

## Предсердная кардиомиопатия — новая концепция с давней историей

Вайханская Т. Г.<sup>1</sup>, Курушко Т. В.<sup>1</sup>, Персидских Ю. А.<sup>1</sup>, Сивицкая Л. Н.<sup>2</sup>

Предсердная кардиомиопатия (ПКМ) — это достаточно часто встречающаяся, но клинически недооцениваемая патология, для которой характерно увеличение размеров предсердий и их дисфункция. Ранее ПКМ традиционно считалась первичным расстройством, но в 2016г эта концепция была пересмотрена международными экспертами во главе с рабочей группой Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) с включением позиции вторичного ремоделирования предсердий. В согласованном документе EHRA детально представлены аспекты анатомии, патофизиологии предсердий, предложены дефиниции ПКМ, гистологическая классификация, изложены молекулярные механизмы, влияющие на развитие предсердной аритмии, обозначены проблемы персонализированного лечения и оптимизации показаний к катетерной абляции.

Аспекты практического применения предложенной системы классификации ПКМ, обоснованной с позиций патогистологической морфологии, вопросы клинической значимости новой концепции ПКМ и потенциальной роли этой информации для практического врача в выборе контроля ритма/частоты при фибрилляции предсердий и профилактике тромбоэмболических осложнений представлены в данной статье. В качестве иллюстративного материала продемонстрированы два клинических наблюдения ПКМ с “первичным” и “вторичным” ремоделированием предсердий (семейная форма ПКМ, ассоциированной с мутацией в гене *NPPA*, вызывающей первичный дефект структуры и функции предсердий; и случай “вторичной” ПКМ, обусловленной длительным периодом суправентрикулярной тахикардии, детерминированной мутацией в гене *SCN1B*).

**Ключевые слова:** ремоделирование предсердий, предсердная кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, электромеханическая дисфункция предсердий, ген *NPPA*.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Гу Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск; <sup>2</sup>ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.\* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Персидских Ю. А. — к.м.н., н.с. лаборатории нарушений сердечного ритма, ORCID: 0000-0003-0279-912X, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tat\_vaikh@mail.ru

AB — атриовентрикулярная, АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МД — мышечная дистрофия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОАК — пероральные антикоагулянты, ПКМ — предсердная кардиомиопатия, ПП — правое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ПЖ — правый желудочек, РЧА — радиочастотная абляция, СВ — суправентрикулярная, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФПКМ — фиброзная предсердная кардиомиопатия, ХМ — Холтер-мониторинг, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, NGS — англ. next generation sequencing (секвенирование нового поколения).

**Рукопись получена** 02.06.2020

**Рецензия получена** 02.07.2020

**Принята к публикации** 09.07.2020



**Для цитирования:** Вайханская Т. Г., Курушко Т. В., Персидских Ю. А., Сивицкая Л. Н. Предсердная кардиомиопатия — новая концепция с давней историей. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3942. doi:10.15829/1560-4071-2020-3942

## Atrial cardiomyopathy — a new concept with a long history

Vaikhanskaya T. G.<sup>1</sup>, Kurushko T. V.<sup>1</sup>, Persianskikh Yu. A.<sup>1</sup>, Sivitskaya L. N.<sup>2</sup>

Atrial cardiomyopathy (ACM) is a relatively common but clinically underestimated disorder, which is characterized by an increased atrial size and dysfunction. Previously, ACM was considered a primary disorder, but in 2016 this concept was revised by European Heart Rhythm Association (EHRA) working group with inclusion of secondary atrial remodeling. The EHRA document details aspects of atrial anatomy and pathophysiology, proposes definitions of ACM, histological classification, outlines the molecular mechanisms of atrial arrhythmia and the problems of personalized treatment and optimization of indications for catheter ablation.

Practical application of the proposed ACM classification system, the clinical significance of novel ACM concept and the potential role of this information for a practitioner are presented in this article. Two clinical cases of ACM with “primary” (familial form of ACM due to *NPPA* gene mutation with primary defect in atrial structure and function) and “secondary” atrial remodeling (ACM caused by a long-term supraventricular tachyarrhythmias due to *SCN1B* gene mutation).

**Key words:** atrial remodeling, atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, atrial electromechanical dysfunction, *NPPA* gene.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Republican Science-Practical Centre “Cardiology”, Minsk; <sup>2</sup>Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T. G.\* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Persianskikh Yu. A. ORCID: 0000-0003-0279-912X, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967.

\*Corresponding author:  
tat\_vaikh@mail.ru

**Received:** 02.06.2020 **Revision Received:** 02.07.2020 **Accepted:** 09.07.2020

**For citation:** Vaikhanskaya T. G., Kurushko T. V., Persianskikh Yu. A., Sivitskaya L. N. Atrial cardiomyopathy — a new concept with a long history. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3942. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3942

В последние годы в научном сообществе значительно повысился интерес к изучению структурных и электромеханических предсердных аномалий как маркеров неблагоприятного клинического прогноза в различных группах пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Нозология, терминология и дефиниции “предсердной кардиомиопатии” сегодня являются предметом для продолжающихся научных дискуссий. Однако тот факт, что предсердная кардиомиопатия (ПКМ) — это достаточно часто встречающаяся, но клинически все еще недооцениваемая патология, для которой характерно увеличение размеров предсердий и их дисфункция, у большинства исследователей не вызывает сомнений.

Первое сообщение о семейной форме фиброзной предсердной кардиомиопатии (ФПКМ) было представлено Williams D, et al. (1972) при длительном наблюдении членов семьи с предсердной эктопией и атриовентрикулярной (АВ) блокадой, когда у трех из пяти братьев и сестер были выявлены прогрессирующие симптомы хроно-, дромо- и инотропной дисфункции предсердий [1]. Позже многие исследователи сообщали о гистопатологических изменениях в предсердиях (воспаление, интерстициальный или очаговый фиброз), которые наблюдались у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при отсутствии структурных причин аритмии, таких как клапанные пороки сердца или сердечная недостаточность (СН) [2, 3]. Kottkamp H, et al. (2012) впервые определили ФПКМ как независимую и прогрессирующую ПКМ — “специфическое заболевание с фиброзным поражением предсердий, которое не может быть обусловлено возрастом, болезнью сердца или наличием мерцательной аритмии” [4]. Авторы предположили, что специфическая форма ФПКМ является распространенным патологическим проявлением всех форм ФП, но вызвана первичным процессом в миоцитах предсердий, вне зависимости от аритмии. В 2016г эксперты рабочей группы Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA), Общества сердечного ритма (HRS), Азиатско-тихоокеанского общества сердечного ритма (APHRS) и Latinoамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (SOLAECCE) предложили новые дефиниции ПКМ как “любой комплекс структурных, сократительных или электрофизиологических изменений, воздействующих на предсердия и способствующих развитию клинически значимых проявлений” [5]. Это определение напоминает концепцию аритмогенного ремоделирования предсердий, определяемую как “любое изменение структуры или функции предсердий, которое способствует развитию предсердных аритмий” [6]. Однако новый элемент дефиниций ПКМ отражает потенциально важное положение — неблагоприятные последствия электромеханических нарушений в предсердиях могут совершенно не зави-

сеть от предсердных аритмий. Это очень важный нюанс, подчеркивающий тот факт, что риск мозговых тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при наличии ПКМ может не зависеть от возникновения/развития ФП. Второе отличие состоит в том, что терминологический подтекст ремоделирования предсердий включает предположение о том, что предсердия были нормальными до того, как они подверглись каким-либо внешним воздействиям. Так, ПКМ может быть обусловлена первичными процессами в предсердиях — структурными, электрическими и функциональными нарушениями, характерными для части генетических болезней (например, вследствие мутаций в генах *MYL4* или *NPPA* [7, 8]), а также “вторичными” аритмогенными изменениями, вызванными изолированной ФП (с широким спектром генетических вариантов) и другими факторами риска ФП, вызывающими структурное ремоделирование миокарда [9, 10].

#### **ПКМ — орфанная или распространенная патология?**

Известно, что многие заболевания (гипертензия, клапанные пороки, СН, диабет, миокардит) или состояния (старение, курение, ожирение, метаболические нарушения) вызывают или способствуют развитию ПКМ [11]. Однако изменения в предсердиях, вызываемые этими заболеваниями, не являются строго специфичными для ПКМ (хотя патологические изменения имеют много общего) — локализация, распространенность и степень патологического ремоделирования предсердий зависят от длительности и тяжести течения болезни, от модификации многих других сопутствующих факторов, вызывающих значительные индивидуальные различия. Прогрессирование субстрата ремоделирования зависит от множества факторов, влияющих на реакцию кардиомиоцитов в ответ на электрические, механические, гемодинамические и метаболические стресс-воздействия. Некоторые компоненты ремоделирования предсердий являются обратимыми (адаптивными), тогда как другие являются перманентными (деадаптивными). Прогрессирование предсердного повреждения вследствие основного заболевания сердца является основным патогенетическим фактором. Исследования последних лет продемонстрировали эффективность профилактики ФП с помощью успешного управления такими модифицируемыми факторами риска, как синдром обструктивного апноэ во сне, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия и дислипидемия [12-15]. Устранение этих нарушений способствовало предотвращению дальнейшего повреждения предсердий, и наоборот, утяжеление/дополнение факторов риска было связано с рецидивами и персистенцией ФП с прогрессированием патологического субстрата, что свидетельствует в поддержку постулата Wijffels-Allessie, согласно которому “ФП порождает ФП” [16].

Однако кроме того, что некоторые патологические процессы могут влиять на предсердия очень избирательно (например, ремоделирование, вызванное ФП), существуют и другие менее специфичные механизмы, которые вызывают изменения не только предсердий, но и желудочков в большей или меньшей степени (первичные кардиомиопатии, АГ, мышечные дистрофии (МД), амилоидоз, миокардиты) [17].

Таким образом, ПКМ ассоциирована со множеством причин, вызывающих или способствующих патологическому ремоделированию предсердий; наиболее частые причины — изолированная ФП, СН, АГ, миокардит, клапанные пороки сердца, сахарный диабет (СД), ожирение, амилоидоз, наследственные МД. Основные этиологические, клинические и морфометрические особенности ремоделирования предсердий, приводящих к электромеханической дисфункции и ПКМ, представлены в таблице 1 [5].

