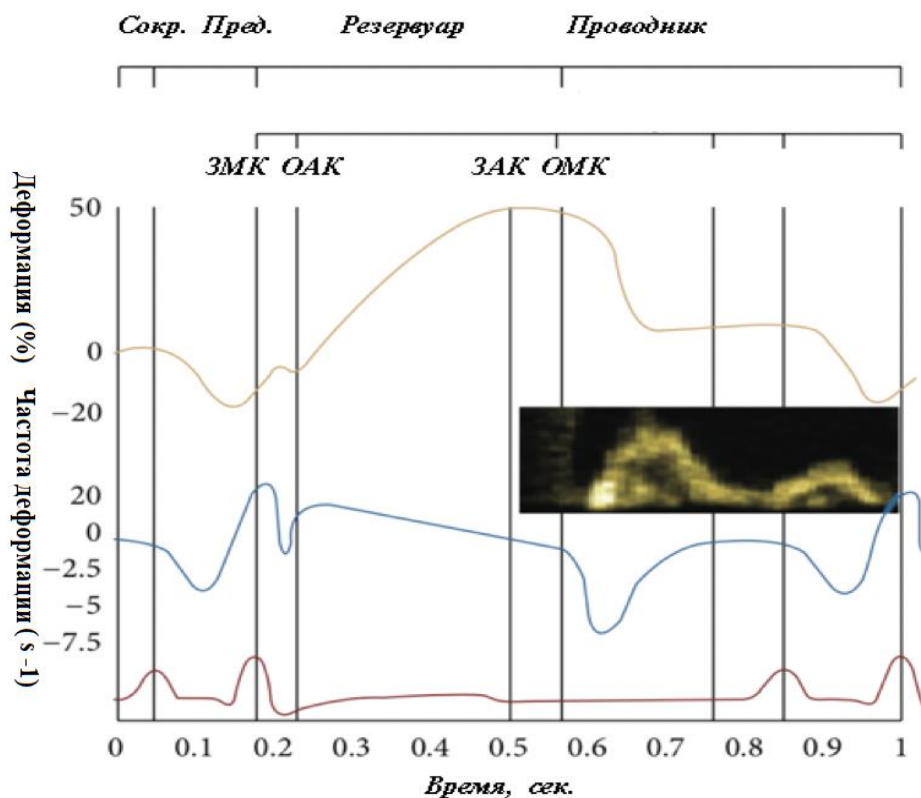


Рисунок 1. Деформация и частота деформации левого предсердия.

Примечание: Сокр. Пред. – сокращение предсердия, ЗМК- закрытие митрального клапана, ОАК – открытие аортального клапана, ЗАК – закрытие аортального клапана, ОМК – открытие митрального клапана, strain rate – частота деформации, strain - деформация. Leischik R. Echocardiographic evaluation of left atrial mechanics.-BioMed Research International.-2015.-Vol.2015.

В работе Saraiva R. M. с соавт. [154] было предложено использовать деформацию ЛП, в качестве нового инструмента для оценки его функции. Авторами была использована методология аналогичная рабочей группы Sutherland G.R., и проводили анализ деформации ЛП для оценки функции предсердий у разных групп пациентов, в том числе с АГ [155,156,157, 20, 21, 108], СД [156, 157],

системной склеродермией [158] и гипертрофической кардиомиопатией [159], а также у здоровых спортсменов [159, 160].

Spethmann S. с соавт. в ходе исследования показали, что значения предсердной деформации и скорости деформации предсердной перегородки могут предсказать удержание CP после аблации устьев легочных вен при лечении ФП [161]. Авторы предположили, что механика ЛП может предсказать успех изоляции легочной вены у пациентов с ФП.

Анализ деформации позволяет эффективно оценивать регионарную и глобальную функцию ЛП в продольном направлении. Известно, что деформация ЛЖ соответствует расположению волокон: продольный, циркулярный и радиальный, однако учитывая направление волокон в ЛП и толщину стенки ЛП, оценивается только продольная деформация. Деформация ЛП представляет собой изменение длины стенки ЛП относительно его исходной величины, выраженное в процентах, и может иметь положительные или отрицательные значения, которые отражают его удлинение (в диастолу) или сокращение (в систолу), соответственно. Во время фазы наполнения ЛП растягивается за счет поступления крови из легочных вен, что соответствует увеличению положительного напряжения, которое достигает максимума в конце систолы желудочков. Когда митральный клапан открывается, ЛП опустошается и напряжение уменьшается до плато, соответствующего диастазу. Во время контрактильной фазы ЛП сокращается, стенка предсердия укорачивается, и деформация ЛП уменьшается [162]. Технология ультразвуковой оценки деформации подтвердила информативность при сравнении с сономикрометрией и магнитно-резонансной томограммой (МРТ) [163,164].

На фоне CP (рисунок 2), с помощью QRS-синхронизации определяется фаза резервуара или пик желудочковой систолы, что на рисунке обозначено, как PALS, который соответствует максимальному наполнению предсердий. Сократительная фаза соответствует пику поздней диастолы, что на рисунке обозначено, как ALS late и проводниковая фаза соответствует пику ранней диастолы, что на рисунке обозначено, как ALS early.

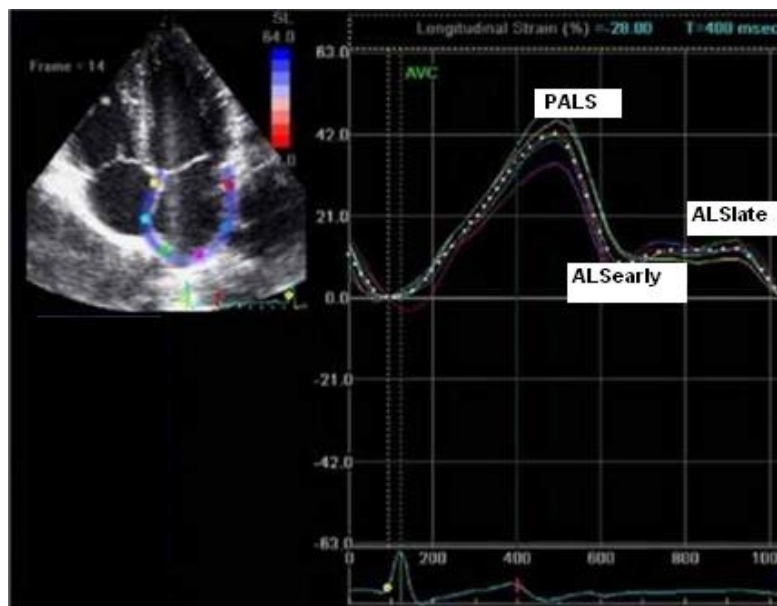


Рисунок 2. График СТЭ ЛП на фоне синусового ритма.

При ФП (рисунок 3) возможности использования двумерной деформации ограничены, в связи с чем возможно оценить только фазу резервуара или пик желудочковой систолы, что на рисунке обозначено, как PALS, поскольку нет более точных маркеров для определения различных этапов работы предсердий.

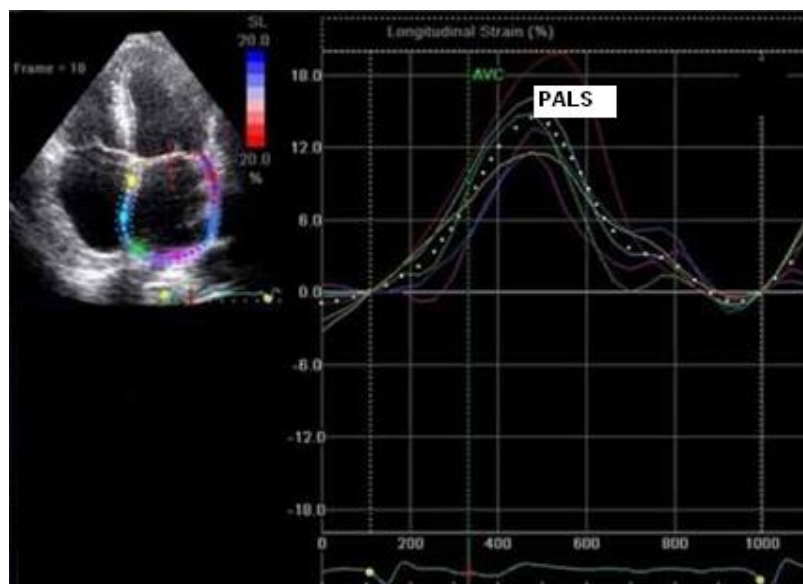


Рисунок 3. График СТЭ ЛП на фоне фибрилляции предсердий.

Следует отметить, что исследование ЛП с помощью СТЭ, помимо имеющихся проблем при оценке ЛЖ, добавляются новые ограничения связанные с особенностью строения ЛП: тонкие стенки [165], наличием легочных вен и УЛП.

Изменения структуры ЛП на фоне ФП, в виде расширения полости ЛП и формирования фиброза отражается на показателях деформации. Фиброз ЛП, обусловленный самой ФП поражает около 9% миокарда предсердий [166]. Степень выраженности фиброза ЛП коррелирует с длительностью анамнеза и частотой приступов аритмии. А при наличии дополнительного фактора риска ССЗ, такого как АГ степень фиброзного поражения ЛП увеличивается до 20–70% [167].

Растяжение ЛП во время приступов ФП приводит к образованию ряда провоспалительных и профиброгенных веществ в кардиомиоцитах и фибробластах [168], в следствие чего фибробласты начинают интенсивно синтезировать коллагены внеклеточного матрикса и множество сигнальных молекул, которые индуцируют миграцию клеток лейкоцитарного ряда [169], что приводит к хронизации воспалительных и пролиферативных процессов [168, 170]. В свою очередь замещение кардиомиоцитов фиброзной тканью способствует дальнейшему растяжению полости ЛП и снижению его механической функции даже в условиях СР [171].

Также проведение аблационного воздействия на миокард ЛП для профилактики рецидивов ФП приводит к формированию фиброзной ткани, как результат направленного ятрогенного повреждения, однако по структуре это «гомогенная» фиброзная ткань, которая не проводит электрическое возбуждение в отличии от гетерогенной фиброзной ткани развивающейся при «естественном» течении фиброза. Именно поэтому интервенционное вмешательство, которое приводит к формированию фиброза предсердия обеспечивает контроль ритма [172,173].

Наиболее интересным в этой связи представляется потенциальный вклад ЭхоКГ и, в частности СТЭ, в оценке скорости восстановления механической функции ЛП не только после восстановления СР, а также в предсказании успешности восстановления и сохранения СР, и в стратификации ТЭ риска при ФП и нормализационных ТЭ после МКВ или ЭКВ.

1.14 Заключение

Таким образом, результаты многочисленных исследований не обнаружили преимуществ стратегии «контроля ритма» или «контроля частоты» на ключевые исходы течения ФП и прогноз жизни этих пациентов. Вместе с тем доказан ряд преимуществ стратегии «контроля ритма» у определенных категорий больных. В частности, у лиц относительно молодого возраста успешное противоаритмическое лечение обеспечивает существенное улучшение качества жизни и возрастание толерантности к физической нагрузке.

Доказано, что устойчивое сохранение СР существенно улучшает качество жизни пациентов, снижает частоту осложнений, связанных с ФП, а у больных с СН снижает риск смерти. Именно по этим причинам, как показывают результаты больших международных регистров, подавляющее большинство кардиологов отдает предпочтение стратегии «контроля ритма».

Ключевым элементом и первым этапом реализации этой стратегии при персистирующей ФП является кардиоверсия. Благодаря внедрению нового ААП III класса – Рефралона в нашей стране появилась уникальная возможность восстанавливать СР при персистирующей ФП без проведения ЭКВ. Однако при всей сопоставимости результатов применения ЭКВ и Рефралона при персистирующей ФП, до настоящего времени не проведено прямого сравнения эффективности и безопасности ЭКВ и Рефралона в условиях рандомизированного исследования у этой категории больных.

Одним из грозных осложнений кардиоверсии у больных с персистирующей ФП являются нормализационные эмболии, риск возникновения которых сохраняется на протяжении 1 месяца после восстановления СР. Доказано, что ключевую роль в развитии этих осложнений играет феномен «оглушенных предсердий». Природа этого явления недостаточно изучена. Не ясно, в какой степени фактор электрической травмы сердца участвует в его формировании и наоборот, в какой степени исключение электрической травмы сердца при проведении МКВ с применением Рефралона, способно повлиять на степень выраженности и продолжительности феномена «оглушенных предсердий». В связи

с этим представляется очевидной необходимость проведения новых исследований с применением передовых технологических возможностей метода ЭхоКГ.

Все это послужило основанием для планирования настоящей работы, целью которой явилось: изучить в сравнении эффективность и безопасность электрической кардиоверсии и медикаментозной кардиоверсии с применением Рефралона в восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей ФП, а также сопоставить состояние внутрисердечной гемодинамики, параметров ремоделирования и деформации левого предсердия в 2-х группах лечения.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

Тип исследования – рандомизированное открытое проспективное исследование. Проведение диссертационного исследования было одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 212 от 28.12.2015г.).

2.1. Критерии включения в исследование:

- Пациенты (18 лет и старше) с персистирующей ФП (длительность более 7 суток), имеющие показания к восстановлению СР;
- Мужчины, женщины (после исключения беременности на момент включения в исследование);
- Подписанное информированное согласие.

2.2. Критерии невключения в исследование:

- Острый коронарный синдром (ОКС);
- Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40% по данным ЭхоКГ исследования; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA;
- Пороки сердца, требующие оперативного лечения;
- Проаритмическое действие какого-либо ААП в анамнезе;
- Документированная желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков в анамнезе;
- Семейный анамнез синдрома удлинённого интервала QT;
- Признаки дисфункции синусового узла (СУ) (синусовая брадикардия с ЧСС <50уд. в минуту, синоатриальные блокады), зафиксированные на фоне СР на ЭКГ в покое или во время суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру;
- Нарушения АВ проводимости (АВ-блокада 2 и выше степеней), зафиксированные на ЭКГ в покое или во время суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру;
- Длительность комплекса QRS >120мс при отсутствии признаков предвозбуждения желудочков, удлинение интервала QT >440мс;

- Брадисистолическая форма ФП или ТП при средней ЧСС < 60уд. в минуту в дневное время или паузы >3 сек в ночное время по результатам суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру;
- Клинически выраженный гипер- или гипотиреоз;
- Гипокалиемия (<3,5 ммоль/л) и/или гипомагниемия (<0,45 ммоль/л);
- Клинически значимые (в 2 раза) повышения АЛТ, АСТ и креатинина в биохимическом анализе крови;
- Признаки активного инфекционно-воспалительного процесса;
- Бронхиальная астма.

Протоколом исследования подразумевалось замещение исключенных пациентов вновь включенными пациентами.

2.3. Дизайн исследования и процедуры его проведения

Схема выполнения исследования представлена на рисунке 4.

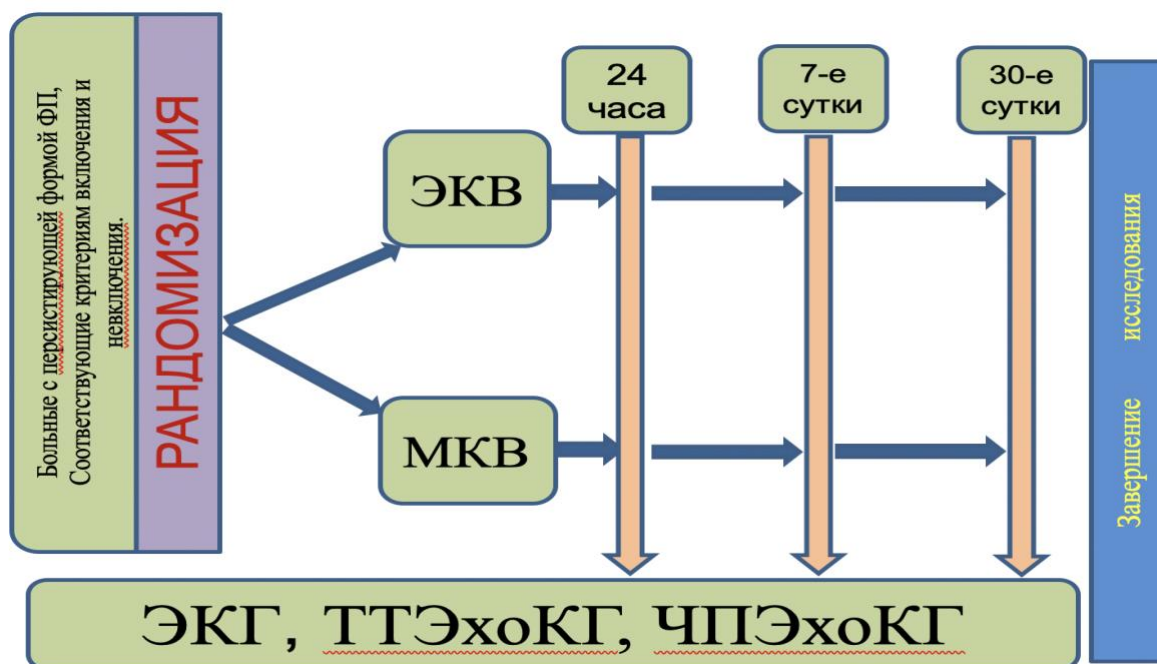


Рисунок 4. Схема рандомизированного сравнительного исследования ЭКВ и МКВ. Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ЭКВ – электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ЭКГ – электрокардиография, ТТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография, ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография.

Методом конвертной рандомизации включенные в исследование пациенты распределялись в группы ЭКВ и МКВ. В целях равномерного распределения рандомизация осуществлялась группами по 6 пациентов (3–ЭКВ и 3–МКВ).

При включении в исследование все пациенты проходили предварительное обследование, которое включало проведение общеклинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, определение уровня ТТГ и свободного Т4 в сыворотке крови, регистрацию ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), ЭХОКГ и ЧПЭХОКГ - для исключения тромбоза левого предсердия. При отсутствии противопоказаний в соответствии с результатами рандомизации пациентам выполнялась ЭКВ или МКВ.

При любом способе кардиоверсии всем больным были заблаговременно отменены любые ААП (в т.ч. бета-блокаторы и дигоксин). Препараты отменяли не менее чем за 5 периодов их полувыведения. В случае приема кордарона этот период был не менее трех месяцев, при условии нормализации длительности интервала QT на момент включения в исследование. Обязательным условием была адекватная антикоагулянтная терапия. В подавляющем большинстве случаев пациенты получали эноксапарин в «лечебной» дозе (1 мг/кг массы тела два раза в сутки), за исключением 5 больных, которым кардиоверсия была проведена на фоне назначенной ранее терапии варфарином с достижением целевых значений МНО 2,0-3,0.

Всем пациентам перед кардиоверсией проводилась ЧПЭХОКГ для исключения внутрисполостного тромбоза.

Кардиоверсии выполнялись на фоне продолжающейся медикаментозной терапии (гипотензивной, сахароснижающей, гиполипидемической и др.). После восстановления СР назначалась поддерживающая противорецидивирующая антиаритмическая терапия, которая проводилась в соответствии со стандартными показаниями и противопоказаниями к использованию ААП разных классов.

МКВ с применением Рефралона и ЭКВ выполняли в палате интенсивной терапии под телеметрическим контролем ЭКГ с параллельным контролем стандартной записи ЭКГ в 12 отведениях.

Все пациенты находились в палате интенсивного наблюдения не менее 6 часов после МКВ и не менее 2 часов после ЭКВ, с последующим продолжением

мониторирования ЭКГ с использованием системы телеметрического контроля в течение 24 часов.

Через 24 часа, на 7-е сутки и на 30-е сутки после восстановления СР пациенту производилась регистрация ЭКГ в 12 отведениях, ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ. После этого участие пациента в исследовании завершалось.

2.3.1. Медикаментозная кардиоверсия

Для МКВ использовали схему трёх последовательных в/в введений Рефралона в дозе 10 мкг/кг каждое (см.рис.5). Введение каждой дозы производили в течение 3-х мин; интервал между введениями составлял 15 мин.

