

Шелемехов А. Е., Баталов Р. Е., Роговская Ю. В., Гусакова А. М., Попов С. В., Хлынин М. С.  
 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»,  
 «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

## КАТЕТЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВОСПАЛЕНИЕМ МИОКАРДА

Представлены современные данные о фибрилляции предсердий, подходах к терапии и возможности интервенционного способа лечения больных. Приведены данные о воспалительном поражении сердца и его взаимосвязи с аритмией.

*Ключевые слова* Радиочастотная абляция; фибрилляция предсердий; миокардит; эндомиокардиальная биопсия; эффективность

*Для цитирования* Shelemekhov A. E., Batalov R. E., Rogovskaya Ju. V., Gusakova A. M., Popov S. V., Khlynyn M. S. Catheter Treatment of Patients With Atrial Fibrillation and Myocardial Inflammation. *Kardiologia*. 2020;60(3):102–110. [Russian: Шелемехов А. Е., Баталов Р. Е., Роговская Ю. В., Гусакова А. М., Попов С. В., Хлынин М. С. Катетерное лечение пациентов с фибрилляцией предсердий и воспалением миокарда. *Кардиология*. 2020;60(3):102–110.]

*Автор для переписки* Шелемехов Алексей Евгеньевич. E-mail: SmartSokol@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – наджелудочковая аритмия, которая характеризуется высокочастотными (400–600 в минуту), нерегулярными и нескоординированными сокращениями предсердий. ФП – одна из самых распространенных аритмий, которая регистрируется у 1,5% населения [1]. Исследования Framingham Heart Study и Cardiovascular Heart Study показали, что распространенность ФП среди пациентов в возрасте моложе 64 лет составляет 3,1 случая на 1000 человек в год у мужчин и 1,9 – у женщин, резко увеличиваясь с возрастом пациентов, и достигает 31,4–38,0 промилле у 80-летних пациентов [2]. Более того, наличие ФП приводит к увеличению риска смерти среди кардиологических пациентов в 2 раза, внезапной смерти в 1,3 раза, развитию тромбоэмболических осложнений, в частности инсульта, в 5 раз, сердечной недостаточности (СН) – в 3,4 раза [3].

У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную форму. Достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной, представляющей собою необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [4].

Этиология и патогенез ФП остаются до конца не изученными. Аритмия является либо симптомом, либо осложнением основного заболевания. Наиболее распространенными заболеваниями, которые могут привести к возникновению ФП, в настоящее время принято считать гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца (ИБС), заболевания щитовидной железы, врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца, структурные генетические заболевания сердца (гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатия), ревматизм. Помимо указанных заболеваний, также имеются

факторы риска (ожирение, сахарный диабет, апноэ во сне, хроническая болезнь почек), которые в совокупности могут привести к развитию ФП [5]. К сожалению, у отдельных пациентов с ФП не удается установить основное заболевание, которое могло бы привести к развитию аритмии, поэтому она называется «идиопатическая» [6]. Согласно современным рекомендациям, данный термин является условным, так как для выявления возможной причины требуется тщательное обследование пациентов.

В современной литературе выделяют два основных фактора, необходимых для возникновения ФП: первый – триггер или пусковой механизм, второй – субстрат, которым является измененный под действием фиброза, воспаления или амилоидоза участок предсердного миокарда, способный поддерживать аритмию.

Чаще всего определить, что служит триггером у конкретного пациента и с помощью каких механизмов поддерживается аритмия, в повседневной практике весьма затруднительно. Более того, стандартные методы обследования не позволяют в достаточной степени оценить состояние предсердного миокарда, в котором развивается и поддерживается фибрилляция. Пароксизмальная ФП у большинства пациентов появляется в результате возникновения частой предсердной эктопической активности. В исследовании С. Kolb и соавт. во время длительного мониторирования электрокардиограммы с использованием 12-канального регистратора было установлено, что в 93% случаев пароксизмы ФП индуцировались частой наджелудочковой экстрасистолией, а у 6,4% пациентов этому предшествовало типичное трепетание предсердий (ТП) [7]. В 80–94% случаев эктопические очаги определяются в левом предсердии (ЛП), в устьях легочных вен (ЛВ), на 2–4 см внутрь основной ЛВ или одной из ее проксимальных ветвей [8]. Возможным источни-

ком развития патологической активности в АВ некоторые авторы называют интерстициальные клетки Кахаля (Interstitial cell of Cajal, ICC), которые способны выступать в качестве пейсмейкеров. Так, в небольшом исследовании у 3 из 8 пациентов в устьях АВ были обнаружены клетки данного типа, причем у пациентов с ФП средняя плотность распределения была гораздо выше (0,6 клеток/3 мм<sup>2</sup> у пациентов без ФП против 14,6 клеток/3 мм<sup>2</sup> у пациентов с аритмией) [9]. К тому же анатомия АВ и их устьев имеет большое значение в развитии патологической импульсации. Экспериментальные исследования показали, что антральная часть АВ имеет сложную архитектуру, которая заключается в поперечной исчерченности мышечными пучками миокарда ЛП мышечной муфты АВ, в результате чего формируется сеть из круговых, продольно и косо ориентированных мышечных волокон. Такая структура может облегчить развитие микро-re-entry и в дальнейшем привести к возникновению аритмии [10]. Данные эктопические очаги способствуют возникновению ФП, вызывая как re-entry в предсердном миокарде, так и быстрые наджелудочковые тахикардии, которые вызывают электрическое ремоделирование предсердий и создают субстрат для развития ФП.