В 2016г эксперты рабочей группы EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE разработали консенсусный документ с детальным представлением предсердной анатомии, физиологии и патологии, дефиниций с гистологической классификацией ПКМ, молекулярных механизмов, влияющих на развитие аритмии, методов визуализации и картирования, где также обозначили проблемные вопросы персонифицированного лечения и оптимизации показаний к катетерной аблации. Авторы предложили гистологическую (патофизиологическую) классификацию с использованием аббревиатуры EHRAS (E от EHRA, HR от HRS, A от APHRS, S от SOLAECE) для определения 4 классов ПКМ [1]: I — преимущественно миоцит-зависимый тип (первичные изменения кардиомиоцитов); II — преимущественно фибробласт-зависимый тип (фибрзные изменения миокарда); III — смешанный миоцит-фибробласт-зависимый тип; и IV — тип, обусловленный инфильтрацией неколлагеновыми отложениями (табл. 2) [5].

Эта простая классификация отражает доминирующую морфологическую патологию при различных клинических и патофизиологических ситуациях, классы EHRAS (миоцит-зависимый, фибробласт-зависимый, смешанный и не связанный с коллагеновыми отложениями) соответствуют их гистопатологической характеристике. Однако как минимум две проблемы ограничивают применение этой классификации в клинической практике. Во-первых, система основана на гистологической интерпретации, требующей анализа образцов тканей предсердий для верификации, что в большинстве случаев технически невозможно выполнить. Во-вторых, существует значительное совпадение (перекрест) между классами EHRAS в пределах почти каждой этиологической категории ПКМ (табл. 1). Например, гистопатологическая характеристика клапанных пороков сердца может иметь признаки всех четырех классов; пато-

морфологические признаки АГ, СД и МД будут перекрываться в пределах трех классов. Только предсердный амилоидоз будет соответствовать одному классу (класс IV). В то время как I класс часто наблюдается у пациентов с генетически детерминированной ФП и СД, II класс характерен для предсердного ремоделирования при старении и курении (табл. 1). У пациентов с хронической СН тип ремоделирования соответствует классу III или II, в то время как класс IV часто наблюдается при изолированном поражении предсердий (жировая инфильтрация при ожирении, амилоидоз, гранулематоз и заболевания, которые сопровождаются воспалительными инфильтратами или гликофинголипидными отложениями) [5].

#### **Клиническое применение новой концепции с давней историей**

На первый взгляд, классификация ПКМ представляется достаточно умозрительной и мало пригодной для практикующего врача, т.к. для большинства пациентов невозможно однозначно определить класс EHRAS без гистопатологической оценки, но даже если фенотип пациента однозначно отнесен к определенной категории I или IV класса, не совсем понятно, что следует предпринимать в дальнейшем и как правильно использовать эту информацию.

Однако если учесть, что все перечисленные классы ПКМ имеют один общий признак — электромеханическую дисфункцию предсердий, обусловленную структурным, механическим и электрическим ремоделированием, а эти изменения чаще всего приводят к развитию предсердной аритмии — ФП [5-7], которая ассоциирована с повышенным риском развития ТЭО, декомпенсации СН и смертности вследствие инсульта [11, 13-20], вполне ожидаемо, что анализ этиологии ПКМ, оценка показателей предсердной гемодинамики (спекл-трекинг, тканевой доплер), макроскопическое определение степени фиброза предсердий при использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением и выявление прокоагуляционного статуса пациентов будут иметь важное прогностическое и терапевтическое значение.

Так, на рисунке 1 представлены основные факторы тромбоэмболического риска, которые используются при стратификации риска пациентов с ФП для обоснованного назначения терапии пероральными антикоагулянтами (ОАК).

Сегодня широко применяется в практике оценочная шкала риска CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, включающая предикторы (СН, АГ, возраст от 65 до 74 лет, возраст 75 лет и старше, женский пол, СД, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, ТЭО, сосудистые заболевания), которые определяют принятие решения о назначении ОАК согласно общепринятым текущим рекомендациям [20, 21]. Из-

Таблица 1

Этиология, структура и характеристика основных фенотипов ПКМ

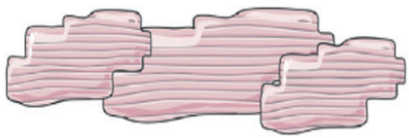
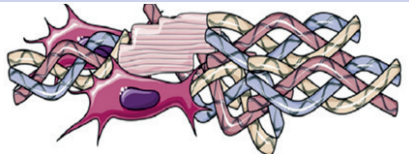
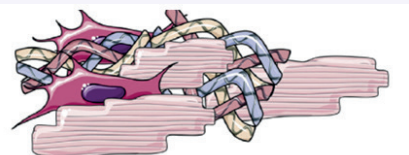

Этиологическая категория ПКМ	Клинические и/или морфометрические особенности ремоделирования предсердий	Класс EHRA
ФП (изолированная)	Морфометрия предсердий при длительно персистирующей ФП: гипертрофия кардиомиоцитов, миоцитоз, интерстициальный фиброз и снижение экспрессии коннексина-43	I, II, III
Ожирение	Увеличение индекса массы тела на каждую единицу ассоциируется с повышением риска ФП на 3,5-5,3%	III, IV
СН	Ассоциированный с СН предсердный фенотип отличается ранним развитием фиброза предсердий (в большей степени, чем в желудочках). Компоненты ремоделирования (изменения ионного тока, коннексина), в отличие от ФП-индуцированного ремоделирования, не сопровождаются снижением потенциала действия и замедлением проводимости	II, III, IV
Клапанные пороки сердца	Стеноз и/или недостаточность митрального клапана, аортальный стеноз связаны со структурным ремоделированием предсердий и склонностью к ФП	I, II, III, IV
Миокардит	ФП примерно в 30% случаев является частью клинической картины миокардита	III, IV
Обструктивное апноэ во сне	Неблагоприятное влияние на проводящую функцию (замедление предсердной проводимости) с повышением предрасположенности к ФП	I, III
СД	СД является независимым фактором риска развития и прогрессирования ФП	I, III, IV
АГ	АГ ассоциирована с увеличением левого предсердия и изменениями зубца Р на ЭКГ (доминирует отрицательная фаза в отведении V1), которые являются предикторами риска ФП	I, II, III
Старение	Аномалии проводимости, увеличение рефрактерного периода вследствие фиброзных изменений предсердий	II
Мутации в гене <i>NPPA</i>	Фенотип биатриальной дилатации с предсердной эктопией и ФП (мутация Arg150Gln в гене <i>NPPA</i> ). Ассоциация <i>NPPA</i> вариантов (S64R и A117V) с ФП	I, II, III
Изолированный предсердный амилоидоз	Наиболее распространенная форма возрастного или старческого амилоидоза, который ограничен поражением предсердий	IV
Генетические нарушения реполяризации	Комбинированные гетерозиготные мутации в генах альфа- субъединицы натриевого канала ( <i>SCN5A</i> ) и коннексина-40 ( <i>GJA5</i> ). Мутации в субъединицах калиевых каналов ( <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> , <i>KCNB3</i> и <i>KCNE5</i> ) и мутации с потерей функции в гене <i>SCN5A</i> были идентифицированы у пациентов с ФП. Мутации с усилением функции в гене <i>KCNJ8</i> ассоциированы с ФП и ранней реполяризацией	I
Лекарственная индукция ФП	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Бисфосфонаты (алендронат, золедроновая кислота)</li> <li>— Инотропные средства (дофамин, добутамин, допексамин, арбутамин, эноксимон, милринон, левосимендан)</li> <li>— Вазодилататоры (изосорбид, лозартан, флосеквинан)</li> <li>— Ацетилхолин и антихолинергические средства (атропин)</li> <li>— Диуретики (тиазиды)</li> <li>— Симпатомиметики (псевдоэфедрин, альбутерол, орицентреналин, сальбутамол, сальметерол)</li> <li>— Ксантины (аминофиллин, теofilлин)</li> <li>— Противосудорожные препараты (лакозамид, палиперидон)</li> <li>— Антидепрессанты (флуоксетин, транилципромин)</li> <li>— Противомигренозные средства (ондазетрон, суматриптан)</li> <li>— Антипсихотики (клозапин, локсапин, оланзапин)</li> <li>— Холиномиметики (физостигмин, донепезил)</li> <li>— Агонисты дофамина (апоморфин)</li> <li>— Антрациклины (доксорубин, митоксантрон)</li> <li>— Антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил, гемцитабин)</li> <li>— Ингибиторы тирозинкиназы (цетуксимаб, соратениб, сунитиниб) и топоизомеразы (амсакрин, этопозид)</li> <li>— Моноклональные антитела (алемтузумаб, бевацизумаб, ритуксимаб, трастузумаб)</li> <li>— Цитокины и иммуномодуляторы (азатиоприн, интерферон-гамма, интерлейкин-2, леналидомид)</li> <li>— Препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил, тадалафил, варденафил)</li> <li>— Анаболические андрогенные стероиды</li> </ul>	I, II, III, IV
Наследственная МД	<p>При наследственных МД, обусловленных дегенерацией миоцитов с жировым или фиброзным замещением, в патологический процесс вовлекается сердце:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— МД Дюшена и МД Беккера (ДКМП, ген дистрофин);</li> <li>— Миотоническая дистрофия, тип 1 (дефекты проведения, ген МД-протеинкиназы — <i>DMPK</i>);</li> <li>— МД Эмери-Дрейфуса (ДКМП с дефектами проведения, гены эмерина и ламина А/С);</li> <li>— Конечностно-поясная МД (ДКМП с дефектами проводимости, гены ламина А/С и саркогликанов)</li> </ul>	I, II, III, IV

**Сокращения:** ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, МД — мышечная дистрофия, ПКМ — предсердная кардиомиопатия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография.



Таблица 2

Классификационная система EHRAS для оценки ПКМ

Классы EHRAS	Схематическое изображение субстрата предсердного	Гистологическая характеристика
I. Преимущественно кардиомиоцит-зависимый тип (ФП, СД, генетические аномалии мембран K- и Na- каналов).		Морфологические изменения кардиомиоцитов (гипертрофия, миоцитоз); без фиброза и интерстициальных изменений.
II. Преимущественно фибробласт-зависимый тип (старение, курение).		Преимущественно фиброзные изменения; кардиомиоциты не изменены.
III. Смешанный тип — кардиомиоцит- и фибробласт-зависимый (СН, клапанные пороки).		Комбинация изменений кардиомиоцитов (гипертрофия, миоцитоз) и фиброзные изменения.
IV. ПКМ, обусловленная преимущественной инфильтрацией неколлагеновыми депозитами (отложения амилоида, гликофинго-липидов, гранулемы и воспалительные инфильтраты).		Изменение интерстиция без накопления коллагеновых волокон: Iva — накопление амилоида IVf — жировая инфильтрация IVi — воспалительные клетки IVo — др. интерстициальные изменения.

