

## Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики

Н.Ю. Миронов, Л.Ю. Лайович, Е.С. Миронова, Т.В. Шарф, О.П. Апарина, Н.А. Миронова, О.В. Стукалова, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, И.А. Новиков, Е.Б. Майков, А.В. Певзнер, С.П. Голицын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Нарушения ритма сердца – широко распространенное клиническое явление. Их возникновение может быть обусловлено практически любым видом сердечной патологии. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой нарушений ритма сердца. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%, и продолжающийся рост заболеваемости позволяет прогнозировать удвоение количества больных в течение ближайших 50 лет. В данном обзоре представлены новейшие диагностические методики и методы лечения, включающие как уникальные отечественные антиаритмические препараты, так и немедикаментозные методы лечения ФП, разработанные и внедренные в клиническую практику в НМИЦ кардиологии Минздрава России.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, кардиоверсия, аутоантитела, воспаление, фиброз, магнитно-резонансная томография, криоабляция, синдром обструктивного апноэ сна.

*Для цитирования:* Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Е.С. и др. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 11–18. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000295

## Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation

N.Yu. Mironov, L.Yu. Laiovich, E.S. Mironova, T.V. Sharf, O.P. Aparina, N.A. Mironova, O.V. Stukalova, Yu.A. Yuricheva, S.F. Sokolov, I.A. Novikov, E.B. Maykov, A.V. Pevzner, S.P. Golitsyn

National Medical Research Center in Cardiology, Moscow, Russia

Alterations of heart rhythm are a common clinical event. They can be caused by almost any kind of heart disorder. Atrial fibrillation (AF) is the most common type of abnormal heart rhythm. Prevalence of AF in the general population is 1–2%, and given that AF incidence rate continues to increase it can be predicted that the number of patients will be doubled within the next 50 years. This review provides the most recent diagnostic and treatment methods, including both unique domestic antiarrhythmic drugs and non-drug methods for AF treatment which were developed and implemented in clinical practice at NMRC of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

*Keywords:* atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, cardioversion, autoantibodies, inflammation, fibrosis, magnetic resonance imaging, cryoablation, obstructive sleep apnea syndrome.

*For citation:* Mironov N.Yu., Laiovich L.Yu., Mironova E.S., et al. Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 11–18. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000295

ААП – антиаритмические препараты  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДИ – доверительный интервал  
М2-ХР – мускариновые М2-холинорецепторы  
МКВ – медикаментозная кардиоверсия

МРТ – магнитно-резонансная томография  
РЧА – радиочастотная абляция  
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна  
ФП – фибрилляция предсердий  
ЭКВ – электрическая кардиоверсия

Нарушения ритма сердца – широко распространенное клиническое явление. Их возникновение может быть обусловлено практически любым видом сердечной патологии: острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца, артериальными гипертензиями, приобретенными и врожденными пороками сердца, заболеваниями миокарда воспалительной и иной природы, врожденными аномалиями, приводящими к нарушению процессов деполяризации или реполяризации миокарда. Масштабность этой проблемы, необходимость не только владения специальными знаниями, но и использования специальных методов диагностики и лечения аритмий с применением лекарственных и немедикаментозных воздействий явились причиной того, что в 1990 г. в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии Минздрава России (НМИЦ кардиологии; в то время – Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР) по инициативе генерального директора

академика Е.И. Чазова сформирован специализированный отдел, призванный решать научные и практические задачи диагностики и лечения нарушений сердечного ритма (отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца). С самого начала Е.И. Чазов ориентировал деятельность отдела на тесное взаимодействие с другими подразделениями нашего учреждения, работающими как в области фундаментальной науки, так и в сфере клинической практики. В настоящей публикации представлены лишь некоторые результаты работы отдела, касающиеся фибрилляции предсердий (ФП), с которой приходится сталкиваться практически каждому врачу, а не только терапевту или кардиологу.

ФП является наиболее распространенной формой нарушений ритма сердца. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%, и продолжающийся рост заболеваемости позволяет прогнозировать удвоение количества больных

в течение ближайших 50 лет. У большинства больных ФП прогрессирует, что проявляется увеличением частоты и продолжительности пароксизмов, постепенным переходом в персистирующую и постоянную формы заболевания. В последние десятилетия получены важнейшие сведения о естественном течении ФП – от начальной стадии, в ряде случаев не имеющей клинических проявлений, до постоянной формы заболевания, резистентной к лечению и сопровождающейся серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями [1–3].

ФП сопровождается не только клиническими проявлениями, снижающими трудоспособность и качество жизни больных, но и нередко серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как кардиоэмболические инсульты и развитие сердечной недостаточности, являющимися непосредственными причинами инвалидности и смертности больных [1].

Будучи серьезной медико-социальной проблемой, ФП всегда находилась в фокусе исследований и разработок отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Повседневное применение новейших диагностических методик и внедрение в клиническую практику новых методов лечения, включающих как уникальные отечественные антиаритми-

ческие препараты, так и немедикаментозные методы лечения, лучше всего иллюстрирует продуктивность работы коллектива научных сотрудников отдела и результативность взаимодействия с другими структурными подразделениями НМИЦ кардиологии.

Постоянное совершенствование методов диагностики позволяет не только выявлять заболевание на ранних стадиях, но и определять пациентов, находящихся в группе риска возникновения ФП в дальнейшем. В 10–15% случаев ФП возникает в отсутствие сопутствующих заболеваний, а тщательное клинико-инструментальное обследование не позволяет обнаружить причины развития аритмии. Такие состояния принято называть «идиопатической ФП» [4]. Отсутствие знаний о причинах возникновения аритмии существенно снижает эффективность ее лечения [5].

