



ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕРОССИЙСКОГО
НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ,
АРИТМОЛОГИИ И КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

ISSN 1561-8641 (print)
ISSN 2658-7327 (online)

4 2019



Рисунок к статье Е.Б.Кропоткина,
Э.А.Иваницкого, А.Ю.Черемисиной и др.

www.vestar.ru forum.vestar.ru

ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ

Включен в Перечень изданий,
рекомендованных экспертным
советом Высшей аттестационной комиссии
Подписной индекс каталога Роспечати: 36799



SCHILLER
SWITZERLAND

ИСКУССТВО ДИАГНОСТИКИ

ТРАДИЦИИ

Традиции швейцарского производства: качество, точность, надежность.

РЕШЕНИЯ

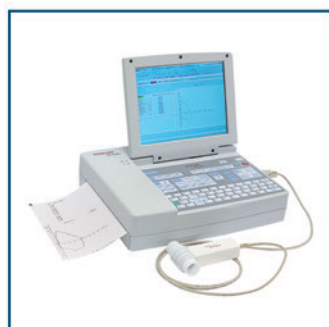
Решения от простых и экономичных до комплексных и оптимизированных - на Ваш выбор!

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Компетентная оперативная поддержка – наша забота об эффективной диагностике Ваших пациентов.



Автоматические дефибрилляторы



Рабочие станции ЭКГ



Системы мониторинга ЭКГ по Холтеру



Электрокардиографы Touch Screen



Системы суточного мониторинга АД



Бодиплетизмограф



Стресс-системы с газоанализом



Дефибрилляторы



Спирометры



Медицинские эргометры



Устройство для проведения СЛП



Системы нагрузочного тестирования

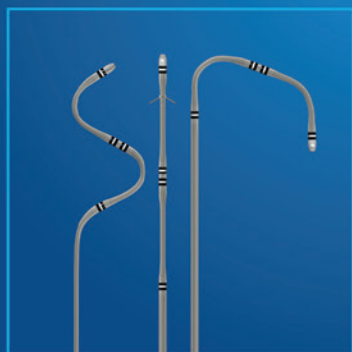


Мониторы для работы в условиях МРТ

Viva Quad XT CRT-D

С алгоритмом AdaptivCRT
и ЛЖ электродом Attain Performa

ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА



Attain Performa

- Короткое расстояние между электродами чтобы избежать стимуляцию диафрагмального нерва¹⁻³
- Стероид на каждом электроде

VectorExpress

Обеспечивает клинические данные 16 возможных векторов стимуляции за 2 минуты

AdaptivCRT улучшает СРТ ответ

По сравнению с эхо – оптимизацией СРТ у пациентов с нормальным АВ проведением.

¹ Biffi M, et al. Utilizing Short Spacing between Quadripolar LV lead Electrodes to Avoid PNS. Cardiotim 2014, Poster presentation, Session 56P.

² Biffi M, Foerster L, Eastman W, et al. Effect of bipolar electrode spacing on phrenic nerve stimulation and leftventricular pacing thresholds: an acute canine study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* August 1, 2012;5(4):815-820.

³ Biffi M, Zanon F, Bertaglia E, et al. Short-spaced dipole for managing phrenic nerve stimulation in patients with CRT: the "phrenic nerve mapping and stimulation EP" catheter study. *Heart Rhythm.* January 2013;10(1):39-45.

Цифровой имплантируемый кардиовертер- дефибриллятор Viva Quad XT с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, государственная регистрация медицинского изделия от 27.11.2017 РЗН 2017/6515

Электрод для стимуляции в кардиальной вене Attain Performa, государственная регистрация изделия от 26.12.2017 РЗН 2017/6630

ООО "Медтроник"

Тел.: +7(495) 580 73 77

Факс: +7(495) 580 73 78

www.medtronic.ru

Medtronic
Further, Together



MYCARELINK™ МОНИТОР ПАЦИЕНТА

БОЛЕЕ **1 МИЛЛИОНА**
ЧЕЛОВЕК В МИРЕ
НАБЛЮДАЮТСЯ ЧЕРЕЗ
CARELINK™

ОДИН **ПРОСТОЙ**
МОНИТОР И **УДОБНЫЙ**
ИНТЕРНЕТ-САЙТ.
НАЖМИ И ПЕРЕДАЙ
ДАННЫЕ!

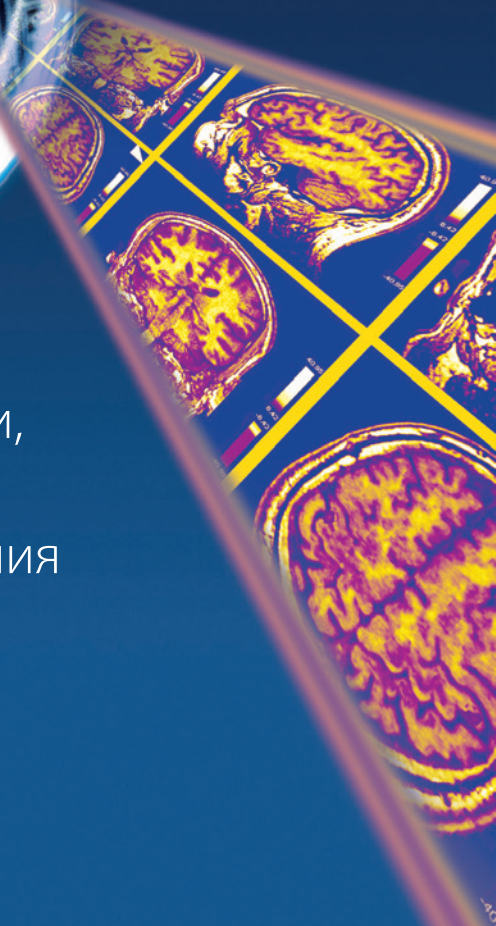
СВЯЗЬ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

Medtronic
Further. Together

Medtronic

Advisa MRI™

СОЗДАНО С ТЕХНОЛОГИЕЙ SURESCAN MRI



Первая система кардиостимуляции,
разработанная, протестированная
и одобренная для МРТ сканирования
всех участков тела*

* Разрешено проведение МРТ при условии соблюдения инструкции

Further. Together.



НЕ ВСЕ ИКД СОЗДАНЫ ОДИНАКОВЫМИ

Защита.
Безопасность.
Надёжность.



Abbott

The Corporate Village, Da Vincilaan 11 Box F1, 1935 Zaventem, Belgium (Бельгия).

Тел.: +32 2-774-68-11

Abbott.com

Компания St. Jude Medical теперь входит в состав Abbott.

Краткое резюме. Прежде чем приступить к использованию данных устройств, ознакомьтесь с инструкциями по эксплуатации, где приводится полный перечень показаний, противопоказаний, предупреждений, мер предосторожности, возможных нежелательных явлений и указаний по применению.

Значком [™] отмечены товарные знаки группы компаний Abbott.

© 2019 Abbott. Все права защищены.

26967-SJM-ELP-1017-0069с | Данный рекламный материал допущен к использованию только за пределами страны происхождения товара.

Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках.
 ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (Эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аспикатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)^а, лихорадка^а, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. ^б наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A. et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P. et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с ТГВ или ТЭЛА завтра



Монотерапия ВТЭО с 1-го дня без использования инъекционных антикоагулянтов^{1-3,5}



Благоприятный профиль эффективности в течение всего курса лечения ТГВ/ТЭЛА, включая первые 3 недели самого высокого риска рецидива¹⁻⁵



Возможность снижения риска больших кровотечений в ~2 раза* по сравнению с эноксапарином + АВК, в том числе у ослабленных пациентов^{}**



Единственный ПОАК с удобным однократным приемом^а и возможностью выбора дозировки после 6 месяцев лечения^б ТГВ/ТЭЛА⁵⁻⁷

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.

^а После 21-го дня лечения. ^б После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза, в зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ/ТЭЛА и риска кровотечения.

^{*} 40 случаев больших кровотечений в группе ривароксабана и 72 случая в группе эноксапарина + АВК. ^{**} Пациенты старше 75 лет, с массой тела ≤ 50 кг, КЛР < 50 мл/мин.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/ 15/ 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза легочной артерии после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинации с аспиринсодержащей или с ацетилсалициловой кислотой и тенололидом; – профилактика венозных тромбозов (ВТЭО) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическому оперативному вмешательству на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг); – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КЛР < 15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозолактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. **Дополнительно для таблеток 10 мг, 2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющийся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). – При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КЛР 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. – При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛР 15–29 мл/мин). – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протезы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛР 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в виде кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагре-

ганы, другие антигиперлипидемические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в виде кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправданно назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг:** недавно перенесенное внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести и продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние в десны, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови^а), лихорадка^а, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), гематома.

^а Наблюдались после больших ортопедических операций.

^б Регистрировались при лечении ВТЭО как очень частые у женщин моложе 55 лет.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 23.04.2018; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287–1297. 2. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499–2510. 3. Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis J. 2013; 11(1): 21. 4. Limone BJ, Hernandez AV, Michalak D, Bookhart BJ, Coleman CJ. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2013; 132:420–26. 5. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 15, 20 мг от 17.08.2018. 6. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 10 мг от 28.08.2018. 7. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017; 376(13): 1211–22.

OPTIMIZER™

МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ – РЕВОЛЮЦИОННАЯ МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ



www.heart-failure.ru

СИСТЕМА:

Имплантируется с двумя правожелудочковыми электродами. Индивидуальное беспроводное зарядное устройство выдается пациенту на руки (сеанс зарядки аппарата 1 раз в неделю)

ПОКАЗАНИЯ:

- Симптомная хроническая сердечная недостаточность при систолической дисфункции левого желудочка
- Оптимальная медикаментозная терапия
- II–III функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA
- Синусовый ритм либо фибрилляция предсердий
- Фракция выброса 25–40%
- QRS менее 130 мс

ПРИНЦИП РАБОТЫ:

Нанесение высокоамплитудных стимулов в область межжелудочковой перегородки в абсолютный рефрактерный период. Не имеет функции брадистимуляции.

ЭФФЕКТ:

- Восстановление механической функции кардиомиоцитов
- Прирост фракции выброса
- Снижение функционального класса сердечной недостаточности
- Повышение толерантности к физической нагрузке
- Обратное ремоделирование миокарда
- Улучшение качества жизни

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, д. 4/17, стр. 1, офис 40, тел. +7 (495) 935 84 71, факс +7 (495) 935 84 72.
info@cardiomedics.ru; www.cardiomedics.ru

WATCHMAN™

Окклюдер ушка левого предсердия

Профилактика инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, в том числе у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Доказанная безопасность и преимущество по сравнению с терапией варфарином.

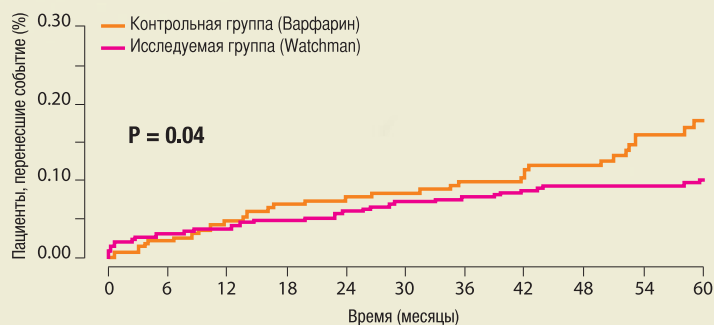


FDA
approved

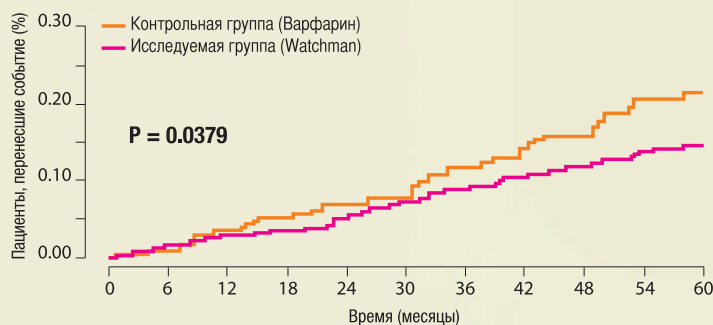
на правах рекламы

Долгосрочные результаты проспективного рандомизированного исследования PROTECT AF

Комплексная конечная точка (инсульты, тромбозмболии, смертность)



Общая смертность



HRS LBCT 2013 by Dr. Vivek Reddy

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, 4/17, офис 40.
Тел. +7 495 935 8471. Факс +7 495 935 8472. www.cardiomedics.ru



Институт кардиологической техники «ИНКАРТ» уже **30 лет** производит аппаратуру для холтеровского мониторингирования и электрокардиографии с товарным знаком «КАРДИОТЕХНИКА»

ХОЛТЕРЫ
КАРДИОГРАФЫ
СТРЕСС-СИСТЕМЫ

$20+1+9 \text{ л.} = \text{Нам } 30 \text{ лет!}$

- Создание уникального оборудования
- Использование новейших технологий
- Внимательное отношение к заказчикам

разработка

производство

поставка

сервис

обучение

издательство

Надежность и качество в тысячах медицинских учреждений России!



телеметрия и дистанционная обработка

Институт кардиологической техники «ИНКАРТ»
Россия, Санкт-Петербург, 194214, Выборгское шоссе, 22А
тел: 8 (800) 550 19 91; 8 (921) 956 55 77;
тел/факс: 8 (812) 347 75 01
www.incart.ru e-mail: incart@incart.ru



«КАРДИОТЕХНИКА»

**Прибор для
телемониторирования**

Нам 30 лет!

миниатюрные размеры и вес

длительность
мониторирования от 24 часов до
бесконечности

ориентированы на работу
с мобильным телефоном

защищенный от влаги корпус

эргономичный, минимально
обременительный для пациента кабель



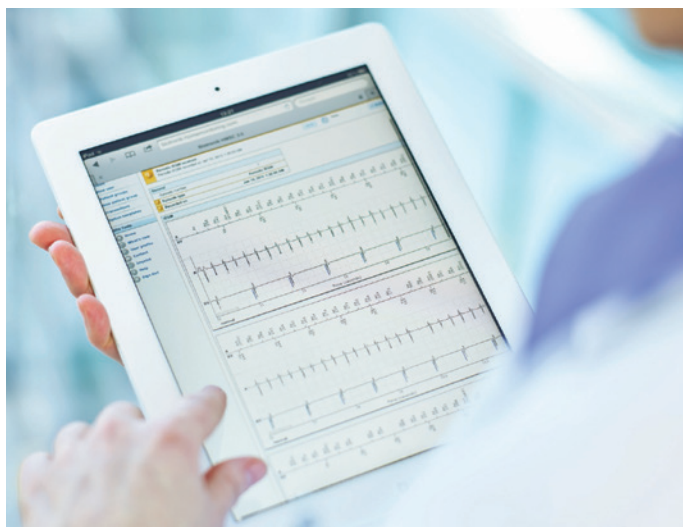
Институт кардиологической техники «ИНКАРТ»

www.incart.ru

CardioMessenger Smart 3G

Новое технологическое и мобильное решение компании BIOTRONIK для пациентов с имплантированными устройствами.

- Немедленное информирование лечащего врача по факту зарегистрированного патологического события имплантированным устройством;
- Мировой роуминг;
- Полная автоматизация процессов передачи данных без участия пациента;
- Ежедневная передача данных без влияния на конечный расчетный срок службы имплантированного кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора;
- Бесперебойная работа устройства на протяжении 48 часов



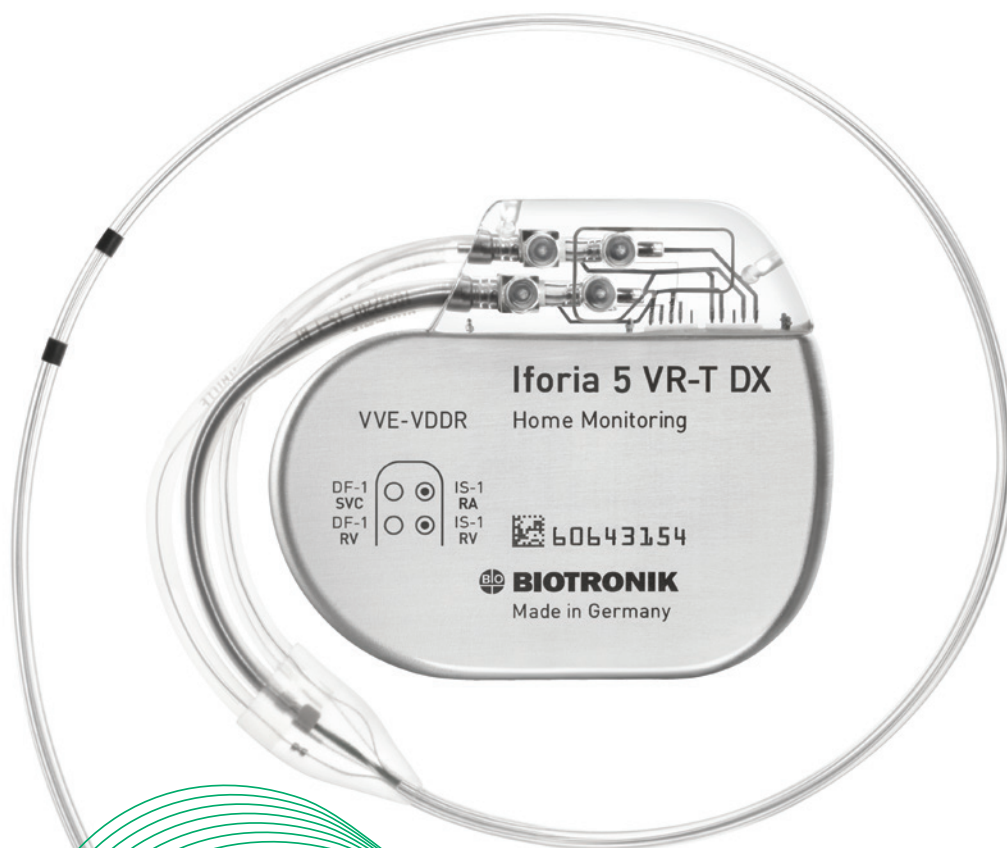
Устройство допущено к обращению на территории РФ
Регистрационное Удостоверение: №РЗН 2019/8615
от 16 июля 2019 года

Товарный знак **BIOTRONIK** зарегистрирован в РФ, Свидетельство
№ 0649784 от 28.03.2018; включён в Таможенный Реестр Объектов
Интеллектуальной Собственности (ТРОИС), Решение №14-38/06103

ООО «БИОТРОНИК»
Россия, 109028 г. Москва Земляной вал ул., д. 50А/8, стр. 2
Телефон: +7 (495) 789-68-31
Факс.: +7 (495) 789-68-32 office@biotronik.ru
www.biotronik.com

BIOTRONIK
excellence for life

Iforia 5 VR-T DX



Дистанционное
формирование календаря
плановых осмотров



Внушительный
срок службы



BIOTRONIK
Home Monitoring



Специализированные
алгоритмы для усиления
регистрируемых
предсердных
потенциалов

Уникальный однокамерный ИКД с возможностью
регистрации предсердных потенциалов для алгоритмов
дискриминации тахикардии

Возможность проведения неограниченного количества
МРТ-исследований с постоянным магнитным полем
3 Тесла

Совершенная система передачи информации обо всех
важных событиях напрямую лечащему врачу



www.biotronik.com

Регистрационное удостоверение РФ: РЗН 2018/7498 от 23.08.2018.