Доказано, что решающее значение для инициации и поддержания ФП имеют как электрофизиологические изменения, так и анатомический субстрат. Термин «электрическое ремоделирование» относится к изменениям в экспрессии генов ионных каналов, что приводит к изменению электрофизиологических свойств в виде укорочения эффективного рефрактерного периода (ЭРП) и потере скорости адаптации в ответ даже на краткий эпизод быстрой предсердной тахикардии, способствуя тем самым появлению множества волн re-entry и повышению вероятности возникновения и поддержания ФП. Но одно лишь электрическое ремоделирование не может в достаточном объеме объяснить развитие устойчивой формы ФП.

Механизмы развития ФП – одни из ключевых в понимании ее возникновения. Однако вторым не менее важным моментом является понимание изменений, происходящих в предсердном миокарде (субстрате) как до аритмии, так и после возникновения ФП. Многими исследователями доказано, что результат этих изменений заключается в нарушении проведения по предсердиям (чаще его замедление), появлении дисперсии рефрактерности, развитии фиброза.

Органические заболевания сердца могут вызывать структурное ремоделирование предсердий и желудочков. В предсердиях этот процесс обусловлен пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением коллагена и других составляющих соединительной ткани и фиброзом. Все это приводит к электрической диссоциации мышечных пучков и неод-

нородности проведения, тем самым способствуя развитию и сохранению ФП [11]. В ряде работ показано, что степень фиброза имеет выраженную корреляцию с наличием и продолжительностью ФП, и пациенты, страдающие аритмией, имеют в 3–5 раз большую степень фиброза [12]. Важную роль в развитии ФП играют характер и вид фиброза, и заболелание, которое стало причиной его развития. В литературе имеются данные, что у пациентов с ИБС без ФП в биоптатах различных отделов предсердий определялся незначительный периваскулярный фиброз (1–2 балла), который равномерно распределялся во всех изучаемых отделах, относительная площадь фиброза была от 5 до 8%. У пациентов с ИБС с пароксизмальной и постоянной ФП документирован мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный и «фиброз-оплетка». Относительная площадь фиброза в изучаемых зонах предсердий при постоянной ФП была статистически значимо выше, чем у больных ИБС без ФП. Площадь фиброза у всех пациентов с ИБС была выше при наличии ФП. У пациентов с ревматизмом с пароксизмальной и постоянной ФП определялся мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный фиброз и «фиброз-оплетка», при этом при сравнении с пациентами с ИБС с аритмией общая площадь была больше у больных ревматизмом. Таким образом, при ФП, как на фоне ревматизма, так и на фоне ИБС, в предсердиях наблюдаются мелкоочаговый и диффузный, периваскулярный и перимускулярный кардиосклероз, а также «фиброз-оплетка». При этом последний вид фиброза более выражен при ревматизме. Больные с ревматизмом отличаются также более распространенным, грубоволокнистым фиброзом и гиалинозом [13]. Но при этом в литературе отсутствуют данные о гистологической картине у пациентов с «идиопатической» формой ФП.

Известно, что фиброз миокарда является независимым фактором риска рецидива ФП и прогрессирования течения заболевания, так как приводит к структурному ремоделированию миокарда, и как следствие, развитию и прогрессированию аритмии, а также ассоциируется с развитием рецидивов после интервенционного лечения. К развитию фиброза приводят любые структурные заболевания сердца, а также воспалительные процессы, в том числе аутоиммунного характера [14].

Фиброз является особой чертой аритмогенного структурного ремоделирования. Фиброз ткани – это результат накопления фрагментов фибриллярного коллагена, которое происходит чаще всего вследствие воздействия патологического процесса, который приводит к необратимым повреждениям тканей с сопутствующим реактивным фиброзом и последующему интерстициальному растяжению [15, 16]. Основными клетками, отвечающими за формирования фиброза, являются сердечные фибробласты. В течение длительного периода считалось, что в сердце фибробласты играют пассивную роль, одна-

ко многими исследователями показано, что фибробласты принимают активное участие в формировании окружения кардиомиоцитов [17].

Распространение интерстициального фиброза изменяет и перестраивает структуру соединения предсердных миоцитов и изменяет взаимодействие между клетками. Неоднородные локальные нарушения проводимости, в том числе внутрисердечные блокады и замедление проводимости, за счет изменения рефрактерности разных участков миокарда возникают в результате сочетания нормальных и пораженных предсердных волокон с местными результатами фиброза. Кроме того, фиброз предсердной ткани может способствовать развитию эктопических водителей ритма и поздних потенциалов в результате неоднородного проведения стимулов, а также может привести к колебаниям мембранного потенциала. Таким образом, фиброз предсердий может превращать однородную активность предсердий в неоднородную, непоследовательную и фрагментированную. Известно, что предсердная ге-entr-аритмия способствует нарушению предсердной проводимости в соседних участках предсердий с разными ЭРП, и при распространении интерстициального фиброза предсердий может увеличиваться восприимчивость к ФП.