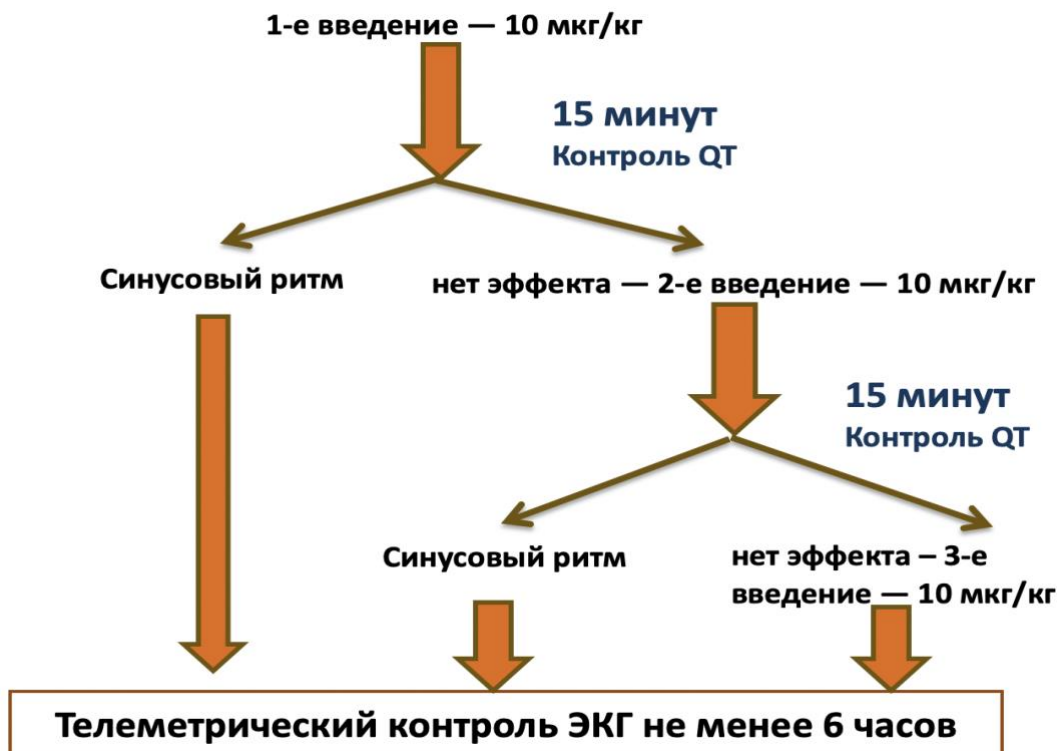


Рисунок 5. Схема кардиоверсии с применением Рефралона у больных с ФП.

Введение препарата прекращали при восстановлении СР; при снижении частоты сердечных сокращений <50 уд/мин на фоне ФП; при увеличении длительности интервала QT>500 мс; при развитии проаритмических эффектов препарата; в случае любых изменений в состоянии пациента, требующих дополнительных медицинских вмешательств.

2.3.2. Электрическая кардиоверсия

Процедуру ЭКВ выполняли под общей анестезией. Проводился мониторинг показателей гемодинамики, SpO₂, частоты дыхательных движений. Выполнялась инсуффляция кислорода через лицевую маску со скоростью 5-6 л/мин. Посредством в/в введения пропофола достигали клинических признаков общей анестезии. Электроды бифазного дефибриллятора устанавливали на грудную клетку в переднебоковую позицию (анод – над верхушкой сердца, катод – справа от грудины, сразу под ключицей) и наносили синхронизированный разряд 150 Дж. При неэффективности первой попытки кардиоверсии проводилась повторная попытка разрядом 170 Дж, после чего под контролем показателей гемодинамики ожидали пробуждения пациента.

2.4. Критерии эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии

В качестве первичного критерия эффективности был принят факт восстановления СР в течение 24 ч после ЭКВ или начала введения Рефралона.

В качестве вторичных критериев эффективности были приняты:

1. Сохранение СР через 24 ч после ЭКВ или начала введения Рефралона.
2. Отсутствие устойчивых рецидивов ФП после восстановления СР в течение 24 ч наблюдения после ЭКВ или начала введения Рефралона.

Оценка безопасности лечения проводилась в течение 24 ч после ЭКВ или начала введения Рефралона. Если в результате медицинского вмешательства отмечалось возникновение нежелательных явлений, наблюдение за пациентом продолжалось до их разрешения.

В качестве первичных критериев безопасности были приняты:

1. Летальный исход или развитие состояния, представляющего непосредственную угрозу жизни больного (в т.ч. острой сердечной недостаточности и острого нарушения мозгового кровообращения).
2. Регистрация клинически значимых желудочковых аритмий (частой желудочковой экстрасистолии, устойчивых и неустойчивых пробежек желудочковой тахикардии, тахикардии типа TdP, фибрилляции желудочков).

3. Возникновение асистолии, продолжительностью $>3,0$ с.

В качестве вторичных критериев безопасности были приняты:

1. Увеличение продолжительности интервала $QT>500$ мс, не сопровождавшееся желудочковыми аритмиями.
2. Возникновение клинически значимых нарушений проводимости (снижение ЧСС <50 уд/мин на фоне сохранения ФП, регистрация синусовой брадикардии, синоатриальных блокад, любых нарушений атриовентрикулярной проводимости, отсутствовавших ранее блокад ножек пучка Гиса после восстановления СР).
3. Любые нежелательные изменения в состоянии пациента, которые, по мнению исследователей, могли быть обусловлены проводившимся медицинским вмешательством.

2.5. Методы обследования

2.5.1. Трансторакальная эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ была выполнена на ультразвуковой системе General Electric Vivid I с использованием электронного датчика с частотами 2,5/3,5 МГц. Система дает возможность работы в одномерном, двумерном, импульсно-волновом и постоянно-волновом доплеровском режимах и режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК). Во время исследования пациент находился в положении на левом боку. Синхронно осуществлялся мониторинг ЭКГ (1 отведение). Все исследования записывались на жесткий носитель.

Для получения ультразвукового изображения сердца использовались стандартные эхокардиографические позиции: парастернальная позиция по длинной оси ЛЖ и апикальная позиция на уровне 4-х и 2-х камер.

Измерялся передне-задний размер ЛП в М-режиме из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы, измерение выполнялось от переднего края задней стенки аорты до переднего края задней стенки ЛП.

Объем ЛП измерялся биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона), с использованием четырехкамерной и двухкамерной апикальных позиций в конце систолы желудочков (максимальный размер ЛП). При алгоритме

Симпсона ЛП делится на сложенне овальные диски, высота которых обозначается - h, а ортогональные малые и большие диаметры – D1 и D2. Объем ЛП вычисляется по формуле:

$$V = \pi /4(h)\sum(D1)(D2).$$

Также проводилась оценка глобальной систолической функции ЛЖ по показателям ФВ ЛЖ оценивалась по методу Simpson's Biplane из апикальной позиции в режиме 4 и 2 камерной позиции для расчета ФВ ЛЖ по формуле: ФВ = (КДО – КСО)/КДО, где КДО-конечно-систолический объем ЛЖ и КСО – конечно-систолический объем.

2.5.1.1. Спекл-трекинг эхокардиография в оценке деформации левого предсердия

Анализ глобальной продольной деформации ЛП проводился СТЭ с использованием программного обеспечения GE EchoPAC 102. Изображения были получены в соответствии с рекомендациями экспертного консенсуса, опубликованного в Европейском журнале эхокардиографии [174.]. Для анализа использовались четырехкамерные и двухкамерные апикальные изображения ЛП, значения были усреднены для всех 12 сегментов ЛП, то есть 6 сегментов для 2-х камерной проекции и 6 сегментов для 4-х камерной проекции. Запись производилась в течение трех последовательных сердечных циклах, во время задержки дыхания. Эндокардиальная граница ЛП обозначалась вручную и в дальнейшем корректировалась таким образом, чтобы включить всю толщину стенки ЛП.

Исходно всем пациентам перед кардиоверсией оценивалась только фаза резервуара PALS который совпадает с желудочковой систолой, поскольку на фоне ФП отсутствовали точные маркеры для определения различных фаз работы предсердий.

В ходе последующих измерений: через сутки после кардиоверсии, на 7-е и 30-е сутки, оценка проводилась на фоне СР с помощью QRS-синхронизации определялась фаза резервуара или пик желудочковой систолы PALS, сократительная фаза ALS late и проводниковая фаза ALS early.

2.5.2. Чреспищеводная эхокардиография

Исследования проводились на ультразвуковых системах PHILIPS iE33 оснащенными мультиплановыми чреспищеводными датчиками с частотой 5 МГц. Исходно ЧПЭхоКГ проводилась в полном объеме, при этом прицельное внимание уделялось состоянию ЛП и УЛП на предмет наличия или отсутствия спонтанного эхоконтрастирования и тромбов. При проведении ЧПЭхоКГ после ВСР, через неделю и через месяц оценивалось только состояние ЛП и УЛП.

Непосредственно перед проведением ЧПЭхоКГ проводилась местная анестезия ротоглотки 10%-ным раствором лидокаина. Во время исследования пациент находился в положении на левом боку. Синхронно осуществлялся мониторинг ЭКГ (1- отведение). Все исследования записывались на электронный носитель информации. ЧПЭхоКГ проводилась всем пациентам перед кардиоверсией и через сутки после восстановления СР, далее на 7-е и 30-е сутки. После неэффективной попытки восстановления СР или в случаях рецидива ФП, повторное исследование не выполнялось. Исследование проводилось в полном объеме, при этом прицельное внимание уделялось состоянию ЛП и УЛП на предмет отсутствия или наличия тромбов, а также СЭК и степени его выраженности. Для визуализации УЛП использовали 2 стандартных среза: поперечный срез базальных отделов сердца на уровне створок аортального клапана (по короткой оси) и продольный 2-камерный срез левых камер сердца (по длинной оси). Кроме того, для исключения возможных тромбов визуализация УЛП осуществлялась также в промежуточных нестандартных срезах. Оценка размеров УЛП проводилась в 2-камерном срезе (по длинной оси). Измерялась максимальная и минимальная площади и ФВ УЛП. Площадь УЛП определялась планиметрически. Максимальная площадь УЛП при ФП измерялась, как среднее значение из 5-ти последовательных сердечных циклов, при СР - в диастолу ушка перед зубцом Р на ЭКГ. Минимальная площадь УЛП при ФП измерялась как среднее значение из 5-ти последовательных сердечных циклов, при синусовом ритме - в систолу ушка, измеренную перед комплексом QRS на ЭКГ.

ФВ УЛП = $S(\text{УЛПmax}) - S(\text{УЛПmin})/S(\text{УЛПmax}) \times 100\%$, где (УЛПmax) – площадь УЛП в диастолу ушка, измеренная перед зубцом Р на ЭКГ при синусовом ритме, или максимальная площадь УЛП при ФП, измеренная как среднее значение пяти циклов.

$S(\text{УЛПmin})$ - площадь УЛП в систолу ушка, измеренная синхронно с комплексом QRS при синусовом ритме или минимальная площадь УЛП при ФП, измеренная как среднее значение из пяти циклов.

Оценка состояния кровотока в УЛП проводилась в импульсно-волновом доплеровском режиме и режиме ЦДК. Вначале в режиме ЦДК визуально оценивали «заполняемость» УЛП в различные фазы сердечного цикла, затем проводили коррекцию угла между направлением ультразвукового сигнала и потоком крови в УЛП. Для получения доплеровского спектра потока в УЛП контрольный объем был помещен в основании УЛП на равном расстоянии от стенок ушка. При анализе доплеровского спектра потока в УЛП определялась средняя скорость опорожнения (ССО) УЛП при ФП, измеренная как среднее значение из 7-ми последовательных сердечных циклов.

Выраженность СЭК оценивали полуколичественно с использованием классификации, предложенной D.Fatkin и соавт. [105], с выделением 4-х степеней СЭК. Наличие тромбов и СЭК в ЛП и УЛП, степень выраженности СЭК оценивали двое исследователей. В случае разногласий к оценке привлекали третьего исследователя.

2.6. Статистическая обработка

В основу работы положена гипотеза о том, что у больных с персистирующей ФП МКВ с применением Рефралона не уступает (non-inferior) ЭКВ по представленным выше первичным и вторичным критериям эффективности и безопасности. Расчет минимально необходимого объема выборки, для проверки этой гипотезы, в соответствии с рекомендациями [174] проводился по формуле:

$$N = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times S^2 / \Delta^2.$$

При допустимости ошибки 1-го рода 5% и ошибки 2-го рода 15%, по таблицам критических значений получены следующие величины:

$$Z_{\alpha} = 1,64 \text{ и } Z_{\beta} = 1,04.$$

Используя эти значения получаем:

$$(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 = (1,64 + 1,04)^2 = 7,18.$$

По опубликованным данным эффективность ЭИТ при персистирующей ФП варьирует от 75% ($p_1 = 0,75$) до 95% ($p_2 = 0,95$), а эффективность Рефралона составляет 88%, пребывая в интервале между 75% и 95%. Учитывая это, получаем следующий расчет вариации различий:

$$S^2 = p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2) = 0,75(1 - 0,75) + 0,95(1 - 0,95) = 0,19 + 0,05 = 0,24.$$

Исходя из того, что опубликованные различия в эффективности ЭКВ максимально достигают 20%, в качестве показателя клинической значимости различий в исследовании могут быть приняты 25%:

$$\Delta^2 = (0,25)^2 = 0,063.$$

В итоге, для каждой группы (ЭКВ и МКВ):

$$N = 7,18 \times 0,24 / 0,063 = 27,3.$$

Таким образом при удвоении числа N , в связи с планированием 2-х групп участников исследования, получаем общее минимальное достаточное количество больных равное 55.

Размер эффекта:

В работе использовался метод расчета объективного размера эффекта d_{unb} [175]. При подсчете размера эффекта для независимых выборок применялась следующая формула:

$$d = (M_2 - M_1) / s_p,$$

где d – размер эффекта, M_1 – среднее для выборки 1, M_2 – среднее выборки 2, s_p – взвешенное среднеквадратичное отклонение.

Для исключения ошибок, связанных с возможными различиями между среднеквадратичными отклонениями двух выборок, при подсчетах использовалось взвешенное среднеквадратичное отклонение s_p :

$$s_p = \sqrt{\frac{(N_A - 1)s_A^2 + (N_B - 1)s_B^2}{N_A + N_B - 2}},$$

где s_p – взвешенное среднеквадратичное отклонение, N_A – объем выборки А, N_B – объем выборки В, S_A – среднеквадратичное отклонение выборки А, S_B – среднеквадратичное отклонение выборки В.

Интерпретация размера эффекта – d , проводилась в соответствии с таблицей 1.

Таблица 1. Интерпретация размера эффекта d .

Размер эффекта, d	Оценочная характеристика
0 – 0,2	Ничтожный
0,2 – 0,6	Малый
0,6 – 1,2	Умеренный
1,2 – 2,0	Большой
2,0 – 4,0	Очень большой
4,0 – ∞	Исключительно большой

Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета GraphPad Prism v5.5. Количественные переменные оценивали на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки значимости различий между величинами с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента (Student's t-test), а для оценки различий между величинами отличным распределением от нормального – U-критерий Манна- Уитни (Mann-Whitney). Для оценки статистической значимости различий между качественными показателями были использованы метод Хи-квадрат (Chi-square), либо (если в одной из групп сравнения количество было равно 0) точный тест Фишера (Fisher's exact test). Для корреляционного анализа использовали однофакторную модель Спирмена. Критерием статистической достоверности принимали значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

В исследование исходно было включено 63 пациента. После проведения рандомизации 32 больных распределены в группу МКВ и 31 больной – в группу ЭКВ. По результатам предварительного обследования критерии невключения были выявлены у 1-го больного из группы ЭКВ и у 2-х больных из группы МКВ. Таким образом, численность каждой группы составила 30 больных. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Характеристика	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)	P
Длительность текущего эпизода ФП, медиана [ИКР 25%,75%], (мес)	3[1;6]	2,5[1;4]	0,09 [#]
Давность анамнеза ФП, медиана [ИКР 25%,75%], (мес)	9[2,5;52]	12[4,5; 91]	0,24 [#]
М, n (%)	20 (66,67)	19 (64,5)	0,7 ^{\$}
Ж, n (%)	10 (33,33)	11 (35,5)	0,7 ^{\$}
Возраст, (годы)	60,1 ± 13,6	64,55 ± 10,29	0,08 [*]
ИМТ	30,74±4,95	31,52 ± 5,93	0,24 [*]
ИИ в анамнезе, n (%)	2 (6,67)	1 (3,33)	0,55 ^{\$}
АГ, n (%)	20 (66,67)	25 (83,33)	0,13 ^{\$}
ИБС (ПИКС), n (%)	2 (6,67)	1 (3,33)	0,55 ^{\$}
СД 2 типа, n (%)	4 (13,33)	5 (16,67)	0,7 ^{\$}
ХОБЛ, n (%)	1 (3,33)	0	1 [^]
СОАС, n (%)	1 (3,33)	2 (6,67)	0,55 ^{\$}
РЧА КТИ в анамнезе, n (%)	0	2 (6,67)	0,5 [^]
РЧА по поводу ФП в анамнезе, n,(%)	1 (3,33)	0	1 [^]

Характеристика	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)	P
Баллы по шкале CHA ₂ DS ₂ Vasc, медиана [ИКР 25%,75%]	2[1;3]	2 [1;3]	0,13 [#]
Передне-задний размер ЛП, n (см)	4,32 ± 0,36	4,36 ± 0,43	0,36 [*]
Объём ЛП, n (мл)	86,28 ± 22,99	88,97 ± 25,02	0,33 [*]
ФВ ЛЖ, n (%)	55,69 ± 8,04	55,13 ± 8,37	0,4 [*]

Примечания: ФП — фибрилляция предсердий; ЭКВ — группа электрической кардиоверсии; МКВ — группа медикаментозной кардиоверсии; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС- постинфарктный кардиосклероз, ЛП-левое предсердие, М - мужчины, Ж – женщины, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, ИИ – ишемический инсульт, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, РЧА – радиочастотная абляция, КТИ – каво-трикуспидальный истмус, ИКР - интерквартильный размах. * — по данным t-теста Стьюдента; [#] — по данным U-критерия Манна–Уитни; ^{\$} — по данным теста Хи-квадрат; [^] — по данным точного теста Фишера

Как видно из таблицы 2 статистически значимые различия по основным анализируемым параметрам между двумя группами больных выявлены не были, что указывает на правомочное проведение сравнения ЭКВ и МКВ с применением Рефралона по критериям эффективности и безопасности.

3.2. Результаты анализа показателей эффективности электрической кардиоверсии и медикаментозной кардиоверсии с применением Рефралона

Схема проведения МКВ с использованием Рефралона и полученные при этом результаты представлены на рис.8. В группе МКВ всем 30 больным произведено первое введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг. В течение 15 мин (в среднем, спустя 8,6±3 мин после начала введения препарата) отмечено восстановление СР у 19 больных (63,3%). Этим больным дополнительные введения Рефралона не производились. 11 пациентам, у которых сохранялась ФП, произведено второе введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг (суммарная доза составила 20 мкг/кг). В течение 15 мин наблюдения отмечено восстановление СР еще у 2 больных (всего – 21больной [суммарная эффективность 2-х введений – 70%]).

9 пациентам, у которых через 15 мин после повторного введения препарата сохранялась ФП, произведено третье введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг

(суммарная доза составила 30 мкг/кг). В ходе последующего наблюдения в течение 24 ч восстановление СР отмечено еще у 7 больных (23,3% больных). Таким образом, СР был восстановлен у 28 из 30 пациентов (суммарная эффективность 3-х введений – 93,3%) (рисунок 6).