Товарный знак **BIOTRONIK** зарегистрирован в РФ, Свидетельство № 0649784 от 28.03.2018; включён
в Таможенный Реестр Объектов Интеллектуальной Собственности (ТРОИС), Решение №14-38/06103.



BIOTRONIK
excellence for life

АЛЛАФОРТЕ®

таблетки

новая пролонгированная форма лаппаконитина
гидробромида с уменьшенным количеством
побочных неврологических действий

ПОКАЗАНИЯ:

- ✓ наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия;
- ✓ пароксизмы мерцания и трепетания предсердий;
- ✓ пароксизмальная наджелудочковая тахикардия,
в том числе и при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта;
- ✓ пароксизмальная желудочковая тахикардия.



АО «Фармцентр ВИЛАР»

123458, г. Москва, ул. Маршала Прошлякова, д.30

+7 (499) 519-30-88; www.allaforte.ru; www.vilar.ru

Здоровье в гармонии с природой®

БЕЛЛАТАМИНАЛ®

таблетки

комбинированный седативный препарат обладает
альфа-адреноблокирующим, М-холиноблокирующим
и успокаивающим свойствами

ПОКАЗАНИЯ:

- ✓ вегетососудистая дистония;
- ✓ бессонница, повышенная раздражительность,
- ✓ мигрень, психомоторное возбуждение,
- ✓ эмоциональная неустойчивость, связанная с половым созреванием, климактерическим периодом,
- ✓ гипертиреоз, нейродермит и другие дерматозы.



АО «Фармцентр ВИЛАР»

123458, г. Москва, ул. Маршала Прошлякова, д.30
+7 (499) 519-30-88; www.bellataminal.ru; www.vilar.su

Здоровье в гармонии с природой®

Электрокардиостимулятор временный носимый одно- двухкамерный ЭКС-ВН-12 "Вектор-МС"

Обладает всеми возможностями
современных кардиостимуляторов
от ведущих мировых производителей

Имеет дополнительную функцию
визуального контроля электрограммы
из любой камеры сердца!

**РОССИЙСКАЯ
НОВИНКА
НА РЫНКЕ!**

Особенности:

- отображение электрограммы позволяет выполнить проведение электрода в камеры сердца без применения дополнительного оборудования (рентгеновский аппарат, электрокардиограф);
- измерение импеданса и внутрисердечных потенциалов (Р и R) позволяет оценить качество контакта электрода с эндокардом в камерах сердца без применения дополнительного оборудования (рентгеновский аппарат, электрокардиограф);
- позволяет оперативно, нажатием одной кнопки, определить возможность возникновения нежелательной стимуляции диафрагмального нерва или грудных мышц при высоких амплитудах импульсов стимуляции;
- измерение и индикация ЧСС;
- позволяет, не ограничивая свободы движения пациента, моментально оценить сердечную активность и «навязку» ритма.



**Аппарат
экстренной помощи**

**Новейшая разработка
российских инженеров**

**Электрокардиостимулятор временный
портативный накожный чреспищеводный
эндокардиальный ЭКС-ВП-3 «Вектор-МС»**

Предназначен:

**Для проведения временной накожной (транскутанной),
чреспищеводной и эндокардиальной электрической стимуляции сердца
у пациентов с нарушениями ритма.**

Особенности:

Использование накожной электростимуляции сердца для первичной стабилизации пациента, в условиях работы бригад скорой медицинской помощи, медицины катастроф, МЧС, когда требуется быстрое применение временной электростимуляции сердца, в том числе в условиях отсутствия квалифицированного медперсонала. При необходимости может проводиться чреспищеводная электростимуляция.

Использование эндокардиальной электростимуляции (временный носимый однокамерный электрокардиостимулятор).

Оценка качества установки электрода в камерах сердца без применения дополнительного оборудования (рентгеновский аппарат, электрокардиограф).

Отображение электрограммы позволяет позиционировать электроды в камерах сердца без применения дополнительного оборудования (рентгеновский аппарат, электрокардиограф).

Портативность и автономность при сохранении всех возможностей, присущих стационарным электрокардиостимуляторам.

Применение за пределами лечебных учреждений в полевых условиях в широком диапазоне температур окружающей среды от -25°C до +40°C.

ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ
РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
Том 26 № 4 (98) 2019
Издается с 1993 года

РЕДАКТОРЫ:

А.Ш. Ревитшвили	Москва
Е.В. Шляхто	Санкт-Петербург

ЗАМ. РЕДАКТОРА:

С.П. Голицын	Москва
Д.Ф. Егоров	Санкт-Петербург
С.В. Попов	Томск

ОТВ. СЕКРЕТАРИ:

В.В. Купцов	Москва
М.М. Медведев	Санкт-Петербург
Е.Н. Михайлов	Санкт-Петербург

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

А.В. Ардашев	Москва	В.А. Цырлин	Санкт-Петербург
Ю.Н. Беленков	Москва	М.А. Школьников	Москва
Л.А. Бокерия	Москва	Ю.В. Шубик	Санкт-Петербург
А.Б. Выговский	Санкт-Петербург	В.А. Шульман	Красноярск
Е.З. Голухова	Москва	С.М. Яшин	Санкт-Петербург
О.Л. Гордеев	Санкт-Петербург		
Ю.Н. Гришкин	Санкт-Петербург		
А.М. Жданов	Москва	Е. Aliot	Nancy, France
Р.С. Карпов	Томск	J. Brachmann	Coburg, Germany
Д.С. Лебедев	Санкт-Петербург	J. Bredikis	Kaunas, Lithuania
Л.В. Розенштраух	Москва	M. Haissaguerre	Bordeaux, France
С.Ф. Соколов	Москва	J. Jalife	Syracuse, USA
Б.А. Татарский	Санкт-Петербург	J. Kautzner	Prague, Czech
В.М. Тихоненко	Санкт-Петербург	N. Marrouche	Coburg, Germany
Т.В. Трешкур	Санкт-Петербург	C. Pappone	Milan, Italy

Рецензенты журнала: Артюхина Е.А., Баталов Р.Е., Васичкина Е.С., Выговский А.Б., Гарькина С.В., Горев М.В., Громыко Г.А., Давтян К.В., Дубинина (Трифонов) Е.А., Дурманов С.С., Елесин Д.А., Зубарев С.В., Зубкова П.Ю., Иртюга О.Б., Колунин Г.В., Кондори Леандро Э.И., Костарева А.А., Криволапов С.Н., Кропоткин Е.Б., Крыжановский Д.В., Курапеев Д.И., Лебедев Д.С., Любимцева Т.А., Мамонтов О.В., Мамчур С.Е., Маринин В.А., Медведев М.М., Михайлов Е.Н., Морозов А.Н., Немков А.С., Новикова Т.Н., Оршанская В.С., Осадчий А.М., Панченко Е. П. Пармон Е.В., Перчаткин Д.И., Сапельников О.В., Симонова К.А., Соничева Н.А., Татарский Б.А., Татарский Р.Б., Харлап М.С., Хлынин М.С., Чернова А.А., Чмелевский М.П., Чуева К.А., Царегородцев Д.А., Шубик Ю.В., Яковлева М.В., Яшин С.М.

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати № 016512 от 13 августа 1997 г.

Периодичность: 4 номера в год. **Подписной индекс каталога Роспечати:** 36799.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, Российский индекс научного цитирования (включен в ядро РИНЦ), двухлетний импакт-фактор РИНЦ - 0,469.

Электронная версия: www.vestar.ru, www.elibrary.ru

© Вестник аритмологии, 2019

Адрес редакции: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ.

Сдано в набор 25.12.2019 г. Подписано в печать 26.01.2020 г. Отпечатано в ООО «Контраст».

Адрес типографии: 192029, г. Санкт-Петербург, пр. Обуховской обороны, д. 38.

Бумага мелованная 110 г/м², формат 60х90 1/8. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9. Заказ . Тираж 3000 экз.

Издательство НАО Институт кардиологической техники. Лицензия на осуществление издательской деятельности ЛР № 065572 выдана Комитетом Российской Федерации по печати 16.12.97 г.

Адрес издательства: 194214 г. Санкт-Петербург, Выборгское ш., д. 22А, НАО «ИНКАРТ»

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург

НП «Санкт-Петербургское кардиологическое общество»

НАО «Институт кардиологической техники», Санкт-Петербург

2019

JOURNAL OF ARRHYTHMOLOGY
RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
Volume 26 No. 4 (98) 2019
Founded in 1993

EDITORS-IN-CHIEF:

A.Sh. Revishvili	Moscow
E.V. Shlyakhto	St. Petersburg

COADJUTORS EDITORS-IN-CHIEF:

S.P. Golitsyn	Moscow
D.F. Egorov	St. Petersburg
S.V. Popov	Tomsk

EXECUTIVE SECRETARIES:

V.V. Kuptsov	Moscow
M.M. Medvedev	St. Petersburg
E.N. Mikhaylov	St. Petersburg

ASSOCIATE EDITORS:

A.V. Ardashev	Moscow	V.A. Zyrlin	St. Petersburg
Yu.N. Belenkov	Moscow	M.A. Shkolnikova	Moscow
L.A. Boqueria	Moscow	Yu.V. Shubik	St. Petersburg
A.B. Vygovsky	St. Petersburg	V.A. Shulman	Krasnoyarsk
E.Z. Golukhova	Moscow	C.M. Yashin	St. Petersburg
O.L. Gordeev	St. Petersburg		
Yu.N. Grishkin	St. Petersburg		
A.M. Zhdanov	Moscow	E. Aliot	Nancy, France
R.S. Karpov	Tomsk	J. Brachmann	Coburg, Germany
D.S. Lebedev	St. Petersburg	J. Bredikis	Kaunas, Lithuania
L.V. Rosenstrauch	Moscow	M. Haissaguerre	Bordeaux, France
S.F. Sokolov	Moscow	J. Jalife	Syracuse, USA
B.A. Tatarsky	St. Petersburg	J. Kautzner	Prague, Czech
V.M. Tikhonenko	St. Petersburg	N. Marrouche	Coburg, Germany
T.V. Treshkur	St. Petersburg	C. Pappone	Milan, Italy

Journal reviewers: Artyukhina E.A., Batalov R.E., Vasichkina E.S., Vygovskiy A.B., Garkina S.V., Gorev M.V., Gromyko G.A., Davtyan K.V., Dubinina (Trifonova) E.A., Durmanov S.S., Elesin D.A., Zubarev S.V., Zubkova P. Yu., Irtiyuga O.B., Kolunin G.V., Condori Leandro H.I., Kostareva A.A., Krivolapov S.N., Kropotkin E.B., Kryzhanovskiy D.V., Kurapeev D.I., Lebedev D.S., Lyubimtseva T.A., Mamontov O.V., Mamchur S.E., Marinin V.A., Medvedev M.M., Mikhaylov E.N., Morozov A.N., Nemkov A.S., Novikova T.N., Orshanskaya V.S., Osadchii An.M., Panchenko Ye.P., Parmon E.V., Perchatkin D.I., Sapelnikov O.V., Simonova K.A., Sonicheva N.A., Tatarskiy B.A., Tatarskiy R.B., Kharlap M.S., Khlynin M.S., Chernova A.A., Chmelevskiy M.P., Chueva K.A., Tsaregorodtsev D.A., Shubik Yu.V., Yakovleva M.V., Yashin S.M.

The journal was registered by the Committee of the Russian Federation for Press № 016512 of August 13, 1997.

Periodicity - 4 issues per year. **Rospechat Subscription Index: 36799**

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), the Russian Science Citation Index (included in the core of the RSCI), the two-year impact factor of the RSCI is 0.469.

Electronic version: www.vestiar.ru, www.elibrary.ru

© Journal of arrhythmology, 2019

Editorial office address: 197341, St. Petersburg, ul. Akkuratova, 2, Almazov National Medical Research Centre.

Put in the set on 12/25/2019. Signed in print 01/26/2020.

Printing house address: 192029, St. Petersburg, Obukhovskoy oborony ave., 38.

Coated paper 110 g/m², format 60x90 1/8. Offset printing. Conditional printed sheets 9. Order. edition 3000 copies.

Publishing House NAO «Institute of Cardiology Technic».

Publishing License LR No. 065572 issued by the Press Committee of the Russian Federation on December 16, 1997

Publishing house address: 194214 St. Petersburg, Vyborgskoye sh., 22A, NAO «INCART»

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.П.Чмелевский, Д.А.Потягайло, С.В.Зубарев, М.А.Буданова, Д.С.Лебедев НЕИНВАЗИВНОЕ ЭПИ-ЭНДОКАРДИАЛЬНОЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ КАРТИРОВАНИЕ СТИМУЛИРОВАННОЙ ЭКТОПИИ ИЗ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ.....	5
--	---

ОБЗОРЫ

Ю.С.Кривошеев, Д.И.Башта, С.Ю.Красильникова, Л.И.Виленский, В.Н.Колесников, С.З.Чуков, А.Б.Романов ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ - СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....	13
В.А.Рябкова, Л.П.Чурилов, Ю.В.Шубик РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ АНТИГЕНОВ КАРДИОМИОЦИТОВ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ.....	21
А.В.Павлов, Т.П.Гизатулина, В.А.Кузнецов ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКОЕ БИПОЛЯРНОЕ КАРТИРОВАНИЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АРИТМОГЕННОГО СУБСТРАТА ПРИ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	32
М.А.Батунова, П.Г.Платонов, М.М.Медведев МЕЖПРЕДСЕРДНАЯ БЛОКАДА.....	39
Н.П.Мельников, С.М.Яшин ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК.....	47

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.Б.Кропоткин, Э.А.Иваницкий, А.Ю.Черемисина, О.В.Костылева, В.А.Сакович НЕАДЕКВАНТЫЙ ШОК ПОДКОЖНОГО ДЕФИБРИЛЛЯТОРА, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ НАЛИЧИЕМ ОСТАТОЧНОГО ВОЗДУХА В ПОДКОЖНОМ ТОННЕЛЕ.....	53
---	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ю.В.Шубик ДВУНАПРАВЛЕННАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ: ЧТО ЭТО?	59
--	----

ОТ РЕДАКЦИИ

ИЗМЕНЕНИЯ В РЕДАКЦИОННОЙ ПОЛИТИКЕ ЖУРНАЛА	64
ЭТИКА НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ	66
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....	69

CONTENT

ORIGINAL ARTICLE

M.P.Chmelevsky, D.A.Potyagaylo, S.V.Zubarev, M.A.Budanova, D.S.Lebedev NONINVASIVE EPI-ENDOCARDIAL ELECTROCARDIOGRAPHIC IMAGING OF VENTRICULAR SEPTAL PACING	5
---	---

REVIEWS

Yu.S.Krivosheev, D.I.Bashta, S.Yu.Krasilnikova, L.I.Vilenskiy, V.N.Kolesnikov, S.Z.Chukov, A.B.Romanov LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS IN ATRIAL FIBRILLATION - CURRENT STATUS OF THE PROBLEM	13
V.A.Ryabkova, L.P.Churilov, Yu.V.Shubik ROLE OF AUTOANTIBODIES AGAINST CARDIOMYOCYTE ANTIGENS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS AND SUDDEN CARDIAC DEATH.....	21
A.V.Pavlov, T.P.Gizatulina, V.A.Kuznetsov ELECTROANATOMIC BIPOLAR MAPPING FOR DETECTION OF ARRHYTHMOGENIC SUBSTRATE IN CATHETER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION.....	32
M.A.Baturova, P.G.Platonov, M.M.Medvedev INTERATRIAL BLOCK.....	39
N.P.Melnikov, S.M.Yashin ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE.....	47

CLINICAL CASE STUDY

E.B.Kropotkin, E.A.Ivanitsky, A.Yu.Cheremisina, O.V.Kostyleva, V.A.Sakovich UNCOMMON INAPPROPRIATE SHOCK OF SUBCUTANEOUS DEFIBRILLATOR IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD DUE TO AIR IN CLOSE PROXIMITY OF SHOCK ELECTRODE IS PRESENTED	53
--	----

GUIDANCE FOR PRACTITIONERS

Yu.V.Shubik BIDIRECTIONAL VENTRICULAR TACHYCARDIA: WHAT IS IT?	59
--	----

EDITORIAL

CHANGES IN THE EDITORIAL POLICY OF THE JOURNAL.....	64
ETHICS OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS	66
AUTHOR RULES.....	69

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-5-12>

НЕИНВАЗИВНОЕ ЭПИ-ЭНДОКАРДИАЛЬНОЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ КАРТИРОВАНИЕ СТИМУЛИРОВАННОЙ ЭКТОПИИ ИЗ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

М.П.Чмелевский^{1,2}, Д.А.Потягайло², С.В.Зубарев¹, М.А.Буданова¹, Д.С.Лебедев¹

¹ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, ²EP Solutions SA, Yverdon-les-Bains, Switzerland

Неинвазивное эпи-эндокардиальное электрофизиологическое картирование (НЭФК) сердца позволяет проводить реконструкцию электрограмм и с высоким разрешением визуализировать различные изопараметрические карты на основе многоканальной ЭКГ с поверхности торса и томографии. Данная работа посвящена исследованию нового алгоритма решения обратной задачи ЭКГ и верификация точности НЭФК при стимуляции МЖП у пациентов с предварительно имплантированными электрокардиостимуляторами.