В результате патологического воздействия на миокард предсердий (стресс, ишемия, воспаление и т. д.) происходит его ремоделирование. Ремоделирование ЛП – физиологический процесс адаптивной регуляции кардиомиоцитов в порядке поддержания гомеостаза против внешних стрессов [18]. Тип и объем ремоделирования напрямую зависят от степени растяжения ЛП и продолжительности «стрессов». Адаптивный ответ может появиться как на ионном, так и геномном уровне через короткое время (в течение 30 мин воздействия стресса) [19]. На клеточном уровне это обычно обратимая гибернация средней продолжительности с возвратом в нормальное состояние в течение 1 нед. Как правило, необратимыми процессами на клеточном уровне или внеклеточном матриксе являются апоптоз и фиброз [20]. Так, одним из признаков ремоделирования ряд авторов считают сокращение количества телоцитов, интерстициальных клеток, подобных клеткам Кахала, которые участвуют в гетероклеточных контактах и функционируют как механорецепторы/преобразователи, являясь ключевыми участниками сердечной регенерации и аритмогенеза [21–23]. Л. Б. Митрофанова и соавт. в своей работе показали, что в рабочем миокарде ЛП у пациентов с ФП и без нее было доказано наличие телоцитов. При этом количество интерстициальных пейсмейкерных клеток у пациентов с длительно персистирующей ФП было в 3 раза достоверно меньше, чем у пациентов без нее, и имело значимые отрица-

тельные корреляционные связи как с наличием данного нарушения ритма, так и с длительностью и характером аритмии [24].

Другим патологическим процессом, способным приводить к формированию субстрата аритмии, служит амилоидоз предсердий, который у пациентов с ФП является более частой гистологической находкой, чем у пациентов с синусовым ритмом. Изолированный предсердный амилоидоз вызывает необратимое ремоделирование предсердий и встречается чаще у пожилых и пациентов с более длительным анамнезом ФП [25]. Доказано, что телоциты играют большую роль в амилоидогенезе, так как их телоподы окружают очаги внеклеточного амилоида и приводят к формированию амилоидных отложений [26].

Выявление морфологического субстрата ФП – весьма актуальная проблема, поскольку за счет воздействия на один из этиологических факторов развития аритмии можно повлиять на тактику ведения больных и повысить эффективность интервенционного лечения [27].

Одной из возможных причин развития ФП вследствие повреждения кардиомиоцитов и дальнейшего развития фиброзных изменений служит воспаление, вызываемое как вирусными, так и другими агентами (бактерии, грибковая инфекция и др.), которое приводит к повреждению миокарда за счет прямого цитопатического действия либо опосредованно за счет образования антител с перекрестной реакцией к структурам миокарда, что приводит к развитию распространенного фиброза миокарда [28]. Миокардит – воспалительное поражение миокарда, вызванное инфекционными, токсическими или аллергическими воздействиями, определяемое по установленным гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям [29]. Кроме того, к проявлениям миокардита относятся воспалительная кардиомиопатия (миокардит, ассоциированный с дисфункцией сердца) и, как следствие, дилатационная кардиомиопатия – исход миокардита, сопровождающийся дилатацией и нарушением функции левого или обоих желудочков [30].

Согласно данным литературы, частота развития воспалительных заболеваний варьирует в зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности [31, 32]. Из-за большого многообразия вариантов течения, стертой клинической картины и отсутствия специфических симптомов распространенность миокардита серьезно недооценивается. Кроме того, достоверно известно, что частота возникновения миокардитов составляет от 20 до 30% от всех некоронарогенных заболеваний сердца, а у лиц умерших в возрасте моложе 35 лет от неустановленных причин, при аутопсии миокардит обнаруживается в 42% случаев [33]. Наиболее часто воспалительные изменения были ассоциированы с вирусной инфекцией различной

этиологии. Иммуногистохимические исследования и полимеразная цепная реакция показали, что наиболее часто в миокарде обнаруживаются энтеровирусы, аденовирусы, парвовирусы В19, вирус простого герпеса 1, 2 и 6-го типов, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна–Барр [34, 35].

Одним из первых исследователей, который описал наличие морфологических изменений в миокарде у пациентов с различными видами аритмий, не имевших клинических проявлений других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), был Y. Kobayashi [36]. Немного позднее A. Frustaci и соавт. исследовали гистологические препараты левого желудочка у пациентов с идиопатической формой ФП. В этой работе они показали, что при исследовании биоптатов миокарда у 70% пациентов с изолированной ФП выявляется инфильтрация миокарда иммунокомпетентными клетками, из них в 80% случаев имеют критерии активного лимфоцитарного миокардита [37]. Затем последовали работы по изучению биопсийного материала, взятого из ЛП, а также бивентрикулярной биопсии у пациентов с идиопатической ФП, подтвердившие высокую распространенность миокардита в предсердиях и желудочках. В исследовании K. Nanthakumar и соавт. были изучены биоптаты пациентов, умерших от внезапного приступа аритмии: в 50% случаев воспалительные инфильтраты были расположены в основном вокруг устьев АВ [38].

Воспалительные изменения, протекающие в предсердиях, менее опасны и не могут служить первичной причиной внезапной кардиальной смерти или СН. В то же время предсердия по сравнению с желудочками более уязвимы в отношении фиброза и разрастания соединительной ткани ввиду меньшей массы миокарда, что в итоге приводит к анизотропности распространения возбуждения и появлению предсердных тахикардий [14].

Взаимосвязь воспаления и ФП заключается в том, что каскад воспалительных реакций оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты, интерстициальные структуры и проводящую систему миокарда [39]. Кроме того, активация рецепторов альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1-бета), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и тканевого фактора роста-бета-1 стимулирует образование и отложение коллагена посредством активации миофибробластов, что приводит к увеличению фиброза и гипертрофии кардиомиоцитов, затем становясь аритмогенным субстратом [40].