**Сокращения:** ПКМ — предсердная кардиомиопатия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

вестно, что все эти предикторы ТЭО также являются независимыми факторами риска и основными причинами развития ПКМ. Следуя логике, клинические решения по поводу назначения ОАК терапии при ФП клиницисты принимают не на основании оценки ФП как таковой (например, с учетом давности аритмии, механизмов ФП — ре-ентри или триггерного, частоты сокращения предсердий/желудочков во время аритмии, субстрат-зависимой морфологии и т.д.), а скорее на основании сопутствующих состояний и заболеваний, ассоциированных в т.ч. и с ПКМ.

Подтверждением этой гипотезы являются результаты исследований, свидетельствующих об отсутствии абсолютной синхронизации эпизодов ФП и инсульта [21–25]. Выводы авторов о том, что ПКМ является независимым фактором риска мозговых ТЭО, противоречат классическому сценарию нарушения мозгового кровообращения вследствие эмболизации тромбами из ушка левого предсердия (ЛП) в уязвимом периоде, сопутствующем эпизоду кардиоверсии. Так, в исследовании ASSERT (оценка связи асимптомной ФП и инсульта у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС) на основании девайс-мониторинга предсердного ритма) было выявлено, что события ФП наблюдались в течение 30 дней до инсульта только у 8% пациентов, а у 16% жертв мозговых ТЭО пароксизмы ФП развивались уже после нарушения мозгового кровообра-



**Рис. 1.** Схематическое представление основных факторов риска инсульта (факторы риска включены в оценочные шкалы CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и совпадают с факторами риска и причинами ПКМ).

щения, в то время как у 49% пациентов с церебральным ТЭО субклинические эпизоды ФП не наблюдались [24, 25]. Отсутствие временных взаимосвязей между возникновением ФП и церебральными ТЭО также было продемонстрировано в исследовании IMPACT (оценка риска инсульта у пациентов с имплантированными ICD/CRT-D устройствами) [26]. Одним из возможных объяснений этого феномена являются структурные механизмы атриального ремо-

делирования с инотропной и эндотелиальной дисфункцией предсердий, повышающей риск развития инсульта даже при отсутствии ФП. Подтверждением прямой связи между ПКМ и мозговыми ТЭО служат хорошо известные заболевания с преимущественным поражением предсердий — сердечный амилоидоз и болезнь Фабри, связанные с повышенным риском ТЭО, включая инсульт (несмотря на сохранность синусового ритма и отсутствие пароксизмов ФП), что обусловлено серьезными нарушениями сократительной функции предсердий [27]. Мутации в гене легкой цепи миозина (*MYL4*) также вызывают ПКМ с тяжелой сократительной дисфункцией предсердий [7-9] и высоким риском развития инсульта [8]. ПКМ с аутосомно-рецессивным типом наследования хорошо изучена у пациентов с гомозиготной мутацией гена *NPPA* p.Arg150Gln, приводящей к структурному повреждению предсердного натрийуретического белка (ANP) [28]. Фенотип характеризуется значительной бипредсердной дилатацией (иногда до гигантских размеров), наджелудочковыми аритмиями с прогрессирующей потерей синусовой и предсердной электрической активности при стабильно нормальной сократительной функции левого желудочка (ЛЖ). Таким пациентам часто требуется имплантация ЭКС и длительная антикоагулянтная терапия из-за высокого риска ТЭО. Дилатация и структурные изменения (фиброз) предсердий связаны с потерей антигипертрофического эффекта предсердного пептида ANP [28].

Изучение потенциальных причин ПКМ, лучшее понимание патогенеза и взаимосвязей аритмогенеза с анатомией, структурой и функцией предсердий могут быть уже сегодня востребованы для прогнозирования неблагоприятных исходов и для профилактики мозговых ТЭО у пациентов с ФП. Для этого необходимо разработать клинические инструменты для проведения необходимых сегодня исследований, которые в конечном итоге определяют практическую и прогностическую ценность концепции ПКМ. Поиск клинических инструментов и тактики лечения ПКМ представлен далее на примерах двух клинических наблюдений: 1) случай семейной формы ПКМ, детерминированной мутацией в гене *NPPA*, вызывающей “первичный” генетический дефект в структуре и функции предсердий, и 2) случай “вторичного” ремоделирования предсердий, ассоциированного с длительным аритмическим фактором — суправентрикулярной (СВ) тахикардией, в т.ч. с ФП, связанной с мутацией в гене *SCN1B*.

### Клиническое наблюдение 1

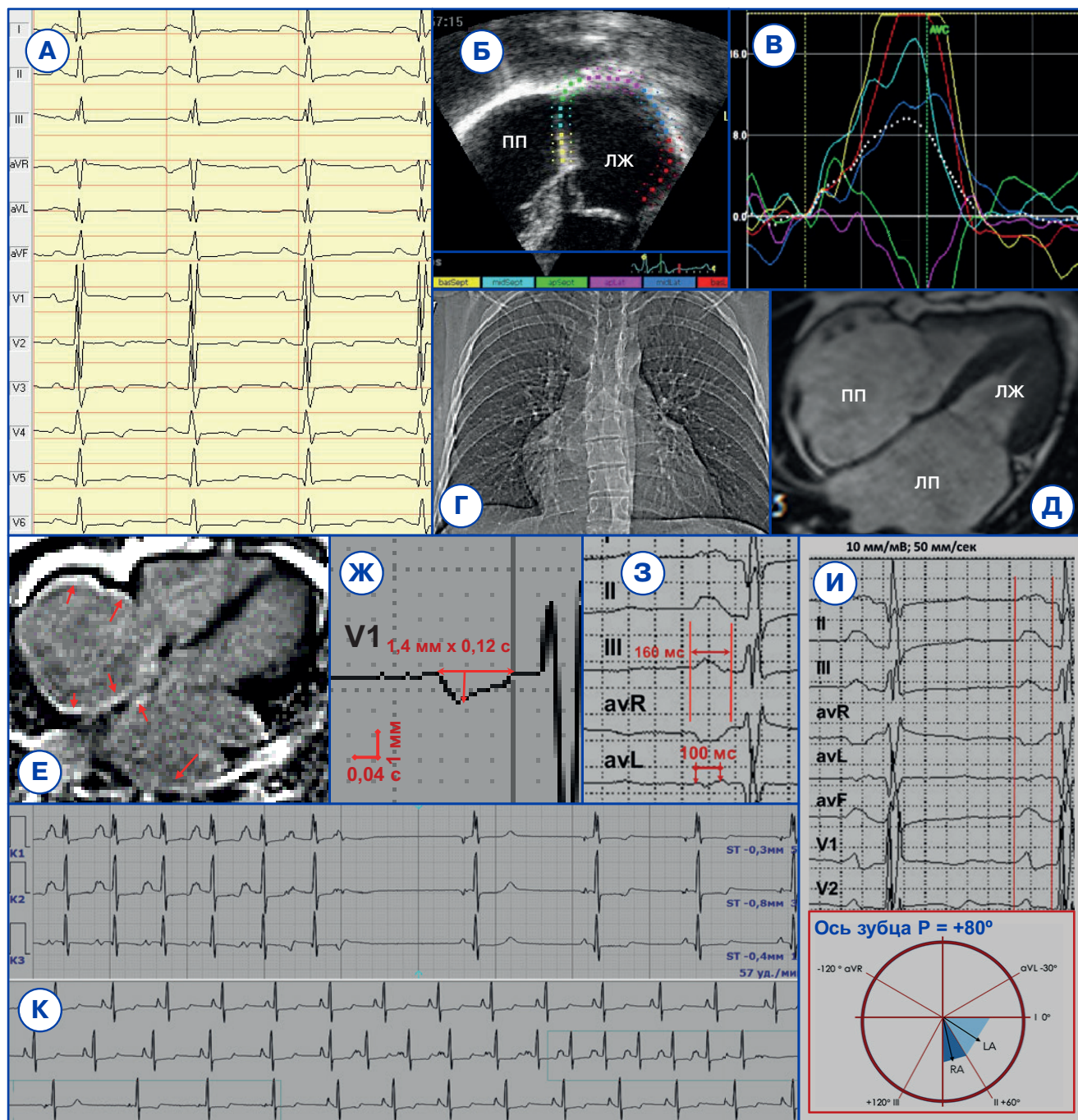
Пациентка Н., 1993 г.р., впервые обратилась к кардиологу в 2019г с жалобами на приступы учащенного сердцебиения и одышку при ускоренной ходьбе. Обследование сердца было инициировано врачом-

гинекологом в результате клинического поиска нарушений репродуктивной системы пациентки.