Материал и методы. В исследование были включены 10 пациентов, которым выполнялось НЭФК (Amycard 01C EP LAB, ООО «Амикард», Россия - EP Solutions SA, Switzerland). Для построения изопотенциальных и вероятностных корреляционных карт на трехмерных полигональных моделях желудочков сердца применили итеративный алгоритм решения обратной задачи в терминах потенциала простого слоя (ESL-iterative) и новый алгоритм, основанный на комбинации методов векторного анализа и кратчайшего пути нахождения наиболее правдоподобного центра зоны ранней активации фокусных источников (FRA-V). Для оценки точности НЭФК определялось геодезическое расстояние от кончика ПЖ электрода до центра зоны ранней активации.

Результаты. Среднее значение (SD) составило 22 (15) мм при использовании алгоритма ESL-iterative и 12 (7) мм - алгоритма FRA-V, а медиана (25-75% IQR) - 23 (8-29) мм и 10 (8-14) мм, соответственно. Сравнительный анализ результатов использования разных алгоритмов показал наличие статистически значимого различия ($p=0,01$) в пользу более высокой точности FRA-V по сравнению с ESL-iterative. Подробный визуальный анализ вероятностных корреляционных и изопотенциальных карт показал значительно более точную локализацию зон ранней активации при использовании нового алгоритма FRA-V.

Выводы. Результаты исследования показали возможность НЭФК с достаточной точностью (медиана 10 мм) распознавать зону ранней активации стимулированных эктопий в области перегородки при использовании нового алгоритма FRA-V. Таким образом, его использование значительно повышает диагностическую ценность НЭФК и показывает значительное преимущество данной методики по сравнению другими неинвазивными методами топической диагностики. Более того, одновременное картирование всей поверхности МЖП за один сердечный цикл открывает возможность использовать данную методику для предоперационной топической диагностики таких сложных нарушений ритма как неустойчивые и полиморфные желудочковые аритмии.

Ключевые слова: неинвазивное эпи-эндокардиальное электрофизиологическое картирование сердца, обратная задача электрокардиографии, стимуляция межжелудочковой перегородки

Конфликт интересов: Чмелевский М.П. и Потягайло Д.А. - специалисты компании EP Solutions SA, Зубарев С.В. и Буданова М.А. - консультанты компании EP Solutions SA; конфликт интересов в остальных случаях не заявлен.

Рукопись получена: 27.12.2019 **Рецензии получены:** 10.01.2020 **Принята к публикации:** 23.01.2020

Ответственный за переписку: Чмелевский Михаил Петрович, E-mail: boxmch@gmail.com

Для цитирования: Чмелевский М.П., Потягайло Д.А., Зубарев С.В., Буданова М.А., Лебедев Д.С. Неинвазивное эпи-эндокардиальное электрофизиологическое картирование стимулированной эктопии из межжелудочковой перегородки // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 4 (98), с. 5-12; DOI: 10.35336/VA-2019-4-5-12.

NONINVASIVE EPI-ENDOCARDIAL ELECTROCARDIOGRAPHIC IMAGING OF VENTRICULAR SEPTAL PACING

M.P.Chmelevsky^{1,2}, D.A.Potyagaylo², S.V.Zubarev¹, M.A.Budanova¹, D.S.Lebedev¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia,

²EP Solutions SA, Yverdon-les-Bains, Switzerland

Noninvasive epi-endocardial ElectroCardioGraphic Imaging (ECGI) allows reconstruction of electrograms and high-resolution visualization of various isoparametric maps based on multichannel ECG recordings and tomography. This study shows results of ECGI accuracy verification based on septal ventricular pacing in patients with pre-implanted pacemakers using new algorithm for solving the inverse problem of electrocardiography.

Methods. 10 patients in this study underwent epi-endocardial ECGI mapping (Amycard 01C EP Lab, Amycard LLC, Russia - EP Solutions SA, Switzerland). An iterative Equal Single Layer algorithm (ESL-iterative) and new Fast Route algorithm in combination with vector approach (FRA-V) were used to reconstruct isopotential and correlation

similarity maps. Geodesic distance between noninvasively reconstructed early activate zone and RV reference pacing site were measured to evaluate ECGI accuracy.

Results. The mean (SD) geodesic distance between noninvasively reconstructed and reference pacing site was 22 (15) mm for ESL-iterative and 12 (7) for FRA-V algorithm, median (25-75% IQR) - 23 (8-29) mm and 10 (8-14) mm respectively. Accuracy of ECGI mapping based on FRA-V algorithm was significantly better than ESL-iterative algorithm ($p=0,01$). Detailed visual analysis of correlation similarity and isopotential maps showed significantly more accurate localization of early activation zones using new FRA-V algorithm.

Conclusions. These results showed a possibility of novel epi-endocardial ECGI mapping to detect early activation zone during septal ventricular pacing with sufficient accuracy (median 10 mm) using new FRA-V algorithm. Therefore, FRA-V algorithm is significantly better for epi-endocardial ECGI mapping and shows a significant advantage of this technique compared to other non-invasive methods of topical diagnostics. Moreover, simultaneous beat-to-beat mapping of entire ventricular septum allows using of this technique for preoperative topical diagnosis of complex unstable and polymorphic ventricular arrhythmias.

Key words: noninvasive epi-endocardial electrocardiographic imaging, inverse ECG problem, ventricular septal pacing.

Conflict of Interest: Mikhail Chmelevsky and Danila Potyagaylo are specialists at EP Solutions SA, Stepan Zubarev and Margarita Budanova are consultants at EP Solutions SA; in other cases nothing to declare.

Received: 27.12.2019 **Revision Received:** 10.01.2020 **Accepted:** 23.01.2020

Corresponding author: Chmelevsky Mikhail, E-mail: boxmch@gmail.com

For citation: Chmelevsky M.P., Potyagaylo D.A., Zubarev S.V., Budanova M.A., Lebedev D.S. Noninvasive epi-endocardial electrocardiographic imaging of ventricular septal pacing // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 3 (97), p. 5-12; DOI: 10.35336/VA-2019-4-5-12.

Неинвазивное эпи-эндокардиальное электрофизиологическое картирование (НЭФК) сердца позволяет проводить реконструкцию электрограмм и с высоким разрешением визуализировать различные изопараметрические карты на основе многоканальной ЭКГ с поверхности торса и томографии. Значительный потенциал данной методики был подтвержден рядом публикаций посвященных использованию НЭФК в клинической практике для диагностики различных аритмий [1, 2]. В связи с возможностью осуществлять панорамное картирование эпи- и эндокардиальной поверхности сердца за один сердечный цикл наиболее возможной и ожидаемой областью использования НЭФК является детальная топическая и электрофизиологическая диагностика перед процедурой катетерной абляции. Это позволит реализовать картирование неустойчивых и полиморфных желудочковых аритмий с анализом глубины залегания эктопического источника и характера распространения возбуждения.

Несмотря на многообещающие перспективы данной методики, недостаток информации о подробном количественном анализе точности НЭФК до последнего времени являлся одним из ключевых факторов, ограничивающих ее использование в клинической практике. В связи с этим проведенные исследования по детальной количественной верификации НЭФК с подробным анализом влияния совокупности факторов на используемые алгоритмы решения обратной задачи позволили оценить точность методики и ее возможности в топической диагностике фокусных аритмий [3, 4]. В том числе было показано, что точность НЭФК в

области межжелудочковой перегородки (МЖП) является невысокой (медиана 23 мм), что явилось значительным лимитирующим фактором на пути внедрения НЭФК в клиническую практику для предоперационной диагностики желудочковых аритмий.

При этом необходимо отметить, что с математической точки зрения неинвазивное картирование области МЖП сопряжено с определенными внутренними трудностями, связанными с некорректностью обрат-

Таблица 1.

Основные клинические характеристики и параметры стимуляции по данным телеметрии имплантированных устройств в исследованной группе пациентов

Характеристика	Значение
Пол [м], n (%)	5 (50)
Возраст [лет]	61 (27; 54-66; 78)
ИБС, n (%)	7 (70)
II/III ФК ХСН NYHA, n (%)	5 (50)/2 (20)
ИМ, n (%)	2 (20)
ПБЛНПГ, n (%)	5 (50)
СРТ, n (%)	5 (50)
Биполярная ПЖ стимуляция, n (%)	4 (40)
Амплитуда стимула, мВ	2,0 (1,8-4,0)
Длительность стимула, мс	0,4
Количество поверхностных электродов, n	188 (130; 159-201; 234)
Длительность QRS комплекса, мс	178 (136; 152-204; 220)

Примечание. Значения представлены как медиана (мин; 25-75%; макс) или как число - n (%), ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ИМ - инфаркт миокарда в анамнезе; ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса, СРТ - устройства сердечной ресинхронизирующей терапии.

ной задачи ЭКГ. Кроме того, необходимо учитывать положение МЖП, фактически скрытой свободными стенками желудочков сердца. Используемые в настоящее время алгоритмы были подробно описаны ранее и протестированы на различных данных, однако они не позволяли решить данную проблему [5, 6].

Предложенные в ряде недавних работ новые математические способы решения обратной задачи ЭКГ позволяют предположить значительное улучшение разрешающей способности НЭФК в области МЖП [7, 8]. Первые результаты выглядели многообещающими и позволили улучшить точность НЭФК в области МЖП до 10 мм [8]. В связи с этим целью данной работы явилось исследование нового алгоритма решения обратной задачи ЭКГ и верификация точности НЭФК при стимуляции МЖП у пациентов с электрокардиостимуляторами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 10 пациентов с ранее имплантированными электрокардиостимуляторами, где правожелудочковый (ПЖ) электрод располагался в разных отделах МЖП. Предварительно все

больные были обследованы на наличие противопоказаний к мультиспиральной компьютерной томографии МСКТ и дали письменное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проводилось НЭФК с использованием системы «Amyscard 01C» (ООО «Амикард», Россия - EP Solutions SA, Switzerland). Данное клиническое исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации и одобрено этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ им В.А.Алмазова» МЗ РФ.

При регистрации многоканальной ЭКГ кардиостимуляторы с помощью программатора переводились на 10 с. в режим изолированной моно- или биполярной стимуляции с кончика ПЖ электрода (RV tip) с частотой 90 в 1 мин. с последующим восстановлением исходных параметров. Для анализа брался типичный стимулированный комплекс. Все остальные этапы регистрации многоканальной поверхностной ЭКГ, МСКТ и обработки данных неинвазивного картирования были идентичны опубликованным ранее в предыдущих работах [3, 4]. Для дальнейших расчетов проводился экспорт трехмерных полигональных моделей в формате VTK и исходных записей многоканальной ЭКГ в специальном текстовом формате из программного обеспечения «Amyscard 01C».

Вначале применялся итеративный алгоритм решения обратной задачи в терминах потенциала простого слоя (ESL-iterative) с последующей визуализацией изопотенциальных карт [5]. Затем для расчета исходных данных использовался новый алгоритм, основанный на комбинации методов векторного анализа и кратчайшего пути нахождения наиболее правдоподобного центра зоны ранней активации фокусных источников (FRA-V) с последующей визуализацией вероятностных корреляционных карт [8].

При использовании алгоритма ESL-iterative зона ранней активации миокарда определялась визуально одним врачом-исследователем на изопотенциальных картах с точностью до 1 мс как область наиболее раннего устойчивого отрицательного потенциала, concentрически распространяющаяся по эндокардиальной поверхности сердца. При использовании нового алгоритма FRA-V зона ранней активации определялась автоматически

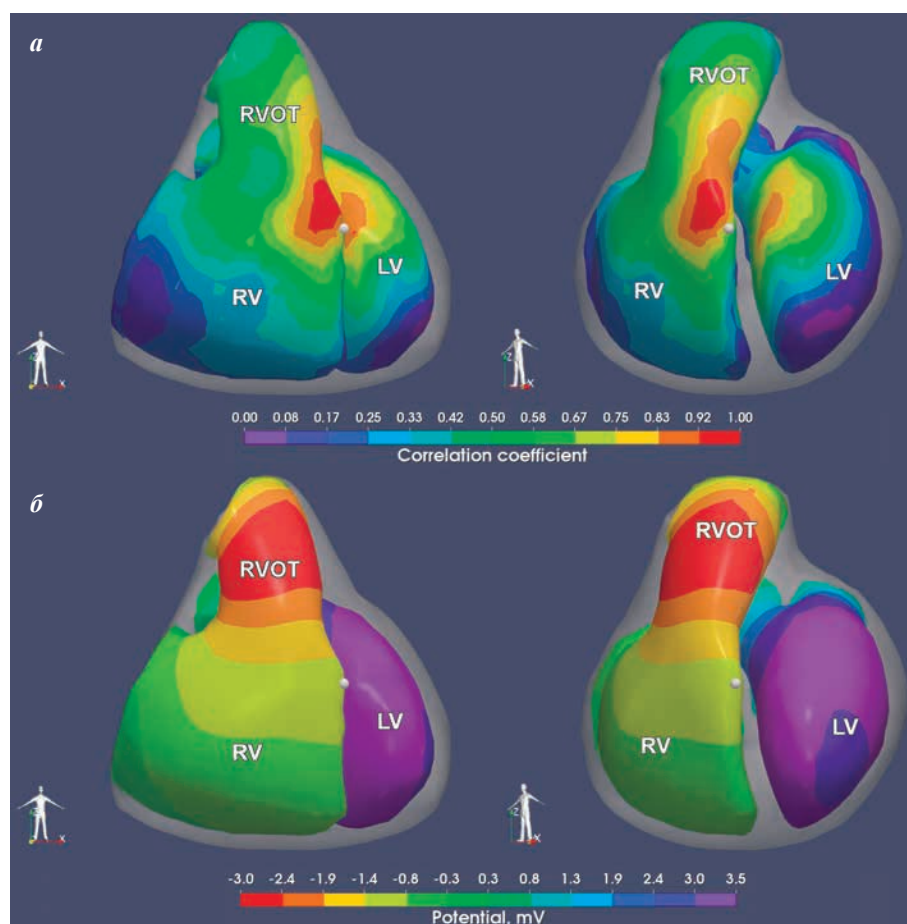


Рис. 1. Полупрозрачные трехмерные эпи-эндокардиальные модели желудочков сердца. Локализация стимулирующего электрода в области передне-срединного отдела МЖП показана белым маркером. Сверху (а) - вероятностная корреляционная карта на основе использования нового алгоритма FRA-V; снизу (б) - изопотенциальная карта на основе алгоритма ESL-iterative. Зоны ранней активации показаны красным цветом. Слева модели желудочков показаны в передней проекции (RAO projection), справа - в левой латеральной проекции (LAO projection).

на трехмерной полигональной модели желудочков как точка с наивысшим значением коэффициента корреляции вероятностных карт (рис. 1, 2). Так же, как и в предыдущих работах, точная позиция электрода в МЖП определялась по данным МСКТ. Для оценки точности определялось геодезическое расстояние (по поверхности) от кончика ПЖ электрода до центра зоны ранней активации, которые отмечались маркерами [3, 4]. Измерения проводились только на эндокарде эпи-эндокардиальной трехмерной полигональной модели (endo-epi-endo model) каждого пациента.

Полученные значения экспортировались для дальнейшего статистического анализа. Для интерактивной визуализации изопотенциальных и вероятностных корреляционных карт на трехмерных полигональных моделях желудочков сердца использовалось специальное программное обеспечение на базе открытого графического кроссплатформенного программного пакета Paraview v.5.6.0 (Kitware Inc., USA).

Статистический анализ

В данной работе использовалась методика статистического анализа, подробно описанная в предыдущих публикациях [3]. Аналогично проводился детальный анализ клинических данных пациентов и значений, характеризующих точность НЭФК. Для сравнения значений точности, полученных разными алгоритмами, использовался тест знаковых рангов Уилкоксона. Для визуальной оценки характеристик изменчивости сравниваемых значений строились одномерные диаграммы размаха Тьюки (box&whiskers plot) и категоризованные гистограммы. Учитывая малую выборку пациентов, все значения точности сравнивались с использованием линейных графиков для множественных переменных.