Возможность возникновения аритмии под действием медиаторов воспаления стала основой целого ряда исследований, посвященных воспалительной теории аритмогенеза [41]. Первое клиническое исследование, посвященное изучению С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ФП, результаты которого были опубликованы в 2001 г., продемонстрировало более высокий уровень СРБ у па-

циентов с ФП в сравнении с лицами, имеющими синусовый ритм [42]. Кроме того, у пациентов с постоянной формой ФП высокий уровень СРБ был выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой аритмии. В исследовании T. Watanabe и соавт. было отмечено, что чем больше длительность эпизода ФП, тем выше уровень СРБ и больше размеры ЛП, что свидетельствует в поддержку взаимосвязи между тяжестью ФП, воспалением и структурным ремоделированием [43]. При этом механизм увеличения содержания СРБ в периферической крови при ФП остается неизвестным. Предполагают, что это связано с активной местной воспалительной реакцией в миокарде предсердий. В другом исследовании авторами был выявлен повышенный уровень ИЛ-6 у больных с ФП по сравнению с группой здоровых лиц [44].

Воспаление при ФП изучалось многими авторами. Наличие воспалительных изменений в миокарде оценивалось с помощью исследования биохимических показателей: СРБ, антитела к кардиомиоцитам и проводящей системе сердца, альфа-ФНО, антинуклеарный фактор [45, 46]. В результате исследований получены достоверные данные о повышении уровней воспалительных маркеров, но большинство исследуемых параметров не были специфичными для миокарда. В работе некоторых авторов показано, что гистологические признаки хронического воспаления, влияющего на миокард желудочков, тесно связаны с ФП и демонстрируют значительную корреляцию со степенью фиброза, который не может быть объяснен влиянием основного или сопутствующего заболевания [47].

Так как клиническая картина воспаления миокарда разнообразна, диагностика воспалительных изменений в миокарде представляет сложный вопрос для практикующего врача. Клинические признаки, результаты лабораторных и инструментальных исследований помогают только предположить миокардит [30, 48]. В большинстве случаев миокардит является диагнозом исключения. Существует систематический подход к диагностике воспалительного поражения сердца и постановке диагноза миокардита у пациентов с остро развившимися и длительно персистирующими признаками кардиальной патологии (стенокардия, нарушения ритма сердца, СН). Диагностические критерии миокардита можно разделить на клинические (анамнез, наличие связи с инфекцией, данные физического обследования и т. д.) и инструментальные критерии (оценка лабораторных показателей, данных эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии сердца, коронарографии и т. д.). Наличие более одного клинического и более одного диагностического инструментального критерия позволяет установить диагноз миокардита [30].

Однако при всем многообразии диагностических показателей все они являются неспецифичными для воспалительного поражения миокарда, так как заболевание может носить характер как остро развившейся патологии, так и хронического персистирующего течения. Только их совокупность при исключении других возможных заболеваний может служить основанием для постановки диагноза миокардита.

Единственным достоверным способом диагностики гистологических изменений, в том числе воспалительного характера, является эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) [49], но показания к проведению данного исследования строго ограничены, а само выполнение исследования в отсутствие достаточного опыта сопряжено с высоким риском развития осложнений [50]. Верификация миокардита проводится в соответствии с Марбургским соглашением от 1997 г. и применением Далласских критериев. В то же время данные критерии имеют ряд недостатков:

- не рассматривается характеристика воспалительных клеток с помощью иммуногистохимического исследования и количества фиброза;
- не уточняется тип и степень повреждения миоцитов;
- воспалительные инфильтраты, отличные от лимфоцитов, только упоминаются (т. е. лимфоцитарный, эозинофильный, полиморфный, гигантоклеточный и гранулематозный миокардит);
- нет возможности установить динамику воспалительного процесса в миокарде при однократном исследовании биоптатов.

Поэтому для верификации активного лимфоцитарного миокардита по данным биопсии целесообразно использовать критерии Basso [51] с поправкой на консенсус кардиологов. В нем говорится, что диагноз активного лимфоцитарного миокардита устанавливается при наличии в биоптате Т-лимфоцитов  $CD3 > 7$  в  $1 \text{ мм}^2$  [48].

Лечение больных с ФП остается сложным вопросом современной кардиологии, так как при выборе методов устранения аритмии требуется учитывать различный спектр как клинических, так и патофизиологических особенностей. В настоящее время разработан интегрированный подход к лечению ФП, включающий лечение основного заболевания, профилактику развития ишемических инсультов с помощью антикоагулянтной терапии и лечение непосредственно самой аритмии.

Долгое время в лечении ФП применялись только антиаритмические препараты (ААП), но ввиду того, что спектр лекарственных средств ограничен, а соблюдение необходимых условий назначения этих препаратов является необходимым условием, так как они имеют ряд противопоказаний и способны оказывать проаритмогенное действие, возникла потребность в разработке новых подходов лечения ФП, в том числе и хирургических.

В течение нескольких лет при проведении открытых хирургических вмешательств на сердце применялись хирургические методы лечения при ФП. Например, операция «коридор», разработанная G. Guiraudon, и операция MAZE, разработанная J. Cox и соавт. в 1991 г. Несмотря на то что данные методы были достаточно эффективными, они сопровождались массивным повреждением миокарда предсердий за счет большого числа разрезов и имели большое количество осложнений. Однако с того момента, когда M. Haissaguerre и соавт. в 1998 г. разработали и подтвердили в ходе своих наблюдений теорию о спонтанной инициации мерцательной аритмии под воздействием эктопических очагов, возникающих в ЛВ, в лечении при ФП была открыта новая эпоха катетерного лечения.