Одной из таких скрытых причин может быть субклиническое воспаление, являющееся типовой патологической процессом, принимающим участие в патогенезе многих заболеваний системы кровообращения. Имеются сведения о связи возникновения ФП с активностью воспалительных процессов в организме, это проявляется тем, что у ряда больных пароксизмы ФП возникают на фоне бактериальных или вирусных инфекций либо обострения аутоиммунных заболеваний. Все это позволяет предполагать участие аутоиммунных механизмов в возникновении и поддержании ФП [6].

В исследованиях на животных показано, что аутоантитела к мускариновым М2-холинорецепторам (М2-ХР), действуя подобно ацетилхолину, способствуют изменению ионных токов: подавлению входящего кальциевого тока, что замедляет процессы деполяризации в синусовом и атриоventрикулярном узлах, и активации выходящего ацетилхолинзависимого калиевого тока, что приводит к укорочению периода рефрактерности предсердий. Замедление частоты генерации электрических импульсов основным водителем ритма (синусовым узлом) способствует повышению наджелудочковой эктопической активности, являющейся пусковым фактором ФП, а изменение электрофизиологических свойств миокарда предсердий в виде уменьшения периода рефрактерности повышает его электрическую неоднородность и создает дополнительные условия для возникновения и поддержания ФП. Данные изменения называются электрическим ремоделированием предсердий и, развиваясь на начальных стадиях заболевания, являются полностью обратимыми [7, 8].

В НМИЦ кардиологии работы по изучению возможной роли воспаления в развитии различных заболеваний системы кровообращения, в том числе в возникновении и поддержании нарушений ритма сердца, по инициативе Е.И. Чазова начаты в 1990-х годах [9]. В настоящее время в отделе клинической электрофизиологии проводится исследование, целью которого является определение аутоантител к М2-ХР у больных пароксизмальной формой идиопатической ФП и оценка их возможной роли в развитии и поддержании аритмии. Большая часть этого исследования проводится в сотрудничестве с различными подразделениями Института экспериментальной кардиологии. Выявление аутоантител в сыворотке крови проводится в лаборатории иммунохимии Института экспериментальной кардиологии методом непрямого иммуноферментного ана-

*Сведения об авторах:*

*Лайович Лада Юрьевна* – к.м.н., н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-3102-1686

*Мионова Екатерина Сергеевна* – аспирант отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-1971-1895

*Шарф Татьяна Владимировна* – н.с. лаб. иммунохимии Института экспериментальной кардиологии; ORCID: 0000-0003-1993-9264

*Апарина Ольга Петровна* – к.м.н., н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-4414-698X

*Мионова Наталия Александровна* – к.м.н., с.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-2374-3718

*Стукалова Ольга Владимировна* – к.м.н., с.н.с. отд. томографии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0001-8377-2388

*Юричева Юлия Александровна* – к.м.н., н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-6086-6784

*Соколов Сергей Федорович* – к.м.н., в.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

*Новиков Иван Андреевич* – аспирант отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-0716-728X

*Майков Евгений Борисович* – д.м.н., с.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0003-2989-9366

*Певзнер Александр Викторович* – д.м.н., гл.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

*Голыцин Сергей Павлович* – д.м.н., проф., гл.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0001-9913-9974

*Контактная информация:*

*Мионов Николай Юрьевич* – к.м.н., с.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; тел.: +7(925)715-61-17; e-mail: nikmir.7ko@gmail.com

лиза. Методика является уникальной, поскольку в качестве антигенных детерминант используются непосредственно аминокислотные последовательности различных фрагментов молекулы M2-XP. Эти аминокислотные последовательности производятся в лаборатории синтеза пептидов. Кроме того, в этой лаборатории получен синтетический конформационный антиген, моделирующий внеклеточную часть M2-XP, – химерная молекула, в которой 1-я и 2-я внеклеточные петли рецептора связаны дисульфидным «мостиком» так же, как в живом организме [10].

По результатам обследования 100 пациентов с идиопатической ФП, 100 пациентов с ФП и гипертонической болезнью (ГБ) и 25 здоровых добровольцев аутоантитела к M2-XP обнаружены у 32% пациентов с ФП и у 12% здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). У пациентов с идиопатической ФП аутоантитела к M2-XP встречались чаще, чем у пациентов с ФП в сочетании с ГБ (39% против 25%;  $p < 0,05$ ). Выявление аутоантител к M2-XP позволяет предполагать их участие в развитии электрического ремоделирования предсердного миокарда у больных пароксизмальной ФП, что в наибольшей степени проявилось у больных с идиопатической ФП. Таким образом, есть основания полагать, что разработка новых методов лечения, основанных на предупреждении образования аутоантител к M2-XP или нарушении связывания аутоантител с M2-XP, может иметь перспективы клинического применения с целью предупреждения рецидивов ФП и замедления или даже блокирования процессов прогрессирования заболевания.

Любые структурные заболевания сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее ремоделирование как желудочков, так и предсердий. Характерным для этого процесса является разрастание соединительной ткани и замещение ею кардиомиоцитов рабочего миокарда. Это, в свою очередь, приводит к нарушению контактов между мышечными волокнами и создает условия для возникновения множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (*re-entry*), которые могут поддерживать аритмию.

В экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных в 1990–2000 гг., описаны очаги воспаления и интерстициального фиброза в миокарде предсердий – одного из ключевых факторов формирования условий развития ФП [11, 12]. Выявленные изменения получили название структурного ремоделирования предсердий [13]. Показано, что выраженность поражения предсердного миокарда может влиять на клиническое течение ФП и результаты ее лечения [14].

В актуальных отечественных и международных клинических рекомендациях при обследовании кардиологических больных все большее значение придается результатам томографических исследований сердца [1–3]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием является «золотым стандартом» диагностики рубцового поражения миокарда [15]. Высокую диагностическую ценность данный метод приобрел вследствие убедительных доказательств соответствия зон накопления контрастного препарата, содержащего гадолиний (отсроченного контрастирования через 15–20 мин после его внутривенного введения), на МР-томограммах зонам некроза и рубца [16]. Визуализация миокарда предсердий стала возможна в последние годы благодаря разработке новых МР-импульсных последовательностей высокого разрешения [17]. Первые попытки выявления зарубежными и отечественными исследователями зон фиброза в левом предсердии показали, что сегментирование предсердного фиброза при помощи стандартного программного обеспечения рабочих станций МРТ, рассчитанного для работы с миокардом левого желудочка, не обладает достаточной точностью [18, 19].

Представленные выше предпосылки привели специалистов по МРТ-диагностике и кардиологов НМИЦ кардиологии, в тесном сотрудничестве с кибернетиками из МГУ им. М.В. Ломоносова, к разработке оригинальной методики выявления предсердного фиброза при помощи специально созданной программы LGE Heart Analyzer. В основе ее работы лежит оценка количественных характеристик сигнала миокарда при помощи введенных показателей: индекс диффузного контрастирования (отношение средней интенсивности сигнала миокарда к средней интенсивности сигнала крови) и индекс максимального контрастирования (отношение максимальной интенсивности сигнала миокарда к средней интенсивности сигнала крови), а также подсчет объемной доли зон фиброза, как участков, обладающих интенсивностью сигнала, превышающей пороговую [20].

Результаты проведенного исследования впервые в отечественной практике продемонстрировали наличие при ФП фиброза в левом предсердии, поражающего в среднем 9% его миокарда [21]. Примечательно, что выраженность фиброза левого предсердия коррелировала с длительностью анамнеза и частотой приступов аритмии, а также с наличием сопутствующей артериальной гипертензии. В этих случаях выраженность фиброзного поражения левого предсердия оказалась более высокой – до 20–70%. Эти данные хорошо согласуются с результатами ранее опубликованных зарубежных работ [22]. При этом показано, что замещение нормального миокарда фиброзной тканью может способствовать растяжению полости левого предсердия и снижению его сократимости даже в условиях синусового ритма. Аналогичные данные получены в исследовании S.S. Kuprahally и соавт. [23]. Кроме того, трехмерное моделирование левого предсердия с картированием зон фиброза при помощи программы LGE Heart Analyzer позволило выявить, что они располагаются преимущественно в области легочных вен, по задней стенке левого предсердия. Наличие сопутствующей артериальной гипертензии характеризовалась наличием зон фиброза, равномерно поражающих все стенки левого предсердия.

Другим разделом этого направления работы стала оценка постаблационных рубцов у пациентов с ФП, перенесших интервенционное лечение аритмии. При сравнении МР-изображений до и после аблации на последних в области устьев легочных вен выявлены регионы, интенсивно накопившие контрастный препарат. Эти регионы топографически соответствовали местам нанесения аблационных воздействий. Появление зон отсроченного контрастирования соответствовало накоплению контрастного препарата в зонах некроза и воспаления, которые явились следствием повреждения предсердного миокарда радиочастотной энергией. Эти данные хорошо согласуются с результатами аналогичной пилотной работы D. Peters и соавт. [24].

Таким образом, применение МРТ высокого разрешения с отсроченным контрастированием с использованием специализированной программы LGE Heart Analyzer, разработанной в НМИЦ кардиологии, позволяет оценивать фиброз предсердного миокарда при ФП, а также визуализировать и оценивать объем повреждения левого предсердия, вызванный катетерным воздействием. У больных ФП как при наличии ГБ, так и без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний может быть выявлен предсердный фиброз, ассоциированный с растяжением полости левого предсердия и снижением его сократимости. Больные с ФП, перенесшие интервенционное лечение аритмии, характеризуются формированием поврежденной миокарда, интенсивно накапливающего контрастный препарат, в области нанесения аблационных воздействий.

Поскольку ФП сопровождается выраженными клиническими проявлениями, одним из важных моментов в лечении является восстановление синусового ритма. До недавнего времени медикаментозная кардиоверсия (МКВ) при персистирующем течении ФП воспринималась как весьма призрачная альтернатива электрической кардиоверсии (ЭКВ), прежде всего, из-за существенно более низких показателей эффективности используемых в этих целях антиаритмических препаратов (ААП). Кроме того, при невысокой эффективности всегда существует риск опасного проаритмического действия ААП. В последние годы особое внимание исследователей привлекают ААП III класса как средства купирования ФП и профилактики ее рецидивов. Интерес к этим средствам обусловлен, в частности, тем, что увеличение длительности эффективного рефрактерного периода предсердий под действием препаратов этого класса полностью противоположно процессам, происходящим в ходе электрического ремоделирования миокарда предсердий при персистировании ФП [25]. Таким образом, поиск новых, эффективных и безопасных ААП для купирования ФП представляется крайне актуальной задачей.