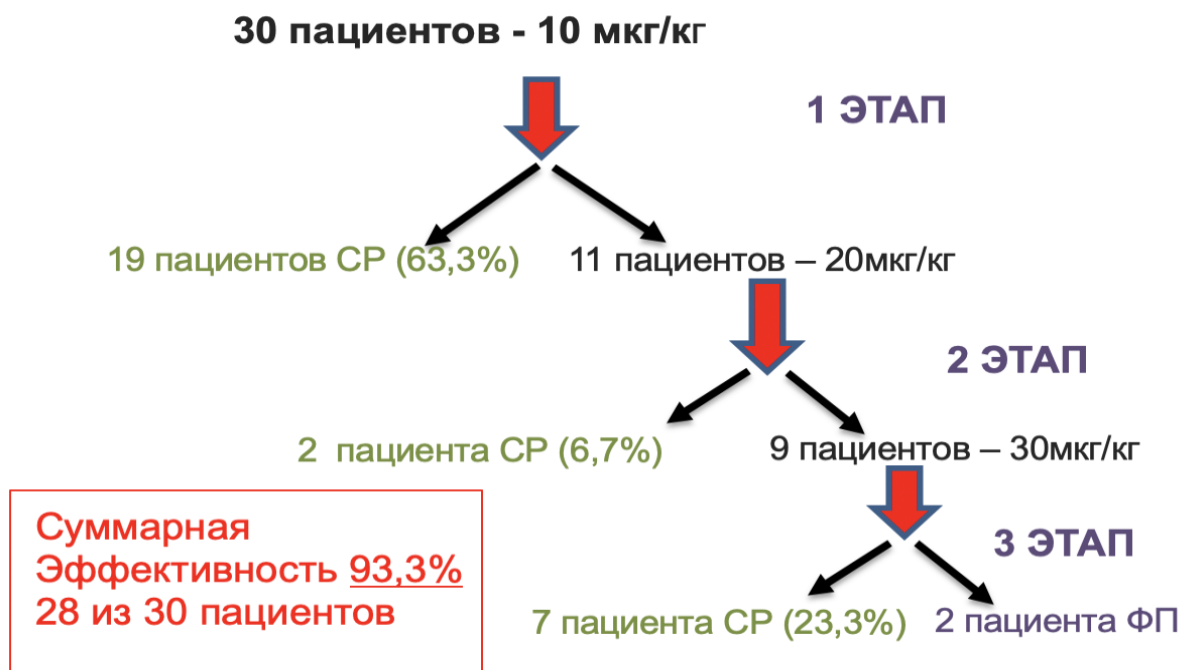


Рисунок 6. Трехэтапная схема МКВ с применением Рефралона и ее результаты. Примечание: СР- синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий.

Схема проведения ЭКВ и полученные при этом результаты представлены на рисунке 7. В группе ЭКВ с первой попытки (разряд 150 Дж) СР был восстановлен 23 больным (77,7%). У 7 больных сохранялась ФП. Им был нанесен второй разряд 170 Дж, после которого отмечено восстановление СР еще у 4 больных (12,3%). Таким образом, СР в группе ЭКВ был восстановлен у 27 из 30 больных (эффективность 90%). Обобщенные данные сравнения эффективности МКВ с применением Рефралона и ЭКВ представлены в таблице 3. При этом 95% доверительный интервал (ДИ) для первичного критерия эффективности (восстановление СР) составил [-0,1-0,16].

У 1 из 27 пациентов (3,7%) после восстановления СР с помощью ЭКВ через 25 мин возник рецидив устойчивой ФП, сохранявшийся до завершения наблюдения в течение 24 часов. В группе МКВ рецидивы ФП после восстановления СР не

отмечались. При этом 95%ДИ для вторичного критерия эффективности МКВ и ЭКВ (отсутствие устойчивых рецидивов ФП) составил [-0,02 — 0,06] (таблица 3).

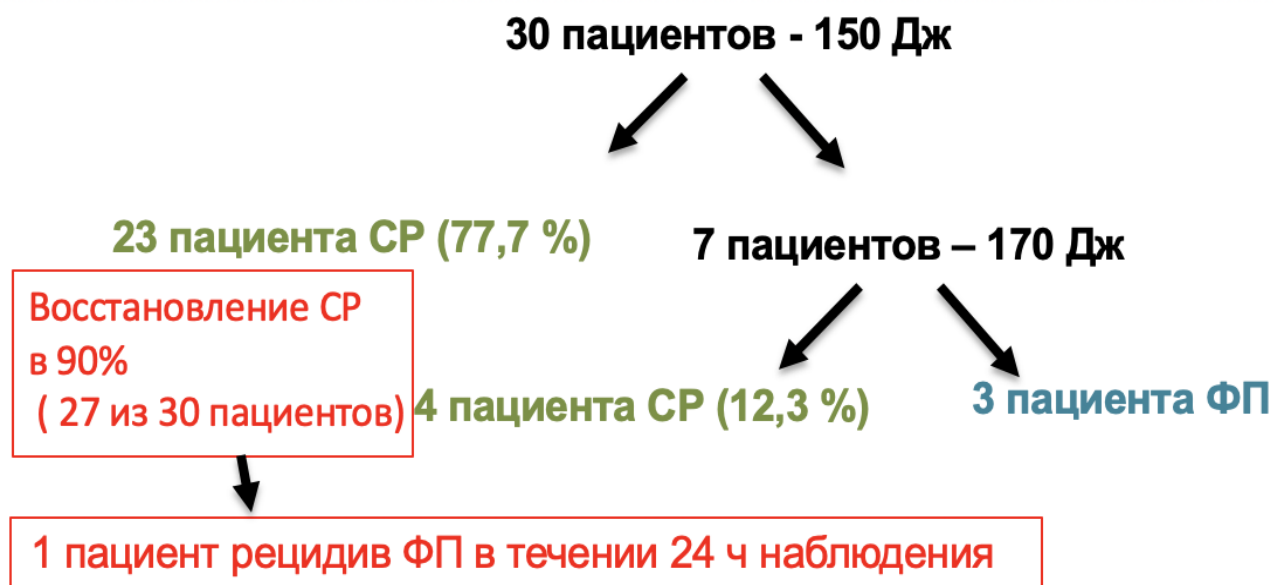


Рисунок 7. Схема проведения ЭКВ и её результаты.

Примечание: СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, ЭИТ – электроимпульсная терапия, Дж - джоуль.

Таким образом, в группе ЭКВ через 24 ч СР сохранялся у 26 из 30 больных (86,7%); в группе МКВ — у 28 из 30 больных (93,3%). При этом 95%ДИ для ещё одного вторичного критерия эффективности (сохранение СР через 24 ч) составил [-0,07–0,19] (таблица 3). Анализ полученных данных указывает на отсутствие статистически значимых различий, как по первичным, так и вторичным критериям эффективности между группами ЭКВ и МКВ с применением Рефралона [176].

3.3. Результаты анализа показателей безопасности электрической кардиоверсии и медикаментозной кардиоверсии с применением Рефралона

Обобщенные результаты сравнения безопасности МКВ с применением Рефралона и ЭКВ представлены в таблице 4.

Таблица 3. Показатели эффективности МКВ с применением Рефралона и ЭКВ по первичным и вторичным критериям.

Сравниваемый критерий	МКВ	ЭКВ	ДИ
Первичный критерий эффективности			
восстановление СР в течение 24 ч.	28 из 30 (93,3%)	27 из 30 (90%)	[-0,1 — 0,16]
Вторичные критерии эффективности:			
Сохранение СР через 24 ч.	28 из 30 (93,3%)	26 из 30 (86,7%)	[-0,07 — 0,19]
Отсутствие устойчивых рецидивов ФП в течение 24 ч.	0 из 30	1 из 30 (3,3%)	[-0,02 — 0,06]

Примечание: ДИ- доверительный интервал, МКВ- медикаментозная кардиоверсия, ЭКВ – электрическая кардиоверсия, СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 4. Показатели безопасности МКВ с применением Рефралона и ЭКВ по первичным и вторичным критериям.

Сравниваемый критерий	ЭКВ	МКВ	ДИ
Первичные критерии безопасности:			
развитие состояний, представляющих непосредственную угрозу для жизни или летальный исход;	0 из 30	0 из 30	-
клинически значимые желудочковые аритмии;	0 из 30	0 из 30	-
асистолия, длительностью более 3,0 сек	0 из 30	0 из 30	-
Вторичные критерии безопасности:			
удлинение интервала QT >500 мс	1 из 30 (3,3%)	7 из 30 (23,3%)	[0,02 — 0,38]
Клинически значимые нарушения проводимости (брадикардия)	1 из 30 (3,3%)	1 из 30 (3,3%)	[-0,04 — 0,04]
Любые нежелательные изменения состояния	0 из 30	0 из 30	-

Примечания: ДИ — доверительный интервал; МКВ — медикаментозная кардиоверсия; СР — синусовый ритм; ФП — фибрилляция предсердий; ЭКВ — электрическая кардиоверсия

Ни у одного из включенных в исследование пациентов процедура кардиоверсии любым из двух способов не сопровождалась осложнениями, угрожающими жизни больного. Не отмечено ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки, желудочковых аритмий, асистолии, продолжительностью $>3,0$ с. Таким образом, статистически достоверных различий по первичным критериям безопасности между группами ЭКВ и МКВ не отмечено.

В группе МКВ у 7 из 30 пациентов (23,3%) после восстановления СР отмечалось увеличение продолжительности интервала $QT > 500$ мс. Трём из них препарат был введен в дозе 10 мкг/кг, одному больному – в дозе 20 мкг/кг, двум больным – в дозе 30 мкг/кг. Максимальная продолжительность интервала QT составила 540 мс. В группе ЭКВ удлинение интервала QT до 510 мс отмечено у одного больного (3,3%), которому восстановление СР проводилось на фоне поддерживающей антиаритмической терапии соталолом в дозе 160 мг/сут. При этом 95% доверительный интервал (95%ДИ) для вторичного критерия безопасности (удлинения интервала $QT > 500$ мс) составил [0,02-0,38].

У одного пациента в каждой из групп (3,3%) после купирования ФП отмечалась синусовая брадикардия (45 уд/мин у пациента в группе ЭКВ и 48 уд/мин у пациента группы МКВ), которая не сопровождалась клиническими проявлениями, и разрешилась самостоятельно в течение 30 мин наблюдения. Следует отметить, что в группе ЭКВ синусовая брадикардия была отмечена у пациента, не получавшего поддерживающую антиаритмическую терапию. При этом 95%ДИ для вторичного критерия безопасности (брадикардии) составил – [0,04-0,04].

Ни у кого из включенных в исследование больных не было зарегистрировано нарушений атриовентрикулярной проводимости. У 26 из 30 больных (86,7%) из группы МКВ после введения Рефралона отмечено появление комплексов QRS с аберрантным внутрижелудочковым проведением по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса на фоне продолжающейся ФП [177]. После восстановления СР нарушения внутрижелудочковой проводимости отмечались

только при наджелудочковой экстрасистолии, что обусловлено возрастанием рефрактерного периода системы Гиса-Пуркинье [178,179]. Итоговые результаты сравнения эффективности и безопасности ЭКВ и МКВ с применением Рефралона представлены на таблице 5.

Таблица 5. Итоговые результаты сравнения ЭКВ и МКВ с применением Рефралона по критериям эффективности и безопасности.

Критерии	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)
Восстановление СР	90 % (27)	93,3% (28)
Сохранение СР через 24 ч	86,7% (26)	93,3% (28)
Устойчивый рецидив ФП	3,3% (1)	0
Брадиаритмии	3,3% (1)	3,3% (1)
Желудочковые аритмии	0	0
Ухудшение состояния	0	0
QT > 500 мс	3,3% (1)	23,3% (7)

Результаты исследования показали, что у больных персистирующей ФП МКВ с использованием Рефралона, и по первичным, и по вторичным критериям эффективности не уступает ЭКВ.

Опасные для жизни осложнения, принятые в качестве первичных критериев безопасности (брадиаритмии, желудочковые аритмии) не были зарегистрированы ни в одной из групп. Достоверно более частое удлинение интервала QT >500мс в группе МКВ, является проявлением ожидаемого прямого электрофизиологического эффекта препарата, в виде замедления реполяризации миокарда желудочков, что требует соответствующего наблюдения при использовании Рефралона.

3.4. Оценка внутрипредсердной гемодинамики левого предсердия и ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий

У пациентов с персистирующей формой ФП, в условиях длительного течения аритмии происходит ремоделирование левого предсердия, что по данным ТТЭхоКГ(таблица 6) проявляется увеличением как линейного размера этой

камеры сердца (в группах МКВ и ЭКВ до 4,3см и 4,2см соответственно), так и объемного размера (в группе МКВ до 85мл, и в группе ЭКВ до 84мл). По данным ЧПЭхоКГ у всех пациентов с персистирующей формой ФП, также происходит снижение гемодинамических показателей ушка левого предсердия в виде снижения ФВ УЛП (в группе МКВ до 40% и в группе ЭКВ до 50%), а также ССО УЛП (в группе МКВ до 34,2см/сек и группе ЭКВ до 36см/сек). Эти изменения приводят к появлению спонтанного эхоконтрастирования, достигающего 2 степени в обеих группах (таблица 6).

3.5. Изменение внутрипредсердной гемодинамики у больных с персистирующей ФП в первые сутки после восстановления синусового ритма с помощью ЭКВ и МКВ с применением Рефралона

Пациентам, у которых через 24 часа сохранялся СР - 28 больным из группы МКВ (исключая 2-х больных с отсутствием эффекта от Рефралона) и 26 больным из группы ЭКВ (исключая трёх больных с отсутствием эффекта от ЭКВ и одного больного с рецидивом ФП в 1-е сутки) - были проведены повторные исследования ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ, полученные при этом результаты представлены в таблице 6, и на рисунке 8.

По данным ТТЭхо КГ в обеих группах значимой разницы объемных и линейных размеров ЛП до и после кардиоверсии не было выявлено. Нормализация сердечного ритма привела к некоторому увеличению ФВ ЛЖ в группе МКВ, но не достигло критериев достоверности.

По данным ЧПЭхоКГ через сутки после восстановления СР в обеих группах пациентов наблюдалось снижение механической функции миокарда ЛП и УЛП в виде статистически значимого снижения ФВ УЛП (в группе МКВ от 40,0[20,0;50,0] до 33,0[20,0;40,0]; $p=0,014$; в группе ЭКВ от 50,0[38,0;60,0] до 29,5[20,0;34,5], $p=0,00009$, снижение ССО УЛП (в группе МКВ от 34,2[27,1;45,8] до 26,0[19,3;29,8], $p=0,00018$; в группе ЭКВ от 36,0[31,0;40,9] до 21,5[17,7;25,0], $p=0,00018$, и как следствие, увеличение степени СЭК в группе МКВ от 1,5[1,0;2,0] до 2,0[1,5;2,5], $p=0,00039$ и в группе ЭКВ от 1,5[1,0;2,0] до 2,0[2,0;2,5], $p=0,00002$ (Таблица 6).

Таблица 6. Параметры внутрипредсердной гемодинамики по данным ЭхоКГ и ЧПЭхоКГ исходно и через сутки после МКВ и ЭКВ.

	Группа МКВ				Группа ЭКВ			
	Исходно (n=28)	Через 24 часа (n=28)	d, через 24 ч/исходно	p, исходно/через 24ч	Исходно (n=26)	Через 24 часа (n=26)	d, через 24 ч/исходно	p, исходно/через 24ч
ТТЭхоКГ								
РазмерЛП (см)	4,3 [4,0;4,6]	4,2 [4,0;4,6]	0,01	p=0,3425	4,2 [4,1;4,7]	4,2 [4,1;4,7]	0,1	p=0,7874
Объем ЛП (мл)	85 [64;104]	82 [63;104]	-0,04	p=0,1976	84 [74,96]	90 [74;106,5]	0,15	p=0,1711
ФВ ЛЖ (%)	55,5 [50;60]	58 [52;62]	0,34	p=0,0912	56 [50;61]	55 [51;59,5]	0,06	p=0,3341
ЧПЭхоКГ								
ССО УЛП (см/сек)	34,2 [27,1;45,8]	26,0 [19,3;29,8]	-0,97	p=0,0002	36 [31;40,9]	21,5 [17,7;25]	-2,19	p=0,0002
ФВ УЛП (%)	40 [20;50]	33 [20;40]	-0,49	p=0,0144	50 [38;60]	29,5 [20;34,5]	-1,57	p=0,0001
СЭК (степень)	1,5 [1;2]	2,0 [1,5;2,5]	0,97	p=0,0004	1,5 [1,0;2,0]	2,0 [2,0;2,5]	1,68	p=0,0001
Тромбоз УЛП	0	2	1,41	p=0,5000	0	0	-	-

Примечания: ЛП- левое предсердие, ФВ – фракция выброса, УЛП – ушко левого предсердия, СЭК- спонтанное эхоконтрастирование, ССО – средняя скорость опорожнения, d – размер эффекта, ЭКВ- электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия.

По данным ЧПЭхоКГ через сутки после восстановления СР в обеих группах пациентов наблюдалось снижение механической функции миокарда ЛП и УЛП в виде статистически значимого снижения ФВ УЛП (в группе МКВ от 40,0[20,0;50,0] до 33,0[20,0;40,0]; p=0,014; в группе ЭКВ от 50,0[38,0;60,0] до 29,5[20,0;34,5], p=0,0009, снижение ССО УЛП (в группе МКВ от 34,2[27,1;45,8] до 26,0[19,3;29,8],

$p=0,00018$; в группе ЭКВ от 36,0[31,0;40,9] до 21,5[17,7;25,0], $p=0,00018$, и как следствие, увеличение степени СЭК в группе МКВ от 1,5[1,0;2,0] до 2,0[1,5;2,5], $p=0,00039$ и в группе ЭКВ от 1,5[1,0;2,0] до 2,0[2,0;2,5], $p=0,00002$ (Таблица 6).

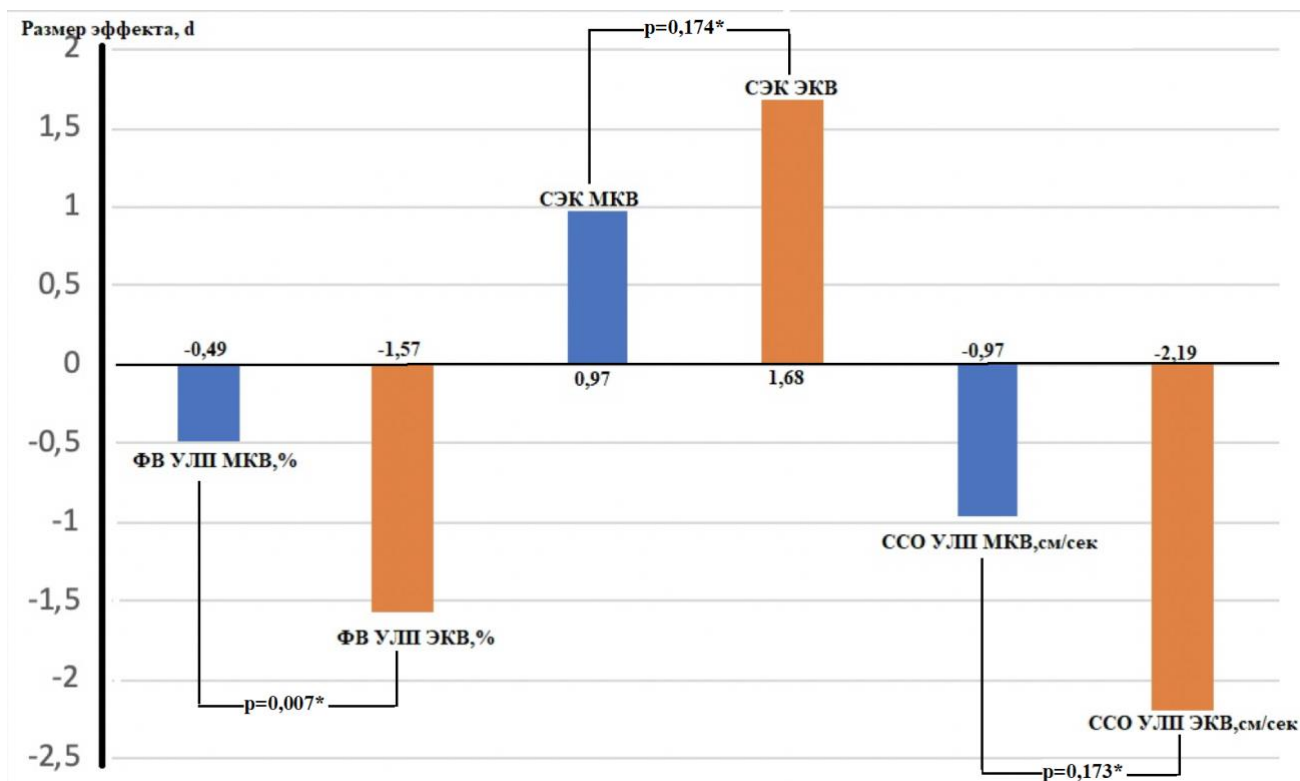


Рисунок 8. Сравнение динамики изменений показателей механической функции УЛП в 1-е сутки после ЭКВ и МКВ в параметрах размера эффекта.

Примечание: ЧПЭхоКГ- чреспищеводная эхокардиография, ЭКВ- электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ФВ УЛП- фракция выброса ушка левого предсердия, СЭК- спонтанное эхоконтрастирование, ССО- средняя скорость опорожнения, * - по данным Т-теста Стьюдента.