Наиболее успешными методами лечения ФП являются интервенционные вмешательства – радиочастотная абляция (РЧА) и криоизоляция ЛВ, абляция роторов и низкофракционированных электрограмм в ЛП [52]. Радиочастотная изоляция устьев ЛВ показала достаточно высокую эффективность в сравнении с применением ААП. Данные многих рандомизированных клинических исследований, сравнивавших медикаментозную терапию с РЧА при ФП, показали превосходство абляции в устранении эпизодов ФП и симптомов аритмии [53]. Результаты мета-анализа продемонстрировали ближайшую и отдаленную эффективность РЧА при ФП [54]. При долгосрочном наблюдении предсердная аритмия после однократной процедуры отсутствовала у 54,1% больных с пароксизмальной ФП и у 41,8% с непароксизмальной ФП. При проведении повторных процедур долгосрочная эффективность составила 79,8% [55]. Вместе с тем постоянно совершенствующаяся техника операции, хирургических расходных материалов и навигационных приборов, а также мастерство хирургов позволяют повысить общую эффективность катетерного лечения ФП [56].

Ввиду того что этиология ФП не установлена, а патогенез развития и прогрессирования аритмии многогранен, на эффективность катетерного лечения влияет огромное количество факторов. Исследователи пытаются идентифицировать пациентов, у которых изоляция ЛВ будет высокоэффективной. К неблагоприятным факторам и предикторам низкой эффективности РЧА относятся персистирующая и длительно персистирующая формы, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, пожилой возраст, артериальная гипертензия, ИБС, увеличение размеров ЛП более 60 мл, наличие фиброза ЛП и длительность аритмического анамнеза [57–59]. Кроме того, высокочастотная электрическая активация в предсердиях также снижает эффективность изоляции ЛВ [60].

Однако с помощью этих предикторов не всегда возможно точно прогнозировать эффективность проводимого лечения. Как результат, пациенты с неблагоприят-

ными сопутствующими заболеваниями, расширенным ЛП или упомянутыми факторами риска могут иметь высокоэффективный результат. Поэтому на текущий момент эти критерии могут использоваться не как противопоказание к проведению изоляции АВ, а как способ подбора процедуры и стратегии РЧА. К тому же пока недостаточно изучено влияние воспалительных изменений в миокарде на клиническую эффективность катетерного лечения. Так как самым достоверным способом диагностики и оценки воспалительных изменений миокарда является ЭМБ, возникает проблема отслеживания этих изменений, ввиду того что процедура – инвазивный метод, который характеризуется возможными осложнениями. Поэтому необходимо проводить оценку воспалительного процесса в миокарде с помощью биохимических маркеров воспаления, выбранных на основании патогенетических аспектов развития ФП.

Одним из биохимических маркеров воспаления в миокарде могут быть антитела к тяжелым цепям миозина. Миозин – компонент сократительной структуры всех типов клеток в организме. Основным молекулярным «мотором» всех эукариотических клеток служит миозин II типа [61]. Миозин принимает непосредственное участие в сокращении клетки, а изменение его функции приводит к нарушению сократимости ткани в целом. Во время воспалительного процесса в миокарде образуются аутоантитела ко всем компонентам клеток миокарда. Появление антител к тяжелым цепям миозина кардиомиоцитов приводит к нарушению сократительной функции миокарда в целом, заставляя сокращаться разные участки миокарда с различной скоростью и интенсивностью, что приводит к разобщению сократительной функции. Кроме того, образование комплексов антиген–тяжелые цепи миозина приводит к нарушению процессов фосфорилирования/дефосфорилирования, которые активируют сокращение и расслабление клетки. В результате нарушения этих процессов в цитоплазме кардиомиоцитов образуются свободные ионы  $Ca^{2+}$ , их концентрация в цитоплазме увеличивается, что приводит к перегрузке клетки и способствует электрической нестабильности миокарда.

Еще одним компонентом сократительной структуры, на который может воздействовать воспалительный процесс и повреждение которого приводит к нарушению функции кардиомиоцита, является сердечный миозинсвязывающий белок С (С-белок). С-белок впервые был обнаружен как примесь в миозиновых препаратах, выделенных из скелетных мышц около 40 лет назад [62]. С-белок – это полярный белок, хорошо растворимый при достаточно низкой ионной силе раствора, имеющий стержнеобразную форму длиной 48 нм и массу около 140–150 кДа. Он состоит из одной полипептидной цепи длиной примерно 1300 аминокислотных остат-

ков и представляет собой мультидоменный белок, образованный 8 иммуноглобулиновыми и 3 фибронектиновыми доменами, обозначаемыми от C0 на N-конце до C10 на С-конце молекулы [63]. Функции N- и С-концов различны. N-конец регулирует взаимодействие миозина с актином, С-конец выполняет структурную роль, упорядочивая молекулы миозина в толстом филаменте [64]. У него обнаружено три изоформы в поперечнополосатой мышечной ткани: две в скелетной мышечной ткани, в быстрых и медленных волокнах соответственно, и одна изоформа в сердечной мышце. С-белок изучается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [65]. Он рассматривается в качестве потенциального диагностического биомаркера инфаркта миокарда и прогностического маркера СН [66]. В то же время данный биохимический показатель может быть исследован в рамках выявления воспалительного процесса и прогнозирования результата катетерного лечения, так как является компонентом сократительной структуры миокарда, и при повреждении миокарда в результате воспалительного процесса можно наблюдать увеличение данного показателя.