Ранее в ФГУП «ЦХЛС-ВНИХФИ» в ходе исследований под руководством академика Р.Г. Глушкова в ряду производных 1,5-диаминопентана синтезирован первый оригинальный отечественный ААП III класса нибентан. Доклинические испытания препарата проводились в лаборатории электрофизиологии сердца Института экспериментальной кардиологии под руководством академика Л.В. Розенштрауха, а клинические исследования – в отделе клинической электрофизиологии. Нибентан показал высокую эффективность в купировании персистирующей ФП, однако продемонстрировал аритмогенное действие в виде развития тахикардии типа *torsade de pointes* (TdP) не менее чем в 3% случаев [26, 27].

В продолжение работ по получению новых, более эффективных и безопасных ААП III класса отобрано соединение 1-(4-фторфенил)-1-(4-нитробензоиламино)-2-(N-этилпиперидил-4)-этана гидрохлорид [28]. Имея схожую с нибентаном химическую структуру, это соединение обладает похожим механизмом кардиотропного действия, но проявляет свои эффекты в концентрациях в 10 раз более низких, чем нибентан. Новый ААП проходил доклинические и клинические испытания под названиями РГ-2, фениридин и ниферидил. Результаты доклинических испытаний (лаборатория академика Л.В. Розенштрауха) и внутрисердечных электрофизиологических исследований, проведенных у пациентов, доказана его высокая противоаритмическая и антифибрилляторная активность [29]. Препарат в значительно большей степени увеличивал рефрактерность предсердий по сравнению с желудочками. Этот факт позволил предположить высокую купирующую эффективность в отношении ФП при низкой вероятности желудочковых аритмогенных эффектов [30].

В ходе клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность нового ААП у больных персистирующей формой ФП, достигавшая 88%, что полностью сопоставимо с известными возможностями ЭКВ, считавшейся в течение длительного времени средством первого выбора у данной категории пациентов. Важно подчеркнуть, что частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP (нежелательного эффекта, характерного для всех ААП III класса) не превышала 2% [31]. Результаты клинических исследований стали основанием для государственной регистрации препарата под торговым названием рефралон в 2014 г. и включения препарата в новые клинические рекомендации Российского кардиологического общества

и Всероссийского научного общества аритмологов по диагностике и лечению ФП [1].

Подтверждение сопоставимой эффективности и безопасности требовало прямого сравнения двух методов восстановления синусового ритма – ЭКВ и МКВ. Данная работа также выполнена в отделе клинической электрофизиологии. Впервые в истории мировой кардиологии в условиях рандомизированного исследования проведено непосредственное сравнение эффективности нового ААП с электроимпульсной терапией, в течение длительного времени являвшейся единственным эффективным методом восстановления синусового ритма у больных с затяжными эпизодами ФП. Восстановление синусового ритма (первичный критерий эффективности) отмечено у 27 из 30 больных (90%) в группе ЭКВ и у 28 из 30 больных (93,3%) в группе МКВ [95% доверительный интервал (ДИ) от -0,1 до 0,16]. В группе ЭКВ после восстановления ритма у одного больного отмечен рецидив ФП. В группе МКВ рецидивов ФП не отмечалось. Таким образом, в группе ЭКВ через 24 ч синусовый ритм сохранялся у 26 из 30 больных (86,7%), в группе МКВ – у 28 из 30 больных (93,3%). При этом 95% ДИ для вторичного критерия эффективности (сохранение синусового ритма через 24 ч) находился в диапазоне от -0,07 до 0,19. Таким образом, статистически достоверные различия в эффективности двух способов восстановления синусового ритма отсутствуют [32].

В ходе исследования 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 синусового ритма отмечалось увеличение продолжительности интервала  $Q-T > 500$  мс. В группе ЭКВ удлинение интервала  $Q-T$  отмечено у одного больного (3,3%); при этом 95% ДИ для вторичного критерия безопасности (удлинения интервала  $Q-T > 500$  мс) составил 0,02–0,38. У одного пациента в каждой из групп (3,3%) после купирования ФП отмечалась синусовая брадикардия, которая разрешилась самостоятельно в течение 30 мин наблюдения (95% ДИ для вторичного критерия безопасности – брадикардии – от -0,04 до 0,04) [33].

Таким образом, по данным рандомизированного исследования, МКВ с использованием рефралона в дозах от 10 до 30 мг/кг по эффективности, первичным критериям безопасности и части вторичных критериев безопасности не уступает ЭКВ при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей ФП. Однако регистрируемое увеличение продолжительности интервала  $Q-T > 500$  мс (ни разу не сопровождавшееся желудочковыми нарушениями ритма сердца) указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности (телеметрический контроль ЭКГ до 24 ч) при проведении МКВ с применением рефралона.

В настоящее время в отделе клинической электрофизиологии накоплен 5-летний пострегистрационный опыт применения нового препарата, включающий 406 введений с целью купирования ФП. После введения рефралона восстановление синусового ритма отмечалось у 361 больного (89%). При проведении МКВ не отмечено ни одного летального исхода или случая развития состояния, представляющего угрозу жизни больного. У 2% больных ( $n=8$ ) отмечалось желудочковое аритмогенное действие, проявлявшееся короткими пробежками полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP. Устойчивые пароксизмальные желудочковые аритмии после введения рефралона не регистрировались.

Принимая во внимание высокую купирующую эффективность рефралона, разработка таблетированной формы препарата с целью предупреждения рецидивов ФП имеет большие перспективы. К настоящему времени уже полностью завершены доклинические экспериментальные и токсикологические исследования новой лекарственной формы (лаборатории Л.В. Розенштрауха и Е.В. Арзамасцева). Обнадёживающие результаты этих исследований указывают на целесообразность проведения клинических исследований новой лекарственной формы.