В результате электрокардиологического (ЭКГ) обследования (12 канальная поверхностная ЭКГ) были зарегистрированы: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 73 уд./мин и АВ-блокадой 1 ст. (интервал PQ 210 мс), признаки дилатации обоих предсердий с межпредсердной блокадой 3 ст. (рис. 2 А), поворот электрической оси сердца против часовой стрелки во фронтальной плоскости (qR в I и aVL), признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены признаки выраженной бипредсердной дилатации без снижения систолической функции желудочков: передне-задний размер ЛП 44/68 мм, индексированный к площади поверхности тела (ППТ) объем ЛП (иЛПО) 73,5 мл/м<sup>2</sup>; передне-задний размер правого предсердия (ПП) 47/68 мм, объем ПП 129 мл, индексированный объем ПП (иЛПО) 74 мл/м<sup>2</sup>; конечно-диастолический диаметр ЛЖ 42 мм, конечно-систолический диаметр ЛЖ 31 мм, конечно-систолический объем ЛЖ (Simpson) 83 мл, конечно-систолический объем ЛЖ 36 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 56%, индекс массы миокарда ЛЖ 85,7 г/м<sup>2</sup>, митральная регургитация 1-2 ст.; фракция изменения площади правого желудочка (ПЖ) 41%, TAPSE 14 мм, трикуспидальная регургитация 2 ст., объем и градиент трикуспидальной регургитации, соответственно, 18 мл и 30 мм рт.ст.; давление в легочной артерии среднее/систолическое 32,5/50 мм рт.ст. У пациентки обнаружены признаки незначительного снижения локальной сократимости в базальных и средних передне-перегородочных сегментах ЛЖ (GLS=-14,9%) и диастолическая дисфункция ЛЖ рестриктивного типа: скорость раннего наполнения ЛЖ (Е) 0,87 м/с, скорость позднего наполнения (А) — 0,29 м/с, соотношение Е/А =3; время замедления раннего диастолического наполнения (DT) 105 мс; скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (e') 12 см/с; соотношение Е/e' =7,25. Для анализа систолической функции предсердий с помощью тканевого метода спекл-трекинг (speckle-tracking) проведена количественная оценка скорости продольной деформации и систолической динамики предсердий. Пик систолической деформации ЛП составил 9,8% (норма 53,1±12,0%), пиковая скорость систолической деформации — 0,3 с-1 (или 0,31/с) при референсных значениях 1,7±0,3 с-1 (рис. 2 Б, В).

Признаки бипредсердной кардиомегалии выявлены при R-графии органов грудной клетки (рис. 2 Г). Выраженное расширение предсердий с нормальными показателями глобальной сократительной функции желудочков (ФВ ЛЖ 72%, ФВ ПЖ 64%) были подтверждены результатами МРТ сердца: индексирован-



**Рис. 2.** Репрезентативные фрагменты ЭКГ, ХМ, пре- и пост-контрастной МРТ, R-графические признаки бипредсердной кардиомегалии у пробанда Н. (клинический случай 1):

**А)** аномальная ЭКГ: широкий и двухфазный зубец Р с признаками межпредсердной блокады и дилатации обоих предсердий, фрагментация QRS, псевдо-рубцовый Q зубец в отведениях I и aVL; **Б)** оценка ЛП в режиме спекл-трекинг ЭхоКГ; **В)** признаки значительного снижения пика систолической деформации ЛП (PALS, peak atrial longitudinal strain 9,8%); **Г)** рентгенологические признаки бипредсердной кардиомегалии; **Д)** МРТ кино-последовательность в 4-х камерном режиме по длинной оси в фазу поздней диастолы предсердий с признаками выраженной дилатации обоих предсердий; **Е)** признаки задержки контраста в свободных стенках обоих дилатированных предсердий и в области межпредсердной перегородки в отсроченную фазу МРТ сканирования (зоны фиброза в миокарде предсердий указаны стрелками); **Ж)** увеличение показателя интегральной площади терминальной активности Р-волны до 0,168 мм<sup>2</sup>с (негативная составляющая зубца Р в отведении V1 вычисляется умножением длительности (с) и глубины (мм) отрицательного отклонения конечной фазы Р зубца:  $|P| = 1,4 \text{ мм} \times 0,12 \text{ с} = 0,168 \text{ мм}^2\text{с}$ ); **З)** увеличение продолжительности аномального зубца Р до 160 мс в отведении III; двухфазные Р-волны в отведениях I, II, III, aVL; длительность 100 мс между двумя пиками бифазной Р-волны в отведении aVL; **И)** шестисековая система (отведение I — 0°, II — +60°, aVF — +90°, aVR — -150°, aVL — -30°), представляющая нормальную ось Р-волны (0-75°); аномальная ось Р-волны на ЭКГ пробанда равна +80° (определена с помощью измерения положительных и отрицательных отклонений зубца Р во всех шести отведениях от конечностей с расчетом векторного направления электрической активности по шестисековой модели); **К)** фрагмент ХМ с эпизодом неустойчивой предсердной тахикардии и постэктопическим угнетением функции синусового узла с выскальзывающим/замещающим эктопическим предсердным ритмом.

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие.



ные к ППТ продольно-поперечные размеры ЛП 3,8/3,4 см/м<sup>2</sup> и ПП 4,0/3,5 см/м<sup>2</sup> (рис. 2 Д). При оценке пре- и пост-контрастной МРТ сердца признаков отека и критериев болезней накопления не выявлено, тканевые характеристики миокарда ЛЖ и ПЖ — без отклонений от нормы и без задержки парамагнитного препарата в миокарде желудочков. Накопление контрастного вещества (признак фиброза) обнаружено в стенках обоих предсердий (50% объема миокарда ПП, 30% — ЛП) и в межпредсердной перегородке в отсроченную фазу сканирования (рис. 2 Е).

При серийном Холтер-мониторинге (ХМ) зарегистрирована СВ экстрасистолия (индекс эктопии 9-17% в сут.) — одиночная, парная и групповая с пост-эктопическим угнетением функции синусового узла и выскальзывающими предсердными/узловыми сокращениями/ритмами (рис. 3 К); среднесуточная ЧСС не превышала 65-67 уд./мин, наблюдались эпизоды интермиттирующей АВ-блокады 1 ст. (PQ 210-270 мс) и транзиторные изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST-T), вероятно, вследствие объемной перегрузки. Гипопластических и других аномалий коронарного русла (по данным R-селективной ангиографии) не обнаружено.

Таким образом, у пациентки выявлены признаки выраженного структурного ремоделирования предсердий (значительная дилатация и фиброз ЛП, ПП), электромеханическая атриальная дисфункция с синдромом Байеса [29] (межпредсердная блокада 3 ст. и суправентрикулярная аритмия): длительность Р зубца составила 160 мс (норма до 120 мс); двухфазная волна Р, визуализируемая во всех отведениях, с максимальной длительностью 100 мс между двумя пиками Р в отведении aVL (рис. 2 З); длительность конечной отрицательной фазы зубца Р в отведении V1 составила 120 мс (0,12 с), амплитуда — -1,4 мм, интегральная площадь терминальной активности Р-волны — 0,168 мм\*с: негативная составляющая Р зубца  $\int P_{V1}^- = 1,4 \text{ мм} \times 0,12 \text{ с} = 0,168 \text{ мм} \cdot \text{с}$  (рис. 2 Ж), это значительное отклонение от нормы, свидетельствующее о дилатации ЛП; в норме значение интегральной площади негативного Р зубца не превышает 0,04 мм\*с). Электрическая ось зубца Р составила +80° по оценке в шестиосевой модели, представленной на рисунке 2 И, в норме угол оси Р варьирует от 0° до 75°.

В плазме крови пациентки обнаружено повышение уровня биомаркера миокардиального стресса — NT-proBNP (N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид) до 326 пг/мл (норма — 5-125 пг/мл) и снижение уровня предсердного натрийуретического пропептида (proANP) — 0,67 нмоль/мл (норма — 1,1-2,0 нмоль/мл).

С учетом наличия у пациентки электромеханической дисфункции значительно дилатированных предсердий с признаками ПКМ (дифференциальный диа-

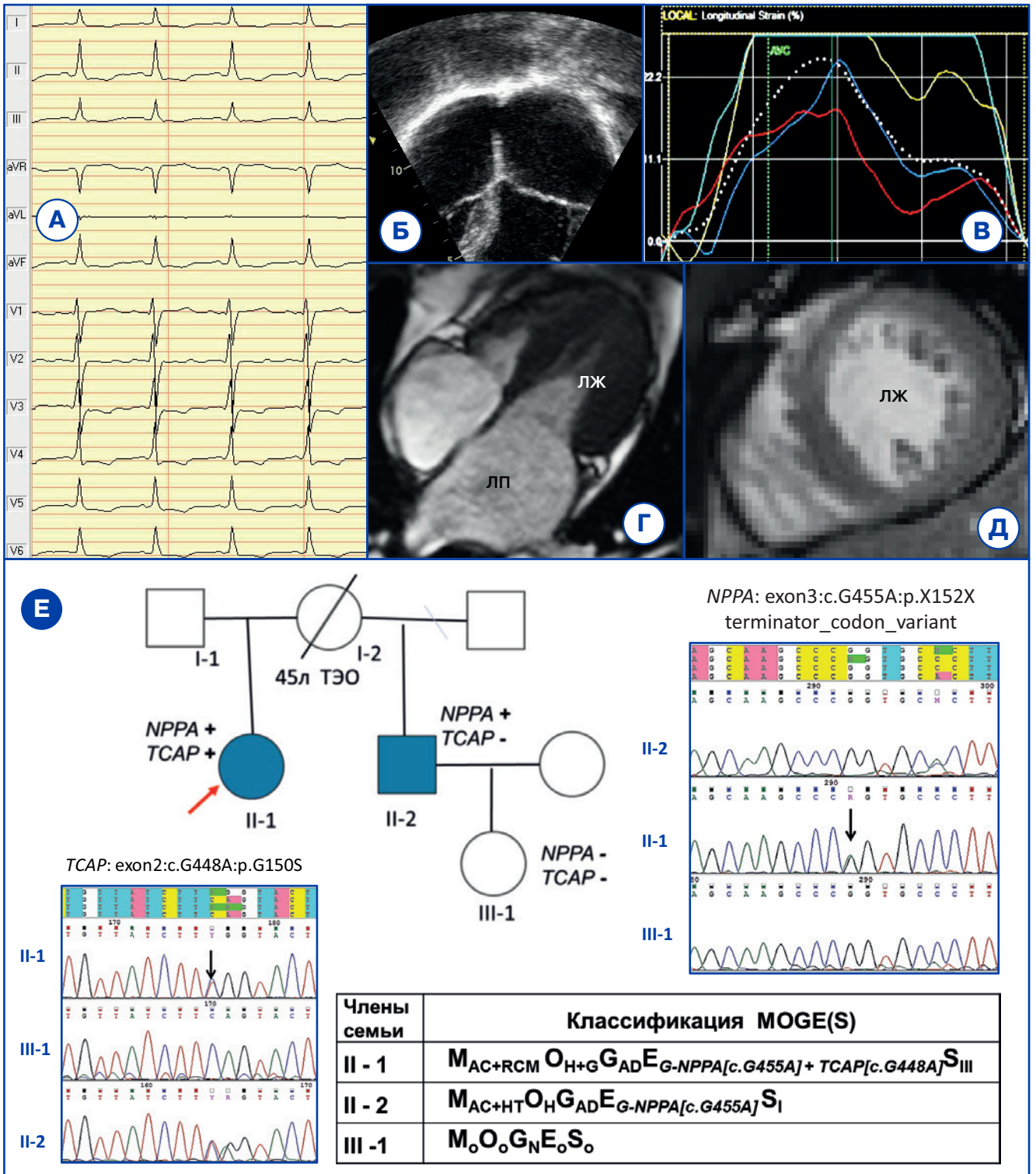
гноз — рестриктивная кардиомиопатия) иотягощенной наследственности (рецидивирующие мозговые ТЭО у матери с 45-летнего возраста и драматическое развитие СН с ФП и фатальным инсультом в возрасте 49 лет), проведен семейный каскадный скрининг и генетическое тестирование.