Другими показателями воспаления служат интерлейкин-33 (ИЛ-33) и стимулирующий фактор роста (ST2, Growth STimulation expressed gene 2 – экспрессирующийся геном 2). Данные маркеры воспаления в отдельности экспрессируются в ответ на повреждение ткани любого характера (гипоксия, прямое повреждение, инфекционные агенты, которые способны привести к возникновению воспалительного процесса). Имеются данные о прямой корреляции количества ИЛ-33 и ST2 с выраженностью воспаления и последующего фиброза [67]. ИЛ-33 – цитокин, принадлежащий к семейству ИЛ-1, обладает сходством с ним и фактором роста фибробластов. Экспрессируется во многих тканях организма, в том числе в миокарде, и его уровень строго коррелирует с уровнем воспаления в ткани. ИЛ-1 в отличие от провоспалительного ИЛ-33 обладает иммунорегуляторными свойствами, синтезируется в виде предшественника с молекулярной массой 30 кДа, после отщепления пропептида под действием фермента каспаза-1 превращается в зрелый белок массой 18 кДа. Зрелый белок секретируется и регулирует активность Т-хелперов 2-го типа. В большинстве клеток преимущественной локализацией ИЛ-33 является ядро, а не цитоплазма. ИЛ-33 специфически связывается с ST2. Он стимулирует *in vitro* секрецию Th2-ассоциированных цитокинов поляризованными клетками Th2 человека и мыши, а также выступает в качестве хемотаксического фактора Th2 [68]. ST2 – член семейства рецепторов ИЛ-1. В сердце ST2 играет биологическую роль в иммунном процессе, задействован в сердечном сигнальном пути. Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие ССЗ: растворимая форма (sST2) и мем-

браносвязанная форма рецептора (ST2L). Лигандом ST2 служит ИЛ-33. sST2 блокирует кардиопротективный эффект ИЛ-33, тем самым способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца. ST2 экспрессируется многими клетками, участвующими в иммунном ответе организма (базофилы, фибробласты, макрофаги и т. д.) в ходе каскада реакций, в том числе в процессе активации комплемента, который является в свою очередь неотъемлемой частью гуморального и клеточно-иммунного ответа. В ответ на повреждение или механический стресс в здоровой сердечной ткани происходят продукция и связывание ИЛ-33 с ST2L, при этом образуется комплекс ИЛ-33–ST2L, запускающий кардиопротективный сигнальный каскад реакций, направленных на предотвращение фиброзирование и ремоделирования сердца. При повышении уровня sST2 он работает как рецептор-ловушка и связывается с ИЛ-33 вместо

ST2L. Таким образом, sST2 блокирует кардиопротективный эффект ИЛ-33, способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца [69].

Несмотря на большой опыт в изучении ФП, не определены механизмы, приводящие к развитию «изолированной» или «идиопатической» ФП. Недостаточно данных о способах повышения эффективности катетерного лечения и вкладе в итоговый результат интервенционного вмешательства ранее возникших гистологических изменений в миокарде, в том числе воспалительного характера. Кроме того, недостаточно изучен принцип отбора пациентов для проведения катетерного лечения на основании гистологической картины изменений миокарда.

*Авторами не заявлен конфликт интересов.*

**Статья поступила 20.10.19**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–4. PMID: 8114238
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Popov S.V., Pokushalov E.A., Shkolnikova M.A., Sulimov V.A. et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. -М.: VNOA;2017. - 702 p. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьникова М.А., Сулимов В.А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. - М.: ВНОА, 2017. - 702с. ISBN: 978-5-9500922-0-6 (Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>)]
- Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky J-L et al. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France: The ALFA Study. *Circulation*. 1999;99(23):3028–35. DOI: 10.1161/01.CIR.99.23.3028
- Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM et al. Lone Atrial Fibrillation: does it exist? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(17):1715–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.023
- Kolb C, Nürnberg S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schömig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. *The American Journal of Cardiology*. 2001;88(8):853–7. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01891-4
- Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M et al. A Focal Source of Atrial Fibrillation Treated by Discrete Radiofrequency Ablation. *Circulation*. 1997;95(3):572–6. DOI: 10.1161/01.CIR.95.3.572
- Morel E, Meyronet D, Thivolet-Beyju F, Chevalier P. Identification and distribution of interstitial Cajal cells in human pulmonary veins. *Heart Rhythm*. 2008;5(7):1063–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.03.057
- Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF et al. Evidence of Specialized Conduction Cells in Human Pulmonary Veins of Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003;14(8):803–9. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2003.03075.x
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010;31(19):2369–429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278
- Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistence of Atrial Fibrillation But Not With Age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2225–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.061
- Mitrofanova L.B. Types of fibrosis and its prevalence in the Atria in atrial fibrillation against the background of coronary heart disease and rheumatism. *Journal of Arrhythmology*. 2014;75:10–6. [Russian: Митрофанова Л.Б. Виды фиброза и его распространенность в предсердиях при фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и ревматизма. *Вестник аритмологии*. 2014;75:10–6]
- Batalov R.E., Rogovskaya Yu. V., Ryabov V.V., Tatarsky R.B., Sazonova S.I., Khlynin M.S. et al. Idiopathic form of atrial fibrillation, inflammation and clinical results of radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;12:7–12. [Russian: Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Рябов В.В., Татарский Р.Б., Сазонова С.И., Хлынин М.С. и др. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной абляции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;12:7–12]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-12-7-12
- Aguilar M, Qi XY, Huang H, Comtois P, Nattel S. Fibroblast Electrical Remodeling in Heart Failure and Potential Effects on Atrial Fibrillation. *Biophysical Journal*. 2014;107(10):2444–55. DOI: 10.1016/j.bpj.2014.10.014
- Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015;25(6):475–84. DOI: 10.1016/j.tcm.2014.12.015
- Pellman J, Zhang J, Sheikh F. Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: Mechanisms and model systems. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2016;94:22–31. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.005
- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(1):62–73. DOI: 10.1161/CIRCEP.107.754564

19. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation: Time Course and Mechanisms. *Circulation*. 1996;94(11):2968–74. DOI: 10.1161/01.CIR.94.11.2968
20. Ausma J, Litjens N, Lenders M-H, Duimel H, Mast F, Wouters L et al. Time Course of Atrial Fibrillation-induced Cellular Structural Remodeling in Atria of the Goat. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2001;33(12):2083–94. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1472
21. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiac telocytes – their junctions and functional implications. *Cell and Tissue Research*. 2012;348(2):265–79. DOI: 10.1007/s00441-012-1333-8
22. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):871–7. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01060.x
23. Kostin S, Popescu LM. A distinct type of cell in myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLCs). *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13(2):295–308. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00668.x
24. Mitrofanova L.B., Khazratov A.O., Gurshchenkov A.V., Osadchii A.M., Gorshkov A.N., Galkovsky B.E. Morphological study of telocytes in the left atrium in patients with long-term persistent atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;7:53–62. [Russian: Митрофанова Л.Б., Хазратов А.О., Гуршченков А.В., Осадчий А.М., Горшков А.Н., Гальковский Б.Э. Морфологическое исследование телочитов в левом предсердии у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал. 2019;7:53–62]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-53-62
25. Röcken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C et al. Atrial Amyloidosis: An Arrhythmogenic Substrate for Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2002;106(16):2091–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000034511.06350.DF
26. Mandache E, Gherghiceanu M, Macarie C, Kostin S, Popescu LM. Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodeling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(12):2739–47. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01200.x
27. Voigt N, Heijman J, Dobrev D. New antiarrhythmic targets in atrial fibrillation. *Future Cardiology*. 2015;11(6):645–54. DOI: 10.2217/fca.15.67
28. Noskova M.V. Inflammation and infection-unrecognized causes of atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2006;3(2):47–52. [Russian: Носкова М.В. Воспаление и инфекция — нераспознанные причины возникновения фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2006;3(2):47–52]
29. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O’Connell J et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841–2. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.841
30. Ministry of Health of Russian Federation. Myocarditis: clinical guidelines. KP153. Moscow. 2016. 57p. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Миокардиты: клинические рекомендации. KP153. Москва. 2016. 57с. Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedmt.pdf>]
31. Liu P, Martino T, Opavsky MA, Penninger J. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. *The Canadian Journal of Cardiology*. 1996;12(10):935–43. PMID: 9191484
32. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart*. 2013;99(22):1681–4. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304449
33. Sekiguchi M, Take M. World survey of catheter biopsy of the heart. In: M. Sekiguchi, E.G. Olsen. *Cardiomyopathy: Clinical, pathological and theoretical aspects*. -Baltimore, USA: University Park Press;1988. -217–225 p.
34. Rogovskaya Y, Botalov R, Ryabov V. Histopathologic, Immunohistochemical Features and Profile of Viral Antigens in Patients with Myocarditis. *Advanced Materials Research*. 2015;1085:447–52. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1085.447
35. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, Ukena C, Gadowski K, Klingel K et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *European Heart Journal*. 2011;32(7):897–903. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq493
36. Kobayashi Y, Yazawa T, Baba T, Mukai H, Inoue S, Takeyama Y et al. Clinical, Electrophysiological, and Histopathological Observations in Supraventricular Tachycardia. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1988;11(8):1154–67. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1988.tb03967.x
37. 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. DOI: 10.1161/01.CIR.96.4.1180
38. Nanthakumar K, Lau YR, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Electrophysiological Findings in Adolescents With Atrial Fibrillation Who Have Structurally Normal Hearts. *Circulation*. 2004;110(2):117–23. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134280.40573.D8
39. Vlachos K, Letsas KP, Korantzopoulos P, Liu T, Georgopoulos S, Bakalakos A et al. Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(3):267–76. DOI: 10.4330/wjcv.v8.i3.267
40. O’Neal W, Venkatesh S, Broughton ST, Griffin W, Soliman E. Biomarkers and the prediction of atrial fibrillation: state of the art. *Vascular Health and Risk Management*. 2016;12:297–303. DOI: 10.2147/VHRM.S75537
41. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO, Shah TK, Wazni O, Jasper SE et al. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94(6):805–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.011
42. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DTh. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(6):764–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.11.032
43. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, Itoh M, Matsui M, Nakamura K et al. C-Reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart and Vessels*. 2005;20(2):45–9. DOI: 10.1007/s00380-004-0800-x
44. Lewicka E, Dudzińska-Gehrmann J, Dąbrowska-Kugacka A, Zagożdżon P, Lizewska A, Daniłowicz-Szymanowicz L et al. Neopterin and interleukin-6 as predictors of recurrent atrial fibrillation. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;16:563–571. DOI: 10.5152/AnatJCardiol.2015.6272
45. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, Sulimov VA, Abugov SA, Kupriyanova AG et al. Myocardial Biopsy In "Idiopathic" Atrial Fibrillation And Other Arrhythmias: Nosological Diagnosis, Clinical And Morphological Parallels, And Treatment. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2016;9(1):1414. DOI: 10.4022/jafib.1414
46. Dedkova A.A., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Batalov R.E., Antonchenko I.V., Popov S.V. Factors of inflammation and markers of myocardial damage in atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2010;60:49–53. [Russian: Дедкова А.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В., Баталов Р.Е., Антонченко И.В., Попов С.В. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2010;60:49–53]
47. Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY, Platonov PG. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(suppl 4):iv156–62. DOI: 10.1093/europace/euw361
48. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210
49. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(19):1914–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.008
50. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: A seven-year survey of 546 consecutive diagnoses