Дополнительно для оценки характера изменчивости, проверки стабильности и надежности рассчитанных статистик относительно исходно наблюдаемых данных, а также обеспечения большего доверия к полученным результатам исследования использовался анализ значений точности НЭФК при генерации 1000 случайных повторных выборок. В качестве метода численного ресэмплинга (resampling) использовался ускоренный непараметрический бутстрэп анализ с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ) соответствующих статистик [9]. Визуальная оценка статистик полученных выборок значений точности для разных алгоритмов решения обратной задачи проводилась с использованием скрипичных диаграмм (violin plot) [10].

В связи с относительно небольшим числом пациентов в исследован-

ной выборке и соответственно необходимостью оценки ошибки вычисления уровней значимости в данной работе значения $p \leq 0,01$ принимались статистически значимыми с учетом поправки Бонферрони для коррекции полученных значений на множественное тестирование. Полный статистический анализ был проведен с использованием статистических программ Statistica v.12 (Statsoft Inc., US), SPSS v.23 (IBM Corp., USA) и Statgraphics Centurion v.18.1.11 (Statgraphics Technologies, Inc., US).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики исследованной группы пациентов и параметры стимуляции имплантированных СРТ устройств

В изученной группе возраст исследуемых составил от 27 до 78 лет (медиана 61; 25-75% квартильные значения, далее - IQR 54-66), из них 5 мужчин (50%). У 5 (50%) больных регистрировалась ЭКГ с паттерном в виде полной блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), 7 (70%) были с ИБС; 2 (20%) - после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ); 2 (20%) - с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса

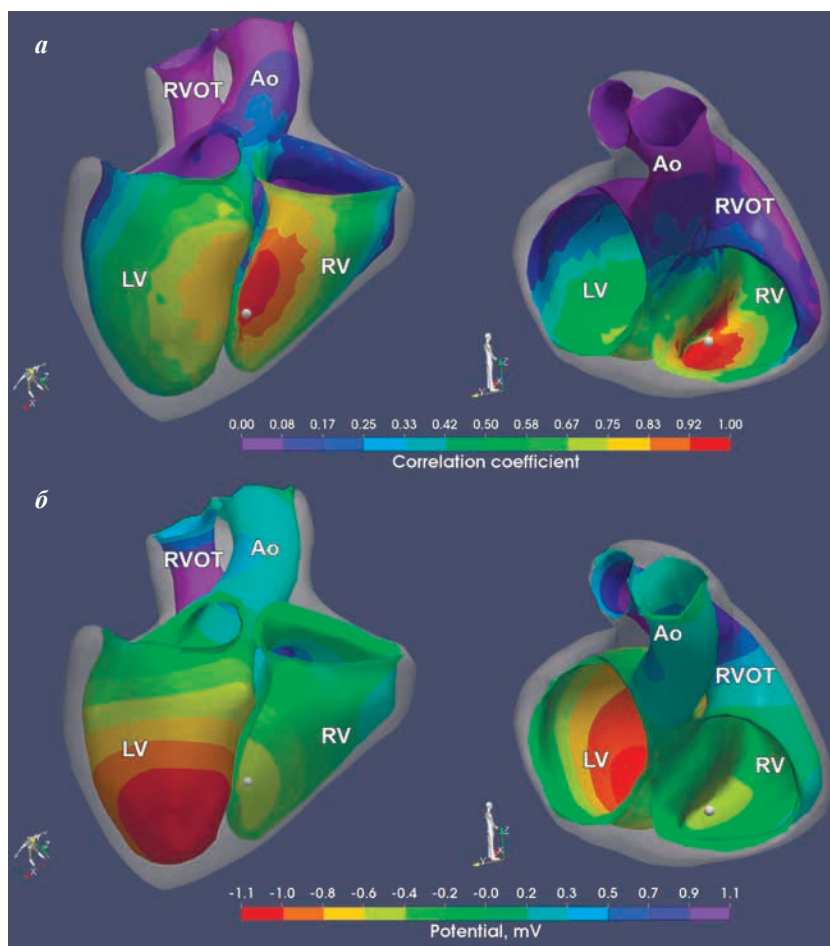


Рис. 2. Полупрозрачные трехмерные эпи-эндокардиальные модели желудочков сердца. Локализация стимулирующего электрода в области ниже-срединного отдела МЖП показана белым маркером. Сверху (а) - вероятностная корреляционная карта на основе использования нового алгоритма FRA-V; снизу (б) - изопотенциальная карта на основе алгоритма ESL-iterative. Зоны ранней активации показаны красным цветом. Слева модели желудочков показаны в нижней проекции (INF projection), справа - в правой задней латеральной проекции (INF-RAO projection).

(NYHA) и 5 (50%) - II класса. Также 50% (5/10) пациентов имели имплантированные устройства сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Основные клинические характеристики, параметры устройств и режимов стимуляции представлены в табл. 1. Значимых различий по всем вышеперечисленным характеристикам в исследуемой группе обнаружено не было.

Предварительный разведочный анализ

При анализе точности НЭФК с использованием алгоритма ESL-iterative (как предварительно исследованного в предыдущих работах) среди всех пациентов не было обнаружено каких-либо выбросов и экстремальных значений, позволяющих заподозрить наличие ошибки при сборе исходной информации. В связи с этим все пациенты были включены в дальнейший сравнительный анализ точности с использованием двух выбранных алгоритмов решения обратной задачи ЭКГ.

Точность НЭФК на эпи- и эндокардиальных моделях

Среднее значение (SD) составило 22 (15) мм при использовании алгоритма ESL-iterative и 12 (7) мм - алгоритма FRA-V, а медиана (25-75% IQR) - 23 (8-29) мм и 10 (8-14) мм, соответственно. В то же время 60% (6/10) случаев показали значения менее 10 мм при использовании алгоритма FRA-V, тогда как такие же значения точности при использовании алгоритма ESL-iterative наблюдались 30% (3/10) случаев. Результаты использования нового алгоритма FRA-V и предыдущего ESL-iterative представлены в виде соответствующих вероятностных корреляционных карт и изопотенциальных карт на рис. 1 и 2.

Основные показатели, характеризующие точность НЭФК, представлены в табл. 2. Гистограммы распределения всех полученных значений при использовании разных алгоритмов показаны на рис. 3. Сравнительный анализ результатов использования разных алгоритмов показал наличие статистически значимого различия ($p=0,01$) в пользу более высокой точности FRA-V по сравнению с ESL-iterative (рис. 4а). Сопоставление значений на линейном графике также показало преимущество нового алгоритма перед ESL-iterative в большинстве случаев (рис. 4б).

Основные показатели точности НЭФК

Характеристика точности, мм	Алгоритм решения обратной задачи ЭКГ			
	ESL-iterative		FRA-V	
	Значение	95% ДИ	Значение	95% ДИ
% случаев <5	10	-	0	-
% случаев <10	30	-	60	-
Среднее, m	22	14-31	12	9-16
CO, SD	15	8-20	7	2-9
Медиана, M	23	8-30	10	8-14
НК (25%)	8	5-25	8	6-10
ВК (75%)	29	22-53	14	9-28
Минимум (min)	5	-	6	-
Максимум (max)	53	-	28	-

Примечание. Где, CO - стандартное отклонение, НК и ВК - нижний и верхний квартиль

Влияние клинических характеристик исследуемой группы на точность

Все основные клинические характеристики исследованной группы были проанализированы и сопоставлены с точностью НЭФК, при этом значимых взаимосвязей между ними обнаружено не было. Кроме того, было проанализировано количество поверхностных ЭКГ электродов на торсе и длительность выбранных для анализа фрагментов ЭКГ. Данные параметры представлены в табл. 1. В результате значимых взаимосвязей между ними и точностью НЭФК также не было обнаружено.

Оценка данных точности НЭФК на основе бутстрэп анализа

При оценке точности НЭФК на основе данных бутстрэп анализа 95% ДИ медиан (25÷75% IQR) составили 8-30 (5-25÷22-53) мм при использовании алгоритма ESL-iterative и 8-14 (6-10÷9-28) мм - алгоритма FRA-V. Данные значения также представлены в табл. 2. Визуальное распределение полученных показателей показано на рис. 5. Сравнительный анализ результатов использования разных алгоритмов на основе данных бутстрэп анализа также показал наличие статистически значимого различия ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основные результаты

Сравнительный анализ точности НЭФК показал, что наименьшие ошибки локализации ранней зоны наблюдаются при использовании нового алгоритма FRA-V (медиана 10 мм) по сравнению с алгоритмом ESL-iterative (медиана 23 мм). Оценка линейных графиков подтвердила, что в 80% случаев алгоритм FRA-V показал более точные значения. Кроме того, данное наблюдение было подтверждено наличием статистически значимой разницы при сравнении ошибок локализации в пользу более высокой точности нового алгоритма. Подробный визуальный анализ вероятностных корреляционных и изопотенциальных карт показал значительно более точную локализацию зон ранней активации при использовании нового алгоритма FRA-V на примере стимуляции в области передне-среднего отдела МЖП (рис. 1) и в области нижне-среднего отдела МЖП (рис. 2). Таким образом, его использование значительно повышает диагностическую ценность НЭФК.

Необходимо также отметить, что использование нового алгоритма FRA-V дает значительно меньший разброс ошибок локализации (6-28 мм) по сравнению с алгоритмом ESL-iterative (5-53 мм), что показывает его более высокую робастность в решении обратной задачи ЭКГ. Все вышеперечисленные факты указывают на то, что комбинация методов векторного анализа и кратчайшего пути нахождения наиболее правдоподобного центра зоны ранней активации фокусных источников дает значительно лучшие результаты по сравнению с алгоритмами решения обратной задачи ЭКГ в терминах потенциала простого слоя.

Таблица 2.

Соответственно, применение НЭФК с использованием нового алгоритма FRA-V показывает значительное преимущество данной методики по сравнению другими неинвазивными методами топической диагностики. Более того, одновременное картирование всей поверхности МЖП за один сердечный цикл открывает возможность использовать данную методику для предоперационной топической диагностики таких сложных нарушений ритма как неустойчивые и полиморфные желудочковые аритмии.

Оценка характера распределения данных и влияние на точность НЭФК

Подробный анализ гистограмм точности НЭФК показал значительное отличие от нормального распределения (рис. 3а, 3в). Это подтверждает необходимость использования непараметрических методов сравнения результатов в связи с тем, что эти методы не зависят от какого-либо конкретного распределения и не используют его свойства. Более того, предсказать характер распределения данных в подобном исследовании практически невозможно в связи с тем, что изучаемая выборка обычно представляет собой сложную систему, состоящую из большого числа неоднородных компонент. В таком случае любые выводы, основанные на предположениях о нормальности даже в случае увеличения размера исследуемой выборки, не будут являться корректными и фактически окажутся бесполезными для подведения итогов исследования и формирования выводов. Таким образом, в данной работе с учетом малой выборки использование непараметрических методов являлось единственным методом, позволяющим сделать корректные заключения. Кроме этого, анализ линейных графиков точности НЭФК также указывает на высокую гетерогенность исходных данных (рис. 4б). Последнее может объясняться не только особенностями использования конкретных алгоритмов решения обратной задачи ЭКГ, но и высокой вариабельностью значений электропроводности различных тканей у разных пациентов. При этом необходимо учитывать высокую степень разнородности относительно небольшой выборки пациентов, включенных в данное исследование. Вместе с тем, это косвенно указывают на более вы-

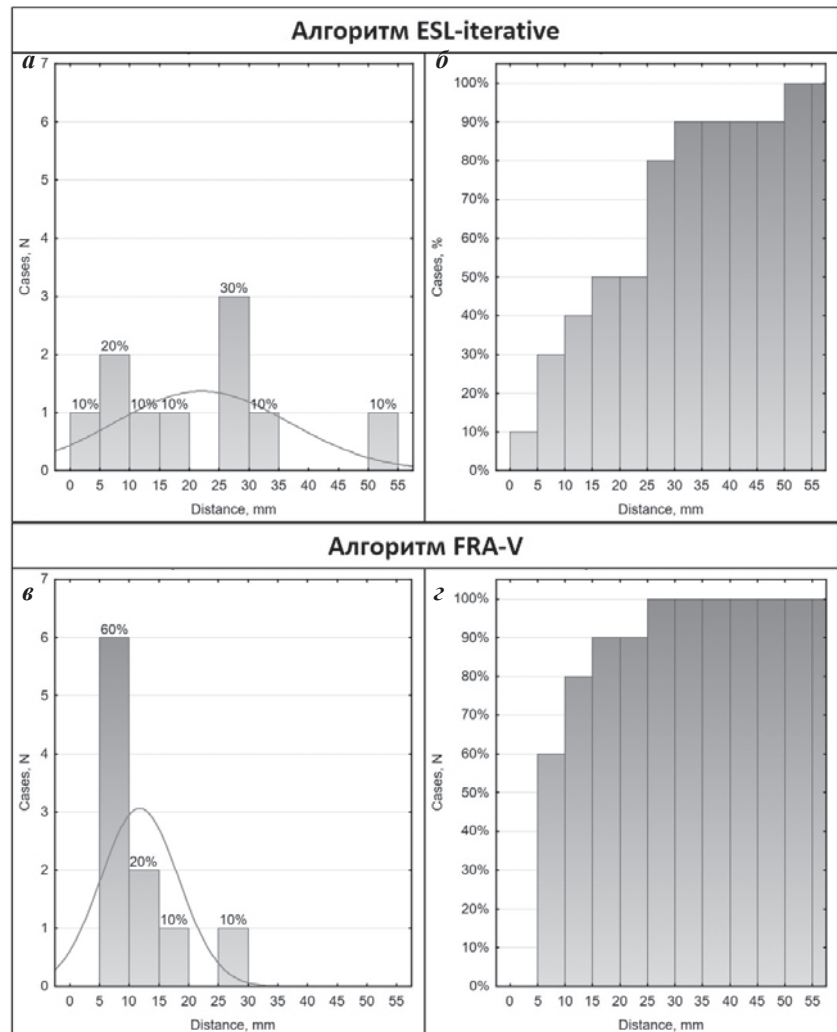


Рис. 3. Гистограммы распределения точности НЭФК при использовании различных алгоритмов решения обратной задачи ЭКГ. По оси X - расстояние от точки стимуляции до зоны ранней активации (distance), по оси Y - количество (N) наблюдений (cases). Слева (а, в) - гистограммы точности НЭФК, справа (б, г) - кумулятивные гистограммы, показывающие накопленный процент случаев (Y) для определенного значения (X); а, б - алгоритм ESL-iterative; в, г - алгоритм FRA-V. Кривая серого цвета показывает приближение к нормальному распределению.

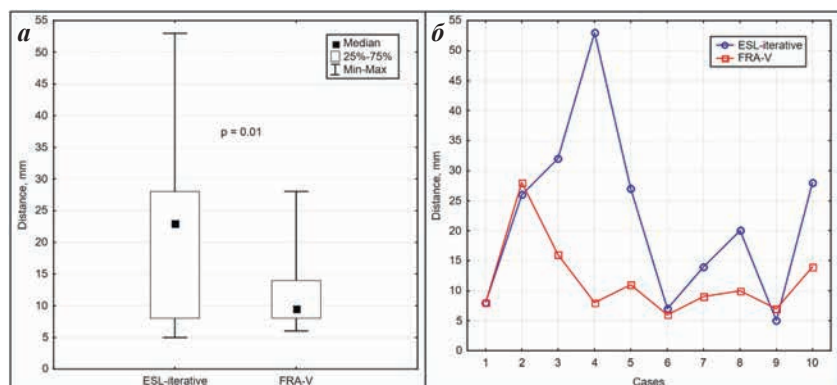


Рис. 4. Сравнительная оценка точности НЭФК при использовании разных алгоритмов решения обратной задачи ЭКГ: а - диаграммы размаха Тьюки точности НЭФК, где по оси X - вид модели, по оси Y - расстояние от точки стимуляции до зоны ранней активации (distance); б - линейный график точности НЭФК, где по оси X - случаи (cases), по оси Y - расстояние от точки стимуляции до зоны ранней активации (distance).

сокую робастность нового алгоритма FRA-V по сравнению с ESL-iterative. Кроме того, полученные результаты показывают, что разные алгоритмы в значительной степени могут изменять точность НЭФК. В свою очередь, это свидетельствует в пользу необходимости более подробного изучения алгоритмов решения обратной задачи ЭКГ и дальнейшего совершенствования методики НЭФК.

Влияние различных характеристик исследованной группы на точность

Отсутствие значимых различий между точностью НЭФК и остальными факторами неинвазивного картирования (клиническими характеристиками, параметрами стимуляции, количеством поверхностных ЭКГ электродов на торсе и др.) в исследованной группе частично говорит о независимости полученных значений от этих параметров при использовании разных алгоритмов решения обратной задачи ЭКГ. Вместе с тем, необходимо учитывать относительно небольшую выборку пациентов, поэтому данное наблюдение требует дополнительной проверки.

Оценка результатов использования бутстрэп анализа

При проведении исследований на малых выборках, несмотря на использование непараметрических методов, регистрация даже одного аномального наблюдения может приводить к смещенным оценкам. Более того, в условиях отсутствия априорных данных о возможных характеристиках точности НЭФК в исследуемой группе пациентов практически невозможно оценить наличие выбросов и ошибки при сборе исходной информации во время проведения исследования. В таком случае еще более вырастает вероятность некорректности и неустойчивости рассчитываемых статистик, а также становится практически невозможно оценить репрезентативность исследования, поэто-

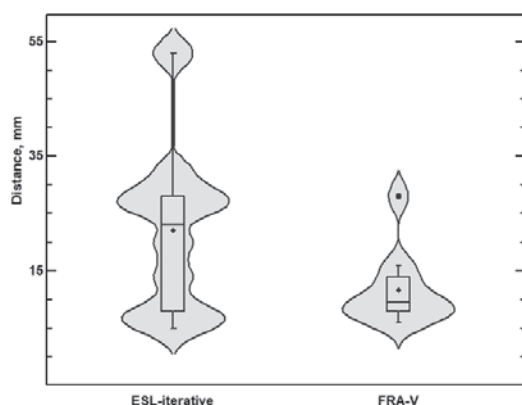


Рис. 5. Скрипичная диаграмма (violin plot) точности НЭФК, показывающая распределения значений на основе метода бутстрэп анализа для разных алгоритмов решения обратной задачи ЭКГ. В центре каждой скрипичной диаграммы находится исходная диаграмма размаха Тьюки точности НЭФК, использованная для генерации 1000 случайных повторных выборок. Дополнительно внутри в виде окрашенного ромба показано среднее значение. По оси X - алгоритм решения обратной задачи ЭКГ, по оси Y - расстояние от точки стимуляции до зоны ранней активации (distance). Внешняя форма скрипичной диаграммы показывает характер распределения данных сгенерированных значений.