Лечение ФП является сложной задачей в связи с рецидивирующим течением аритмии. К сожалению, эффективность медикаментозной антиаритмической терапии в предотвращении рецидивов ФП недостаточно высока, а в ряде случаев назначаемые с этой целью ААП вызывают серьезные побочные эффекты. Эти причины привели к разработке и широкому внедрению эндоваскулярных и хирургических методов лечения ФП [34].

Для возникновения ФП необходим пусковой фактор, так называемый «триггер», роль которого чаще всего играют легочные вены, являющиеся источником патологической эктопической активности, запускающей ФП. Устранение электрической активности в этих областях является целью катетерных вмешательств при лечении ФП. Наибольшее распространение получила методика катетерной абляции с использованием радиочастотной энергии. При ней изоляция устьев легочных вен достигается созданием непрерывной линии, состоящей из множества точечных радиочастотных воздействий, что увеличивает продолжительность процедуры и время рентгеновской экспозиции. Наличие «брешей» в линии абляционных воздействий снижает эффективность вмешательства и является основной причиной рецидива ФП. Кроме того, радиочастотная абляция (РЧА) легочных вен может сопровождаться такими грозными осложнениями, как стеноз легочных вен (5–10%) или формирование атриоэзофагеальной фистулы, а также системными тромбоэмболиями, в том числе инсультами [35].

Криоабляция – относительно новый метод катетерного лечения нарушений ритма сердца, при котором разрушение аритмогенной зоны осуществляют посредством глубокого локального охлаждения миокарда. Во время вмешательства баллонный катетер раздувают и обтурируют им устье легочной вены. В условиях плотного контакта баллона со стенкой сердца воздействие, продолжительностью до 4 мин, приводит к локальному циркулярному поражению антральной части устья легочной вены, глубина которого достаточна для достижения стойкой электрической изоляции, благодаря чему существенно сокращаются время процедуры и доза ионизирующего излучения. Поскольку при криоабляции зона поражения локальна и не распространяется на дистальные отделы легочной вены, частота возникновения таких грозных осложнений, как стеноз легочной вены и формирование атриоэзофагеальной фистулы, существенно ниже [36, 37].

В отделе клинической электрофизиологии баллонная криоабляция устьев легочных вен при ФП выполняется с 2015 г. За это время успешно проведено более 130 операций. При последующем наблюдении в течение 12 мес рецидивы ФП отсутствуют у 74,1% пациентов. Единственным серьезным осложнением был случай транзиторного интраоперационного пареза диафрагмального нерва, который самостоятельно разрешился за период госпитализации пациента.

Криоабляция применяется и для лечения пациентов с персистирующей формой ФП. Однако в этой группе отмечается более низкая эффективность изоляции устьев ле-

гочных вен, чем у пациентов с пароксизмальной формой заболевания [38]. Это обусловлено, прежде всего, структурным и электрическим поражением левого предсердия, что требует поиска новых подходов к катетерному лечению. Одним из таких подходов стала изоляция задней стенки левого предсердия с использованием баллонного катетера [39]. В отделе клинической электрофизиологии инициировано исследование, посвященное оценке эффективности изоляции задней стенки левого предсердия в сочетании с изоляцией устьев легочных вен и изучению влияния объема фиброзного поражения левого предсердия на эффективность криоабляции у пациентов с персистирующей формой ФП. Ожидается, что результаты исследования помогут определить оптимальную тактику интервенционного лечения у этой категории больных.

Недостаточная эффективность доступных на сегодняшний день методов лечения ФП стимулирует поиск новых этиологических и патогенетических факторов развития ФП, воздействие на которые может не только способствовать повышению эффективности лечения, но и предупреждать развитие аритмии. Благодаря популяционным исследованиям в ряду таких факторов обозначилась роль генетической предрасположенности, ожирения, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких и др. [1, 40–42].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является важной медико-социальной проблемой из-за высокой распространенности и известной взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. СОАС тесно связан с частотой их развития и неблагоприятными исходами. В последние годы появились работы, предполагающие взаимосвязь нарушений дыхания во время сна с возникновением и повышением частоты рецидивирования ФП [43]. Можно выделить несколько патогенетических механизмов, имеющих место при СОАС и способствующих развитию ФП. Они включают как острые эффекты эпизодов апноэ (выраженные колебания внутригрудного давления, повторяющуюся гипоксемию и гиперкапнию, дисбаланс симпатической и парасимпатической нервной системы), так и хронические изменения (стойкая активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаление, оксидативный стресс), которые, в свою очередь, способствуют электрическому и механическому ремоделированию предсердий. Колебания внутригрудного давления, возникающие при эпизоде апноэ и после его временного разрешения, могут приводить к растяжению предсердий, что вызывает в них острые электрофизиологические эффекты – укорочение рефрактерных периодов и замедление скорости проведения импульса [44]. Таким образом, на сегодняшний день СОАС рассматривается в качестве этиологического фактора ФП [1].

Разработка этого направления является частью научно-исследовательской работы, проводимой отделом клинической электрофизиологии в тесном сотрудничестве с лабораторией апноэ сна отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Результатами работы установлено, что большим с различными формами ФП, имеющим индекс массы тела >25 кг/м<sup>2</sup>, показано проведение обследования для выявления дыхательных нарушений во время сна, учитывая высокую частоту встречаемости СОАС у такой категории пациентов. Определено, что в качестве скринингового обследования для выявления СОАС у больных с ФП целесообразно применение модифицированной анкеты, имеющей высокую чувствительность и точность предсказания ночного апноэ. В то же время при использовании компьютерной пульсоксиметрии необходимо помнить о возможности недооценки степени тяжести дыхательных

нарушений во время сна, у больных на фоне текущей ФП. Показано, что СРАР-терапия (continuous positive airway pressure – вспомогательная вентиляция легких с созданием постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях) позволяет повысить эффективность лекарственного антиаритмического лечения ФП у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью СОАС [45, 46].