- tic procedures in a tertiary referral center. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(1):43–7. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90049-S
51. Basso C, Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Failure Reviews*. 2013;18(6):673–81. DOI: 10.1007/s10741-012-9355-6
  52. Ardasev A.V., Zhelyakov E.G., Dolgushina E.A., Rybachenko M.S., Mangutov D.A., Konev A.V. et al. Radiofrequency Ablation of Chronic Atrial Fibrillation By Combined Isolation of Pulmonary Veins and Anatomical Modification of Arrhythmia Substrate. *Kardiologiya*. 2009;49(1):39–46. [Russian: Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Долгушина Е.А., Рыбаченко М.С., Мангутов Д.А., Конев А.В. и др. Радиочастотная катетерная абляция хронической формы фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен и анатомической модификации субстрата аритмии. *Кардиология*. 2009;49(1):39–46]
  53. Khan AR, Khan S, Sheikh MA, Khuder S, Grubb B, Moukarbel GV. Catheter Ablation and Antiarrhythmic Drug Therapy as First- or Second-Line Therapy in the Management of Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(5):853–60. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001853
  54. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary Vein Isolation for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(6):626–33. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.856633
  55. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS et al. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e004549. DOI: 10.1161/JAHA.112.004549
  56. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A et al. 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. *Europace*. 2012;14(4):528–606. DOI: 10.1093/europace/eus027
  57. Kim M-N, Lee JJ, Kim S-A, Kim YH, Choi JI, Park S-M et al. The Difference of Predictors for Recurrence After Catheter Ablation of Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation According to Follow-Up Period. *International Heart Journal*. 2014;55(4):312–8. DOI: 10.1536/ihj.13-370
  58. Revishvili A.Sh., Nardaya Sh.G., Rzayev F.G., Mustapaeva Z.V., Kotanova E.S. Electrophysiological and clinical predictors of effectiveness of radiofrequency ablation in the pulmonary veins and left atrium in patients with persistent form of atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2014;11(1):46–53. [Russian: Ревишвили А.Ш., Нардая Ш.Г., Рзаев Ф.Г., Мустапаева З.В., Котанова Е.С. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной абляции легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2014;11(1):46–53]. DOI: 10.15275/annaritm-mol.2014.1.6
  59. Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S et al. Atrial Fibrosis Helps Select the Appropriate Patient and Strategy in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A DE-MRI Guided Approach. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(1):16–22. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01876.x
  60. Matsuo S, Lellouche N, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Nault I et al. Clinical Predictors of Termination and Clinical Outcome of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(9):788–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.081
  61. Gusev N.V. Molecular mechanisms of muscle contraction. *Soros educational journal*. 2000;6(8):24–32. [Russian: Гусев Н.В. Молекулярные механизмы мышечного сокращения. *Соровский образовательный журнал*. 2000;6(8):24–32. Доступно на: [http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0008\\_024.pdf](http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0008_024.pdf)]
  62. Okagaki T, Weber FE, Fischman DA, Vaughan KT, Mikawa T, Reinach FC. The major myosin-binding domain of skeletal muscle MyBP-C (C protein) resides in the COOH-terminal, immunoglobulin C2 motif. *The Journal of Cell Biology*. 1993;123(3):619–26. DOI: 10.1083/jcb.123.3.619
  63. Squire JM, Luther PK, Knupp C. Structural Evidence for the Interaction of C-protein (MyBP-C) with Actin and Sequence Identification of a Possible Actin-binding Domain. *Journal of Molecular Biology*. 2003;331(3):713–24. DOI: 10.1016/S0022-2836(03)00781-2
  64. Whitten AE, Jeffries CM, Harris SP, Trewhella J. Cardiac myosin-binding protein C decorates F-actin: Implications for cardiac function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(47):18360–5. DOI: 10.1073/pnas.0808903105
  65. Sadayappan S, de Tombe PP. Cardiac myosin binding protein-C as a central target of cardiac sarcomere signaling: a special mini review series. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2014;466(2):195–200. DOI: 10.1007/s00424-013-1396-8
  66. Govindan S, McElligott A, Muthusamy S, Nair N, Barefield D, Martin JL et al. Cardiac myosin binding protein-C is a potential diagnostic biomarker for myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(1):154–64. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.011
  67. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(6):1538–49. DOI: 10.1172/JCI30634
  68. Gadina M, Jefferies CA. IL-33: A Sheep in Wolf's Clothing? *Science Signaling*. 2007;2007(390):pe31–pe31. DOI: 10.1126/stke.3902007pe31
  69. Shah RV, Januzzi JL. ST2: A Novel Remodeling Biomarker in Acute and Chronic Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2010;7(1):9–14. DOI: 10.1007/s11897-010-0005-9