му необходимо обеспечивать его повторение на других выборках. Из-за трудоёмкости проведения процедуры НЭФК, а также необходимости использования компьютерной томографии с контрастированием у пациентов с исходной низкой фракцией выброса сердца увеличение размеров изучаемой группы становится практически невозможным. В связи с этим, в данном исследовании авторы посчитали необходимым использовать методы генерации случайных повторных выборок [11]. Необходимость использования метода ускоренного непараметрического бутстрэп анализа с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ) соответствующих статистик также объясняется фактической невозможностью иметь априорную информацию об исходном виде распределения изучаемых значений. В результате при использовании бутстрэп анализа происходит своеобразное моделирование эмпирического распределения изучаемых значений при использовании разных алгоритмов решения обратной задачи, что значительно повышает степень устойчивости и снижает степень неопределенности рассчитываемых статистик относительно исходно наблюдаемых данных [12]. Кроме того, показано, что при достаточном количестве повторных итераций (более 1000) данный метод дает более точные результаты, чем стандартные непараметрические критерии сравнения [9].

По результатам бутстрэп анализа было подтверждено, что наименьшие ошибки локализации ранней зоны наблюдаются при использовании нового алгоритма FRA-V по сравнению с алгоритмом ESL-iterative. Кроме того, рассчитанные 95% ДИ были значительно меньше в случае использования нового алгоритма. Визуализация результатов в виде скрипичной диаграммы для каждого метода решения обратной задачи ЭКГ также наглядно демонстрирует, что в случае использования алгоритма ESL-iterative наблюдается значительный разброс рассчитанных значений, в то время как алгоритм FRA-V характеризуется компактностью распределения и отсутствием значительных выбросов. Кроме того, при использовании алгоритма ESL-iterative характер распределения получаемых значений имеет выраженный мультимодальный характер, что косвенно говорит о его меньшей устойчивости и стабильности. Все вышеперечисленные обнаруженные особенности наглядно демонстрируют преимущество использования алгоритма FRA-V для использования НЭФК в клинической практике.

Оценка репрезентативности результатов и сравнение с другими исследованиями

В проведенном исследовании была изучена относительно небольшая группа пациентов, что, несомненно, уменьшает степень репрезентативности. Вместе с тем, использование методов численного ресэмплинга уменьшает вероятность смещенной оценки и позволяет предположить, что рассчитанные статистики и сделанные оценки являются достаточно устойчивыми при повторении исследования. Однако необходимо подчеркнуть, что более точная оценка обоснованности и робастности полученных результатов возможна только после проведения отдельного крупного систематического исследования точности НЭФК.

Вместе с тем, необходимо отметить, что в доступных нам опубликованных данных отсутствуют резуль-

таты исследования точности НЭФК при использовании разных алгоритмов на клинических данных [13]. Это подчеркивает важность использования полученных результатов для дальнейшего изучения алгоритмов решения обратной задачи ЭКГ и развития методики НЭФК.

Ограничения данного исследования

К ограничениям проведенного исследования, в основном, необходимо отнести относительно небольшую выборку пациентов. Данное ограничение частично нивелируется использованием методов численного ресэмплинга в виде ускоренного бутстрэп анализа. Вместе с тем, необходимо отметить, что никакие сверхинтенсивные методы не могут являться гарантией от влияния неучтенных факторов или систематических погрешностей. Остальные ограничения были подробно описаны и опубликованы в предыдущей работе по верификации НЭФК [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ramanathan C, Ghanem RN, Jia P et al. Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia. *Nat Med.* 2004;10(4):422-8. doi:10.1038/nm1011.
2. Wissner E, Revishvili A, Metzner A. et al. Noninvasive epicardial and endocardial mapping of premature ventricular contractions. *Europace.* 2017;19(5):843-9. doi:10.1093/europace/euw103.
3. Чмелевский МП, Зубарев СВ, Буданова МА и др. Верификация точности неинвазивного электрофизиологического картирования сердца при левожелудочковой эпикардальной стимулированной эктопии. *Вестник аритмологии.* 2019;95(1):5-16 [Chmelevsky M., Zubarev S., Budanova M. et al. Validation of noninvasive epiendocardial electrocardiographic imaging accuracy using left ventricular epicardial pacing // *Journal of arrhythmology*, 2019, Vol. 26, 1, p. 5-16 (In Russ.)]; DOI: 10.25760/VA-2019-95-5-16.
4. Чмелевский МП, Зубарев СВ, Буданова МА и др. Верификация точности неинвазивного эпи-эндокардиального электрофизиологического картирования сердца при правожелудочковой эндокардиальной стимулированной эктопии. *Вестник аритмологии.* 2019; 96(2):19-28 [Chmelevsky M., Zubarev S., Budanova M. et al. Validation of noninvasive epiendocardial electrocardiographic imaging accuracy using right ventricular endocardial pacing // *Journal of arrhythmology*, 2019, Vol. 26, 2, p. 19-28 (In Russ.)]; DOI: 10.35336/VA-2019-2-19-28.
5. Kalinin A, Potyagaylo D, Kalinin V. Solving the Inverse Problem of Electrocardiography on the Endocardium Using a Single Layer Source. *Front Physiol.* 2019;10:58. doi:10.3389/fphys.2019.00058
6. Potyagaylo D, Chmelevsky M, Kalinin A. Single-Layer Based Algorithms for Solving the Inverse Problem of ECG. In: 2019 Computing in Cardiology Conference

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало возможность НЭФК с достаточной точностью (медиана 10 мм) распознавать зону ранней активации стимулированных эктопий в области перегородки при использовании нового алгоритма FRA-V, что также показывает значительное преимущество данной методики по сравнению другими неинвазивными методами топической диагностики. Учитывая возможность НЭФК за один сердечный цикл проводить картирование всей поверхности сердца, данная методика может использоваться для детальной топической и электрофизиологической диагностики таких сложных нарушений ритма как неустойчивые и полиморфные желудочковые аритмии перед процедурой катетерной абляции.

(CinC): Computing in Cardiology; 2019.

7. Potyagaylo D, Chmelevsky M, van Dam PM et al. ECG Adapted Fastest Route Algorithm to Localize the Ectopic Excitation Origin in CRT Patients. *Front. Physiol.* 2019;10:1058. doi:10.3389/fphys.2019.00183
8. Potyagaylo D, Chmelevsky M, Budanova M et al. Combination of lead-field theory with cardiac vector direction: ECG imaging of septal ventricular activation. *J Electrocardiol.* 2019;57SS40-S44. doi:10.1016/j.jelectrocard.2019.08.003
9. Шитиков ВК, Розенберг ГС. Рандомизация и бутстреп: статистический анализ в биологии и экологии с использованием R. Институт экологии Волжского бассейна РАН. Тольятти: Кассандра; 2013. 314 p. [Shitikov V. Rosenberg G. Randomization and bootstrap: statistical analysis in biology and ecology using R (In Russ.).
10. Hintze JL, Nelson RD. Violin Plots: A Box Plot-Density Trace Synergism. *The American Statistician.* 1998;52(2):181-4. doi:10.1080/00031305.1998.10480559
11. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical methods in medical research.* 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2002.
12. Гожий АП, Коваленко ИИ. Системное использование робастных и бутстреп методов в задачах анализа данных. *Адаптивні системи автоматичного управління: міжвідомчий науково-технічний збірник.* 2006; 29(9):38-49 [Godgy A, Kovalenko I. System use of robust and bootstrap methods for data analysis (In Russ.)].
13. van Dam PM, Tung R, Shivkumar K, Laks M. Quantitative localization of premature ventricular contractions using myocardial activation ECGI from the standard 12-lead electrocardiogram. *J Electrocardiol.* 2013; 46(6):574-9. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.08.005

Авторы выражают благодарность заведующей НИЛ электрокардиологии Татьяне Васильевне Трешкур, сотрудникам отделения компьютерной томографии и заведующему НИО физиологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Андрею Валерьевичу Козленку за помощь в организации и проведении исследований, а также Владиславу Николаевичу Солнцеву за ценные замечания и рекомендации при подготовке данной публикации.

The authors express deep gratitude and sincere acknowledgments to the head of electrocardiology lab Dr. Tatjana Treshkur, radiology department staff and the head of Cardiac Physiology department of Almazov National Medical Research centre Dr. Andrey Kozlenok for their support in this study as well as to Vladislav Solntsev for essential comments and recommendations in this publication.

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>

ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ - СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ю.С.Кривошеев¹, Д.И.Башта¹, С.Ю.Красильникова¹, Л.И.Виленский¹,
В.Н.Колесников¹, С.З.Чуков², А.Б.Романов³

¹ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», Ставрополь, Россия,

²ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ставрополь, Россия,

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, Россия

Выполнен обзор литературы по проблеме тромбоза ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий, рассмотрены морфо-функциональные характеристики ушка левого предсердия, определяющие высокий риск тромбообразования, приведены данные исследований по эффективности антикоагулянтной терапии в профилактике и лечении тромбоза ушка левого предсердия.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоз ушка левого предсердия, тромбоэмболические осложнения, антикоагулянтная терапия, чреспищеводная эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 16.08.2019 **Рецензии получены:** 01.09.2019 **Принята к публикации:** 20.09.2019

Ответственный за переписку: Кривошеев Юрий Сергеевич, e-mail: Littleredok@rambler.ru

Для цитирования: Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Красильникова С.Ю., Виленский Л.И., Колесников В.Н., Чуков С.З., Романов А.Б. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий - современное состояние проблемы // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 4 (98), с. 13-20; <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.

LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS IN ATRIAL FIBRILLATION - CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

Yu.S.Krivosheev¹, D.I.Bashta¹, S.Yu.Krasilnikova¹, L.I.Vilenskiy¹,
V.N.Kolesnikov¹, S.Z.Chukov², A.B.Romanov³

¹Stavropol Regional Cardiology Hospital, Stavropol, Russian Federation, ²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation, ³E.Meshalkin National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

This literature review looks at the current features left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation. Assesed morphologic and functional characteristics of the left atrial appendage as the risks of thrombosis. Viewed therapeutic options in anticoagulation therapy for the prophylactic and treatment of the left atrial appendage thrombosis.

Key words: atrial fibrillation, left atrial appendage thrombosis, thromboembolic complications, anticoagulant therapy, transesophageal echocardiography, multispiral computed tomography, magnetic resonance imaging

Conflict of Interest: nothing to declare.

Received: 26.08.2019 **Revision Received:** 01.09.2019 **Accepted:** 20.09.2019

Corresponding author: Yury S. Krivosheev, e-mail: Littleredok@rambler.ru

For citation: Krivosheev Y.S., Bashta D.I., Krasilnikova S.Y., Vilenskiy L.I., Kolesnikov V.N., Chukov S.Z., Romanov A.B. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation - current status of the problem /// Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 4 (98), p. 13-20 (in Russ.); DOI: 10.35336/VA-2019-4-13-20.

Фибрилляция предсердий (ФП) - аритмия, занимающая 2 место по распространенности в популяции после экстрасистолии. Наблюдательные исследования демонстрируют неуклонный рост количества пациентов, страдающих данной патологией: если в возрасте 65 лет диагноз ФП устанавливается 3-5% пациентам, то у людей старше 80 лет данный вид нарушения ритма сердца выявляется уже в 5-15% [1, 2]. Наиболее гроз-

ным осложнением ФП является тромбоэмболический синдром, развивающийся приблизительно в 8-15% случаев, и как его вариант острое нарушение мозгового кровообращения - ОНМК (около 50% всех случаев тромбоэмболий при ФП) [3]. Риск развития тромбоэмболического события у конкретного пациента принято оценивать по разработанной шкале CHA₂DS₂-VASc [4]. Назначение антикоагулянтной терапии (АТ) сопрово-

ждается снижением частоты развития инсульта. Таким образом, имеющиеся данные позволяют говорить о том, что ОНМК при ФП развивается чаще по эмболическому механизму.

Известно, что основным источником тромбоэмболических осложнений при ФП является ушко левого предсердия (УЛП) [5, 6]. При этом важно заметить, что при обследовании пациентов с ФП частота обнаружения тромба в полости УЛП составляет 15-27% при отсутствии АТ, и у 1-8% на фоне приема препаратов этой категории. В связи с тем, что проведенный ряд клинических исследований по изучению морфофункциональных характеристик УЛП не определил ключевого звена патогенеза тромбообразования в полости ушка, можно предполагать сочетанное действие нескольких факторов в развитии данного процесса. Также не установлена причина формирования тромбов в УЛП на фоне АТ. Обзору известных на сегодняшний день факторов риска тромбоза УЛП и стратегии АТ при данной патологии посвящена настоящая статья.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

УЛП является рудиментом эмбрионального левого предсердия. Анатомически УЛП располагается на передне-латеральной поверхности левого предсердия между верхней левой легочной веной и свободной стенкой левого желудочка. По своей форме УЛП похоже на пальцевидное «выпячивание» левого предсердия. Тело и верхушка УЛП в большинстве случаев распространяются в передне-верхнем направлении, перекрывая выходной тракт правого желудочка, основание легочной артерии и ствол левой коронарной артерии. У взрослого человека анатомические параметры УЛП достаточно вариативны: длина колеблется в пределах 16-51 мм, диаметр оставляет 10-40 мм, объем полости - 0,7-19,2 мл. Тело ушка может делиться на несколько долек: в большинстве случаев (54%) присутствуют две доли, в 23% случаев - 3, в 3% - 4 и более. У 20% пациентов имеется только 1 доля. Толщина стенки УЛП 1 мм, внутренняя поверхность полости выстлана эндокардом. Мышечные пучки, располагающиеся продольно, обеспечивают сократимость ушка, а также формируют трабекулярные складки, выдающиеся в его полость. Способность УЛП к сокращению наиболее хорошо видна на фоне синусового ритма. Наличие ФП характеризуется снижением силы и скорости сокращения УЛП, что может способствовать тромбообразованию.

УЛП выполняет ряд функций. В первую очередь - резервуарную. Являясь дополнительным объемом, ушко обеспечивает податливость левого предсердия, принимая часть объема крови в момент систолы левого желудочка и опорожняясь в диастолу. Иссечение УЛП при кардиохирургических вмешательствах сопровождается повышением давления в полости левого предсердия, а также ускорением трансмитрального кровотока. Вторая функция УЛП - эндокринная. Около 30% натрийуретического пептида секретируется клетками УЛП. В-третьих, УЛП является «хранилищем» стволовых клеток, которые принимают участие в регенерации сердца при состоявшемся инфаркте миокарда [7-9].

РОЛЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Первые работы по выявлению взаимосвязи тромбоза УЛП и развития ОНМК у пациентов с ФП приходятся на период 1991-1999 гг., когда в клиническую практику была внедрена чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ). В 1999 г. N.M.Al-Saady et al. представили обзорную статью по данной проблеме, в которой отметили, что тромбообразование в полости УЛП обусловлено особенностями его анатомического строения, дилатацией со снижением скорости кровотока, а также изменениями в системе гемостаза. Частота обнаружения тромба в полости УЛП составила 8-15%. Было также отмечено, что среди всех случаев тромбообразования в полостях сердца в 90-91% его локализация - это УЛП [7].

В ACUTE Ancillary Study по результатам ЧП ЭхоКГ у больных с ФП длительностью более 48 часов тромб в полостях сердца был обнаружен у 79 человек (13,8%), и в 90% случаев он локализовался в УЛП. В заключении статьи авторы рекомендуют обязательное выполнение ЧП ЭхоКГ пациентам высокого тромбоэмболического риска [5].

В последующем по вопросу роли УЛП в развитии ОНМК у больных с ФП был выполнен ряд клинических исследований, в которых было продемонстрировано, что пациенты с ФП и перенесенным ОНМК имеют большие размеры УЛП в сравнении с больными ФП без инсульта [10, 11]. В одной из работ последних лет W.K.Jeong et al. изучали морфофункциональные характеристики УЛП у пациентов с ФП и ОНМК в сравнении с идентичными параметрами, полученными при обследовании больных с ФП без мозговой катастрофы. По итогам анализа результатов обследований было показано, что увеличенный объем УЛП и расширенный диаметр его устья являются независимыми факторами риска развития кардиоэмболического инсульта [12].