В данной статье освещена лишь часть разработок отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца в диагностике и лечении ФП. Выполнен большой объем работы, получены уникальные результаты, вызывающие чувство удовлетворе-

ния. Но еще больше работы ждет впереди. Как уже упоминалось, заболеваемость ФП продолжает увеличиваться, а это означает, что проблема не потеряет своей актуальности в ближайшие десятилетия. Как бы то ни было, будучи уникальным научным учреждением, сочетающим в себе фундаментальные возможности Института экспериментальной кардиологии и оборудованного по последнему слову техники клинического центра, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России готов принять новые вызовы.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ревшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г., Шпектор А.В., Голицын С.П., Попов С.В., Шубик Ю.В., Яшин С.М., Михайлов Е.Н., Покушалов Е.А., Гиляров М.Ю., Лебедев Д.С., Андреев Д.А., Баталов Р.Е., Пиданов О.Ю., Медведев М.М., Новикова Н.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. 2017. 211 с. [Revishvili AS, Shlyakhto EV, Sulimov VA, Rzaev FG, Gorev MV, Nardaya ShG, Shpektor AV, Golitsyn SP, Popov SV, Shubik Yu V, Yashion SM, Mikhailov EN, Pokushalov EA, Gilyarov MYu, Lebedev DS, Andreev DA, Batalov RE, Pidanov OYu, Medvedev MM, Novikova NA. *Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predsrdiy. Klinicheskie rekomendatsii* [Atrial fibrillation: diagnosis and management. Clinical practice guidelines]. Moscow: Russian clinical electrophysiology, arrhythmology and cardiac pacing society, 2017 (In Russ.)].
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):247-78. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78. doi: 10.1093/europace/euw295
4. Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы). *Вестник аритмологии*. 2003;31:60-71 [Parmon EV, Treshkur TV, Shlyakhto EV. Idiopathic ventricular arrhythmias (Problem analysis). *Vestnik Aritmologii*. 2003;31:60-71 (In Russ.)].
5. Родионова Е.С., Миронова Н.А., Апарина О.П., Рогова М.М., Зыков К.А., Голицын С.П. Роль аутоиммунных реакций в развитии нарушений ритма и проводимости сердца. *Терапевтический архив*. 2012;(4):74-8 [Rodionova ES, Mironova NA, Aparina OP, Rogova MM, Zykov KA, Golitsyn SP. Role of autoimmune reactions in development of cardiac arrhythmia and conduction disturbances. *Therapeutic Archive*. 2012;(4):74-8 (In Russ.)].
6. Zaho R, Wang W, Wu B, Hobeke J, Hjalmarson A, Fu ML. Effects of anti-peptide antibodies against the second extracellular loop of human M2 muscarinic acetylcholine receptors on transmembrane potentials and currents in guinea pig ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem J*. 1994;163:185-93.
7. Stavrakis S, Kem DC. Activating autoantibodies to the beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptors facilitate atrial fibrillation in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1309-16.
8. Костюкевич М.В., Зыков К.А., Миронова Н.А., Агапова О.Ю., Шевелев А.А., Ефремов Е.Е., Власик Т.Н., Голицын С.П. Роль аутоантител к  $\beta 1$ -адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2016;56(12):82-91 [Kostyukovich MV, Zykov KA, Mironova NA, Agapova OYu, Shevelev AY, Efremov EE, Vlasik TN, Golitsyn SP. Role of Autoantibodies Against  $\beta 1$ -Adrenergic Receptor in Cardiovascular Disease. *Kardiologiya*. 2016;56(12):82-91 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.12.82-91
9. Чазов Е.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 1991;63(9):6 [Chazov EI. Issues in diagnosis and management of cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive*. 1991;63(9):6 (In Russ.)].
10. Палькеева М.Е., Сидорова М.В., Молокоедов А.С., Азьмуко А.А., Беспалова Ж.Д., Шарф Т.В., Мамочкина Е.Н., Ефремов Е.Е., Рогова М.М., Миронова Н.А., Зыков К.А., Голицын С.П. Синтетический конформационный антиген, моделирующий внеклеточную часть мускаринового M2-рецептора, и его взаимодействие с сыворотками крови пациентов с идиопатическими аритмиями. *Биоорганическая химия*. 2013;39(3):285 [Palkeeva ME, Sidorova MV, Molokoedov AS, Az'muko AA, Bespalova ZhD, Sharf TV, Mamochkina EN, Efremov EE, Rogova MM, Mironova NA, Zykov KA, Golitsyn SP. Synthetic conformational antigen which simulates the extracellular part of the M2-muscarinic receptor: Interaction with blood sera of patients suffering from idiopathic arrhythmias. *Bioorganicheskaya khimiya = Russ J Bioorg Chem*. 2013;39(3):252-8 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S013234231303010X
11. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96 (4):1180-4.
12. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995;91(5):1588-95.
13. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А., Миронова Е.С., Бакалов С.А. Роль структурно-функциональных изменений предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):71-7 [Aparina OP, Chikhireva LN, Mironova NA, Mironova ES, Bakalov SA. Role of atrial structural and functional changes in the development and progression of atrial fibrillation. *Therapeutic Archive*. 2014;86(1):71-7 (In Russ.)].
14. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, A DA, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, van Wagoner DR, Nattel S. Ehra/hrs/aphrs/solaee expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *J Arrhythm*. 2016;32(4):247-78. doi: 10.1016/j.joa.2016.05.002
15. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, Muthurangu V, Moon JC. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(2):150-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.11.015
16. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, Parker M, Napoli A, Judd RM. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: An international, multicenter, dou-