Размер эффекта для снижения ССО УЛП в группе МКВ составил -0,97 (умеренный), а в группе ЭКВ -2,19(очень большой), а для увеличения СЭК в группе МКВ 0,97(умеренный), а в группе ЭКВ 1,68(большой). В группе ЭКВ отмечено также достоверно более существенное снижение ФВ УЛП в группе МКВ составил -0,49(малый), а в группе ЭКВ -1,57(большой) (Таблица 6).

Снижение гемодинамических показателей УЛП в группе ЭКВ существенно более значимое, по сравнению с группой МКВ особенно наглядно проявляется в параметрах размера эффекта (рисунок 8). Видно, что различия по снижению ФВ УЛП более чем трехкратные и высоко достоверные. При этом, однако, не

достигают статистической значимости более чем двукратная разница в снижении ССО УЛП и почти двукратные различия в возрастании степени СЭК после ЭКВ в сравнении с МКВ.

Данные проявления снижения механической функции ЛП, как уже указывалось выше называются феноменом «оглушения предсердий». Степень ухудшения параметров механической функции УЛП в группе ЭКВ оказалась более значимой (таблица 5, рисунок 9), что может быть обусловлено фактором электрической травмы сердца [180].

Тем не менее отсутствие этого фактора при МКВ не избавляет от риска развития этого явления в 1-е сутки после восстановления СР [181]. Повышающуюся при этом вероятность эндокардиального тромбоза убедительно подтверждают два случая формирования «свежего» тромба в УЛП после восстановления СР Рефралоном. Один из этих случаев иллюстрирует приведенный ниже клинический пример.

Клинический пример

Больной А. 74 лет, длительно страдает гипертонической болезнью II ст., 2 ст, риск 3. Постоянно принимает периндоприл 5мг/сут. За месяц до поступления впервые почувствовал сердцебиение. На ЭКГ регистрировалась ФП с ЧСС 130 уд/мин в состоянии покоя. Применение бисопролола в дозах 2,5-7,5мг не обеспечивало снижения ЧСС и исчезновения чувства усиленного сердцебиения.

Госпитализирован в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России для решения вопроса о восстановлении синусового ритма.

По данным холтеровского монитора ЭКГ на фоне применения бисопролола в дозе 7,5мг/сут в течение всех суток регистрируется ФП с ЧСС до 150уд/мин. Динамика сегмента ST по ишемическому типу не зарегистрирована.

По данным ЭхоКГ: Расширение обоих предсердий (ЛП = 5,2 см, апикально ЛП = 6,0 х 5,0 см, объем ЛП = 91 мл, индекс объема ЛП = 45.5 мл/м²; ПП апикально 5,5 х 4,7 см; S ПП = 21 см²). Сократительная функция миокарда ЛЖ не нарушена, ФВ ЛЖ - 60%. Легочная гипертензия 1ст. Гемодинамически незначимые клапанные регургитации.

Принимая во внимание высокую ЧСС в условиях приёма бисопролола и сохраняющееся ощущение сердцебиений принято решение о проведении кардиоверсии. Пациенту было предложено принять участие в научном исследовании. После подписания информированного согласия пациент был рандомизирован в группу МКВ с применением Рефралона.

Начата антикоагулянтная терапия эноксапарином в терапевтической дозе 1мг/кг х 2 р/сут(80мгх2р/сут). По результатам ЧПЭхоКГ (рисунок9): данных за наличие тромботических образований в камерах сердца и ушках левого и правого предсердий нет, в полости ЛП и УЛП определяется эффект спонтанного эхоконтрастирования II степени, ССО УЛП- 21,5 см/сек.

Пациент был переведен в палату реанимации и интенсивной терапии, где на фоне мониторинга гемодинамических показателей (АД, ЭКГ, SpO₂), в/в струйно медленно последовательно введено 3 болюса Рефралона из расчета 10мг/кг каждый болюс (суммарно 2700 мкг). Процедура прошла без осложнений. На момент окончания введения Рефралона сохранялась ФП, QT исходно 420мс, после завершения введения препарата максимально 470 мс. Через 8 ч после окончания введения Рефралона на ЭКГ регистрируется синусовый ритм с ЧСС 57-58 в минуту, PQ 240 мс, QRS 80, QT 480 мс, QTс 472мс. Через сутки после введения Рефралона начата противорецидивная терапия лапаконитином гидробромидом (аллапинином) 75 мг/сут.

По данным контрольного ЧПЭхоКГ через сутки после восстановления СР (рисунок 10) в полости ЛП определяется возрастание эффекта спонтанного эхоконтрастирования до III-IV степени, в УЛП - до IV степени, ССО УЛП снизилась с 21,5см/сек до 16,6 см/сек, в области дна УЛП определяется гомогенный тромб размером 0,3 см х 0,3 см, без признаков флотации. Продолжена антикоагулянтная терапия эноксапарином 80мг х 2р/сут.

На 7-е сутки после МКВ с использованием Рефралона у пациента, на фоне терапии аллапинином 75мг/сут, сохраняется СР с ЧСС 60-70уд/мин. По данным ЧПЭхоКГ в полости ЛП и УЛП определяется снижение СЭК до II степени, и возрастание ССО УЛП до 22 см/сек. Данных за наличие тромботических

образований в камерах сердца и ушках левого и правого предсердий нет. Пациент переведен на пероральный прием ривароксабана 20 мг/сут. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Данный клинический пример наглядно иллюстрирует развитие феномена «оглушенных предсердий» с формированием тромба в УЛП в 1-е сутки после МКВ, то есть в отсутствие электрической травмы сердца, и обратное развитие этого явления с лизисом тромба в условиях антикоагулянтной терапии.

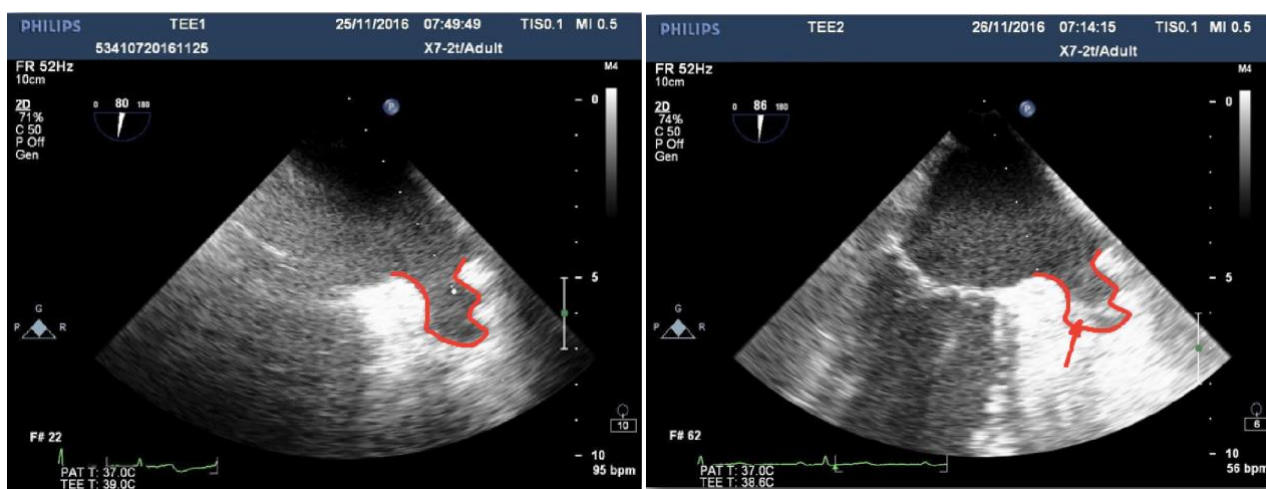


Рисунок 9. ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией. Красным выделена полость УЛП.

Рисунок 10. ЧПЭхоКГ через сутки после кардиоверсии. Красной стрелкой выделен тромб в УЛП.

3.6 Динамика изменений внутрипредсердной гемодинамики и механики ЛП и УЛП у больных с персистирующей формой ФП, на 7-е и 30-е сутки после восстановления СР с помощью ЭКВ и МКВ

Динамика изменений внутрипредсердной гемодинамики и механики ЛП и УЛП представлены в таблицах 7,8 и на рисунках 11,12. К 7-м суткам после кардиоверсии СР сохранялся у 24 пациентов в группе МКВ и у 20 пациентов из группы ЭКВ. В обеих группах на 7-е сутки наблюдалась выраженная и достоверная положительная динамика параметров насосной функции предсердий в виде статистически значимого увеличения ФВ УЛП (в группе МКВ от 33,0% до 50,0%, размер эффекта 1,45; $p=0,00018$; в группе ЭКВ от 29,5% до 50,0%, размер эффекта 2,21; $p=0,00008$) и ССО УЛП (в группе МКВ от 26,0 см/сек до 39,2см/сек, размер эффекта 1,31, $p=0,00008$; в группе ЭКВ от 21,5см/сек до 37,3 см/сек, размер эффекта

2,03, $p=0,0001$), и как следствие, снижение степени СЭК в обеих группах со второй до первой степени $p=0,00004$ и $p=0,00008$ в группах МКВ и ЭКВ, соответственно. На рисунке 11 видно, что динамика нормализации показателей механической функции ЛП и УЛП в интервале между 1 и 7 сутками в группе ЭКВ представляется более выраженной по сравнению с группой МКВ, что вероятнее всего обусловлено большей степенью снижения этих показателей в данной группе в первые сутки после кардиоверсии.

По истечении месяца после кардиоверсии СР сохранялся у 16 больных в группе МКВ и у 17 пациентов в группе ЭКВ. Во всех этих случаях через 30 дней после кардиоверсии были выполнены ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ. Результаты этих исследований также представлены в таблицах 7,8 и на рисунках 11,12.

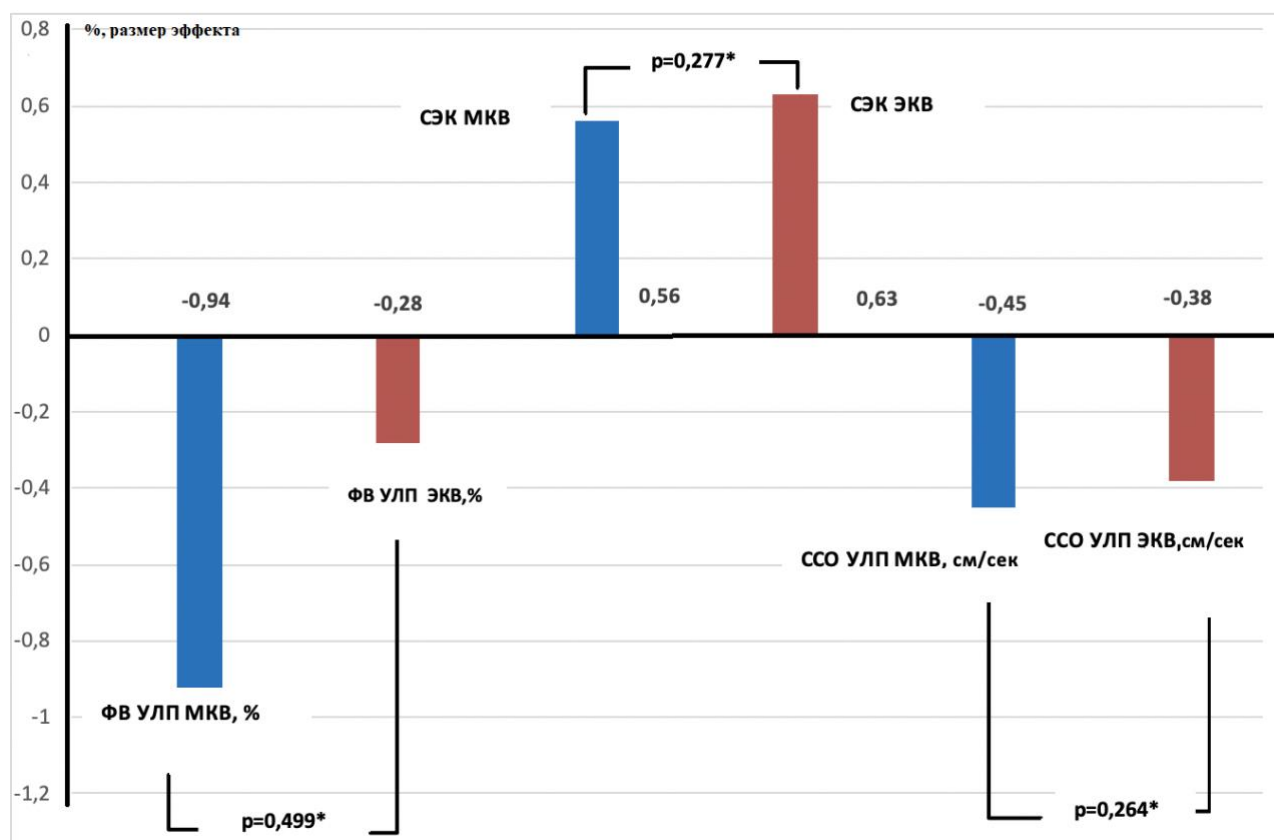


Рисунок 11. Сравнение динамики изменений показателей механической функции УЛП от 1-х к 7-м суткам после ЭКВ и МКВ в параметрах размера эффекта.

Примечание: ЭКВ- электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ФВ УЛП- фракция выброса ушка левого предсердия, СЭК- спонтанное эхоконтрастирование, ССО- средняя скорость опорожнения, * - по данным Т-теста Стьюдента.

К 30-м суткам в обеих группах определяется нарастание показателей, характеризующих дальнейшее улучшение механической функции ЛП и УЛП в виде увеличения ФВ УЛП и ССО УЛП и, как следствие, происходит дополнительное снижение СЭК (таблица 7,8 и рисунок 11,12).

Как видно из таблиц 7,8 и рисунков 11,12 в интервале между 7-ми и 30-ми сутками в обеих группах обнаруживается полное восстановление параметров механической функции ЛП и УЛП до нормальных значений, которые начинают превышать исходные значения, полученные на фоне ФП, до кардиоверсии. Как следствие этого величина СЭК снижается ниже единицы.

Как видно из таблиц 7,8 и рисунков 11,12 в интервале между 7-ми и 30-ми сутками в обеих группах обнаруживается полное восстановление параметров механической функции ЛП и УЛП до нормальных значений, которые начинают превышать исходные значения, полученные на фоне ФП, до кардиоверсии. Как следствие этого величина СЭК снижается ниже единицы.

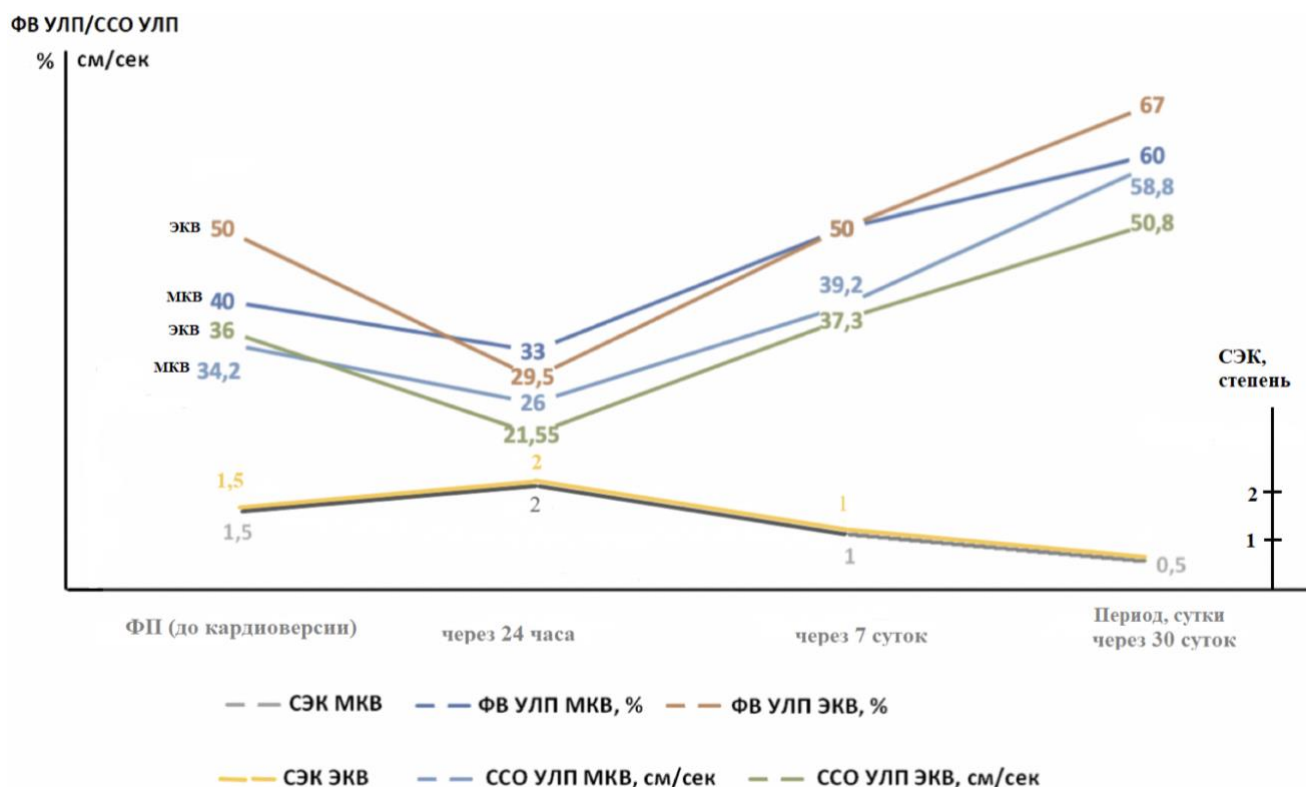


Рисунок 12. Динамика параметров ЧПЭхоКГ в течение месяца после МКВ и ЭКВ.
Примечание: ЭКВ- электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ФВ УЛП- фракция выброса ушка левого предсердия, СЭК- степень спонтанного эхоконтрастирования, ССО- средняя скорость опорожнения.

Таблица 7. Эволюция параметров ЭхоКГ и ЧПЭхоКГ в течение месяца после МКВ

	МКВ исходно (n=28)	МКВ через 24 часа (n=28)	d	p, исходно/ через 24 часа	МКВ через 7 суток (n=24)	d	p, через 24 ч/ через 7 сут.	МКВ через 30 суток (n=16)	d	p, через 7 сут / через 30 сут.
Размер ЛП, см	4,3 [4,0;4,6]	4,2 [4,0;4,6]	0,01	p=0,3425	4,25 [4,0;4,5]	-0,13	0,0831	4,1 [4,0;4,2]	-0,32	0,4801
Объём ЛП, мл	85 [64;104]	82 [63;104]	-0,04	p=0,1976	80,0 [63,5;96,0]	-0,08	0,0455	68,5 [62,5;80,5]	-0,46	0,3454
ФВ ЛЖ, %	55,5 [50;60]	58 [52;62]	0,34	p=0,0912	60,0 [58,0;66,0]	0,50	0,0135	65,0 [60,0;67,0]	0,38	0,8139
ФВ УЛП, %	40 [20;50]	33 [20;40]	-0,49	p=0,0144	50,0 [43,5;67,0]	1,45	0,0002	60,0 [50,0;69,5]	0,64	0,4327
ССЭ	1,5 [1;2]	2,0 [1,5;2,5]	0,97	p=0,0004	1,0 [1,0;1,5]	-1,52	0,0001	0,5 [0,25;0,5]	-1,94	0,0033
ССО УЛП, %	34,2 [27,1; 45,8]	26,0 [19,3; 29,8]	-0,97	p=0,0002	39,2 [31,75;51,65]	1,31	0,0001	58,8 [48,05;70,95]	1,13	0,0079

Примечание – ЛП- левое предсердие, ФВ – фракция выброса, ССЭ – степень спонтанного контрастирования, ССО УЛП – средняя скорость опорожнения ушка левого предсердия. Данные представлены, как медиана и 25-й и 75-й перцентиль, d- размер эффекта.

Таблица 8. Эволюция параметров ЭхоКГ и ЧПЭхоКГ в течение месяца после ЭКВ.