Ключевой точкой в изучении взаимосвязи УЛП и ОНМК при ФП явился период 2010-2012 гг. Исходно группа интервенционных аритмологов из Италии под руководством L.Di Biase и A.Natale организовала обсервационное исследование УЛП у пациентов с ФП для визуализации особенностей его анатомии перед имплантацией окклюдера в УЛП [13]. Авторами впервые была предложена классификация формы УЛП по морфологическому типу: «куриное крыло», «кактус», «сачок», «цветная капуста» (см. рис. 1), а также даны подробные морфологические и размерные характеристики устья УЛП, измеренные с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Позднее, в 2012 г., используя разработанную классификацию морфологии УЛП, L.Di Biase et al. провели анализ взаимосвязи анатомического типа ушка и перенесенного ранее инсульта [14]. Изучив результаты МСКТ и/или МРТ сердца у пациентов с ФП, истории их заболеваний, исследователи получили следующие результаты: распределение наличия в анамнезе ОНМК в зависимости от морфологии УЛП было следующим: форма «кактус» - 12%, «куриное крыло» -

4%, «сачок» - 10%, «цветная капуста» - 18%. По итогам выполненного однофакторного регрессионного анализа, в котором в качестве референтного значения была использована группа с анатомическим типом УЛП «куриное крыло», было установлено, что в группе морфологии УЛП «кактус» ОНМК встречалось чаще в 4 раза, в группе «сачок» - в 4,5 раза, а при морфологии «цветная капуста» - в 8 раз чаще. В выводах своей работы авторы приводят следующий тезис: тип УЛП «куриное крыло» наименее часто сопряжен с наличием в анамнезе ОНМК, что может иметь значение при проведении АТ у пациентов с низким / умеренным риском тромбоэмболических осложнений.

Применив разработанную классификацию анатомических вариантов УЛП в своих работах, T.Kimura et al., M. Anselmino et al., M.Korhonen et al. показали, что среди всех морфологий УЛП только «цветная капуста» является независимым фактором риска развития ОНМК [15-17].

J.M.Lee et al. на 360 пациентах с ФП проанализировали морфологию УЛП, его размеры, а также скорость кровотока в ушке и распределили данные в зависимости наличия или отсутствия в анамнезе инсульта. Результаты оказались следующими: у больных с ФП + ОНМК в сравнении с группой ФП без инсульта регистрировались статистически большие размеры УЛП, площади его устья при меньших показателях скорости кровотока. В данной группе больных реже встречалась анатомическая форма УЛП «куриное крыло» (34% против 50%). По итогам работы авторы сделали вывод, что морфология УЛП «куриное крыло» у больных с ФП сопряжена с низким риском развития ОНМК [18].

В работах E.E.Gul et al., H.Kishima et al. было продемонстрировано, что при персистирующей форме ФП морфологический тип УЛП «куриное крыло» встречается реже, чем при пароксизмальной форме. При этом ОНМК в анамнезе наблюдалось чаще в группе больных с персистирующей ФП. На основании анализа результатов авторы пришли к выводу, что анатомический тип УЛП «куриное крыло» характеризуется более низким риском развития мозговой катастрофы [19, 20].

В публикации Y.Lee et al. приводятся схожие данные: анализ морфофункциональных характеристик УЛП у пациентов с ФП без ОНМК и с ФП + ОНМК показал, что тип УЛП «цветная капуста» чаще встречается в группе больных с ФП и перенесенным инсультом. При многофакторном регрессионном анализе диаметр устья УЛП и низкая скорость кровотока в ушке явились независимыми факторами риска развития ОНМК [21].

Помимо оценки анатомических особенностей УЛП в отношении риска тромбоэмболических событий, в данном аспекте также исследовались функциональные показатели кровотока в ушке. Одной из первых работ по данной проблеме является исследование SPAF-III, опубликованное в 1999 г. Изучив взаимосвязь скорости кровотока в УЛП и наличия в анамнезе тромбоэмболического события, авторы установили, что показатель антеградного кровотока в УЛП менее 20 см/с является независимым предиктором тромбообразования в УЛП и, как следствие, развития ОНМК [22].

В 2012 г. K.Ono et al. представили результаты исследования фракции выброса УЛП, измеренной с помощью ЧП ЭхоКГ, у пациентов с ФП двух групп: с тромбозом УЛП и без такового. Авторами было продемонстрировано, что тромбоз

УЛП зависит от сократимости ушка - снижение фракции выброса УЛП менее 21% ассоциировалось с высоким риском тромбообразования [23]. По данным R.Beigel et al. снижение скорости кровотока в УЛП менее 40 см/с приводит к развитию феномена псевдоконтрастирования, а снижение скорости менее 20 см/с связано с формированием тромба в УЛП и крайне высоким риском развития тромбоэмболических осложнений [8].

J.M.Lee et al., изучив взаимосвязь показателей кровотока в УЛП и развития ОНМК у пациентов с ФП, показали, что снижение скорости потока крови в УЛП менее 37 см/с является независимым фактором развития ОНМК [24].

В исследованиях M.Petersen et al., K.Fukushima et al. продемонстрировано, что наилучшие характеристики кровотока в УЛП наблюдаются

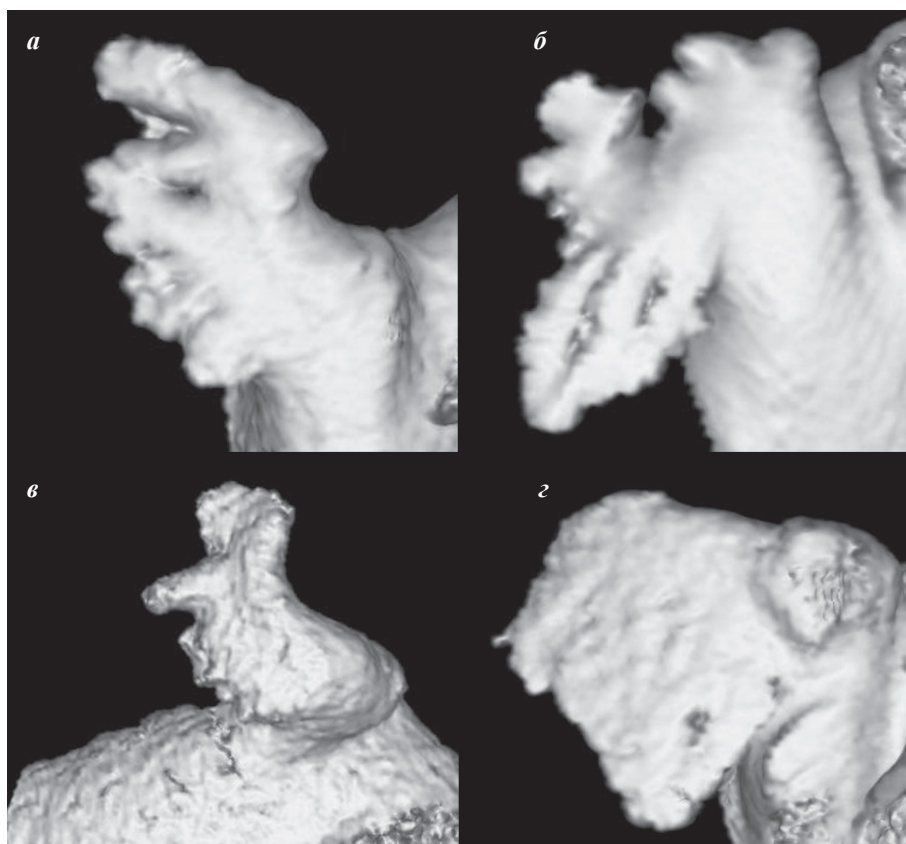


Рис. 1. Варианты строения ушка левого предсердия: а - «кактус», б - «куриное крыло», в - «сачок», г - «цветная капуста». Объяснения в тексте.

при морфологическом типе «куриное крыло». По мнению авторов, это может иметь значение при расчете риска тромбообразования [25, 26].

И.Н.Алексеевская с коллегами, проведя сравнительный анализ пациентов с персистирующей ФП в зависимости от наличия либо отсутствия тромбоза УЛП, показали, что дилатация левого предсердия со снижением пиковой скорости кровотока в нем, наличие феномена спонтанного контрастирования ассоциированы с высоким риском формирования тромба в УЛП [27].

Группа исследователей под руководством Д.А.Затейщикова в 2010 г. опубликовала результаты работы, показав, что снижение скорости кровотока в УЛП менее 20 см/с. у пациентов с ФП, также как и снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, возраст более 75 лет являются независимыми факторами риска тромбоза УЛП [28]. Е.З.Голухова с коллегами в 2017 г. сообщили результаты определения предикторов тромбоза УЛП у пациентов с ФП без клапанной патологии сердца и без ишемической болезни сердца. По данным ЧП ЭхоКГ 112 пациентов с ФП тромбоз УЛП был выявлен у 15 человек (13%). Регрессионный анализ клинических характеристик пациентов, морфофункциональных параметров сердца, измеренных при ЧП ЭхоКГ, выявил следующее: помимо общепринятых факторов риска, включенных в шкалу CHA₂DS₂-VASc, форма ФП, снижение скорости кровотока в ушке также являются предикторами тромбоза УЛП [29].

В мета-анализе исследований по оценке анатомии УЛП, изученной с помощью МСКТ и/или МРТ, в отношении риска развития инсульта у больных с ФП сделаны следующие заключения: 1) частота встречаемости тромбоза УЛП при ФП составляет 16%; 2) при анатомическом типе УЛП «куриное крыло» риск развития тромбоэмболического события на 54% меньше в сравнении с другими анатомическими формами ушка, что позволяет считать тип УЛП «куриное крыло» наименее тромбогенным; 3) морфология УЛП определяет диаметр устья и скорость кровотока в ушке; 4) трабекулярность ушка также является фактором риска тромбоза УЛП, при том, что вид УЛП «куриное крыло» характеризуется низкой трабекулярностью. В выводах исследователи говорят о том, что анатомический тип УЛП может быть критерием стратификации риска развития тромбоэмболии и может иметь значение в планировании антикоагулянтной терапии у больных низкого тромбоэмболического риска [30].

Однако, в литературе имеются работы, в которых как минимум не была подтверждена наименьшая тромбогенность морфологии УЛП «куриное крыло», а как максимум - не обнаружена статистически значимая взаимосвязь между морфологией ушка и частотой формирования тромбов в нем. Так в ретроспективном исследовании I.M.Khurram et al., не выявлено корреляции между анатомической формой УЛП и наличием ОНМК в анамнезе, в то время как степень выраженности трабекулярности ушка представлена как независимый фактор риска тромбоза [31]. Статистически значимой взаимосвязи морфологии УЛП и риска инсульта не выявили M.Korhonen et al. [32]. В исследовании F.R.Kelly et al. продемонстрировано, что анатомическая форма

УЛП «куриное крыло» является независимым фактором риска развития ОНМК после операции изоляции легочных вен [33].

Подводя итог вышеизложенным данным, можно сказать, что в настоящее время нам известны только корреляционные взаимосвязи между морфологией УЛП, показателями кровотока в нем и риском тромбообразования. Однако, мы не имеем в своем распоряжении узкоспецифичного и прогностически надежного морфофункционального критерия, характеризующего УЛП, применив который мы бы могли выделить группу пациентов с ФП с высокой вероятностью тромбоза УЛП. Такая позиция побуждает к дальнейшей работе в данном направлении и позволяет сделать предположение о возможном комбинированном действии нескольких как структурных, так и функциональных факторов, обуславливающих формирование тромба в полости УЛП.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ И ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

На сегодняшний день катетерная изоляция устьев легочных вен является «золотым стандартом» терапии ФП. Однако в течение 5 лет после операции устойчивый синусовый ритм сохраняется только у 45-50% пациентов [34]. В связи с этим, на данном этапе ключевое место в схеме лечения пациента с ФП занимает профилактика развития осложнений, в первую очередь, тромбоэмболических. Назначение АТ обеспечивает снижение риска развития событий данной категории [35]. Однако, как показывает клиническая практика,

Таблица 1.

Частота тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий без антикоагулянтной терапии, либо при антикоагулянтной терапии в субтерапевтическом режиме по Zhan Y. et al. [44].

Автор, год	n	АТ	ЧТ УЛП
Brown, 1993	48	НП	27,1%
Li, 1994	29	СТД	10,3%
Manning, 1995	230	НП	14,8%
Corrado, 1999	123	НП	8,9%
Klein, 2001	549	НП	13,8%
Shen, 2002	182	СТД	9,9%
Corrado, 2004	41	СТД	9,8%
Wysokinski, 2010	497	НП	22,1%
Zateyschikov, 2010	212	НП	20,8%
Fukuda, 2011	148	СТД	8,8%
Providencia, 2014	180	СТД	9,4%
Wantanade, 2014	993	СТД	5,1%
Malik, 2015	600	СТД	11,7%
Cohoon, 2016	400	НП	17%

Примечание. Здесь и далее, n - количество пациентов, АТ - антикоагулянтная терапия, НП - не проводилась, СТД - субтерапевтическая доза, ЧТ - частота тромбоза, УЛП - ушко левого предсердия.

прием пероральных антикоагулянтов не обеспечивает полной защиты от тромбообразования в УЛП.

О возможности развития тромбоза УЛП на фоне приема варфарина указывают в статье N.M.Al-Saady et al. [7]. K.Seidl et al. в своем исследовании эффективности и безопасности проведения электроимпульсной терапии после предварительного выполнения ЧП ЭхоКГ у пациентов с персистирующей формой ФП продемонстрировали, что даже на фоне приема варфарина у 7,7% пациентов при обследовании выявлялся тромб в полости УЛП [36].

При реализации стандартного протокола предоперационной подготовки перед катетерной аблацией ФП D.Scherr et al. обнаружили тромбоз УЛП у 1,6% больных, принимавших варфарин в подобранной дозе не менее 4 недель [37]. По данным T.Wallace et al. частота выявления тромба УЛП у пациентов с ФП на фоне приема антикоагулянтов составляет 3,6% [38]. В работе H.Mitamura et al. по оценке эффективности терапии дабигатраном в отношении профилактики тромбообразования в УЛП частота выявления тромбоза УЛП составила 4% (8 пациентов) [39].

В этом же году M.M.Zylla et al. представили результаты исследования сравнительной эффективности терапии антагонистом витамина К (фенопрокумон) и новыми пероральными антикоагулянтами (НОАК) в отношении профилактики тромбоза УЛП при ФП. Обследование проводилось у 643 пациентов, принимавших в течение предшествующих 3 недель АТ. При ЧП ЭхоКГ тромб в полости ушка ЛП был диагностирован у 68 больных (10,6%). В зависимости от принимаемого антикоагулянтного препарата выявление тромбоза УЛП распределилось следующим образом: в группе приема фенопрокумона тромб обнаруживался у 17,8% пациентов, на фоне приема дабигатрана - у 3,8% больных, при приеме ривароксабана - у 4,1%. Частота тромбообразования в УЛП

была статистически значимо больше в группе приема антагониста витамина К [40].

Обсервационная работа D.Frenkel et al., напротив, не показала статистически значимой разницы терапии варфарином или НОАК в отношении профилактики тромбоза УЛП у пациентов с ФП (2,9% против 4,4%, $p=0,45$) [41]. Достоверных различий в частоте выявления тромбоза УЛП на фоне терапии варфарином либо НОАК не представлено и в публикации A.D.Da Costa et al. [42]. Среди 576 пациентов, включенных в исследование, тромб в полости ушка был обнаружен у 5 больных (2,6%), принимавших варфарин, и у 8 больных (2,1%), находившихся на терапии НОАК. M.Kawabata et al., оценив данные ЧП ЭхоКГ 559 пациентов с ФП, также не обнаружили преимущества НОАК перед варфарином в профилактике тромбоза УЛП [43]. Группа исследователей под руководством J.Wyrembak в 2017 году обнародовала результаты работы, в которой продемонстрирована статистически значимо большая частота выявления тромбоза УЛП на фоне приема варфарина в сравнении с терапией НОАК (1,55% против 0,24%, $p=0,047$) [44].

Y.Zhan et al. в Канадском кардиологическом журнале опубликовали большую обзорную статью по проблеме тромбоза УЛП при ФП [45]. Авторами было проанализировано более 100 работ по данной теме. Как оказалось, частота выявления тромба в полости УЛП при отсутствии АТ, либо ее проведении в субтерапевтическом режиме колеблется в пределах 5,1-27,1% (табл. 1). Причем, это имеет отношение как к приему варфарина, так и НОАК. Правильный подбор дозы антагонистов витамина К с тщательным контролем МНО, а также назначение НОАК в рекомендованной дозировке и обеспечение регламентированного режима приема препаратов сопровождается меньшей частотой выявления тромбоза УЛП - 0,5-8,3% случаев (табл. 2). Тем не менее и в данной ситуации не наблюдается полного устранения риска формирования тромба в УЛП.

Неоднозначной остается стратегия терапии диагностированного тромбоза УЛП. В большинстве представленных исследований в случае выявления тромба в полости ушка назначалась терапия варфарином с достижением более высоких показателей МНО - 3-4. Эффективность данного подхода по заключению ряда экспертов колеблется в пределах 50-95% [38, 41, 43]. В литературе представлено достаточно большое количество клинических случаев лизирования тромба УЛП на фоне терапии НОАК [46-50]. Однако, проспективное рандомизированное исследование по данной проблеме проведено пока только одно - в 2016 г. в American Heart Journal G.Y.H.Lip et al. изложили результаты исследования X-TRA [51]. В работу было набрано 53 пациента, у которых оценивалась эффективность применения ривароксабана в терапии тромбоза УЛП. При ЧП ЭхоКГ, выполнявшейся через 6-8 недель антикоагулянтной терапии, лизирование тромба УЛП достигнуто только у 22 пациентов (41,5%), что, естественно, не может рассматриваться как удовлетворительный результат терапии. На сегодняшний день продолжается ряд рандомизированных исследований (RE-LATED AF, AFNET 7 trial) по изучению эффективности применения НОАК в лечении пациентов с тромбозом УЛП.

Таблица 2.

Частота тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии в терапевтической дозе по Zhan Y. et al. [44].