- ble-blinded, randomized trial. *Circulation*. 2008;117(5):629-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723262
17. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877
  18. Karim R, Housden RJ, Balasubramaniam M, Chen Z, Perry D, Uddin A, Al-Beyatti Y, Palkhi E, Acheampong P, Obom S, Hennemuth A, Lu Y, Bai W, Shi W, Gao Y, Peitgen HO, Radau P, Razavi R, Tannenbaum A, Rueckert D, Cates J, Schaeffter T, Peters D, MacLeod R, Rhode K. Evaluation of current algorithms for segmentation of scar tissue from late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the left atrium: An open-access grand challenge. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:105. doi: 10.1186/1532-429X-15-105
  19. Апарина ОП, Стукалова ОВ, Пархоменко ДВ, Миронова НА, Буторова ЕА, Болотова МН, Макеев МИ, Терновой СК, Голицын С.П. Характеристика структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией и здоровых добровольцев по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Вестник аритмологии*. 2014;77:5-12 [Aparina OP, Stukalova OV, Parkhomenko DV, Mironova NA, Butorova EA, Bolotova MN, Makeev MI, Ternovoy SK, Golitsyn SP. Characteristics of left atrial myocardium structure in atrial fibrillation and healthy volunteers according to late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Vestnik Aritmologii*. 2014;77:5-12 (In Russ.)].
  20. Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А., Страздэн Е.Ю., Терновой С.К., Голицын С.П. Структурно-функциональные характеристики левого предсердия у здоровых добровольцев и пациентов с фибрилляцией предсердий по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Кардиология*. 2017;59(9):5-13 [Aparina OP, Stukalova OV, Parkhomenko DV, Mironova NA, Strzdenj EYu, Ternovoy SK, Golitsyn SP. Structural and functional properties of the left atrium in healthy volunteers and patients with atrial fibrillation: data of magnetic resonance imaging. *Kardiologiya*. 2017;59(9):5-13 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2017.9.10029
  21. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansaumann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: The DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3
  22. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2225-32. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.061
  23. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EV, Macleod RS, McGann C, Litwin SE, Marrouche NF. 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. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):231-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.865683
  24. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Kissinger KV, Botnar RM, Essebag V, Josephson ME, Manning WJ. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MRI: Initial experience. *Radiology*. 2007;243(3):690-5. doi: 10.1148/radiol.2433060417
  25. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-68.
  26. Брегвадзе И.Н., Майков Е.Б., Бильдинов О.А., Голицын С.П. Эффективность и безопасность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата. *Кардиология*. 2007;(3):48-55 [Bregvadze IN, Maikov EB, Bildinov OA, Golitsyn SP. Efficacy and safety of nibentan in conversion of persistent atrial fibrillation and flutter to sinus rhythm: role of dose limitation and magnesium sulfate. *Kardiologiya*. 2007;(3):48-55 (In Russ.)].
  27. Меркулова И.Н., Тарарак А.Э., Коткин К.Л., Голицын С.П., Руда М.Я. Клиническое изучение нибентана – нового антиаритмического препарата III класса. Сообщение 3. Эффективность нибентана у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца, аритмогенные эффекты. *Кардиология*. 1997;(4):3-14 [Merkulova IN, Tararak AE, Kotkin KL, Golitsyn SP, Ruda MYa. Clinical investigation of new class III antiarrhythmic drug nibentan. Message 3: Efficacy of nibentan in ventricular arrhythmias, proarrhythmic effects. *Kardiologiya*. 1997;(4):3-14 (In Russ.)].
  28. Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Львов А.И., Жихарева Г.П., Давыдова Н.К., Сизова О.С., Аснина В.В., Салин Е.Н. Новая группа антиаритмических средств III класса – производных пиперидил-4-этана. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(2):3-12 [Glushkov RG, Yuzhakov SD, Lvov AI, Zhikhareva GP, Davydova NK, Sizova OS, Asnina VV, Salin EN. New group of class III antiarrhythmic drugs: Piperidyl-4-ylethane derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45(2):65-74 (In Russ.)].
  29. Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В., Шарифов О.Ф., Белошапко Г.Г., Юшманова А.В., Голицын С.П., Руда М.Я., Чазов Е.И. Экспериментальное электрофизиологическое исследование препарата III класса РГ-2. *Кардиология*. 2003;43(9):56-64 [Rosenstraukh LV, Fedorov VV, Reznik AV, Sharifov OF, Beloshapko GG, Yushmanova AV, Golitsyn SP, Ruda MYa, Chazov EI. Electrophysiological Experimental Study of a Novel Class III Antiarrhythmic Drug RG-2. *Kardiologiya*. 2003;43(9):56-64 (In Russ.)].
  30. Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., Майков Е.Б., Шлевков Н.Б., Юричева Ю.А., Мареев Ю.В., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Электрофизиологические эффекты и противоаритмическая активность нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(10):16-21 [Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, Maikov EB, Shlevkov NB, Yuricheva YuA, Mareev YuV, Rozenshtaukh LV, Chazov EI. Electrophysiological Effects and Antiarrhythmic Activity of Novel Domestic Class III Antiarrhythmic Drug Niferidil Administered in Patients with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Ekspierimetal'naya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(10):16-21 (In Russ.)].
  31. Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Миронов Н.Ю., Ривин А.Е., Берман М.В., Шубик Ю.В., Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Болотова М.Н., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии*. 2012;70:32-43 [Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Mironov NYu, Rivin AE, Berman MV, Shubik YuV, Zotova IV, Zateyshchikov DA, Bolotova MN, Rozenshtaukh LV, Chazov EI. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii = J Arrhythmol*. 2012;70:32-43 (In Russ.)].
  32. Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):664-9 [Mironov NYu, Vladzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, Chazov EI. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Ration Pharmacother Cardiol*. 2018;14(5):664-9 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669
  33. Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):826-30 [Mironov NYu, Vladzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, Chazov EI. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. *Ratsional'naya Farmakoterapiya*