	Исходно (n=26) 1	Через 24 часа (n=26) 2	d	p, (1-2)	ЭКВ через 7 суток (n=20) 3	d	p, (1-3)	ЭКВ через 30 суток (n=17) 4	d	p, (1-4)
Размер ЛП,см	4,2 [4,1;4,7]	4,2 [4,1;4,7]	0,1	p=0,78 74	4,2 [4,0;4,65]	-0,15	0,0928	4,2 [4,0;4,5]	-0,19	0,0178
Объём ЛП,мл	84 [74,96]	90 [74;106,5]	0,15	p=0,17 11	80,0 [70,5;100,5]	-0,22	0,0166	84,0 [71,0;98,0]	-0,14	0,0013
ФВ ЛЖ,%	56 [50;61]	55[51;59,5]	0,06	p=0,33 41	60,0 [58,0;62,5]	0,75	0,0001	62,0 [61,0;68,0]	0,47	0,0024
ФВ УЛП, %	50 [38;60]	29,5[20;34, 5]	-1,57	p=0,00 01	50,0 [40,0;63,5]	2,21	0,0001	67,0 [50,0;67,0]	0,90	0,0014
ССЭ	1,5 [1,0;2,0]	2,0[2,0;2,5]	1,68	p=0,00 01	1,0 [1,0;1,5]	-2,54	0,0001	0,5 [0,5;0,5]	-2,09	0,0004
ССО УЛП, %	36 [31;40,9]	21,5[17,7;2 5]	-2,19	p=0,00 01	37,3 [34,4;42,5]	2,03	0,0001	50,8 [43,64;61,3]	1,01	0,0002

Примечание – ЛП- левое предсердие, ФВ – фракция выброса, ССЭ – степень спонтанного контрастирования, ССО УЛП – средняя скорость опорожнения ушка левого предсердия. Данные представлены, как медиана и 25-й и 75-й перцентиль, d- размер эффекта.

3.7 Результаты использования спекл-трекинг эхокардиографии для динамической оценки механической функции ЛП у пациентов после МКВ с применением Рефралона и ЭКВ

Использование методики СТЭ при ФП ограничены, так как нет точных маркеров для определения различных этапов работы предсердий. В связи с этим можно оценить только фазу резервуара или пик желудочковой систолы PALS. Данный параметр оценивается как в двухкамерной, так и в четырехкамерной проекции. Через сутки после кардиоверсии (таблица 9,10 и рисунок 13,14) наблюдается достоверное увеличение фазы резервуара PALS в группах МКВ и ЭКВ. В двухкамерной проекции этот показатель увеличился с 9,69% до 14,75%, размер эффекта 0,91, $p=0,00091$ и с 9,26% до 13,28%, размер эффекта 1,11, $p=0,00193$ в двух группах соответственно, а в четырехкамерной проекции - с 9,54% до 14,22%, размер эффекта 0,95, $p=0,00012$ и с 10,31% до 12,58%, размер эффекта 0,39, $p=0,21923$, соответственно. Однако оценить при этом динамику сократительной фазы ЛП и УЛП, невозможно ввиду отсутствия исходных данных.

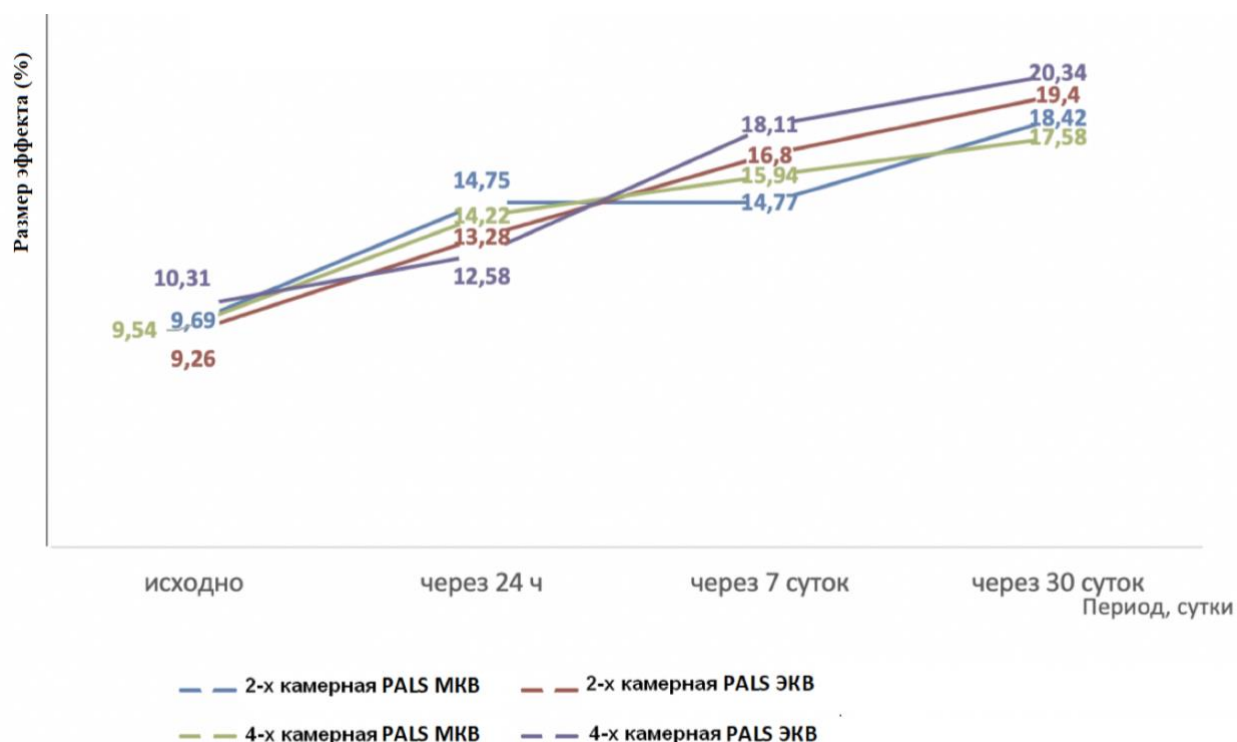


Рисунок 13. Динамика резервуарной фазы PALS деформации в группе МКВ и ЭКВ.

Таблица 9. Динамика фазы резервуара и сократительной фазы ЛП у пациентов после МКВ по данным СТЭ.

	Исходно (n=28) 1	Через 24 часа (n=28) 2	d	p, (1-2)	Через 7 суток (n=24) 3	d	p, (1-3)	Через 30 суток (n=16) 4	d	p, (1-4)
Strain 2 PALS, %	9,69 [6,25;11,72]	14,75 [10,0;17,34]	0,91	0,0009	14,77 [11,57;20,16]	0,21	0,8414	18,42 [14,38;25,8]	0,45	0,1329
Strain 4 PALS, %	9,54 [6,88;12,66]	14,22 [10,31;18,59]	0,95	0,0001	15,94 [13,29;22,38]	0,45	0,0278	17,58 [13,21;26,69]	0,25	0,6496
Strain 2 ALS late, %		3,28 [1,88;6,13]			4,3 [2,92;10,24]	0,53	0,0042	8,17 [2,53;9,77]	0,14	0,4630
Strain 4 ALS late, %		2,81 [2,34;3,94]			5,06 [3,59;7,74]	0,80	0,0001	8,27 [1,92;12,68]	0,22	0,3823

Примечание – ЛП- левое предсердие, ФВ – фракция выброса, ССЭ – степень спонтанного контрастирования, ССО УЛП – средняя скорость опорожнения ушка левого предсердия, Strain 2 PALS – фаза резервуара деформации ЛП в двухкамерной проекции ЛП, Strain 4 PALS – фаза резервуара деформации ЛП в четырёхкамерной проекции ЛП, Strain 2 ALS late- сократительная фаза деформации ЛП в двухкамерной проекции ЛП, Strain 4 ALS late- сократительная фаза деформации ЛП в четырёхкамерной проекции ЛП. Данные представлены, как медиана и 25-й и 75-й перцентиль, d- размер эффекта.

Таблица 10. Динамика фазы резервуара и сократительной фазы ЛП у пациентов после ЭКВ по данным СТЭ.

	Исходно (n=26) 1	Через 24 часа (n=26) 2	d	p, 1-2	Через 7 суток (n=20) 3	d	p, (1-3)	Через 30 суток (n=17) 4	d	p, (1-4)
Strain 2Ch PALS,%	9,26 [7,50;10,94]	13,28 [10,86;17,66]	1,11	0,001 9	16,8 [11,8,21,22]	0,56	0,0177	19,40 [15,16;21,25]	0,16	0,2461
Strain 4Ch PALS, %	10,31 [7,50;13,44]	12,58 [9,4;15,88]	0,39	0,219 2	18,11 [13,36,21,11]	0,83	0,0051	20,34 [14,53,23,06]	0,33	0,0056
Strain 2Ch , ALS late, %		3,05 [1,91, 4,16]			4,92 [2,34;9,14]	0,83	0,0061	6,5 [4,22,11,0]	0,35	0,0056
Strain 4Ch ALS late, %		1,96 [1,49;4,92]			4,53 [2,75,8,33]	0,79	0,0242	5,47 [3,91;10,41]	0,48	0,0216

Примечание – ЛП- левое предсердие, ФВ – фракция выброса, ССЭ – степень спонтанного контрастирования, ССО УЛП – средняя скорость опорожнения ушка левого предсердия, 2Ch – двухкамерная проекция ЛП, 4Ch-четырёхкамерная проекция ЛП, Strain 2 PALS – фаза резервуара деформации ЛП в двухкамерной проекции ЛП, Strain 4 PALS – фаза резервуара деформации ЛП в четырёхкамерной проекции ЛП, Strain 2 ALS late- сократительная фаза деформации ЛП в двухкамерной проекции ЛП, Strain 4 ALS late- сократительная фаза деформации ЛП в четырёхкамерной проекции ЛП Данные представлены, как медиана и 25-й и 75-й перцентиль, d- размер эффекта.

На фоне восстановления СР по данным метода СТЭ ЛП появляется возможность оценить сократительную фазу соответствующую пику поздней диастолы ALS late. Результаты, представленные в таблицах 9,10 и на рисунках 13, 14 указывают на статистически значимое улучшение сократительной функции ЛП.

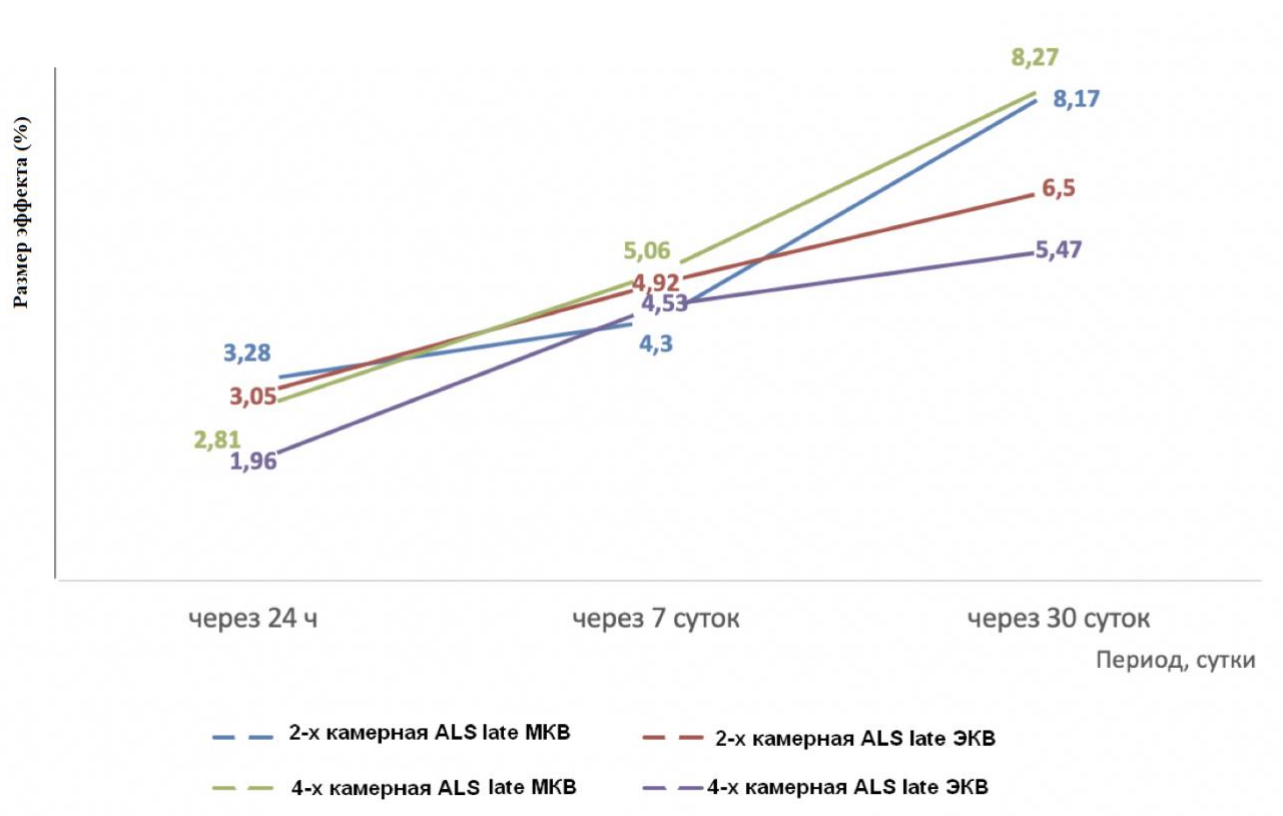


Рисунок 14. Динамика сократительной фазы ALS late деформации в группе МКВ и ЭКВ.

В группе МКВ к 7-м суткам в двухкамерной проекции данный показатель увеличился с 3,28% до 4,3%, размер эффекта 0,53, $p=0,00425$ и 4-х камерной проекции с 2,81 до 5,06, размер эффекта 0,80, $p=0,00004$. В группе ЭКВ также произошло возрастание показателя: в 2-х камерной проекции с 3,05% до 4,92%, размер эффекта 0,83, $p=0,00607$ и 4-х камерной с 1,96% до 4,53 до 0,79%, $p=0,02422$. Фаза резервуара PALS также продолжает нарастать в обеих группах. Показатель PALS в группе ЭКВ в двухкамерной проекции увеличился к 7-м суткам с 13,28% до 16,8%, размер эффекта 0,56, $p=0,01775$ и в четырехкамерной проекции с 12,58% до 18,11%, размер эффекта 0,83, $p=0,00511$, а в группе МКВ в двух- и

четырёхкамерной проекции, соответственно с 14,75 % до 14,77%, размер эффекта 0,21, $p=0,84148$ и с 14,22% до 15,94%, размер эффекта 0,45, $p=0,02780$.

По данным СТЭ в обеих группах наблюдается выраженная динамика нормализации сократительной фазы ALS late начиная с первых суток и до 30-х суток после восстановления СР (таблица 9,10 и рисунок 14).

Важно подчеркнуть, что если к 7-м суткам после восстановления СР динамика улучшения сократительной фазы ЛП сопоставима в обеих группах, то к 30-м суткам улучшение сократительной фазы более выражено в группе МКВ, по сравнению с группой ЭКВ, однако различия показателей не достигли статистической значимости.

Динамика резервуарной фазы PALS (таблица 9,10 и рисунок 14), тоже последовательно увеличивалась в течение всего времени наблюдения, вплоть до 30 суток без существенной разницы между группами в каждом временном интервале (24 часа – 7 суток – 30 суток).

Выявлена достоверная корреляционная зависимость (Рисунок 15) между сократительной фазой левого предсердия по данным СТЭ в 2-х и 4-х камерных проекциях, со ССО УЛП и ФВ ЛП по данным ЧПЭхоКГ, что указывает на сопоставимость полученных результатов и высокую практическую значимость современной методики СТЭ в оценке механической функции ЛП.

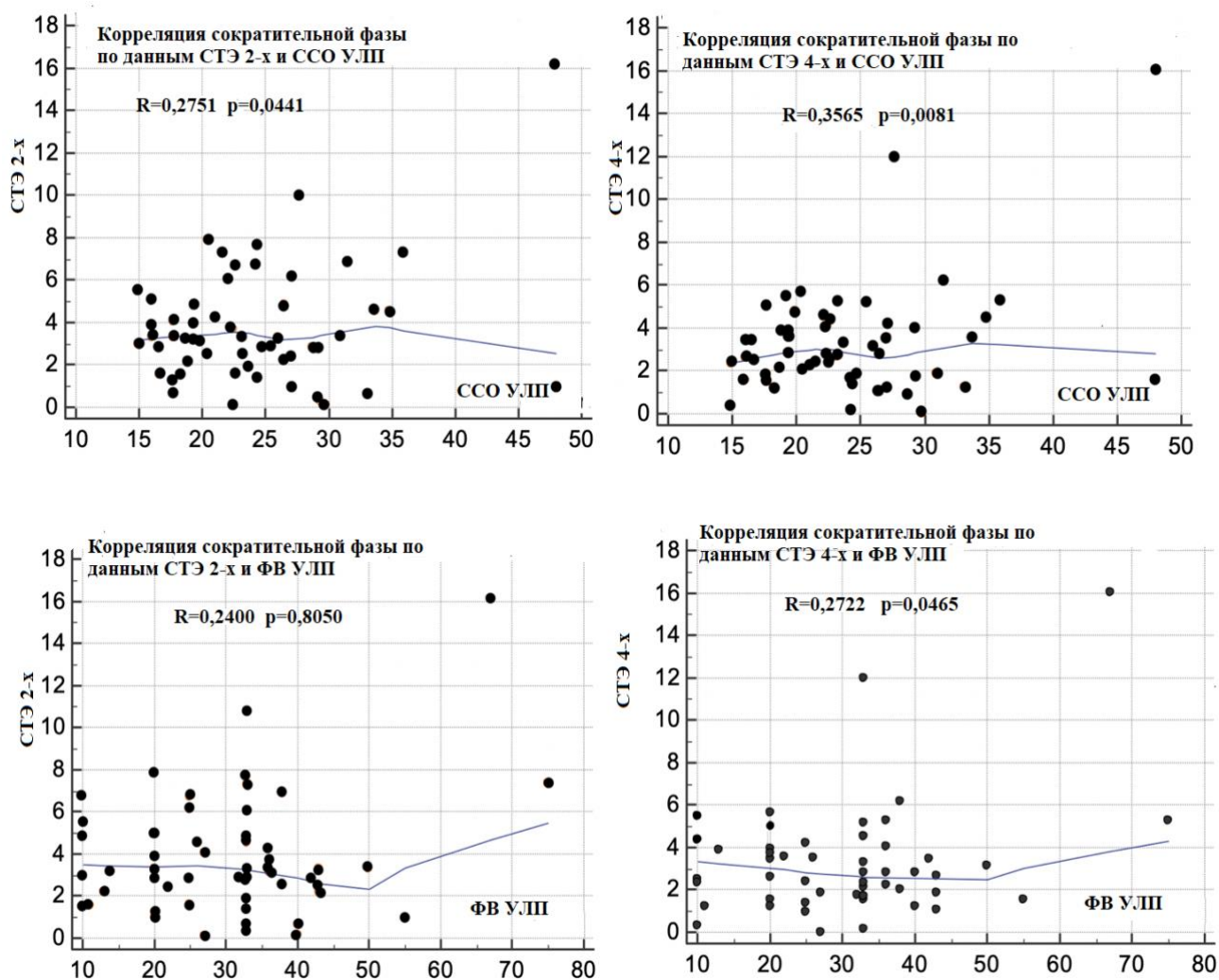


Рисунок 15. Корреляция сократительной фазы левого предсердия (ALS late) по данным спекл-трекинг ЭхоКГ с фракцией выброса и скоростью опорожнения УЛП по данным ЧПЭхоКГ в 1-е сутки после восстановления СР у пациентов в двух группах в совокупности.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение кардиоверсии пациентам с персистирующей ФП и восстановление СР, направлено на устранение тягостной симптоматики, улучшение качества жизни пациентов, нормализацию насосной работы сердца и, как следствие, на возможное снижение риска кардиоэмболических осложнений. Большинство ААП позволяют восстановить СР лишь у больных с пароксизмальной, недавно возникшей ФП. При сохранении аритмии больше 48 ч эффективность их существенно снижается, а при персистирующей форме ФП практически равна нулю. Вот почему именно ЭКВ в течение длительного времени рассматривалась в качестве единственного эффективного метода восстановления СР у больных с персистирующей ФП [1,25].