Генотипирование пробанда Н. (II:1) и доступных для обследования членов семьи проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации; у пациентов получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов. В результате секвенирования 174 генов таргетной панели (NGS) у пациентки Н. выявлены (и подтверждены прямым методом Сэнгера) два варианта неизвестной клинической значимости: с. G448A (rs762850913) во 2-ом экзоне гена телетонина (*TCAP*) и с. G455A (rs755829943) в 3-ем экзоне гена предсердного натрийуретического пептида (*NPPA*). Обнаружено носительство идентичной мутации в гене *NPPA* с похожим фенотипом бипредсердной дилатации и синдромом Байеса у сводного (по матери) брата пробанда — положительный результат генотип-фенотип сегрегации. Характерные ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ признаки ПКМ у брата пробанда представлены на рисунке 3. Генеалогическое древо, результаты секвенирования фрагментов 2-го экзона гена *TCAP*, 3-го экзона *NPPA* у членов семьи пробанда и клинический диагноз в классификации MOGE(S) представлены на рисунке 3 Е.

Ген *NPPA* кодирует синтез предсердного натрийуретического пептида (ANP), который играет ключевую роль в поддержании гомеостаза посредством регуляции механизмов натрийуреза, диуреза и вазодилатации; наряду с регуляцией внутрисосудистого объема крови и тонуса сосудов, принимает участие в модификации функций ионных каналов и способствует предотвращению электрического ремоделирования предсердий (за счет увеличения скорости внутрипредсердной проводимости и сокращения эффективного рефрактерного периода ПП) [28]. ANP также принимает участие в механизмах развития и наступления беременности, способствуя инвазии трофобласта и ремоделированию маточной спиральной артерии. Мутации в гене *NPPA*, приводящие к снижению циркулирующего уровня ANP, вызывают нарушение всех этих механизмов. В исследованиях на моделях *in vivo* (мышцы с нокаутом генов), длительное воздействие низкого уровня ANP приводило к повреждению миоцитов с развитием обширных зон фиброза и значительной дилатации предсердий [30].

В представленном случае у пробанда Н. наблюдались тяжелые проявления мутации *NPPA* — кардиомиопатия предсердий с выраженной дилатацией и биатриальным фиброзом, СВ аритмией и репродуктивной дисфункцией (при отсутствии анатомических,





**Рис. 3.** Репрезентативные фрагменты ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ обследования родственника пробанда Н., родословная семьи Н., результаты секвенирования генов *NPPA*, *TCAP* и клинические диагнозы в классификации MOGE(S):

**А)** 12 канальная ЭКГ брата пробанда Н. с расширенным и двухфазным зубцом Р в отведениях II, III, aVF; **Б)** признаки преимущественной дилатации ЛП по данным ЭхоКГ; **В)** оценка ЛП в режиме спекл-трекинг ЭхоКГ: признаки незначительного снижения пика систолической деформации ЛП (peak atrial longitudinal strain 22,4%); **Г)** МРТ кино-последовательность в 4-камерном режиме по длинной оси в фазу поздней диастолы предсердий с признаками выраженной дилатации ЛП; **Д)** постконтрастное T1-взвешенное МРТ изображение в двухкамерной проекции по короткой оси демонстрирует нормальные размеры полости ЛЖ и ПЖ без признаков отсроченного накопления контраста и признаки гипертрабекулярности ЛЖ (без критериев некомпактности миокарда) у брата пробанда Н.; **Е)** генеалогическое древо семьи Н., результаты секвенирования генов *NPPA* и *TCAP* у членов семьи и клинические диагнозы по классификации MOGE(S).

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие.

гормональных, иммунологических, эндокринных и др. причин). С учетом генетического статуса, низкой систолической функции значительно дилатированных предсердий, эндотелиальной атриальной дисфункции с протромботическими изменениями (повышение уровня фактора Виллебранда) и нарастающих признаков СН (легкая сократительная и выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ,  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  — 2 балла) пациентке назначили ОАК вместе с базовой терапией СН.

### Клиническое наблюдение 2

Пациент С., муж., 1965 г.р., без сопутствующих АГ, ИБС, СД и ожирения, без анамнеза вредных привычек. С возраста 30 лет у пациента наблюдались асимптомные СВ аритмии (умеренная синусовая брадикардия с выскальзывающими предсердными и узловыми ритмами, СВ экстрасистолия) и пролапс митрального клапана 2 ст. Симптомные аритмии в виде пароксизмальной ФП появились в возрасте 53 лет, и в 2019г пациент обратился за медицинской помощью в РНПЦК с жалобами на быстро развивающуюся резистентность к стратегии “таблетка в кармане” с применением антиаритмических препаратов IC класса и к парентеральным противоаритмическим препаратам с необходимостью в повторных электрических кардиоверсиях. При обследовании у пациента впервые (в возрасте 54 лет) выявлены признаки дилатации ЛП с нарушением атриальной систолической динамики и электрические (синдром Байеса) критерии ремоделирования ЛП, характерные для ПКМ.

На ЭКГ при поступлении зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 82 уд./мин, АВ-блокада 1 ст. (интервал PQ 240 мс), признаки дилатации ЛП с межпредсердной блокадой 3 ст. (рис. 4 А) и длительностью двухфазной волны Р в отведениях I, II, III, aVF >195 мс, отклонение влево электрической оси Р (угол —  $-33^\circ$ ), Р-негативный интеграл в отведении VI составил 0,144 мм\*с (амплитуда Р отрицательного отклонения — 1,2 мм, длительность — 0,11 с).

При серийном ХМ выявлены эпизоды АВ-блокады 1 ст. и транзиторной блокады правой ножки пучка Гиса, эпизоды устойчивого и неустойчивого узлового ритма на фоне умеренной хронотропной дисфункции синусового узла, зарегистрирована многофокусная предсердная эктопическая активность (индекс эктопии до 30-45% в сут.) — одиночные, парные и групповые СВ экстрасистолы с эпизодами предсердной тахикардии Галавардина-Хофмана (рис. 4 Б) и неустойчивые пароксизмы ФП (рис. 4 В).

По данным ЭхоКГ выявлены признаки значительной дилатации ЛП (рис. 4 Г): передне-задний размер ЛП 50/55 мм, иЛПО (к ППТ) 57 мл/м<sup>2</sup>; передне-задний размер ПП 40/47 мм, иЛПО 28 мл/м<sup>2</sup>; конечно-диастолический диаметр ЛЖ 58 мм, конечно-диастолический диаметр ЛЖ 39 мм, конечно-диастоли-

ческий объем ЛЖ (Simpson) 156 мл, конечно-систолический объем ЛЖ 70 мл, индексированный к ППТ объем ЛЖ 91 мл/м<sup>2</sup>, индекс массы миокарда ЛЖ 98,3 г/м<sup>2</sup>, пролапс митрального клапана 2 ст. (A2 = 8 мм, A3 = 7 мм, P2 = 6 мм, P3 = 7 мм) с митральной регургитацией 2-3 ст.; фракция изменения площади ПЖ 47%, TAPSE 22 мм, трикуспидальная регургитация 1 ст.; давление в легочной артерии среднее/систолическое 17/25 мм рт.ст.; нарушений локальной и глобальной сократимости миокарда желудочков не выявлено (GLS — -17,6%, ФВ ЛЖ 56%), признаки умеренной диастолической дисфункции ЛЖ: E — 0,64 м/с, A — 0,29 м/с, соотношение E/A = 2,21; DT — 231 мс; e' — 16 см/с; соотношение E/e' = 4. При количественной оценке продольной деформации и систолической динамики предсердий в режиме спекл-трекинг (рис. 4 Г, Д, Е, Ж) выявлено снижение сократительной функции ЛП: пик систолической тканевой деформации ЛП составил 11% (норма 53,1±12,0%), пиковая скорость систолической деформации — 0,7с<sup>-1</sup> (в норме 1,7±0,3 с<sup>-1</sup>, или 1/с).