Автор, год	n	ЧТ УЛП
Puwanant, 2009	1058	0,6%
Scherr, 2009	732	1,6%
Wallace, 2010	192	3,6%
McCready, 2010	635	1,9%
Yamashita, 2010	446	2,9%
Fukuda, 2011	83	3,6%
Herring, 2012	586	0,5%
Zoppo, 2012	430	2,3%
Dorenkamp, 2013	329	2,1%
Watanabe, 2014	431	2,3%
Kishima, 2014	230	8,3%
Yamamoto, 2014	564	6,4%
Nishikii-Tachibana, 2015	543	6,4%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбообразование в УЛП - сложный многокомпонентный процесс, реализуемый взаимодействием целого ряда факторов. Представленные клинические исследования по проблеме говорят о взаимосвязи морфологии УЛП и риска тромбоза. Однако, сегодня мы все-таки не имеем надежного морфофункционального критерия, который бы позволил выделить группу больных высокого риска тромбоза УЛП. Разработанная классификация морфологии УЛП основана только на результатах МСКТ и/или МРТ.

На данный момент наилучшим способом профилактики тромбоза УЛП, как основного источника тромбоэмболий, является назначение АТ, которая позволяет снизить частоту тромбоэмболических событий, но, к сожалению, не полностью устранить их. В арсенале мы имеем специальные шкалы, позволяющие рассчитать тромбоэмболический риск для конкретного пациента и определить стратегию АТ. Назначая антикоагулянты, важно не забывать, что частота возникновения геморрагических осложнений, в том числе фатальных, при АТ достигает 5,2%.

Частота выявления тромбоза УЛП у пациентов с ФП по литературным данным составляет 15-20%. У остальных 80-85% пациентов тромбообразования в полости ушка не происходит несмотря на то, что примерно половина из этих больных не принимают антикоагулянты, либо принимают их в субтерапевтической дозировке. Памятуя об описанном Р.Вирховым механизме тромбообразования, который включает в себя 3 звена, не исключено, что тромбообразование в ушке ЛП также происходит при сочетанной реализации нескольких механизмов [52]. В такой ситуации можно предполагать, что наряду с анатомическими особенностями УЛП в создании благоприятных условий для тромбообразования свою лепту вносят электрофизиологические характеристики ФП и изменения в системе гемостаза. Мнения о роли дисбаланса в свертывающей системе крови в отношении тромбоза ушка высказывались ранее, и даже был реализован ряд работ по поиску лабораторных маркеров риска тромбоза, который, однако, не определил единого критерия стратификации риска [44]. Комплексная оценка влияния морфофункциональных, электрофизиологических и лабораторных факторов в отношении тромбоза УЛП - тема будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*;2014; 383(9921): 999-1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3).
2. Wyndham C.R. Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Texas Heart Institute Journal*. 2000;27(3):257-67.
3. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 121; e46-e215. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667>. Accessed May 10, 2019.
4. Lip G.Y. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *Journal Thrombosis and Hemostasis*. 2011; 9 (Suppl 1): 344-351. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04302.x>.
5. Thambidorai S.K., Murray R.D., Parakh K. et al. Utility of Transesophageal Echocardiography in Identification of Thrombogenic Milieu in Patients With Atrial Fibrillation (an ACUTE Ancillary Study). *American Journal of Cardiology*. 2005;96:935-941. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.05.051>.
6. Andrade J.G., Macle L., Nattel S. et al. Contemporary Atrial Fibrillation Management: A Comparison of the Current AHA/ACC/HRS, CCS, and ESC Guidelines. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33:965-76. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.002>.
7. Al-Saady N.M., Obel O.A., Camm A.J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82:547-555. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.82.5.547>.
8. Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y. et al. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7(12):1251-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.08.009>.
9. Naksuk N., Padmanabhan D., Yogeswaran V., Asirvatham S.J. Left Atrial Appendage. *Embryology, Anatomy, Physiology, Arrhythmia and Therapeutic Intervention*. *Journal of American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(4):403-412. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.06.006>.
10. Beinart R., Heist E.K., Newell J.B. et al. Left Atrial Appendage Dimensions Predict the Risk of Stroke/TIA in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(1):10-15. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01854.x>.
11. Taina M., Vanninen R., Hedman M. et al. Left Atrial Appendage Volume Increased in More Than Half of Patients with Cryptogenic Stroke. *PLoS ONE*. 2013;8(11): e79519. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817123/>. Accessed April 10, 2019.
12. Jeong W.K., Choi J.H., Son J.P. et al. Volume and Morphology of Left Atrial Appendage as Determinants of Stroke Subtype in Patients with Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):820-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.12.026>.
13. Wang Y., Di Biase L., Horton R.P. et al. Left Atrial Appendage Studied by Computed Tomography to Help Planning for Appendage Closure Device Placement. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(9):973-82. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x>.
14. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M. et al. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? Results From a Multicenter Study. *Journal of American College of Cardiology*. 2012;60:531-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>.
15. Kimura T., Takatsuki S., Inagawa K. et al. Ana-

- tomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS2 scores. *Heart Rhythm*. 2013;10(6):921-5. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.01.036>.
16. Anselmino M., Scaglione M., Di Biase L et al. Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11:2-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.020>.
17. Korhonen M., Muuronen A., Arponen O et al. Left Atrial Appendage Morphology in Patients with Suspected Cardiogenic Stroke without Known Atrial Fibrillation. *PLoS ONE*; 2015;10(3):e0118822. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118822>. Accessed April 12, 2019.
18. Lee J.M., Seo J., Uhm J.S et al. Why Is Left Atrial Appendage Morphology Related to Strokes? An Analysis of the Flow Velocity and Orifice Size of the Left Atrial Appendage. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(9):922-927. <https://doi.org/10.1111/jce.12710>.
19. Gul E.E., Boles U., Haseeb S et al. Left Atrial Appendage Characteristics in Patients with Persistent Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation (Laapaf Study). *Journal of Atrial Fibrillation*. 2017;9(5). Available at: <http://www.jafib.com/published.php?type=full&id=1526>. Accessed April 20, 2019.
20. Kishima H., Mine T., Takahashi S et al. Morphologic remodeling of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(9):1823-8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.06.009>.
21. Lee Y., Park H.C., Lee Y., Kim S.G. Comparison of Morphologic Features and Flow Velocity of the Left Atrial Appendage Among Patients With Atrial Fibrillation Alone, Transient Ischemic Attack, and Cardioembolic Stroke. *American Journal of Cardiology*. 2017;119(10):1596-1604. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.016>.
22. Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G et al. Pathophysiologic Correlates of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation: I. Reduced Flow Velocity in the Left Atrial Appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study). *Journal of American Society of Echocardiography*. 1999;12:1080-7.
23. Ono K., Iwama M., Kawasaki M et al. Motion of left atrial appendage as a determinant of thrombus formation in patients with a low CHADS2 score receiving warfarin for persistent nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovascular Ultrasound*. 2012;10:50. Available at: <https://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-7120-10-50>. Accessed April 20, 2019.
24. Lee J.M., Shim J., Uhm J S et al. Impact of Increased Orifice Size and Decreased Flow Velocity of Left Atrial Appendage on Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2014;113:963-969. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.058>.
25. Petersen M., Roehrich A., Balzer J et al. Left atrial appendage morphology is closely associated with specific echocardiographic flow pattern in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:539-545. <https://doi.org/10.1093/europace/euu347>.
26. Fukushima K., Fukushima N., Kato K. et al. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2016;17:59-66. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev117>.
27. Алексеевская И.Н., Персидских Ю.А., Корнелюк И.В. и др. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2009;56:20-25. [Alekseevskaya I.N., Persidskikh Yu.A., Kornelyuk I.V. et al. Predictors of the left atrial appendage thrombosis in patients with persistent atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2009;56:20-25 (in Russ.)].
28. Zateyshchikov D.A., Brovkin A.N., Chistiakov D.A., Nosikov V.V. Advanced age, low left atrial appendage velocity, and Factor V promoter sequence variation as predictors of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2010;30:192-199. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0440-1>.
29. Голухова Е.З., Громова О.И., Аракелян М.Г. и др. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбозомболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца. *Креативная кардиология*. 2017;11(3):262-72. [Golukhova E.Z., Gromova O.I., Arakelyan M.G. et al. Risk factors of left atrial thrombus and/or thromboembolism in patients with nonvalvular, nonischemic atrial fibrillation. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2017;11(3):262-72 (in Russ.)]. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272.
30. Lupercio F., Ruiz J.C., Briceño D.F. et al. Left Atrial Appendage Morphology Assessment for Risk Stratification of Embolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. A Meta-Analysis. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1402-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.042>.
31. Khurram I. M., Dewire J., Mager M. et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:1843-1849. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.09.065.
32. Korhonen M., Parkkonen J., Hedman M. et al. Morphological features of the left atrial appendage in consecutive coronary computed tomography angiography patients with and without atrial fibrillation/*PLoS ONE* 2017 12(3): e0173703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173703>.
33. Kelly F. R., Hull R. A., Arrey-Mbi T.B. et al. Left atrial appendage morphology and risk of stroke following pulmonary vein isolation for drug-refractory atrial fibrillation in low CHA2DS2Vasc risk patients. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17:70. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0504-7>.
34. Calkins H., Hindricks G., Cappato R. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;10:275-444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
35. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisa-

- tion (ESO). *European Heart Journal*. 2016;3:2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw313>.
36. Seidl K., Rameken M., Drögemüller A., Vater M. Embolic Events in Patients With Atrial Fibrillation and Effective Anticoagulation: Value of Transesophageal Echocardiography to Guide Direct-Current Cardioversion. Final Results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *American College of Cardiology*. 2002;39:1436-42. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01785-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01785-0).
 37. Scherr D., Dalal D., Chilukuri K. et al. Incidence and Predictors of Left Atrial Thrombus Prior to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(4):379-84. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x>
 38. Wallace T.W., Atwater B.D., Daubert J.P. et al. Prevalence and Clinical Characteristics Associated With Left Atrial Appendage Thrombus in Fully Anticoagulated Patients Undergoing Catheter-Directed Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(8):849-52. 2010 <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01729.x>.
 39. Mitamura H., Nagai T., Watanabe A. et al. Left atrial thrombus formation and resolution during dabigatran therapy: A Japanese Heart Rhythm Society report. *Journal of Arrhythmia*. 2015; 31(4):226-231. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2014.12.010>.
 40. Zylla M.M., Pohlmeier M., Hess A. et al. Prevalence of Intracardiac Thrombi Under Phenprocoumon, Direct Oral Anticoagulants (Dabigatran and Rivaroxaban), and Bridging Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Flutter. *American Journal of Cardiology*. 2015;115:635-640. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.12.016>.
 41. Frenkel D., D'Amato S., Al-Kazaz M. et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus Detection by Transesophageal Echocardiography. A Comparison of Continuous Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Versus Warfarin Therapy in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(3):295-303. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.004>.
 42. Da Costa A. D., Delolme C., Guichard J.B. et al. Comparison of Prevalence and Management of Left-Atrial Appendage Thrombi under Old and New Anticoagulants Prior to Left-Atrial Catheter Ablation. *American Heart Journal*. 2017;193:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.07.016>.
 43. Kawabata M., Goya M., Sasaki T. et al. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circulation Journal*. 2017;81(5):645-651. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1089>.
 44. Wyrembak J., Campbell K.B., Steinberg B.A. et al. Incidence and Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Treated with Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin Prior to Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2017;119(7):1017-1022. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.12.008>.
 45. Zhan Y., Joza J., Al Rawahi M. et al. Assessment and management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(3):252-261. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.008>.
 46. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;34(4):545-7. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0747-1>.
 47. Hammerstingl C., Pötzsch B., Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;109:583-584. doi: 10.1160/TH12-11-0821.
 48. Takasugi J., Yamagami H., Okata T. et al. Dissolution of the Left Atrial Appendage Thrombus with Rivaroxaban Therapy. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;36:322-323. <https://doi.org/10.1159/000354315>.
 49. Kawakami T., Kobayakawa H., Ohno H. et al. Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thrombosis Journal*. 2013;11:26. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-26>.
 50. Рычков А.Ю., Хорькова Н.Ю., Белокурова А.В., Ярославская Е.И. Прямые оральные антикоагулянты при тромбозе левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2018;91:60-63 [Rychkov A.Yu., Hor'kova N.Yu., Belokurova A.V., Yaroslavskaya E.I. Direct oral anticoagulants in the left atrial appendage thrombosis in patients with atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2018;91:60-63 (In Russ)].
 51. Lip G.Y.H., Hammerstingl C, Marin F. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *American Heart Journal*. 2016;178:126-34. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.007>.
 52. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60040-4).

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-21-31>

РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ АНТИГЕНОВ КАРДИОМИОЦИТОВ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ
РИТМА СЕРДЦА И ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

В.А.Рябкова, Л.П.Чурилов, Ю.В.Шубик

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург,
Университетская наб., д. 7-9

Приведены данные клинических и экспериментальных исследований о распространенности некоторых анти-миокардиальных аутоантител среди пациентов с различными заболеваниями сердца и их патогенетической значимости; предложена классификация этих аутоантител, проанализированы их молекулярные и клеточные эффекты.

Ключевые слова: аутоантитела, аутоиммунитет, кардиомиопатии, каналопатии, нарушения ритма сердца, блокады сердца, внезапная сердечная смерть

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 25.12.2019 **Рецензии получены:** 30.12.2019 **Принята к публикации:** 12.01.2020

Ответственный за переписку: Рябкова Варвара Александровна, e-mail: varvara-ryabkova@yandex.ru

Для цитирования: Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шубик Ю.В. Роль аутоантител против антигенов кардиомиоцитов в развитии нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 4 (98), с. 21-31; DOI: 10.35336/VA-2019-4-21-31.

ROLE OF AUTOANTIBODIES AGAINST CARDIOMYOCYTE ANTIGENS IN THE DEVELOPMENT
OF CARDIAC ARRHYTHMIAS AND SUDDEN CARDIAC DEATH

V.A.Ryabkova, L.P.Churilov, Yu.V.Shubik

St. Petersburg State University, 199034, Universitetskaya Embankment, 7-9, St. Petersburg, Russia

In this review we analyze clinical and experimental studies that elucidate the prevalence of some antimyocardial autoantibodies in patients with different heart diseases and their mechanistical relevance. We propose a classification of these autoantibodies and focus on their molecular and cellular effects.

Key words: autoantibodies, autoimmunity, cardiomyopathy, canalopathy, cardiac arrhythmias, heart block, sudden cardiac death

Conflict of Interest: nothing to declare

Received: 25.12.2019 **Revision Received:** 30.12.2019 **Accepted:** 12.01.2020

Corresponding author: Ryabkova Varvara Aleksandrovna, e-mail: varvara-ryabkova@yandex.ru

For citation: Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shubik Yu.V. Role of autoantibodies against cardiomyocyte antigens in the development of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 3 (97), p. 21-31; DOI: 10.35336/VA-2019-4-21-31.

Нарушения ритма сердца считаются одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной кардиологии. Они выявляются как при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, так и у здоровых лиц [1]. Аритмии неоднородны как по тяжести клинических проявлений, так и по своему прогнозу [2]. Под внезапной сердечной смертью (ВСС) понимают ненасильственную смерть, развившуюся в результате кардиальных причин моментально или в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе больного [3, 4]. При этом предшествующее заболевание сердца может быть известно или неизвестно, но смерть всегда неожиданна. ВСС представляет собой важную проблему общественного здравоохранения, на нее приходится примерно 25-50% всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний [5].

В общей популяции ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенной формой патологии, предрасполагающей к ВСС. Кардиомиопатии (КМП) и приобретенные пороки сердца лежат в основе большей части остальных случаев [6, 7]. Однако самой распространенной причиной ВСС у детей и молодых людей служат первичные нарушения сердечного ритма, за которыми по частоте следуют врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца и КМП [8]. Скрыто протекающие заболевания или бессимптомная врожденная патология в условиях повышенных физических нагрузок - способны манифестировать в форме ВСС [9]. Такие патологические состояния или заболевания либо не выявляются во время медицинских осмотров, либо, при имеющихся незначительных изменениях, им не дается должная клиническая оценка,

в т.ч. не устанавливается соответствующая категория годности к военной службе или спортивным занятиям.

Очевидно, что ВСС полиэтиологична. В последнее время растет число публикаций, в которых приводятся данные, что аутоантитела (ауто-АТ) также могут быть связаны с развитием нарушений физиологических свойств миокарда (возбудимости, проводимости, сократимости и автоматизма), а значит - и ритма сердца, в том числе - быть провокаторами жизнеопасных желудочковых аритмий [10-12].

РАННИЕ РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТОВ АУТОАНТИТЕЛ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИОКАРДА

В ранний период экспериментальных исследований изучение так называемых «миокардиотоксиков» или антикардиальных поликлональных ауто-АТ (синтезируемых разными клонами В-лимфоцитов и связывающихся с различными антигенными детерминантами (эпитопами) молекулы-мишени (антигена)) на предмет их биологических / патобиологических эффектов проводилось как *in vivo* на животных моделях, так и *in vitro* на изолированных перфузированных сердцах. В основном это были работы отечественных патологов школы И.И.Мечникова. В пионерской работе выпускников Императорского Санкт-Петербургского университета А.А.Кулябко и С.И.Метальникова [13] было отмечено снижение сократительной способности и появление аритмических признаков (бигеминии и блокад) при перфузии изолированного сердца кролика гомологичной антимиокардиальной сывороткой (полученной от животных того же вида после иммунизации их белками миокарда). Была показана зависимость эффекта от присутствия белков системы комплемента (большой группы взаимодействующих между собой белков и гликопротеинов крови, относящейся к факторам гуморального иммунитета). Интересно, что преиммунная сыворотка (полученная от животных до их иммунизации) оказывала сходные, хотя и очень слабые обратимые эффекты, которые авторы интерпретировали как признак существования природных кардиотропных ауто-АТ.