В 2014 году в России был зарегистрирован и рекомендован к широкому клиническому применению новый оригинальный отечественный препарат Рефралон, который продемонстрировал высочайшую и не имеющую аналогов эффективность в восстановлении СР у пациентов с персистирующим течением ФП [178]. Применение препарата у этой категории больных было успешно в 85% случаев, в том числе у части пациентов с неэффективной ранее ЭКВ по поводу текущего эпизода ФП [141].

Эти данные послужили основанием к формированию тезиса о сопоставимости эффективности МКВ с применением Рефралона с эффективностью ЭКВ при персистирующей ФП. Вместе с тем, до настоящей работы у этого тезиса не было доказательной базы. Суждение о сопоставимой эффективности этих двух методов восстановления СР строилось на простом сравнении показателей эффективности Рефралона с показателями эффективности ЭКВ, которые можно было обнаружить в публикациях, посвященных работам, выполненным в разных клиниках, в разных странах, в разные годы, с использованием разных моделей и даже разных поколений наружных дефибрилляторов.

В рамках настоящей работы в условиях проспективного рандомизированного исследования с формированием сопоставимых групп пациентов (таблица 2) впервые было доказательно продемонстрировано, что у больных с

персистирующей ФП, эффективность восстановления СР при проведении МКВ с применением Рефралона (93,3%) не уступает эффективности ЭКВ (90%) (таблица 3, рисунок 6 и 7). Более того, в группе применения Рефралона, в отличие от группы ЭКВ, не было зарегистрировано ни одного случая ранних рецидивов ФП, что свидетельствует о наличии у препарата профилактического антиаритмического действия. Однако подтверждение этого положения требует проведения дополнительных специально спланированных исследований.

Электрофизиологические эффекты Рефралона (увеличение длительности среднего сердечного цикла, значимый прирост величин рефрактерных периодов различных отделов проводящей системы сердца) позволяли ожидать более частого возникновения клинически значимых нарушений проводимости при проведении МКВ с использованием Рефралона по сравнению с ЭКВ [184], однако различий между группами сравнения по этому критерию безопасности отмечено не было. Появление комплексов QRS с абберантным внутрижелудочковым проведением по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса на фоне продолжающейся ФП является характерным проявлением прямого электрофизиологического эффекта Рефралона, а именно, возрастания рефрактерного периода системы Гисса-Пуркинье [180], что не является следствием угнетения проведения по этой системе, и не должно расцениваться как осложнение. Данный феномен отмечался у большинства больных (26 из 30, т.е. в 86,7% случаев). Следует подчеркнуть, что после восстановления СР блокада ножек пучка Гиса у этих пациентов регистрировалась исключительно в комплексах QRS наджелудочковой экстрасистолии, и лишь в тех случаях, когда проявлялась эта экстрасистолия.

В ходе исследования не отмечено ни одного случая полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes*. Вместе с тем, риск возникновения данной формы аритмии потенциально возрастает с увеличением продолжительности интервала QT и становится существенным, когда его продолжительность превышает 500 мс [186,187]. Выявленное значимое различие по вторичному критерию безопасности – увеличению продолжительности интервала $QT > 500$ мс при МКВ с использованием Рефралона по сравнению ЭКВ

(таблица 4,5), прежде всего, свидетельствует о проявлении ожидаемого прямого электрофизиологического действия этого препарата, в виде замедления процессов реполяризации миокарда желудочков. Кроме того, это еще раз указывает на необходимость соответствующего наблюдения за этим параметром ЭКГ, как и при использовании любого другого антиаритмического средства, относящегося к III классу.

Процедура кардиоверсии при персистирующей ФП, чаще чем при других типах этой аритмии, сопровождается осложнениями, среди которых отмечаются и представляющие угрозу жизни больного (кардиоэмболические ишемические инсульты, желудочковые аритмии, продолжительные асистолии) [184].

Ни у одного из включенных в исследование пациентов процедура кардиоверсии любым из двух способов не сопровождалась осложнениями, угрожающими жизни больного. Не отмечено ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки, желудочковых аритмий, асистолии, продолжительностью $>3,0$ с.(таблица 4,5)

Отсутствие статистически значимых различий между двумя способами восстановления СР по первичным и вторичным критериям эффективности, а также по критериям безопасности (за исключением прироста интервала QT, требующего должного контроля) позволяет рассматривать МКВ с применением Рефралона в качестве равноценной альтернативы ЭКВ у пациентов с персистирующей ФП.

Появление в нашей стране в широкой клинической практике препарата Рефралон, не уступающего по эффективности ЭКВ, позволило получить принципиально новую информацию, имеющую важное научно-практическое значение, и заключающуюся в решении трёх задач,: во-первых, изучить изменение внутрипредсердной гемодинамики после МКВ с применением Рефралона у больных с персистирующей ФП; во-вторых, в условиях рандомизированного проспективного исследования сопоставить эти изменения с таковыми после ЭКВ, то есть после процедуры, сопряженной с электрической травмой сердца; в-третьих проанализировать эволюцию изменений внутрипредсердной гемодинамики после МКВ и ЭКВ на протяжении 30 дней наблюдений.

Феномен «оглушения ЛП и УЛП» описывается при различных вариантах восстановления СР, включая как трансторакальную, так и эндокардиальную ЭКВ, реже МКВ и спонтанное купирование ФП, а также купирование аритмии вследствие радиочастотной аблации [26,182,183,184]. Глубина «оглушения» предсердий, а следовательно, и риск кардиоэмболических событий, зависит от длительности ФП [26], наличия органических патологий сердца и размера ЛП на момент кардиоверсии. Важен тот факт, что в основном все эти данные, опубликованные ранее, были получены у больных с персистирующей ФП по результатам ЭКВ, которая неизбежно сопряжена с электрической травмой сердца, потенциально способствующей усугублению «оглушения» ЛП и УЛП. До настоящей работы фактически отсутствовали данные, характеризующие изменения внутрипредсердной гемодинамики после успешной МКВ, то есть, в отсутствие электрической травмы сердца, у больных с персистирующей формой ФП. Исключение составила работа Быковой Е.С. [188], в которой также оценивалось состояние внутрипредсердной гемодинамики после восстановления ритма у пациентов с персистирующей формой ФП и ТП с помощью ЭКВ и МКВ. В данной работе было продемонстрировано развитие «оглушения» ЛП и УЛП и усугубление гемодинамики ЛП и УЛП в ранние сроки после кардиоверсии вне зависимости от способа, восстановления синусового ритма с постепенным восстановлением гемодинамических показателей ЛП и УЛП до практически нормальных значений к концу месяца. В отличие от нашего исследования, в качестве средства МКВ Быковой Е.С. использовался другой препарат III класса – нибентан. Однако данный препарат не получил в дальнейшем широкого клинического применения, в том числе из-за высокой частоты проаритмических осложнений. Кроме того, в цитируемом исследовании, в отсутствие рандомизации группы МКВ (n=32) и ЭКВ (n=10) оказались не вполне сопоставимы не только по численности, но и по составу больных.

«Оглушенные» предсердия, как эхокардиографический феномен, проявляется снижением ФВ ЛП, снижением скорости изгнания из УЛП и усугублением степени спонтанного контрастирования, что ещё раз было

продемонстрировано в нашей работе (таблица 6 и рисунок 8). При этом в условиях рандомизированного проспективного сравнения впервые было показано, что формирование феномена «оглушения» предсердий, но не степени его выраженности, происходит вне зависимости от способа восстановления СР: ЭКВ или МКВ. Это свидетельствует о том, что «оглушение» ЛП и УЛП – это состояние, обусловленное не только процедурой кардиоверсии, но и самой аритмией и проявляющееся при восстановлении СР.

В рамках настоящей работы было обнаружено, что наиболее выраженные проявления феномена «оглушения» предсердий наблюдается в ранний период после восстановления СР. Через сутки в обеих группах наблюдается выраженное снижение механической функции предсердий, в виде снижения ССО и ФВ УЛП и усугубления степени СЭК (таблица 6 и рисунок 8).

Однако, обращает на себя внимание тот факт, что существенно и достоверно более выраженное нарушение механической функции ЛП и УЛП, по указанным параметрам, наблюдается в группе ЭКВ (ФВ УЛП снизилась от 50,0[38,0;60,0] до 29,5[20,0;34,5], $p=0,00009$, ССО УЛП снизилась от 36,0[31,0;40,9] до 21,5[17,7;25,0], $p=0,00018$, СЭК возросло от 1,5[1,0;2,0] до 2,0[2,0;2,5], $p=0,00002$), по сравнению с МКВ (ФВ УЛП снизилась от 40,0[20,0;50,0] до 33,0[20,0;40,0]; $p=0,014$, ССО УЛП снизилась от 34,2[27,1;45,8] до 26,0[19,3;29,8], $p=0,00018$ и СЭК возросло от 1,5[1,0;2,0] до 2,0[1,5;2,5], $p=0,00039$). При сопоставимой продолжительности персистирования текущего эпизода ФП и общей давности анамнеза ФП в сравнимых группах лечения (таблица 2), фактор электрической травмы сердца представляется наиболее вероятной причиной более выраженного снижения насосных показателей работы предсердий в первые сутки после восстановления СР у пациентов перенесших ЭКВ (таблица 6 и рисунок 8).

Механизм развития феномена «оглушения» предсердий после восстановления СР до сих пор неясен. Результаты нашей работы свидетельствуют, что электрическая травма сердца, полученная в результате ЭКВ, служит лишь дополнительным фактором формирования этого явления, но отсутствие данного фактора при МКВ не избавляет от риска его развития. На это указывает значимое

снижение величин ФВ УЛП, ССО УЛП, а также возрастание СЭК в первые сутки после МКВ (таблица 6 и рисунок 8), что оказалось достаточным для формирования «свежих» тромбов у двух пациентов из этой группы лечения, один из которых был представлен в качестве клинического примера.

В данном исследовании установлено, что в течение первой недели после восстановления СР в обеих группах лечения происходит возрастание показателей, характеризующих механическую функцию ЛП и УЛП, причём более выраженная динамика оцениваемых параметров - увеличение ФВ УЛП, ССО УЛП и снижение степени СЭК наблюдается в группе ЭКВ (таблица 8 и рисунок 9). Более выраженные проявления восстановления показателей насосной функции ЛП и УЛП в группе ЭКВ, по-видимому, обусловлены большей степенью снижения этих показателей в первые сутки после кардиоверсии. В результате, значения ФВ УЛП и ССО УЛП в двух группах лечения практически выравниваются к 7-м суткам (таблица 7,8 и рисунок 11). В полном соответствии с этим происходит и снижение выраженности СЭК. Такая положительная и ярко выраженная эволюция проявлений феномена «оглушённых» предсердий, обнаруженная в настоящей работе через неделю после кардиоверсии находит свой отклик в опубликованных клинических данных, свидетельствующих о том, что первая неделя, особенно первые дни после кардиоверсии являются периодом наиболее высокого риска нормализационных эмболий [188].

В интервале между 7-ми и 30-ми сутками в 2-х группах лечения, значения ФВ УЛП и ССО УЛП продолжают нарастать, вплоть до достижения нормальных величин. До нормы спускается и степень СЭК (таблица 7,8 и рисунок 11,12).

Таким образом, у больных с персистирующей ФП феномен «оглушения» предсердий, сопряженный с повышенным риском ТЭ, развивается как острое явление, вопреки нормализации сердечного ритма. Этот риск наиболее высок в первые 7 суток после восстановления СР, особенно в 1-е сутки. Развитие феномена «оглушённых» предсердий не зависит от способа восстановления ритма сердца, однако в 1-е сутки после кардиоверсии параметры механической функции ЛП

снижаются в большей степени при использовании ЭКВ по сравнению с МКВ, что может быть связано с электрической травмой сердца.

Процесс выхода из состояния «оглушенных» предсердий занимает около 4-х недель, сохраняя на протяжении всего этого периода риск кардиоэмболических осложнений.

Результаты настоящей работы являются ещё одним обоснованием проведения антикоагулянтной терапии, длительностью не менее 4-х недель, вне зависимости от способа восстановления СР [25,29].

ТТЭхоКГ и, особенно, ЧПЭхоКГ, позволяющие детально анализировать динамику таких показателей, как ФВ ЛП и УЛП, средняя скорость изгнания из УЛП, степень спонтанного эхоконтрастирования, хорошо зарекомендовали себя, как традиционные методы ультразвуковой диагностики, способные находить подтверждения феномена «оглушения» ЛП и УЛП и оценивать степень его выраженности. С появлением новых ультразвуковых методик, таких как СТЭ, появилась и возможность более глубокой оценки механической функции предсердий и ее изменений. По данным СТЭ, полученным в рамках настоящей работы уже через сутки фаза резервуара ЛП или пик желудочковой систолы - PALS, в обеих группах достоверно увеличивается продолжая нарастать вплоть до 30-х суток (рисунок 13). Такую же нарастающую динамику в обеих группах демонстрирует на протяжении месяца и сократительная фаза ЛП, соответствующая пику поздней диастолы - ALS late, однако динамика улучшения к 30-м суткам более выражена в группе МКВ (рисунок 14). Более медленная динамика восстановления сократительной фазы ЛП в группе ЭКВ, вероятно также обусловлена электрической травмой сердца, как и в ранние сроки после восстановления синусового ритма. А возможность оценить эту динамику с помощью СТЭ, по сравнению с отсутствием динамики по данным полученным с помощью ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ, указывает на более высокую точность методики СТЭ в оценке механической функции ЛП по сравнению со стандартными методами.

Таким образом данные глобальной продольной деформации ЛП полученные с помощью СТЭ находятся в полном соответствии с динамикой изменений

параметров механической функции ЛП полученных с помощью ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ (рисунок 15). И что наиболее важно, данные полученные с помощью СТЭ являются более точными, так как расчёт производится операционной системой, а не только оператором.

ВЫВОДЫ

1. У больных с персистирующей ФП, эффективность МКВ с применением Рефралона в дозах от 10 до 30 мкг/кг (93,3%) не уступает эффективности ЭКВ (90%). Частота удержания синусового ритма в течение первых суток после кардиоверсии также была сопоставима: 93,3% в группе МКВ Рефралоном и 86,7% в группе ЭКВ. Увеличение интервала QT на фоне МКВ Рефралоном не сопровождалось развитием жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости ни в одном случае.
2. Длительно существующая ФП приводит к ремоделированию ЛП в виде увеличения его размеров, а также снижению насосных показателей ушка левого предсердия, таких как ФВ УЛП, ССО УЛП, а также появления спонтанного эхоконтрастирования.
3. У больных с персистирующей ФП через 24 часа после восстановления синусового ритма с помощью ЭКВ отмечается достоверное снижение параметров механической функции ЛП и УЛП в виде уменьшения величины ФВ УЛП (от 50% до 29,5%), ССО УЛП (от 36 см/сек до 21,0 см/сек) и увеличение СЭЖ (от 1,5 до 2,0).
4. У больных с персистирующей ФП через 24 часа после восстановления синусового ритма Рефралоном отмечается достоверное снижение параметров механической функции ЛП и УЛП в виде уменьшения ФВ УЛП (от 40% до 33%), ССО УЛП (от 34,2 см/сек до 26,0 см/сек) и увеличением СЭЖ (от 1,5 до 2,0).
5. При сравнительном анализе влияния ЭКВ и МКВ на внутрисердечную гемодинамику через 24 часа после восстановления синусового ритма обнаружено достоверное более выраженное снижение ФВ УЛП после электрической кардиоверсии, что может быть обусловлено электрической травмой сердца.
6. В обеих группах больных (после ЭКВ и МКВ), удерживающих синусовый ритм к 7-м и 30-м суткам отмечается достоверное увеличение ФВ УЛП и ССО УЛП и уменьшение степени СЭЖ по сравнению с показателями внутрисердечной гемодинамики через 24 часа после кардиоверсии.

7. Показатели деформации левого предсердия, полученные с помощью спекл-трекинг эхокардиографии, у больных с персистирующей ФП после восстановления синусового ритма демонстрируют достоверную корреляцию с ФВ УЛП и ССО УЛП, по данным ЧПЭхоКГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. МКВ с применением Рефралона может быть рекомендована для восстановления СР у пациентов с персистирующим течением ФП, как равноценная альтернатива ЭКВ.
2. У пациентов с персистирующей ФП значимое снижение механической функции ЛП и УЛП, как после ЭКВ, так и после МКВ с применением рефралона, свидетельствует о повышенном риске тромбоэмболических осложнений и является дополнительным обоснованием проведения антикоагулянтной терапии вне зависимости от способа восстановления СР.
3. Метод СТЭ, наряду с ЧПЭхоКГ, может применяться для определения степени восстановления механической функции ЛП и УЛП на любом сроке после кардиоверсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Camm A. J. Guidelines for management of atrial fibrillation. The Task Force for the management of atrial fibrillation of European Society of Cardiology / Camm A. J., Potpara T., Dagres N. [et al.] // *European Heart Journal*. - 2010.- 31-P. 2369–2429.
2. Chugh S.S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / Chugh SS, Havmoeller R., Narayanan K. [et al.] // *Circulation*- 2014.-129-P.837–847.
3. Colilla S. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. / Colilla S., Crow A., Petkun W. [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2013. -Oct. 15. – Vol.112 - №8.- P.1142-1147.
4. Conner, S.C. A comparison of statistical methods to predict the residual lifetime risk / Conner, S.C., Beiser, A., Benjamin, E.J. [et al.] // *Eur J Epidemiol* - 2022 – Jan. 3. - P.1-22. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00815-8>
5. Lernfelt, G. Atrial fibrillation in the elderly general population: a 30-year follow-up from 70 to 100 years of age. / Lernfelt, G., Mandalenakis, Z., Hornestam, B. [et al.] // *Scandinavian Cardiovascular Journal* - 2020 – Feb. 21. - №4. – P. 232-238. / <https://doi.org/10.1080/14017431.2020.1729399>
6. Go A.S. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / Go A.S., Hylek E. M., Phillips K. A. [et al.] // *JAMA*. – 2001- May. 9. Vol. 285. - №18. – P.2370-2375.
7. Alkhouli M. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States/ Alkhouli M., Alqahtani, F., Aljohani, [et al.]// *JACC: Clinical Electrophysiology* - 2018 – Jan. 31 – № 4(5) – P. 232-238/ <https://doi.org/10.1016/J.JACEP.2018.02.021>
8. Zoni-Berisso M. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T. [et al.] // *Clin Epidemiol*. – 2014. – Vol.16. - №6. – P.213-220.
9. Björck S. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. /Björck S., Palaszewski B., Friberg L. [et al.]// *Stroke*. – 2013. – Vol.44.- №11. -P. 3103-3108.

10. Haim M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation / Haim M., Hoshen M., Reges O. [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2015. – Vol. 21. -№ 4. P.1482-1486.
11. Hylek M.E. The importance of adherence and persistence in the elderly atrial fibrillation patient / Hylek M.E. // European Heart Journal Supplements. - 2020.- Vol. 22. – P.I38-I42.
12. Blum S. Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression/ Blum S., Aeschbacher S., Meyre P., [et al.]// Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol.8. – P.1-9.
13. Staerk L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study / Staerk L., Wang B., Preis S. R. [et al.]// BMJ. – 2018.- April 26 - Vol. 361. – P.1–10 / doi: 10.1136/bmj. k1453
14. Williams B.A. Trends in Atrial Fibrillation Incidence Rates Within an Integrated Health Care Delivery System, 2006 to 2018. / Williams B.A., Chamberlain A.M., Blankenship J. C. [et al.]// JAMA Netw Open - Aug. 28 - 2020 – Vol. 3(8). – P.1-10 /doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14874
15. Essa H. Atrial Fibrillation and Stroke. / Essa H., Hill A.M., Lip G.Y.H. [et al.]// Card Electrophysiol Clin. – 2021. – Vol.13(1) Card Electrophysiol Clin. - Mar. – P. 243-255.
16. Monteiro P. The SAFIRA study: A reflection on the prevalence and treatment patterns of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in 7500 elderly subjects. /Monteiro P. // Revista Portuguesa de Cardiologia. – 2018. -Vol. 37. -P. 307-313.
17. January C.T. 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/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. / January C.T., Wann L.S., Calkins H. [et al.]// Circulation. – 2019. – Vol. 140 (2) - P. e125-e151.