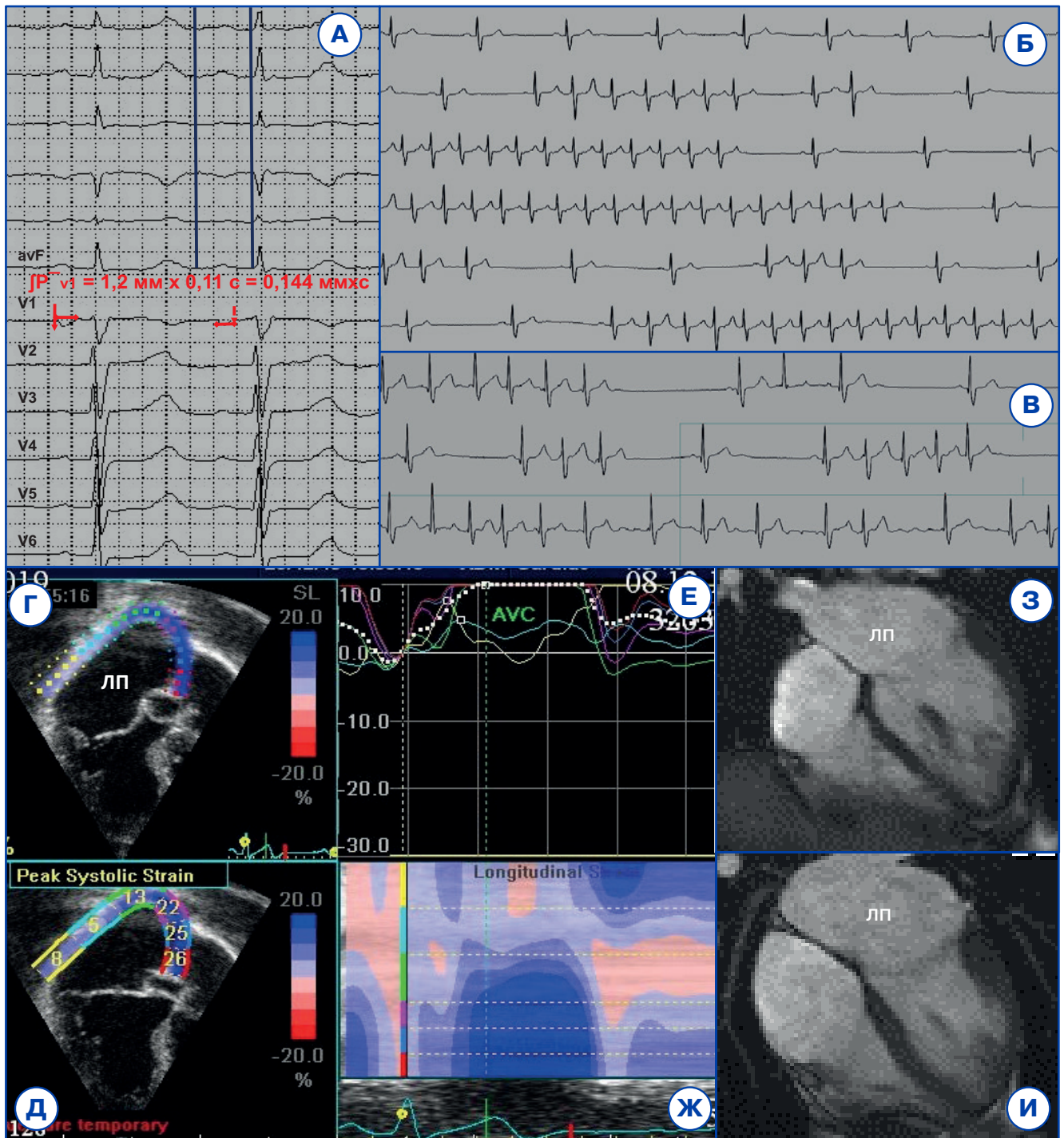
В результате МРТ исследования выявлено расширение полости предсердий, преимущественно ЛП (рис. 4 З, И): индексированные к ППТ продольно-поперечные размеры ЛП 3,7/3,5 см/м<sup>2</sup> и ПП 3,4/2,9 см/м<sup>2</sup>. Накопления контрастного вещества в отсроченную фазу сканирования в желудочках и предсердиях не обнаружено, тканевые характеристики миокарда, локальная и глобальная сократимость желудочков (ФВ ЛЖ 58%, ФВ ПЖ 69%) были в норме.

По данным R-селективной ангиографии атеросклеротического поражения коронарного русла и гипоплазии артерий правого венечного бассейна не обнаружено.

С учетом низкой эффективности неинвазивных вмешательств по контролю ритма и наличия структурных и электромеханических признаков ПКМ, при выборе тактики лечения для пациента был рассмотрен метод эндокардиальной радиочастотной абляции (РЧА) устьев легочных вен. Перед проведением РЧА была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ: признаков наличия тромбов в ушке ЛП не обнаружено, но отмечалось выраженное (3 ст.) спонтанное контрастирование; площадь ушка ЛП составила 7,8 см<sup>2</sup>, пиковая скорость кровотока — 0,47 м/с. Контроль частоты и ритма после проведения успешной инвазивной процедуры был достигнут назначением профилактической дозы бета-блокатора. С учетом шкалы  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  (2 балла) и повышения фактора Виллебранда, наличия в анамнезе варикозной болезни и рецидивирующих венозных ТЭО нижних конечностей, пациенту проведена эндовенозная лазерная коагуляция ветвей большой подкожной вены и назначена профилактическая ОАК терапия.

В связи с наличием у пациента семейной формы ПКМ с аритмическим синдромом (отягощенная наследственность по материнской линии — синдром





**Рис. 4.** Репрезентативные фрагменты ЭКГ и ХМ с признаками синдрома Брайеса, характерные для ПКМ особенности ЭхоКГ и МРТ у пробанда С. (клинический случай 2): **А)** 12-канальная ЭКГ с расширенным и двухфазным зубцом Р в отведениях I, II, III, aVF; с увеличенным показателем интегральной площади терминальной активности Р-волны в отведении V1 до 0,144 мм\*с (интеграл отрицательного отклонения конечной фазы зубца Р в V1:  $J\bar{P}^{-V1} = 1,2 \text{ мм} \times 0,11 \text{ с} = 0,144 \text{ мм} \cdot \text{с}$ ); **Б)** фрагмент ХМ с непрерывно-рецидивирующей предсердной тахикардией; **В)** фрагмент ХМ с пароксизмом ФП; **Г, Д, Е, Ж)** признаки преимущественной дилатации ЛП со снижением систолического пика продольной деформации свободной стенки ЛП в режиме спекл-трекинг ЭхоКГ; **З)** МРТ кино-последовательности по длинной оси в 4-камерном режиме в фазах поздней систолы предсердий и в фазе диастолы предсердий **И)** с признаками дилатации ЛП.

**Сокращение:** ЛП — левое предсердие.

синусового узла с имплантацией ЭКС, ФП, дилатация и дисфункция ЛП, аритмии и фатальный инсульт у бабушки в возрасте 50 лет), проведен семейный каскадный скрининг и генетическое тестирование.

Генотипирование пробанда С. (II:1) и доступных для обследования членов семьи проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации; у пациентов получено письменное информированное со-



Таблица 3

**Сравнительная характеристика параметров ЭхоКГ, ЭКГ и лабораторных биомаркеров у пациентов с ПКМ I и III типа по классификации EHRAS**

Показатель	Пробанд Н. (ген <i>NPPA</i> )	Родственник (ген <i>NPPA</i> )	Пробанд С. (ген <i>SCN1B</i> )
Диастолические ЭхоКГ параметры трансмитральной гемодинамики			
Пик митрального потока Е, скорость трансмитрального потока в фазу быстрого наполнения, м/с	0,87	0,72	0,64
Пик митрального потока А, скорость трансмитрального потока в систолу предсердий, м/с	0,29	0,37	0,24
Соотношение Е/А, ед. (норма <2)	3	1,95	2,21
Время замедления митральной волны DT, мс	105	146	231
Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области перегородки $e'_{sept}$ , см/с (норма <7 см/с)	12	9	16
Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области боковой стенки $e'_{lat}$ , см/с (норма <10 см/с)	14	9	20
Соотношение $E/e'$ — отношение пикового значения митрального потока Е к среднему значению скоростей движения митрального клапана в септальных и боковых областях, ед. (норма $E/e' < 14$ )	6,7	8	4
Индекс объема ЛП по отношению к ППТ, мл/м <sup>2</sup> (норма иЛПО <34 мл/м <sup>2</sup> )	73,5	44	57
Индекс объема ПП по отношению к ППТ, мл/м <sup>2</sup> (норма иЛПО <34 мл/м <sup>2</sup> )	74	32	28
ЭхоКГ показатели сократительной функции ЛЖ и ЛП (продольная деформация ЛЖ и ЛП в режиме спекл-трекинг)			
Продольная деформация ЛЖ (GLS, global longitudinal strain), -% (норма -21,5±2,1%)	-14,9	-17,2	-18,1
Максимальная скорость деформации ЛП, с-1 или 1/с (норма 1,7±0,3 с-1)	0,2	0,9	0,5
Пик систолической деформации ЛП, % (норма 53±12%)	9,8	22,4	10,1
ЭКГ признаки дилатации ЛП и межпредсердной блокады (синдром Байеса)			
Интервал PQ, мс	210	180	240
Длительность двухфазной Р-волны, мс	180	135	195
Ось Р-волны, град. (норма 0-75°)	80	-30	-33
Интеграл отрицательного отклонения Р-волны в отведении V1, мм*с (норма ≤0,04 мм*с)	0,158	0,088	0,144
Биомаркеры миокардиального стресса и эндотелиальной дисфункции			
NT-proBNP, пг/мл (норма <125 пг/мл)	326	107	115
proANP, нмоль/мл (норма 1,1-2,0 нмоль/мл)	0,67	0,84	3,13
Фактор Виллебранда, МЕ/дл (50-150 МЕ/дл)	165	-	179
Риск по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, балл	2	0	2

**Сокращения:** иЛПО — индекс объема левого предсердия, иЛПО — индекс объема правого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

гласие на проведение молекулярно-генетического исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов. В результате секвенирования 174 генов целевой панели (NGS) у пациента С. выявлен и верифицирован вариант с.С35А (р.А12Е, NM\_001037) в первом экзоне гена *SCN1B*. Идентичная мутация выявлена у матери пробанда. Ген *SCN1B* кодирует субъединицу бета-1 натриевого канала, мутации в этом гене ассоциированы с нарушениями сердечного ритма (ФП) и проводимости, которые наблюдались в семье пробанда С.

Таким образом, в клинической практике крайне важно учитывать возможные этиологические факторы ПКМ, поскольку причины ПКМ могут иметь четкие диагностические, прогностические и терапевтические последствия. Например, мутации в генах *MYL4* и *NPPA* приводят к специфической ПКМ — быстро прогрессирующей, с хроно-, дромо- и инотропной дисфункцией предсердий, с высоким риском развития ФП, мозговых ТЭО и потребностью в терапии ОАК или имплантации ЭКС [6-9, 28].

Сравнительная характеристика электромеханической дисфункции предсердий, параметров диастолической и сократительной функции ЛЖ, лабораторных биомаркеров у членов семьи пробанда Н. с ПКМ класса III EHRAS (носители *NPPA* мутации) и пациента с ПКМ класса I EHRAS (носитель *SCN1B* мутации) представлены в таблице 3.