- v Kardiologii = Ration Pharmacother Cardiol.* 2018;14(6):826-30 (In Russ.]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830
34. Миронов Н.Ю., Майков Е.Б., Шлевков Н.Б., Мареев Ю.В., Влодзяновский, Груздев К.А., Певзнер А.В. Катетерная баллонная криоабляция в лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий: клиническая демонстрация возможностей методики. *Кардиологический вестник.* 2014;9(2):44-52 [Mironov NYu, Maykov EB, Shlevkov NB, Mareev YuV, Vlodzyanovskiy VV, Gruzdev KA, Pevzner AV. Catheter balloon cryoablation in management of paroxysmal atrial fibrillation: demonstration of clinical cases. *Kardiologicheskii Vestnik = Bull Cardiol.* 2014;9(2):44-52 (In Russ.)].
  35. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Ie-saka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nade-manee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D; Heart Rhythm Society Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012;9(4):632-96. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.12.016
  36. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1713-23. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.064
  37. Garg J, Chaudhary R, Palaniswamy C, Shah N, Krishnamoorthy P, Bozorgnia B, Natale A. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for atrial fibrillation: A meta-analysis of 16 clinical trials. *J Atr Fibrillation.* 2016;9(3):1429. doi: 10.4022/jafib.1429
  38. Ciconte G, Baltogiannis G, de Asmundis C, Sieira J, Conte G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Irfan G, Mugnai G, Hunuk B, Chierchia GB, Brugada P. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm.* 2015;12(1):60-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.09.063
  39. Aryana A, Baker JH, Espinosa Ginic MA, Pujara DK, Bowers MR, O'Neill PG, Ellenbogen KA, Di Biase L, d'Avila A, Natale A. Posterior wall isolation using the cryoballoon in conjunction with pulmonary vein ablation is superior to pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm.* 2018;15(8):1121-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.05.014
  40. Щербак Н.В., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Применение метода секвенирования экзотов для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(6):24-8 [Shcherbakova NV, Meshkov AN, Boytsov SA. Exome sequencing and the diagnostics of complex disease predisposition in preventive medicine. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovasc Ther Prof.* 2013;12(6):24-8 (In Russ.)].
  41. Акрамова Э.Г. Характеристика нарушений ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина.* 2013;91(2):41-4 [Akramova EG. Characteristic of cardiac rhythm disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine.* 2013;91(2):41-4 (In Russ.)].
  42. Долгушева Ю.А., Агапова О.Ю., Зыков К.А., Чазова И.Е. Безопасность применения  $\beta$ -адреномиметиков разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. *Системные гипертензии.* 2015;12(1):65-9 [Dolgusheva YuA, Agapova OYu, Zykov KA, Chazova IE. Safety of beta-agonists with different duration of action in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive diseases. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2015;12(1):65-9 (In Russ.)].
  43. Байрамбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Фомичева О.А. Фибрилляция предсердий и длительные ночные "остановки" сердца у больного с синдромом обструктивного апноэ во сне. успешная коррекция нарушений при применении СИПАП-терапии. *Терапевтический архив.* 2016;88(9):84-9 [Bairambekov ESh, Pevzner AV, Litvin AYU, Fomicheva OA. Atrial fibrillation and prolonged nocturnal cardiac arrests in a patient with obstructive sleep apnea syndrome. Successful correction of disorders by CPAP therapy. *Therapeutic Archive.* 2016;88(9):84-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688984-89
  44. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, Antic N, Thornton A, Saint DA, McEvoy D, Antic R, Kalman JM, Sanders P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012;9(3):321-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.017
  45. Байрамбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М. Возможности диагностики и частота выявления синдрома обструктивного апноэ во время сна у больных с различными формами фибрилляции предсердий. *Кардиологический вестник.* 2016;11(2):34-41 [Bairambekov ESh, Pevzner AV, Litvin AYU, Elfimova EM. Possibilities of diagnostics and the detection rate of obstructive sleep apnea in patients with various forms of atrial fibrillation. *Kardiologicheskii Vestnik = Bull Cardiol.* 2016;11(2):34-41 (In Russ.)].
  46. Певзнер А.В., Байрамбеков Э.Ш., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М., Ермишкин В.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Результаты применения терапии с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях при лечении больных с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ во время сна. *Российский кардиологический журнал.* 2017;22(7):111-6 [Pevzner AV, Bayrambekov ESh, Litvin AYU, Elfimova EM, Ermishkin VV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Results of continuous positive upper airway pressure treatment in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal = Russ J Cardiol.* 2017;22(7):111-6 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-111-11

Поступила 09.03.2019