18. Kavousi M. Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men. / Kavousi M.// *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – Jan 31- Vol.7(3). -P.1-7 / doi: 10.3389/fcvm.2020.00003
19. Westerman S. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. / Westerman S., Wenger N.// *Curr Cardiol Rev.* – 2019. Vol. 15(2). – P. 136-144 / doi: 10.2174/1573403X15666181205110624
20. Carlisle MA..Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury./ Carlisle M.A., Fudim M., DeVore A.D. [et al.]// *JACC Heart Fail.* – 2019. - Jun – № 7(6). - P. 447-456/ doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.005.
21. Kishore A. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. / Kishore A., Vail A., Majid A., [et al.]// *Stroke.* -2014. – Vol.45. - №2. – P.520-526.
22. Kamel H. The Evolving Concept of Cryptogenic Stroke. / Kamel H *Continuum (Minneap Minn)* – 2020. – Vol. 26 (2). – P. 353-362. / doi: 10.1212/CON.0000000000000832
23. Jones N.R. Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. / Jones N.R., Taylor C.J., Hobbs F.D.R. [et al.]// *Eur Heart J.* - 2020.- Mar 7 – №41 (70). – P. 1075-1085.
24. Hill N.R. Cost-effectiveness of targeted screening for the identification of patients with atrial fibrillation: evaluation of a machine learning risk prediction algorithm / Hill N.R., Sandler B., Mokgokong R. [et al.]// *J Med Econ* – 2020. – № 23(4) -P. 386-393 / d doi: 10.1080/13696998.2019.1706543
25. Голицын С.П. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. / Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. [и др.]// *Евразийский кардиологический журнал.* - 2019. – №4 – С. 4–85.
26. Kishima H. Predictors of left atrial appendage stunning after electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation / Kishima H., Mine T., Fukuhara E. [et al.]// *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2019. - Sep. - №35(9). – P. 1549-1555/ doi: 10.1007/s10554-019-01592-y.

27. Karlsson L.O. Post-cardioversion Improvement in LV Function Defined by 4D Flow Patterns and Energetics in Patients with Atrial Fibrillation. / Karlsson L.O., Erixon H., Ebbers T. [et al.] // *Front Physiol.* – 2019. – May 29 – Vol. 10. – P. 1-10. / doi: 10.3389/fphys.2019.00659.
28. Wong M.B. Thromboembolic events following cardioversion of acute atrial fibrillation and flutter: a systematic review and meta-analysis. / Wong M.B., Perry J.J., Cheng W. [et al.]// *Ann Intern Med.* – 2021.- March 14 - Vol.126. - №8.- P.500-511/ doi: 10.1007/s43678-021-00103-0
29. Юричева Ю. А. Первый опыт клинического применения нового антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. / Юричева Ю. А. [и тд.]// *Кардиология.* – 2011. - №1. -С. 55–64.
30. Bofanti L. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. / Bofanti L., Annovi A., Sanchis-Gomar F. [et al.]// *Clin Exp Emerg Med.* – 2019.- № 6. – P. 64–69.
31. Klein AL. Integrated backscatter for quantification of left atrial spontaneous echo contrast. / Klein AL., Murray R.D., Black I.W. [et al.] // *JACC.* - 1996.- Vol.28. – P.222-231.
32. Wyse DG. Lone atrial fibrillation: does it exist? / Wyse DG., Van Gelder I.C., Ellinor P.T. [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol.63. – P.1715–1723.
33. Vermond RA. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship with Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study from the Netherlands. / Vermond RA., Geelhoed B., Verweij N. [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* - 2015. – Vol.66. – P.1000–1007.
34. Curtis A.B. The who, how, and why of screening patients for atrial fibrillation: More questions than answers. / Curtis A.B., Hattoum A. [et al.]// *Heart Rhythm.* -2017. – №14(7) - P. 962-963/ doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.027.

35. Sugumar H. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions. / Sugumar H., Nanayakkara S., Prabhu S. [et al.]// *Cardiol Clin.* – 2019.- № 37 (2). – P. 131-138. / doi: 10.1016/j.ccl.2019.01.002.
36. Andersen J.H. Atrial fibrillation-a complex polygenetic disease. / Andersen J.H., Andreasen L., Olesen M.S. // *Eur J Hum Genet.* – 2021. – №29(7). – P. 1051-1060/ doi: 10.1038/s41431-020-00784-8.
37. Mossalla S. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. / Sossalla S., Vollmann D.// *Circulation.* – 2018. – № 115 (9). – P. 335-341. / doi: 10.3238/arztebl.2018.0335.
38. Wang X. The crosstalk between cardiomyocyte calcium and inflammasome signaling pathways in atrial fibrillation. / Wang X., Chen X., Dobrev D. [et al.]// *Pflugers Arch.* – 2021. – Vol. 473(3). -P. 389-405. / doi: 10.1007/s00424-021-02515-4.
39. Liu T. Altered calcium handling produces reentry-promoting action potential alternans in atrial fibrillation-remodeled hearts/ Liu T., Xiong F., Qi X.Y. [et al.]// *JCI Insight.* -2020. – Vol. 5(8). – e133754. / doi: 10.1172/jci.insight.133754.
40. Brundel B.J.J.M. Role of HDACs in cardiac electropathology: Therapeutic implications for atrial fibrillation. / Brundel B.J.J.M., Li J., Zhang D. // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* – 2020.- Vol. 1867(3). – P. 118459. / doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.03.006.
41. de Groot N.M.S. Pathophysiology of atrial fibrillation: Focal patterns of activation/ de Groot N.M.S., Allessie M.A.// *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2019. – Vol.42 -№10 - P. 1312-1319/ doi: 10.1111/pace.13777.
42. Allessie M. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation / Allessie M. [et al.]// *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2010. – Vol.3. - №6.- P.606-615.
43. Qiu D. Left Atrial Remodeling Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation. / Qiu D., Peng L., Ghista D.N. [et al.]// *Cardiovasc Eng Technol.* -2021. – Vol.12(3). – P. 361–372. / doi: 10.1007/s13239-021-00527-w.
44. Hakim J.B. Arrhythmia dynamics in computational models of the atria following virtual ablation of re-entrant drivers. / Hakim J.B., Murphy M.J., Trayanova N.A. [et al.]// *Europace.* – 2018. – Vol. 20. -P. iii45–iii54. / doi: 10.1093/europace/euy234.

45. van Staveren L.N. Exploring Refractoriness as an Adjunctive Electrical Biomarker for Staging of Atrial Fibrillation. / van Staveren L.N., de Groot N.M.S. [et al.]// *J Am Heart Assoc.*– 2020. – Vol. 9(23). -P. e018427. / doi: 10.1161/JAHA.120.018427.
46. Liaquat T.M. Cardiac Electrical and Structural Remodeling / Liaquat T.M., Makaryus A.N.// Treasure Island (FL): StatPearls Publishing: – 2022.
47. Pozzoli M. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. / Pozzoli M. [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* -1998. – Vol.32. – P.197–204.
48. Middlekauff HR. Cardiac Remodeling and Diastolic Dysfunction in Paroxysmal Atrial Fibrillation. / Noirclerc N., Huttin O., de Chillou C. [et al.]// *J Clin Med.* – 2021.- Vol. 10 (17). – P. 3894. / doi: 10.3390/jcm10173894.
49. Ariyaratnam J.P., Atrial Fibrillation and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Management / Ariyaratnam J.P., Lau D.H., Sanders P. [et al.]// *Card Electrophysiol Clin.* -2021. – Vol.13(1). -P. 47-62.
50. Lee J.Z. Atrial fibrillation and heart failure: A contemporary review of current management approaches. / Lee J.Z., Cha Y.M. // *Heart Rhythm O2.* -2021.- Vol. 2(6Part B). – P. 762-770./ doi: 10.1016/j.hroo.2021.11.006.
51. Prabhu S. Atrial Fibrillation and Heart Failure - Cause or Effect? / Prabhu S., Voskoboinik A., Kaye D.M. [et al.]// *Heart Lung Circ.* – 2017. – Vol. 26(9). -P. 967-974. / doi: 10.1016/j.hlc.2017.05.117.
52. Whipple GH, Sheffield LT, Woodman EG, Theophilis C, Friedman S. Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of the normal heart. / Whipple GH, Sheffield LT, Woodman EG [et al.]// *Proc N Engl Cardiovasc soc.* – 1962. – Vol.20 -P. 39–40.
53. Huizar J.F. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. / Huizar J.F., Ellenbogen K.A., Tan A.Y. [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol.73(18). -P. 2328-2344. / doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.045.
54. Wijesurendra R.S. Mechanisms of atrial fibrillation. / Wijesurendra R.S., Casadei B.// *Heart* – 2019. – Vol.105(24). -P. 1860-1867. / doi: 10.1136/heartjnl-2018-314267

55. Hohendanner F. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure/ Hohendanner F., Heinzl F.R., Blaschke F. [et al.]// Heart Fail Rev.- 2018. -Vol.23(1). -P. 27-36. / doi: 10.1007/s10741-017-9657-9.
56. Caprio F.Z. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. / Caprio F.Z., Sorond F.A.// Med Clin North Am.- 2019. – Vol.103(2). – P. 295-308. / doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.001.
57. Jame S. Stroke and thromboembolism prevention in atrial. / Jame S., Barnes G.// Heart. – 2020. -Vol. 106(1). – P. 10-17. / doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898.
58. Smythe M.A. Timing of Initiation of Oral Anticoagulation after Acute Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. / Smythe M.A., Parker D., Garwood C.L. [et al.]// Pharmacotherapy. – 2020. – Vol.40(1). -P. 55-71. / doi: 10.1002/phar.2345.
59. Almutairi A.R. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. / Almutairi A.R., Zhou L., Gellad W.F. [et al.]// Clin Ther. – 2017. – Vol.39(7). – P. 1456-1478. / doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
60. McGrath ER. Investigators of the Ontario Stroke Registry. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. / McGrath E.R. [et al.]// Neurology. -2013. – Vol.81.- №9. – P.825-832.
61. Luo J. Increased risk of ischemic stroke associated with new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis / Luo J., Li H., Qin X. [et al.]// Int J Cardiol. – 2018.-Vol. 15. – P 125-131. / doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.096.
62. Pisters R. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. / Pisters R. [et al.]// Circulation. – 2012. – Vol.76. -P.2289–2304.
63. Reddin C. Association of Oral Anticoagulation with Stroke in Atrial Fibrillation or Heart Failure: A Comparative Meta-Analysis. / Reddin C., Judge C., Loughlin E.// Stroke – 2021.- Vol.52(10). – P. 3151-3162. / doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033910.
64. Кушаковский, М. С. Аритмии сердца. Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение. Руководство для врачей:

руководство / М. С. Кушаковский, Ю. Н. Гришкин. — 4-е, изд. — Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2014. — 720 с. — ISBN 978-5-93929-245-0.

65. Kim A.T. Difference in risk factors of silent brain infarction between paroxysmal and persistent atrial fibrillation. / Kim A.T., Iwata S., Ishikawa S. [et al.]// *Int J Cardiol Heart Vasc.* -2021.-Vol.33. – P. 100753. / doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100753.
66. Miki K. Risk factors and localization of silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation / Miki K., Nakano M., Aizawa K. [et al.]// *Heart Rhythm.* -2019. - №16(9). -P. 1305-1313. / doi: 10.1016/j.hrthm.2019.03.013.
67. López-López J.A. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis/ López-López J.A., Sterne J.A.C., Thom H.H.Z. [et al.]// *BMJ.* -2017. -№16(9). -P. j5058. / doi: 10.1136/bmj. j5058.
68. Delgado V. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. / Delgado V., Di Biase L., Leung M. [et al.]// *J.Am J Am Coll Cardiol.* - 2017.-Vol.70(25). -P. 3157-3172. / doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.063.
69. Vainrib A.F. Left Atrial Appendage Occlusion/Exclusion: Procedural Image Guidance with Transesophageal Echocardiography/ Vainrib A.F., Harb S.C., Jaber W. [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* –2018.-Vol.31(4). -P. 454-474. / doi: 10.1016/j.echo.2017.09.014
70. Chanda A.Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention./ Chanda A., Reilly JP. // *Prog Cardiovasc Dis.*– 2017.-Vol.59(6). – P. 626-635. / doi: 10.1016/j.pcad.2017.04.003.
71. Barbero U. Anatomy of the atria: A road map to the left atrial appendage. / Barbero U., Ho S.Y.// *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* – 2017.-Vol.28(4). – P. 347-354. / doi: 10.1016/j.pcad.2017.04.003.
72. Guglielmo M. Multimodality imaging of left atrium in patients with atrial fibrillation. / Guglielmo M., Baggiano A., Muscogiuri G. [et al.]// *J Cardiovasc Comput Tomogr.* – 2019.-Vol.13(6). – P. 340-346. / doi: 10.1016/j.pcad.2017.04.003.
73. Gilhofer T.S. Periprocedural Imaging for Left Atrial Appendage Closure: Computed Tomography, Transesophageal Echocardiography, and Intracardiac

Echocardiography/ Gilhofer T.S., Saw J. // *Card Electrophysiol Clin.* – 2020.- Vol.12(1). -P. 55-65. / doi: 10.1016/j.ccep.2019.11.007.

74. Gizatulina T.P. The level of growth differentiation factor 15 as a predictor of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. / Gizatulina T.P., Khorkova N.Y., Martyanova L.U. [et al.]// *Kardiologia.* – 2021. – Vol.61(7). – P.44–54.

75. Brezinov O.P. Comparison of Immature Platelet Fraction and Factors Associated with Inflammation, Thrombosis and Platelet Reactivity Between Left and Right Atria in Patients with Atrial Fibrillation. / Brezinov O.P., Sevilya Z., Yahud E. [et al.]// *J Atr Fibrillation.* -2021.- Vol. 13(5). – P. 2459 / doi: 10.4022/jafib.2459.

76. Koziel M. Factors associated with transesophageal echocardiography-guided elective cardioversion of atrial fibrillation / Koziel M.// *Pol Arch Intern Med.* – 2020.- Vol.130(10). – P. 828-829.

77. Zaprutko J. Safety of transesophageal echocardiography-guided electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation and inadequate anticoagulation. / Zaprutko J., Baszko A., Michalak M. [et al.]// *Pol Arch Intern Med.* -2017.- Vol.127. -P. 524-531 / doi: 10.20452/pamw.4031

78. Shah R. Cardioversions and Transthoracic Echocardiography. / Shah R., Zhou E. // *Anesthesiol Clin.* -2017.- Vol.35(4). -P. 655-667 / doi: 10.1016/j.anclin.2017.08.002.

79. Jaakkola S. Cardioversion for atrial fibrillation - how to prevent thromboembolic complications? / Jaakkola S., Kiviniemi T.O., Airaksinen K.E.J.// *Ann Med.* -2018.- Vol.50- P. 549-555 / doi: 10.1080/07853890.2018.1523552.

80. Pathan F. Roles of Transesophageal Echocardiography and Cardiac Computed Tomography for Evaluation of Left Atrial Thrombus and Associated Pathology: A Review and Critical Analysis / Pathan F., Hecht H., Narula J. [et al.]// *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2018.- Vol.11(4).-P. 616-627./ doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.019.

81. Pérez-Riera A.R. Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities in Patients with Risk Factors for Atrial Fibrillation / Pérez-Riera A.R., Barbosa-Barros R., Pereira-Rejalaga L.E. [et al.]// *Card Electrophysiol Clin.* -2021.-Vol.13. -P. 211-219.

82. Wang D.D. Echocardiographic Imaging for Left Atrial Appendage Occlusion: Transesophageal Echocardiography and Intracardiac Echocardiographic Imaging / Wang D.D., Forbes T.J., Lee J.C. [et al.]// *Interv Cardiol Clin.* -2018.-Vol.7.- P. 219-228.
83. Jaidka A. Better with Ultrasound: Transesophageal Echocardiography/ Jaidka A., Hobbs H., Koenig S. [et al.] // *Chest.* – 2019. – V.155. – P. 194-201.
84. Safavi-Naeini P. Thromboembolism in Atrial Fibrillation: Role of the Left Atrial Appendage/ Safavi-Naeini P., Rasekh A.// *Card Electrophysiol Clin*- 2020 - №12 – P.13-20 / doi: 10.1016/j.ccep.2019.11.003.
85. Khan A.A. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications / Khan A.A., Lip G.Y.H. [et al.] // *Cardiovasc Res.*– 2019. – Vol. 115(1). – P.31-45.
86. Bro-Jeppesen J. Level of systemic inflammation and endothelial injury is associated with cardiovascular dysfunction and vasopressor support in post-cardiac arrest patients / Bro-Jeppesen J., Johansson P.I., Kjaergaard J. [et al.] // *Resuscitation* – 2017 – Vol. 121 – P. 179-186 / doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.09.019.
87. Pezzo M.P. Role of New Potential Biomarkers in the Risk of Thromboembolism in Atrial Fibrillation/ Pezzo M.P., Tufano A., Franchini M. // *J Clin Med* – 2022 -Vol.11 – P.915 / doi: 10.3390/jcm11040915.
88. Lin Y.S. Differential Presentations of Arterial Thromboembolic Events Between Venous Thromboembolism and Atrial Fibrillation Patients / Lin Y.S., Lin M.S., Wu V.C. [et al.] // *Front Cardiovasc Med* – 2021 – Vol.8 – P. 775564 / doi: 10.3389/fcvm.2021.775564.
89. Khan A.A. Atrial Fibrosis, Ischaemic Stroke and Atrial Fibrillation / Khan A.A., Lip G.Y.H.// *Arrhythm Electrophysiol Rev* – 2021 - Vol. 10 – P. 225-229 / doi: 10.15420/aer.2021.51.
90. Friberg L. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation / Friberg L. [et al.] // *Eur Heart J* – 2010 – Vol. 31 – P.967–975.
91. Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-

Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / Hindricks G., Potpara T., Dagres N. [et al.] // *Eur Heart J* – 2021 – Vol. 42(5) – P. 373-498. / doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.

92. Hong C. Usefulness of the CHA₂DS₂-VASc Score to Predict Mortality in Defibrillator Recipients / Hong C., Alluri K., Shariff N. [et al.] // *Am J Cardiol* – 2017 – Vol. 120(1) - P. 83-86/ doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.257.

93. Shahid F. Risk Stratification Models in Atrial Fibrillation / Shahid F., Lip G.Y.H. [et al.] // *Semin Thromb Hemost* – 2017 – Vol.43(5) – P. 505-513 / doi: 10.1055/s-0036-1597285.

94. Schweizer P. Detection of left atrial thrombi by echocardiography /Schweizer P. [et al.] // *Br.Heart J* – 1981 - Vol.45- P.148-156.

95. Shrestha N.K. Two-dimensional echocardiographic diagnosis of left atrial thrombus in rheumatic heart disease: Aclinicopathologic study / Shrestha N.K. [et al.] // *Circulation* – 1983-Vol.67 -P.341-346.

96. Zhan Y.Assessment and Management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation / Zhan Y., Joza J., Al Rawahi M. [et al.] // *Can J Cardiol* – 2018 – Vol.34(3) – P: 252-261 / doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.008.

97. Inoue K. Outcomes for Atrial Fibrillation Patients with Silent Left Atrial Thrombi Detected by Transesophageal Echocardiography / Inoue K., Suna S., Iwakura K. [et al.] // *Am J Cardiol* – 2017 – Vol.120(6) – P. 940-946 / doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.022.

98. Wąlek P. Left atrial mechanical remodelling assessed as the velocity of left atrium appendage wall motion during atrial fibrillation is associated with maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation / Wąlek P., Sielski J., Gorczyca I. [et al.]// *PLoS One* - 2020 - Vol.15(1) - P. e0228239 / doi: 10.1371/journal.pone.0228239.