Основные клинико-прогностические факторы ПКМ в представленных клинических наблюдениях (табл. 3) обусловлены степенью выраженности механической и электрической дисфункции предсердий, их структурной перестройкой (фиброз), прокоагуляционным статусом и предсердной эндотелиальной дисфункцией. Так, более тяжелый фенотип ПКМ с ранней манифестацией заболевания наблюдался в 1-м случае (пробанд Н.) с первичным ремоделированием предсердий, обусловленным мутацией в *NPPA*. В качестве неинвазивного клинического инструмента для оценки ПКМ использовались: ЭхоКГ с анализом функции ЛП (определение  $E/e'$ , индексированная оценка объемов предсердий, оценка предсердной ткани

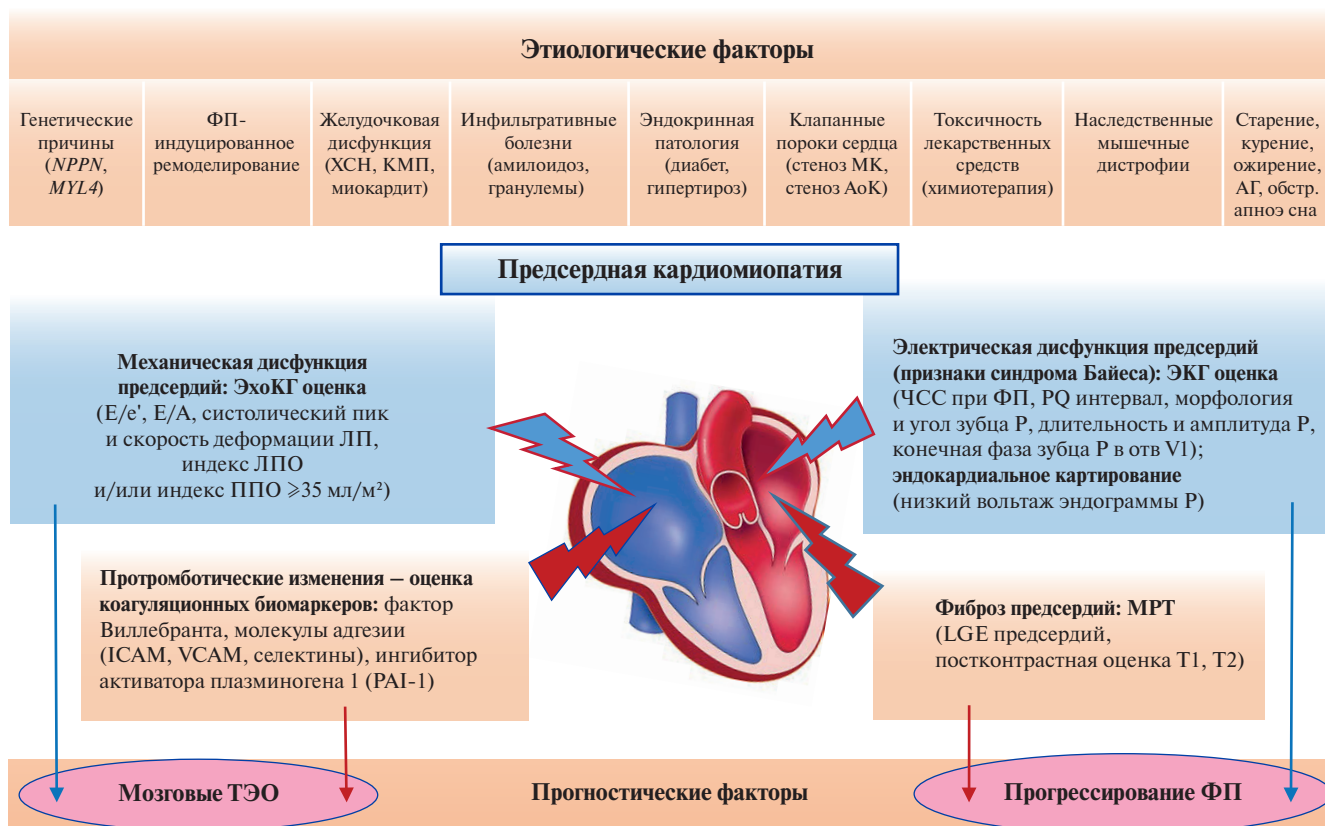


Рис. 5. Этиологические, клинические и прогностические факторы ПКМ.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, AoK — аортальный клапан, КМП — кардиомиопатия, ЛП — левое предсердие, ЛПО — объем левого предсердия, МК — митральный клапан, МРТ — магнитно-резонансная томография, ППО — объем правого предсердия, ТЭО — тромбозмозгоческие осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, XCH — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

в режиме спекл-трекинг с определением систолического пика и скорости деформации), поверхностная ЭКГ-12 с анализом маркеров предсердной электрической дисфункции (межпредсердная блокада Байеса [29] с удлинением PQ, расширением и двухфазностью волны P, увеличение интеграла негативной конечной фазы зубца P в отведении VI, аномальная электрическая ось зубца P) и МРТ (оценка фиброза), которые имеют важное диагностическое и прогностическое значение для оценки риска развития СВ аритмий, в т.ч. ФП.

Эндотелиальная дисфункция предсердий с активацией системы свертывания и увеличением синтеза протромботических тканевых факторов в эндокарде ЛП, таких как: ингибитор активатора плазминогена (PAI) 1, фактор Виллебранда (vWF), молекулы адгезии (ICAM, VCAM, селектины) и изменения в суперсемействе рецепторов TNF, такие как CD40/CD154, которые контролируют взаимодействие между тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелиальными клетками [31, 32], являются важными дополнительными факторами риска мозговых ТЭО, ассоциированных с ПКМ.

Таким образом, на рисунке 5 представлены основные диагностические элементы, которые могут быть использованы в научно-практических исследованиях для формирования интегрального представления, клинически значимого для верификации, классификации, лечения и прогнозирования осложнений ПКМ.

Как показывает практика, стратегически важной клинической задачей при выборе тактики лечения и в определении прогноза является этиологическая верификация ПКМ. Так, мутации в генах *MYL4* или *NPPA* детерминируют тяжелые, быстро прогрессирующие формы ПКМ с высоким риском ФП, СН и мозговых ТЭО [6-9, 28]; также важно учитывать/контролировать токсичность определенных лекарственных препаратов и их побочные эффекты при назначении соответствующего специфического лечения (табл. 1); не менее важным фактором, способствующим улучшению прогноза ПКМ, является коррекция ожирения, эндокринных нарушений (диабет, гипотироз) и инфильтративных расстройств (амилоидоз). Положительное влияние снижения веса при ожирении и модификации других фактора риска ФП

было продемонстрировано в рандомизированных исследованиях REVERSE-AF и HUNT [33, 34].

Так, на индивидуальный прогноз пациента с ФП оказывают влияние, с одной стороны, факторы риска ТЭО, с другой стороны, факторы, которые вызывают или поддерживают нарушение сердечного ритма (рис. 5). Основной причиной прогрессирования ФП от пароксизмальной до постоянной или длительно персистирующей обычно является сама аритмия. Помимо фокусных триггеров, которые часто расположены в устьях легочных вен, множественные петли ре-энтри, фибриллярная проводимость и электрическая диссоциация между эпикардальным и эндокардиальным слоями оказывают влияние на возникновение и сохранение ФП [35, 36]. Общим для этих механизмов является то, что они зависят от электрических и структурных изменений в предсердиях, которые наблюдаются при ПКМ.

Таким образом, важным клиническим, высокочувствительным инструментом оценки дисфункции предсердий является ЭКГ-анализ (удлинение интервала PQ [37], увеличение длительности волны P, увеличение интеграла отрицательной конечной фазы зубца P в отведении V1 и аномальная электрическая ось зубца P [38]), а также низкий вольтаж эндограммы при эндокардиальном картировании [39]. ЭхоКГ визуализация является высокоспецифичным методом оценки структуры и функции предсердий: трансмитральный спектральный и тканевой доплер с определением  $E/e'$ , индексированная оценка объемов предсердий, оценка фиброзной ткани в режиме 3D спекл-трекинг с определением систолического пика и скорости деформации [40]. Неинвазивная количественная оценка фиброза предсердий, играющего важную роль в патофизиологии ФП и тесно связанного с рецидивирующим течением ФП, может быть проведена при МРТ с контрастным усилением [41, 42]. В дополнение к технике оценки отсроченного накопления контрастного вещества, позволяющей выявить замещающий фиброз, пре- и пост-контрастное T1-картирование может быть использовано для количественной оценки диффузного интерстициального фиброза. Обычно эти методы широко применяются для визуализации желудочков, а оценка тонкостенных предсердий несколько ограничена техническими проблемами в достижении адекватного разрешения изображений. Однако в результате проведенного многоцентрового исследования (с оценкой взаимосвязи степени фиброза ЛП с результатами РЧА устьев легочных вен при ФП) авторы установили, что количественная МРТ оценка фиброза предсердий может играть ключевую роль в отборе пациентов для катетерной абляции ФП [43-45]. Так, риск рецидивирующей ФП увеличивался на 15% при фиброзе I стадии (<10% предсердной стенки) и до 69% при фиброзе IV стадии ( $\geq 30\%$  предсердной стенки) [43].

## Обсуждение

Для проведения исследований, определяющих (в конечном итоге) практическую и прогностическую ценность концепции ПКМ, сегодня востребованы высокочувствительные и специфичные клинические инструменты для ранней диагностики электромеханической дисфункции предсердий и определения четких прогностических факторов риска кардиоваскулярных осложнений.

Если ПКМ является значительным фактором риска развития инсульта, независимо от ФП, как идентифицировать пациентов с повышенным риском развития ТЭО (но без ФП в анамнезе) для ОАК профилактики? В исследовании Wolsk E, et al. (2015) оценочная шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc была определена в качестве независимого фактора риска ТЭО при отсутствии какой-либо истории ФП у пациентов с СН [46]. Похожие результаты по оценке прогностической значимости шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc продемонстрировали исследования Belen E, et al. (2016) при оценке спонтанного контрастирования ЛП у пациентов с ревматическим митральным стенозом и отсутствием ФП в анамнезе, которые имели высокий риск тромбообразования в полости ЛП и ТЭО, несмотря на синусовый ритм [47]. Известно, что пациенты с механическими клапанными протезами и значительным митральным стенозом не защищены адекватно ОАК прямого действия и нуждаются в антикоагулянтной терапии варфарином [22]. Могут ли быть другие группы пациентов, которым следует назначать варфарин для предотвращения ТЭО при выявлении специфических признаков ПКМ? [48]. Можно ли идентифицировать пациентов, которым требуются более агрессивные подходы к профилактике ТЭО, такие как комбинация антиагреганта с ОАК или использование предсердных окклюдеров для закрытия ушек предсердий? Изучение, анализ и возможности применения ПКМ-специфичных признаков для оценки высокого риска ТЭО и необходимой профилактической ОАК терапии у пациентов с синусовым ритмом, должны быть проведены в проспективных рандомизированных многоцентровых исследованиях.