99. Wang F. Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation / Wang F., Zhu

- M., Wang X. [et al.] // BMC Cardiovasc Disord – 2018 - Vol.18(1) – P.153 / doi: 10.1186/s12872-018-0889-y.
100. Huang J.J. Atrial Appendage Thrombosis Risk Is Lower for Atrial Flutter Compared with Atrial Fibrillation/ Huang J.J., Reddy S., Truong T.H. [et al.] // Am J Med – 2018 - Vol.131(4) - P. 442.e13-442.e17 / doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.041.
101. Morais P. Fast Segmentation of the Left Atrial Appendage in 3-D Transesophageal Echocardiographic Images. / Morais P., Queiros S., [et al.] // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control – 2018 - Vol.65(12) – P. 2332-2342 / doi: 10.1109/TUFFC.2018.2872816.
102. Prasad R.M. Left atrial appendage closure during cardiac surgery for atrial fibrillation: A meta-analysis / Prasad R.M., Saleh Y., Al-Abcha A. [et al.]// Cardiovasc Revasc Med - 2021- Vol.4 - P. 1553-8389(21)00729-6 /doi: 10.1016/j.carrev.2021.11.002.
103. Taina M. Detection of Left Atrial Appendage Thrombus by Cardiac Computed Tomography in Patients with Atrial Fibrillation a Meta-Analysis Jorge Romero / Taina M. [et al.] // Syed Arman Husain - 2016 – №09-10 – Vol.30 – P.671-676.
104. Han D. Determinants of left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation / Han D., Chu Y., Wu Y. [et al.] // Thromb Res – 2020 – Vol.195 – P. 233-237 / doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.055.
105. Ito T. Left atrial spontaneous echo contrast: relationship with clinical and echocardiographic parameters / Ito T., Suwa M. [et al.] // Echo Res Pract - 2019- Vol.6(2) - P. R65-R73 / doi: 10.1530/ERP-18-0083.
106. Н. Ю. Хорькова. Предикторы спонтанного эхоконтрастирования и тромбоза ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий / Н. Ю. Хорькова, Т. П. Гизатулина, А. В. Белокурова, Е. А. Горбатенко // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 7. – С. 40-47. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3765.
107. Connor-Schuler R. Presence of Spontaneous Echo Contrast on Point-of-Care Vascular Ultrasound and the Development of Major Clotting Events in Coronavirus

Disease 2019 Patients / Connor-Schuler R., Daniels L., Coleman C. [et al.] // Crit Care Explor -2021– Vol.3(1) – P. e0320/ doi: 10.1097/CCE.0000000000000320.

108. Liang D. Clinical characteristics and outcomes in patients with echocardiographic left ventricular spontaneous echo contrast / Liang D., Shi R., Zheng K.I. [et al.]// J Int J Cardiol - 2021- Vol.330 – P. 245-250/ doi: 10.1016/j.ijcard.2021.02.005.

109. Backhaus J.F. Short- and long-term outcome of patients with spontaneous echo contrast or thrombus in the left atrial appendage in the era of the direct acting anticoagulants / Backhaus J.F., Pflumbaum A., Krogias C. [et al.]// Clin Res Cardiol - 2021 - Vol.110(11) - P. 1811-1821/ doi: 10.1007/s00392-021-01926-8

110. January CT. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. / January CT. [et al.]// J Am Coll Cardiol – 2014 - Vol. 64. – P.2246–2280.

111. Zhan Y. Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management. / Zhan Y., Joza J., Al Rawahi M. [et al.]// Expert Rev Cardiovasc Ther – 2017 - Vol.15(8) - P. 601-618 / doi: 10.1080/14779072.2017.1355237.

112. Zheng Z.H. Long-Term Outcomes and Improvements in Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drugs / Zheng Z.H., Fan J., Ji C.C. [et al.]// Am J Cardiovasc Drugs – 2021 - Vol.21(3) - P. 299-320/ doi: 10.1007/s40256-020-00435-9.

113. Wyse DG. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. / Wyse DG. [et al.]// N Engl J Med.- 2002.-Vol.347.-P.1825–1833.

114. Van Gelder IC. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation / Van Gelder IC. [et al.]//N Engl J Med.- 2002.- Vol.347.- P.1834–1840.

115. Roy D. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. / Roy D. [et al.]// N Engl J Med.- 2008.-Vol.358.- P.2667–2677.

116. Carlsson J. Randomised trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation (STAF) trial. / Carlsson J. [et al.]// J Am Coll Cardiol - 2003.- Vol. 41. -P.1690-1696.

117. Opolski G. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation. The results of the Polish how to treat chronic atrial fibrillation (HOT CAFÉ STUDY) study / Opolski G. [et al.]// Chest – 2004 - Vol.126 - P.476-48.
118. Hohnloser S.H. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial / Hohnloser S.H. [et al.]// Lancet – 2000 - Vol.356 - P.1789–1794.
119. Hagens V.E. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study / Hagens V.E. [et al.]// J Am Coll Cardiol - 2004 - Vol.43 - P.241–247.
120. Cooper H.A. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study) / Cooper H.A. [et al.]// Am J Cardiol – 2004 - Vol.93 - P.1247–1253.
121. Fumagalli S. Rate-control vs rhythm-control of atrial fibrillation in elderly patients. From new, age-oriented outcomes to a more complex management strategy. / Fumagalli S. [et al.]// Monaldi Arch Chest Dis – 2018 - Vol.88 - №2 -P.955.
122. Watanabe E. Clinical phenotypes of patients with non-valvular atrial fibrillation as defined by a cluster analysis: A report from the J-RHYTHM registry / Watanabe E., Inoue H., Atarashi H. [et al.]// Int J Cardiol Heart Vasc – 2021 -Vol. 37 - P. 100885 / doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100885
123. Huizar J.F. Outcomes of Premature Ventricular Contraction-Cardiomyopathy in the Veteran Population: A Secondary Analysis of the CHF-STAT Study/ Huizar J.F., Fisher S.G., Ramsey F.V. [et al.]// JACC Clin Electrophysiol - 2021.-Vol.7(3)- P. 380-390 / doi: 10.1016/j.jacep.2020.08.028
124. Chung M.K. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status sub study./ Chung M.K. [et al.] //J Am Coll Cardiol.- 2005 - Vol.46 - P.1891-1899.
125. Vamos M. Efficacy and safety of dronedarone in patients with a prior ablation for atrial fibrillation/flutter: Insights from the ATHENA study / Vamos M., Calkins H.,

- Kowey P.R. [et al.]// Clin Cardiol - 2020 - Vol.43(3) - P. 291-297 / doi: 10.1002/clc.23309.
126. Le Heuzey J-Y. The RecordAF Study: Design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation / Le Heuzey J-Y. [et al.]// Am J Cardio – 2010 – Vol.105 - №5.- P.687-693.
127. Spahic A. Life in the fast lane: clinical and immunohistological characteristics of tachycardia-induced cardiomyopathy retrospective study in 684 patients. / Spahic A., Chen T.H., Geller J.C. [et al.]// Herzschrittmacherther Elektrophysiol - 2020.-Vol.31(3). -P. 292-300 / doi: 10.1007/s00399-020-00709-4.
128. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation / Nattel S. // JACC Clin Electrophysiology – 2017 – Vol.3(5). - P. 425-435 / doi: 10.1016/j.jacep.2017.03.002.
129. McIntyre W.F. Incidence and recurrence of new-onset atrial fibrillation detected during hospitalization for non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / McIntyre W.F., Vadakken M.E., Rai A.S. [et al.]// Can J Anaesth – 2021 - Vol. 68(7) - P. 1045-1056 / doi: 10.1007/s12630-021-01944-0.
130. Floria M. Cardiac Optogenetics in Atrial Fibrillation: Current Challenges and Future Opportunities/ Floria M., Radu S., Gosav E. // Biomed Res Int – 2020– P. e8814092/ doi: 10.1155/2020/8814092.
131. Valembois L. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation/ Valembois L., Audureau E., Takeda A. [et al.]// Cochrane Database Syst Rev - 2019.- Vol.9(9). - CD005049 / doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub5
132. Li J. Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide / Li J., Gao M., Zhang M. [et al.]// Cardiovasc J Afr - 2020.-Vol.31(3). - P. 153-158.
133. Pluymaekers N.A.H.A. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation/ Pluymaekers N.A.H.A., Dudink E.A.M.P., Luermans J.G.L.M. [et al.]// N Engl J Med. – 2019 - Vol. 380(16) - P. 1499-1508/ doi: 10.1056/NEJMoa1900353.
134. Mead G.E. WITHDRAWN: Electrical cardioversion for atrial fibrillation and flutter / Mead G.E., Elder A., Flapan A.D. [et al.]// Cochrane Database Syst Rev - 2017. – Vol.11(11). - CD002903 / doi: 10.1002/14651858.CD002903.pub3.

135. Mittal S. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks / Mittal S. [et al.]// *Circulation* – 2000 -Vol.10 - P.1282-1287.
136. Lund M. Serum troponins T and I after elective cardioversion. / Lund M. [et al.]// *Eur Heart J.*- 2000 - Vol.21 - P.245-253.
137. Voskoboinik A. Cardioversion of atrial fibrillation in obese patients: Results from the Cardioversion-BMI randomized controlled trial. / Voskoboinik A., Moskovitch J., Plunkett G. [et al.]// *J Cardiovasc Electrophysiol* – 2019 -Vol.30(2). - P. 155-161. / doi: 10.1111/jce.13786.
138. January C.T. 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/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / January C.T., Wann L.S., Calkins H. [et al.]// *Heart Rhythm* - 2019 -Vol.16(8) - P. e66-e93/ doi: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
139. Galperin J. Pharmacologic reversion of persistent atrial fibrillation with amiodarone predicts longterm sinus rhythm maintenance / Galperin J. [et al.]// *J Cardiovasc Pharmacol Ther* - 2003 – Vol.8 - P.179–186.
140. Юричева Ю.А. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил, как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии / Юричева Ю.А [и др.]// *Вестник аритмологии.* - 2012.- С.32–43.
141. Ding W.Y. Stroke and Bleeding Risk Assessments in Patients with Atrial Fibrillation: Concepts and Controversies / Ding W.Y., Harrison S., Gupta D. [et al.] // *Front Med (Lausanne)* – 2020 – Vol.7 - P.54 / doi: 10.3389/fmed.2020.00054.
142. Trambaiolo P. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: From qualitative analysis to a quantitative approach / Trambaiolo P. [et al.]// *J Am Soc Echocardiogr* – 2001 - Vol.14 - P.85–96.

143. Saha S.K. Value of speckle tracking echocardiography for prediction of stroke risk in atrial fibrillation: Time to spare a stare outside the box? / Saha S.K., Kiotsekoglou A. // *Echocardiography* – 2018 - Vol.35(5) - P. 589-591/ doi: 10.1111/echo.14005.
144. Klæboe L.G. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function / Klæboe L.G., Edvardsen T. [et al.]// *J Echocardiogr* – 2019 -Vol.17(1) - P. 10-16/ doi: 10.1007/s12574-018-0405-5.
145. D'Andrea A. Speckle tracking analysis in intensive care unit: A toy or a tool? / D'Andrea A., Radmilovic J., Mele D. [et al.]// *Echocardiography* – 2018 - Vol.35(4) - P. 506-519 / doi: 10.1111/echo.13879.
146. Badano L.P. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging/ Badano L.P., Kolas T.J., Muraru D. [et al.]// *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* – 2018 - Vol.19(6) - P. 591-600 / doi: 10.1093/ehjci/jey042.
147. Voigt J.U. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize de-formation imaging / Voigt J.U. [et al.]// *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. -2015.- Vol.16. - №1.- P.1-11.
148. Mondillo S. Echocardiography Study Group of The Italian Society of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. / Mondillo S., Galderisi M., Mele D. [et al.]// *J Ultrasound Med*. - 2011.- Vol.30.-№1.-P.71-83.
149. Abduch M.C. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography/ Abduch M.C., Alencar A.M., Mathias W. Jr. [et al.]// *Arq Bras Cardiol*. -2014.- Vol.102. -№4.- P.403-412.
150. Chang S.A. Feasibility of single-beat full-volume capture real-time three-dimensional echocardiography and auto-contouring algorithm for quantification of left ventricular volume: validation with cardiac resonance imaging / Chang S.A., Sang-Chol Lee, Eun-Young Kim [et al.]// *J Am Soc Echocardiography*.- 2011.- Vol.24.- №8.- P.853-859.

151. Amzulescu M.S. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies / Amzulescu M.S., De Craene M., Langet H. [et al.]// *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* - 2019.- Vol. 20(6) - P. 605-619 / doi: 10.1093/ehjci/jez041.
152. Sirbu C. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. / Sirbu C., Herbots L., D'hooge J. [et al.]// *European Journal of Echocardiography*. – 2006 – Vol. 7 – № 3 – P.199–208 / doi: 10.1016/j.euje.2005.06.001.
153. Saraiva R.M. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function / Saraiva R.M., Demirkol S., Buakhamsri A. [et al.]// *Journal of the American Society of Echocardiography* -2010 - Vol. 23 - №2 - P. 172– 180.
154. Sahebjam M. Comparison of left atrial function between hypertensive patients with normal atrial size and normotensive subjects using strain rate imaging technique / Sahebjam M., Mazareei A., Lotfi-Tokaldany M. [et al.]// *Archives of Cardiovascular Imaging* - 2014.- Vol. 2.-№ 1 – P.1-6 / doi: 10.5812/acvi.16081.
155. Tadic M. Myocardial strain in hypertension: a meta-analysis of two-dimensional speckle tracking echocardiographic studies / Tadic M., Sala C., Carugo S.[et al.]// *J Hypertens* - 2021 - Vol. 39(10) - P. 2103-2112/ doi: 10.1097/HJH.0000000000002898.
156. Liu Y. Noninvasive assessment of left atrial phasic function in patients with hypertension and diabetes using two-dimensional speckle tracking and volumetric parameters / Liu Y., Ke Wang, Dechun Su. [et al.]// *Echocardiography* -2014.- Vol. 31.- P. 727–735.
157. Agoston G. Left atrial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis / Agoston G., Gargani L., Miglioranza M.H. [et al.]// *Cardiovascular Ultrasound*. – 2014.- Vol.12.- № 1.- article 30.
158. Zegkos T. The Prognostic Implications of Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy: Current and Future Perspectives/ Zegkos T., Parcharidou D., Ntelios D. [et al.]// *Cardiol Rev* – 2018 - Vol. 26(3). - P. 130-136/ doi: 10.1097/CRD.000000000000172.

159. Gyenes N. Left ventricular rotational mechanics in elite athletes doing high dynamic sports. Insights from the 3D speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Sport Study / Gyenes N., Kormányos Á., Vágvölgyi A. [et al.]// *J Sports Med Phys Fitness* – 2021 - Vol. 61(7) - №8. – P. 1007-1012 / doi: 10.23736/S0022-4707.21.11573-7.
160. Spethmann S. Left atrial mechanics predict the success of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation / Spethmann S., Stüer K., Diaz I. [et al.]// *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* - 2014 - Vol. 40 - №1 - P.53–62.
161. Buggey J. Left atrial strain: measurement and clinical application / Buggey J., Hoit B.D. [et al.]// *Curr Opin Cardiol.* -2018.- Vol.33.- №5.- P.479-485.
162. Korinek J. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo / Korinek J., Wang J., Sengupta P.P. [et al.]// *J Am Soc Echocardiography*- 2005 - Vol.18 - P.1247-1253.
163. Cho G.Y. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity-based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging / Cho G.Y., Chan J., Leano R. [et al.]// *Am J Cardiol* - 2006 - Vol.97 - P.1661-1666.
164. Leischik R. Echocardiographic Evaluation of Left Atrial Mechanics: Function, History, Novel Techniques, Advantages, and Pitfalls / Leischik R., Littwitz H., Dworrak B. [et al.]// *BioMed Research International* - 2015- Vol.76 – P. 765921 / doi: 10.1155/2015/765921.
165. Marrouche N.F. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement mri and atrial fibrillation catheter ablation: The decaaf study / Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G. [et al.]// *JAMA* – 2014 -Vol. 311- №5- P.498-506.
166. Platonov PG. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age / Platonov P.G., Mitrofanova L.B., Orshanskaya V. [et al.]// *J Am Coll Cardiol* – 2011 - Vol.58.- P.2225-2232.
167. Kamkin A. The role of mechanosensitive fibroblasts in the heart: evidence from acutely isolated single cells, cultured cells and from intracellular microelectrode recordings on multicellular preparations from healthy and diseased cardiac tissue. In: Kamkin A, Kiseleva I, editors. *Mechanosensitivity of the heart. Mechanosensitivity in*

cells and tissues. / Kamkin A. [et al.]// Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer - 2010 -Vol. 3 - P. 239–266.

168. Oishi S. Stretch of atrial myocytes stimulates recruitment of macrophages via ATP released through gap-junction channels / Oishi S., Sasano T., Tateishi Y. [et al.]// J Pharmacol Sci. -2012.- Vol. 120.- №4.- P.296–304.

169. Kovalchuk LV. Mechanical stretching of cells of different tissues: the role of mediators of innate immunity / Kovalchuk LV. [et al.]// Kamkin A, Kiseleva I, editors. Mechanosensitivity of the heart. Mechanosensitivity in cells and tissues. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer - 2012.- Vol. 5.- P. 35–58.

170. Kuppahally SS. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI / Kuppahally S.S., Akoum N., Burgon S.N. [et al.]// Circ Cardiovasc Imaging - 2010.- Vol.3.- P.231–239.

171. Akoum N. Substrate Modification Is a Better Predictor of Catheter Ablation Success in Atrial Fibrillation Than Pulmonary Vein Isolation: An LGE-MRI Study / Akoum N., Morris A., Perry D. [et al.]// Clin Med Insights Cardiol – 2015 - Vol.9 - P.25–31.

172. Peters DC. Prognostic and functional implications of left atrial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance / Peters DC. // J Cardiovasc Magn Reson – 2019- Vol.-21(1)- P.2./ doi: 10.1186/s12968-018-0514-3.

173. Mor-Avi V. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. / Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. [et al.]// Eur J Echocardiogr. – 2011.- Vol. 12. - P.167–205.

174. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials / Christensen E. // J Hepatol. - 2007.- Vol. 46.- №5.- P.947-954/ doi: 10.1016/j.jhep.2007.02.015.

175. Geoff Cumming. Understanding The New Statistics: Effect Sizes, Confidence Intervals, and Meta-Analysis / Geoff Cumming// Kindle Edition. - 2012.

176. Влодзяновский В.В. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности / Влодзяновский В.В., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А. [и др.]// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2018– Т.14- №5 - С. 664-669.
177. Влодзяновский В.В. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности / Влодзяновский В.В., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А. [и др.]// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии- 2018- Т.14 - №6 - С. 826-830.
178. Влодзяновский В.В. Восстановление синусового ритма при персистирующей фибрилляции предсердий у больных с ожирением: новые возможности лекарственной кардиоверсии / Влодзяновский В.В., Малкина Т.А., Соколов С.Ф. [и др.] // Кардиология – 2017 - № 10 - С.75-81.
179. Миронов Н.Ю. Электро - физиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила. Сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями / Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф. [и др.]// Вестник Аритмологии – 2012 – 70 - С. 5-13.
180. Jong-Il Choi. Changes in left atrial structure and function after catheter ablation and electrical cardioversion for atrial fibrillation / Jong-Il Choi [et al.] // Circ J – 2008 - Vol.72 - P.2051-2057.
181. Влодзяновский В.В. Острые изменения внутрисердечной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий / Влодзяновский В.В., Миронов Н.М., Юричева Ю.А. [и др.]// Вестник аритмологии - 2019- №1- С. 24-30.
182. Li-Wei Lo. Cardiac remodeling after atrial fibrillation ablation / Li-Wei Lo, Shih-Ann Chen // J Atr Fibrillation – 2013- Vol. 6- P.877.

183. Hellman T. Optimal timing for cardioversion in patients with atrial fibrillation / Hellman T., Kiviniemi T., Nuotio I. [et al.] // *Clin Cardiol* – 2018- Vol. 41- №7- P. 966-971.
184. Миронов Н.Ю. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила. Сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями / Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф. [и др.] // *Вестник Аритмологии*. – 2012- №70- С. 5-13.
185. Рытова А.И. Современные вероятностно-статистические подходы к поиску вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с комплексными заболеваниями / Рытова А.И., Хлебус Э. Ю., Шевцов А. Е. [и др.] // *Генетика*- 2017- 53- С.1153-69. / <https://doi.org/10.7868/S0016675817100083>.
186. Sauer A.J. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk / Sauer A.J., Newton-Cheh C. // *Circulation* – 2012-Vol.125- №13-P.1684-1694.
187. Dagues N. Prevention of Thromboembolism After Cardioversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation / Dagues N., Kornej J., Hindricks G. // *JACC*- 2013 – P.1193-1194.
188. Быкова Е.С. Оценка состояния гемодинамики ушка и левого предсердия методом чреспищеводной эхокардиографии до и после кардиоверсии у больных с постоянной формой мерцательной аритмии / Быкова Е.С., Атауллаханова Д.М., Бакалов С.А. [и др.] // *Практикующий врач* –2001 – №2 – С. 26-29.