Комбинированная оценка этиологических факторов и признаков, ассоциированных с ПКМ, может быть полезной информацией при выборе стартовой медикаментозной терапии, в то время как анализ степени фиброза, электрических свойств и функции ЛП могут иметь решающее значение при выборе инвазивных методов лечения. Так, электромеханические и структурные (фиброз) маркеры ПКМ продемонстрировали прогностическую значимость в оценке риска рецидивирования ФП после катетерной РЧА в ряде исследований [49-51]. Результаты этих исследований дополняют наши знания, показывают связь между ремоделированием предсердий и эффективностью РЧА.



Можно ли использовать эти предикторы для прогнозирования исходов у пациентов, для которых РЧА будет неоправданной, и тем самым избавить их от риска и неудобств ненужной процедуры? Могут ли характерные признаки ПКМ использоваться для выбора оптимального метода катетерной аблации для конкретного пациента?

В соответствии с текущими рекомендациями рекомендуется проводить РЧА в качестве лечения второй линии при непереносимости или неэффективности антиаритмических препаратов. В качестве лечения первой линии показания ограничиваются только пароксизмальной ФП. Согласно этим рекомендациям, к лечению с помощью метода РЧА, как правило, врачи прибегают после более длительного периода консервативной терапии ФП. Разработка инструментов и методов для определения маркеров ПКМ может позволить избежать несоответствия между оптимальным периодом для проведения РЧА и временем выполнения РЧА в соответствии с четким субстрат-ориентированным процессом диагностики и лечения ФП.

### Заключение

Таким образом, для комплексного и индивидуально адаптированного подхода к лечению, включающему оптимальную ОАК терапию, интервенционные аблационные подходы (с учетом типа и степени

тяжести ПКМ) и, возможно, генетически обоснованные подходы в будущем, необходимы дальнейшие рандомизированные проспективные исследования.

Концептуальная переоценка и классификация ПКМ имеют важное значение для прогнозирования и персонализированной стратегии лечения с учетом этиологии, морфопатогенеза, гено- и фенотипа. И хотя генетические детерминанты ПКМ сегодня мало изучены, в последнее десятилетие были предприняты значительные усилия для выявления генетических причин развития ФП, которая является как осложнением ПКМ, так и её распространенной причиной. Изучение генетической основы первичных дефектов структуры и функции предсердий, а также генетического вклада иной сердечной патологии и других сопутствующих заболеваний, неблагоприятных факторов среды и образа жизни, которые приводят ко вторичному ремоделированию предсердий, совершенствование инвазивных и неинвазивных технологий визуализации субстрата ремоделирования предсердий будут способствовать созданию новых алгоритмов риск-стратификации таких осложнений, как ФП, СН и ТЭО.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Nagle RE, Smith B, Williams DO. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br Heart J*. 1972;34(2):205.
- Hensey M, O'Neill L, Mahon C, et al. A review of the anatomical and histological attributes of the left atrial appendage with descriptive pathological examination of morphology and histology. *J Atr Fibrillation*. 2018;10(6):1650-5. doi:10.4022/jafib.1650.
- Mueller KL, Heinzmann D, Klingel K, et al. Histopathological and immunological characteristics of tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2160-72. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.049.
- Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(7):797-9. doi:10.1111/j.1540-8167.2012.02341.X.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10):1455-90. doi:10.1093/eurpace/eww161.
- Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2335-45. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.555.
- Nattel S. Close connections between contraction and rhythm: a new genetic cause of atrial fibrillation/cardiomyopathy and what it can teach us. *Eur Heart J*. 2017;38:35-7. doi:10.1093/eurheartj/ehw457.
- Gudbjartsson DF, Holm H, Sulem P, et al. A frameshift deletion in the sarcomere gene MYL4 causes early onset familial atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38:27-34. doi:10.1093/eurheartj/ehw379.
- Fatkin D, Santiago CF, Huttner IG, et al. Genetics of atrial fibrillation: state of the art in 2017. *Heart Lung Circ*. 2017;26:894-901. doi:10.1016/j.hlc.2017.04.008.
- Pérez-Serra A, Campuzano O, Brugada R. Update about atrial fibrillation genetics. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(3):246-52. doi:10.1097/hco.0000000000000387.
- Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(6):583-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163.
- Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electro-anatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1-11. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.058.
- Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222-31. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.028.
- Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, et al. Long-term outcome of catheter ablation in atrial fibrillation patients with coexistent metabolic syndrome and obstructive sleep apnea: impact of repeat procedures versus lifestyle changes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:930-8. doi:10.1111/jce.12468.
- Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, et al. Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2899-906. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.047.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-68. doi:10.1161/01.cir.92.7.1954.
- Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:295-303. doi:10.1161/circheartfailure.114.001667.
- Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139:760-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312.
- Gebreyohannes EA, Tegegn HG, Bhagavathula AS, et al. Poor outcomes associated with antithrombotic potential undertreatment in patients with atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *Value in Health*. 2017;20(9):A625-A626. doi:10.1016/j.jval.2017.08.1377.
- Habibi M, Zareian M, Ambale Venkatesh B, et al. Left atrial mechanical function and incident ischemic cerebrovascular events independent of AF: insights from the MESA study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2019;12:2417-27. doi:10.1016/j.jcmg.2019.02.021.
- D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, et al. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(6):651-8. doi:10.1177/2047487318759858.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, 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.
- Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt S, et al. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1040-7. doi:10.1161/circcep.114.003057.
- Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. ASSERT Investigators Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129:2094-9. doi:10.1161/circulationaha.113.007825.

25. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J.* 2017;38:1339-44. doi:10.1093/eurheartj/ehx042.
26. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al. IMPACT Investigators Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J.* 2015;36:1660-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv115.
27. Hausfater P, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al. AL cardiac amyloidosis and arterial thromboembolic events. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:315-9. doi:10.1080/03009740510015203.
28. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of natriuretic peptide precursor A. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6:27-36. doi:10.1161/circgenetics.112.963520.
29. Bayès de Luna A, Platonov P, Cosio FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol.* 2012;45(5):445-51. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.06.029.
30. Cheng C, Liu H, Tan C, et al. Mutation in NPPA causes atrial fibrillation by activating inflammation and cardiac fibrosis in a knock-in rat model. *FASEB J.* 2019;33(8):8878-91. doi:10.1096/fj.201802455RRR.
31. Pellegrino PL, Brunetti ND, De Gennaro L, et al. Inflammatory activation in an unselected population of subjects with atrial fibrillation: links with structural heart disease, atrial remodeling and recent onset. *Intern Emerg Med.* 2013;8:123-8. doi:10.1007/s11739-011-0557-z.
32. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, et al. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels. *Thromb Res.* 2008;122:85-90. doi:10.1016/j.thromres.2007.09.008.
33. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, et al. PREVEntion and regReSsive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace.* 2018;20(12):1929-35. doi:10.1093/europace/euy117.
34. Feng T, Vegard M, Strand LB, et al. Weight and weight change and risk of atrial fibrillation: the HUNT study. *Eur Heart J.* 2019;40:2859-66. doi:10.1093/eurheartj/ehz390.
35. Alturki A, Marafi M, Russo V, et al. Subclinical atrial fibrillation and risk of stroke: past, present and future. *Medicina.* 2019;55:611-29. doi:10.3390/medicina55100611.
36. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, et al. Atrial Failure as a Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):222-32. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.013.
37. Park J, Kim TH, Lee JS, et al. Prolonged PR interval predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001277. doi:10.1161/jaha.114.001277.
38. Chen LY and Soliman EZ. P Wave Indices Advancing Our Understanding of Atrial Fibrillation-Related Cardiovascular Outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:53-9. doi:10.3389/fcvm.2019.00053.
39. Müller P, Makimoto H, Dietrich JW, et al. Association of left atrial low-voltage area and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2018;20(FI\_3):f359-f365. doi:10.1093/europace/eux172.
40. Lim DJ, Ambale-Ventakesh B, Ostovaneh MR, et al. Change in left atrial function predicts incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study. *Eur Heart J: Cardiovascular Imaging.* 2019;20(9):979-87. doi:10.1093/ehjci/jez176.
41. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N, et al. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2017;3(8):791-802. doi:10.1016/j.jacep.2017.07.004.
42. Higuchi K, Cates J, Gardner G, et al. The spatial distribution of late gadolinium enhancement of left atrial magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2018;4(1):49-58. doi:10.1016/j.jacep.2017.07.016.
43. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014;311:498-506. doi:10.1001/jama.2014.3.
44. Blandino A, Bianchi F, Grossi S, et al. Left atrial substrate modification targeting low-voltage areas for catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40:199-212. doi:10.1111/pace.13015.
45. Cochet H, Dubois R, Yamashita S, et al. Relationship between fibrosis detected on late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance and re-entrant activity assessed with electrocardiographic imaging in human persistent atrial fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2018;4(1):17-29. doi:10.1016/j.jacep.2017.07.019.
46. Wolsk E, Lamberts M, Hansen ML, et al. Thromboembolic risk stratification of patients hospitalized with heart failure in sinus rhythm: a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:828-36. doi:10.1002/ehf.309.
47. Belen E, Ozal E, Pusuroglu H. Association of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score with left atrial spontaneous echo contrast: a cross-sectional study of patients with rheumatic mitral stenosis in sinus rhythm. *Heart Vessels.* 2016;31:1537-43. doi:10.1007/s00380-015-0759-9.
48. Baranchuk A, Alexander B, Cinier G, et al. Bayes' syndrome: time to consider early anticoagulation? *North Clin Istanb.* 2018;5:370-8. doi:10.14744/2Fnci.2017.60251.
49. Yagishita A, Sparano D, Cakulev I, et al. Identification and electrophysiological characterization of early left atrial structural remodeling as a predictor for atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28:642-50. doi:10.1111/jce.13211.
50. King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1311-21. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.758.
51. Pranata R, Chintya V, Raharjo SB, et al. Longer diagnosis-to-ablation time is associated with recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. Systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.* 2019;36(2):289-94. doi:10.1002/joa3.12294.