Позже эти исследования были продолжены в США, СССР и некоторых других странах. С.Pomerat (1945) [14] получил стимуляцию *in vitro* сократительной способности фрагментов сердец куриных эмбрионов анти-ретикулоэндотелиальной цитотоксической сывороткой. Несколько работ школы А.А.Богомольца - Л.Р.Перельмана были посвящены изучению эффектов АТ против субклеточных фракций кардиомиоцитов. Н.Д.Скуба (1966) [15] показала влияние гетерологичной кроличьей антикардиальной митохондриальной антисыворотки на ремоделирование сердца после экспериментального инфаркта миокарда на крысах, выявив некоторое ускорение процесса регенерации в поврежденной сердечной мышце. В.Г.Мишин (1988) [16] в своих экспериментах не обнаружил митогенного действия антикардиального IgG кролика против дезоксирибонуклеопротеина сердца крысы, но показал, что в отличие от преиммунных иммуноглобулинов, спе-

цифические IgG вызывают увеличение концентрации циклического аденозинмонофосфата и кальмодулина (но не циклического гуанозинмонофосфата) в клетках-мишенях.

Р.И.Янчий и соавторы в длительной серии электрофизиологических исследований (1978-98) [17, 18] экспериментировали с ауто-АТ против плазматических мембран и саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов крысы и продемонстрировали *in vitro* стимулирующее действие антикардиальных поликлональных IgG в низкой дозе на частоту и силу сокращений миокарда *ex vivo*. Они также зарегистрировали на изолированных папиллярных мышцах под влиянием специфического, но не преиммунного IgG активацию потенциалозависимых медленных Na/Ca каналов, ускорение медленной диастолической деполяризации и увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{+2} , связанное с уменьшением активности Na/K-АТФазы и Са-АТФазы и увеличением высвобождения Ca^{+2} из рианодин-чувствительных депо. По крайней мере частично эти процессы были связаны с лейкотриен-зависимыми механизмами и происходили параллельно с увеличением продукции активных форм кислорода. В то же время, большие дозы антикардиальных АТ, как было показано другими исследовательскими группами, приводили к угнетению сократительной функции изолированного сердца, а в экспериментах *in vivo* вызывали иммунокомплексное повреждение коронарных сосудов, развитие признаков коронарита, миокардита и даже кардиогенный шок [19, 20].

На волне интереса к опосредованным экстракционными аутоантителами симптомам болезни Грейвса-фон Базедова, особенно к ее кардиологическим проявлениям - А.W.Nathan и соавт. (1983) [21] продемонстрировали, что плазма от пациентов в состоянии эутироза при этом аутоиммунном заболевании способна вызывать тахикардию в органной культуре изолированных сердец плодов мыши и даже приводить к гибели органа при повторяющемся воздействии. Новые достижения в этой области были связаны с моноклональными технологиями, очисткой целевых антигенов и широкими клиническими и эпидемиологическими исследованиями при различных сердечных и аутоиммунных заболеваниях.

АУТОАНТИТЕЛА В КОНТЕКСТЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Согласно современным представлениям, возникновение аритмий связано с нарушением образования и/или проведения сердечного электрического импульса [22]. Сердечную аритмическую активность также можно классифицировать как пассивную (связанную со сниженным автоматизмом и/или проводимостью в каком-либо отделе проводящей системы сердца) и активную [23]. Механизмы, ответственные за активные нарушения сердечного ритма делятся на следующие основные категории: 1) повышенный нормальный автоматизм; 2) аномальный автоматизм; 3) триггерная активность; 4) re-entry (повторный вход) [24, 25]. Продолжительность, амплитуда, конфигурация потенциа-

ла действия кардиомиоцитов определяются ионными токами через мембранные каналы, которые находятся, в свою очередь, под сильным влиянием активности вегетативной нервной системы и гормональной регуляции и являются чувствительными к электролитным нарушениям и ишемии [23]. Модуляция ионных токов под воздействием этих и других факторов приводит к изменению характеристик потенциала действия и лежит в основе группы механизмов аритмий, таких как сниженный и повышенный нормальный автоматизм, аномальный автоматизм и триггерная активность. Вторая группа механизмов аритмогенеза (нарушение проведения импульса) также может быть связана с изменением ионных токов (т.н. функциональные блокады и функциональное re-entry) [25, 26]. В случае же фиксированных или анатомических блокад и re-entry имеет место непосредственное повреждение клеток с образованием замещающей рубцовой ткани, как например при постинфарктном кардиосклерозе, последствиях перенесенного миокардита, кардиохирургических травм и т.д. [25].

Среди механизмов развития ВСС выделяют желудочковые тахикардии (ЖТ), асистолию и электро-механическую диссоциацию, причем последние два варианта чаще встречаются в ограниченной группе пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (СН). ЖТ, которые служат непосредственной причиной около 70-90% всех случаев остановки сердца, обычно представляют собой результат действия триггера (или триггеров) на определенный субстрат патологической реактивности (чаще всего представленный органическим поражением миокарда) [27]. По результатам аутопсии большая часть жертв ВСС имели структурные аномалии сердца, такие как ишемическая болезнь сердца, желудочковая гипертрофия, очаговый кардиосклероз, аномалии проводящей системы. Не менее важна роль триггеров, таких как острая ишемия, изменения гемодинамики, колебания активности вегетативной нервной системы (например при физической нагрузке и стрессе), лекарственные препараты и электролитные нарушения [27].



Рис. 1. Классификация антимиекардиальных аутоантител, определяемых при заболеваниях сердца, предрасполагающих к нарушениям сердечного ритма, в том числе к развитию внезапной сердечной смерти, на основе их молекулярных мишеней - аутоантигенов и, следовательно, в зависимости от их возможных биологических/патобиологических эффектов.

Сотрудниками лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ предложена классификация ауто-АТ при ВСС и предрасполагающих к ней заболеваний на основе их молекулярных мишеней - аутоантигенов и, следовательно, в зависимости от их возможных патогенетических эффектов (рис. 1) [11]. Эта классификация может быть применима и для ауто-АТ при других нарушениях ритма сердца. Представленное разделение ауто-АТ на цитотоксические и функциональные до определенной степени условно, т.к. в литературе имеются данные о цитотоксических эффектах ауто-АТ против рецепторов и ионных каналов [28, 29]. С другой стороны, ауто-АТ, известные как цитотоксические, могут проявлять эффекты функциональных, если перекрестно реагируют с мишенями последних (например, ауто-АТ против миозина перекрестно реагируют с β -адренорецептором (β -АР)) [30]. Однако, несмотря на относительность данной классификации, она позволяет объяснить вклад ауто-АТ в патогенез нарушений ритма сердца и ВСС.

Цитотоксические ауто-АТ могут вызывать комплемент-опосредованную и антитело-зависимую клеточно-опосредованную гибель клеток, которая сопровождается в некоторых случаях выраженным местным воспалительным процессом с повышением локальной концентрации оксида азота, фактора некроза опухоли альфа и других цитокинов, которые усиливают повреждение миокарда [29, 31]. Эти ауто-АТ также могут вызывать апоптоз кардиомиоцитов [32]. С точки зрения физиологических свойств миокарда, гибель клеток с последующим фиброзом может привести к снижению сократительной способности и нарушению проводимости как одному из механизмов аритмогенеза (см. выше) и субстрату для инициирования желудочковых тахикардий при ВСС. Функциональные аутоантитела взаимодействуют с рецепторами нейротрансмиттеров или гормонов, ферментами (которые участвуют в энергетическом метаболизме и мембранном транспорте) и мембранными каналами, мутации в генах которых обуславливают развитие генетических сердечных каналопатий. Не вызывая гибели клеток, они модифицируют активность белков, с которыми взаимодействуют [11]. Эти изменения приводят к колебаниям активности вегетативной нервной системы, электролитным нарушениям и энергетическому дисбалансу. Возникающие вследствие этого изменения ионных токов лежат в основе большинства механизмов аритмогенеза, как описано выше, и имитируют действие распространенных триггеров ВСС.

ЗНАЧЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА

Существуют критерии американского ученого Эрнста Витебского, дополненные его учеником Ноэлем Роузом, для определения заболевания человека как аутоиммунного по своей природе [33]. Простого присутствия каких-либо ауто-АТ в крови, очевидно, недостаточно для описания заболевания как аутоиммунного. Ключевыми пунктами в критериях Витебского-Роуза являются прямые и косвенные доказательства. Прямые доказательства включают

воспроизведение заболевания или его основных патологических проявлений у экспериментальных животных после пассивного переноса аутореактивных клеток/ауто-АТ или у людей посредством внутриутробного переноса ауто-АТ через плаценту. Косвенные доказательства предполагают воспроизведение основных признаков заболевания путем активной иммунизации лабораторных животных (иммунизации путем введения антигенов, против которых стремятся вызвать иммунный ответ). Некоторые из ауто-АТ при заболеваниях, предрасполагающих к ВСС, например, при дилатационной КМП, болезни Чагаса, миокардитах, соответствуют этим критериям [11].

Однако все большее число исследований указывает на патогенетическую роль ауто-АТ не только при классических аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит или системная красная волчанка, но также и при тех заболеваниях, которые пока не рассматриваются устоявшимися нозологическими классификациями как аутоиммунные [34]. Более того, согласно современным представлениям, ауто-АТ не связаны исключительно с патогенными эффектами и с развитием заболеваний. Было показано, что, по крайней мере, ауто-АТ против рецепторов, связанных с G-белками, у здоровых доноров заурядно присутствуют в крови и обеспечивают гомеостатические функции, формируя типичные паттерны спектра физиологического аутоиммунитета [35]. Отклонения от нормального паттерна содержания ауто-АТ могут служить отражением патологических изменений в тех или иных органах (в соответствии с предложенной независимо А.Б.Полетаевым в нашей стране и И.Коэном - в Израиле концепцией «Иммунокулуса - Иммунного Гомунокулуса», согласно которой совокупность естественных ауто-АТ представляет собой целостный внутренний иммунологический образ индивида, отражающий особенности его молекулярного (антигенного) состава) [36], и даже способствовать прогрессированию заболеваний, ранее считавшихся не связанными с развитием аутоиммунных реакций. Мы предлагаем следующие критерии для подтверждения роли ауто-АТ в этих случаях: 1) распознавание и выделение специфических аутоантигенов, против которых направлены ауто-АТ; 2) изменение титра ауто-АТ в сыворотке крови пациентов (имеет значение как повышение, так и снижение титра ауто-АТ относительно нормальных значений в общей популяции); 3) патофизиологическая значимость ауто-АТ, оцененная по молекулярным и клеточным эффектам или по наличию патологических изменений в органе-мишени у иммунизированных животных; 4) положитель-

ный эффект от терапии, направленной на подавление аутоиммунных процессов/элиминацию ауто-АТ. При удовлетворении только первых двух условий можно говорить о диагностической, но не о прогностической или терапевтической ценности ауто-АТ при рассматриваемом заболевании.

ЧАСТНАЯ КАРДИОИММУНОЛОГИЯ: НЕКОТОРЫЕ АУТОАНТИТЕЛА ПРОТИВ АНТИГЕНОВ КАРДИОМИОЦИТОВ

Информация об ауто-АТ при ВСС, полученная при анализе источников в международной базе цитирования медицинских и биологических публикаций PubMed, была систематизирована на основе классификации, представленной в третьем разделе [11]. Ниже приведено несколько примеров ауто-АТ, которые могут способствовать развитию нарушений ритма сердца, в том числе жизнеопасных, и заболеваний, которые предрасполагают к ним. На рис. 2 представлены цитотоксические ауто-АТ против кардиомиоцитов и механизмы гибели клеток при их взаимодействии с соответствующими антигенами.

Аутоантитела против тропонина I

Повышение титра ауто-АТ против тропонина I (TnI), определяется в сыворотке крови пациентов с разными заболеваниями, сопровождающимися нарушениями ритма сердца, в том числе - предрасполагающими к ВСС, включая ишемическую КМП, дилатационную КМП, перипартальную КМП (КМП беременных), болезнь Чагаса, некомпактный миокард левого желудочка, инфаркт миокарда [37]. Было показано, что иммунизация мышей TnI вызывает выраженное воспаление миокарда с последующим развитием фиброза и СН, сопровождающейся повышенной смертностью. Кроме того, мыши, которые были предварительно иммунизированы TnI до перевязки коронарной артерии, имели больший размер инфаркта миокарда, более выраженные фиброзные изменения,

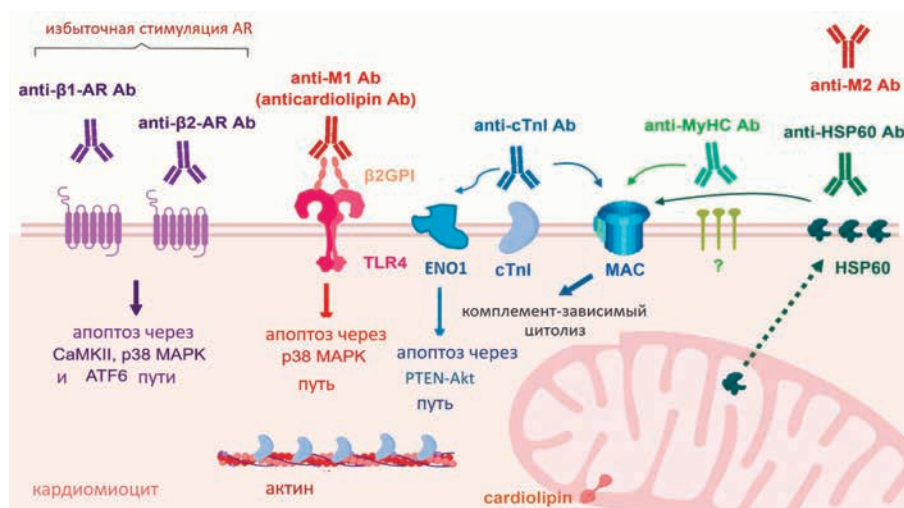


Рис. 2. Цитотоксические аутоантитела против аутоантигенов кардиомиоцитов и механизмы клеточной гибели в результате их взаимодействия с соответствующими аутоантигенами. Ab антитела, AR адренергический рецептор, cTnI сердечный тропонин I, ENO1 енолаза 1, HSP60 белок теплового шока 60, MAC мембраноатакующий комплекс, MyHC тяжелые цепи миозина, TLR4 Toll-подобный рецептор 4.

более высокую активность воспалительного процесса, сниженную систолическую функцию миокарда и более выраженное реперфузионное повреждение после восстановления коронарного кровотока [38, 39]. Механизм, лежащий в основе патогенных эффектов этих ауто-АТ, связан с PTEN-Akt сигнальным путем апоптоза, который активируется при перекрестной реакции анти-TnI ауто-АТ с мембранным ферментом кардиомиоцитов енолазой 1 [40]. Клиническое значение анти-TnI ауто-АТ при остром коронарном синдроме остается, однако, неясным, так как по этому вопросу имеются противоречивые сведения. В частности, в нескольких исследованиях было показано, что анти-TnI ауто-АТ не коррелируют с риском больших сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, однако являются независимыми предикторами ремоделирования левого желудочка [37]. Процессы же ремоделирования миокарда, как известно, ассоциированы с нарушениями ритма сердца, в том числе жизнеугрожающими [41].

Впервые анти-TnI ауто-АТ в эксперименте были определены у мышей с генетическим дефицитом экспрессии PD-1, которые умирали от хронической СН вследствие спонтанно развивающейся аутоиммунной дилатационной КМП [42]. TnI являлся главным антигеном-мишенью аутоантител в этой модели. Введение моноклональных анти-TnI антител мышам дикого типа индуцировало развитие схожих изменений - дилатации и дисфункции сердца [42]. В эру иммунотерапии опухолей ингибиторами контрольных точек иммунного ответа иммуноопосредованные побочные реакции привлекают все больше внимания. Кардиотоксичность анти-PD-1, анти-PDL1 и анти-CTLA4 моноклональных антител является довольно редким, но, зачастую, фатальным проявлением таких побочных реакций и в большинстве случаев протекает как

миокардит или КМП [43]. В литературе отсутствуют данные по определению анти-TnI ауто-АТ у таких пациентов. Их присутствие в сыворотке крови пациента до начала иммунотерапии опухоли, находящееся в норме под контролем PD-1/PDL1, могло бы объяснить быстрое развитие иммуноопосредованных побочных реакций со стороны сердца при начале иммунотерапии [43]. Недавно опубликовано сообщение о развитии молниеносного миокардита после одной дозы анти-PD1 ингибитора (пембролизумаб) у пациента с анти-TnI ауто-АТ и повышенным уровнем тропонина Т, определенными в образце крови, взятом перед применением препарата [44].

На рис. 3 представлены функциональные аутоантитела и соответствующие аутоантигены на кардиомиоцитах. Следующие три примера поясняют роль функциональных аутоантител в регуляции различных молекулярных путей.

Аутоантитела против β 1 адренорецепторов

Ауто-АТ против β 1 адренорецепторов (β 1-АР) являются одними из наиболее изученных ауто-АТ при сердечно-сосудистых заболеваниях. Повышение титра этих ауто-АТ было отмечено при миокардите, дилатационной, ишемической и перипартальной КМП, гипертонической болезни с преимущественным поражением сердца, болезни Чагаса, а также при нарушениях ритма сердца, таких как неадекватная синусовая тахикардия, синдром постуральной ортостатической тахикардии, фибрилляция предсердий при болезни Грейвса-фон Базедова, первичные ЖТ [45, 46]. Эти ауто-АТ коррелируют со снижением фракции выброса, увеличением частоты сердечных сокращений, возникновением ЖТ и риском ВСС при идиопатической дилатационной КМП и хронической СН [46]. Патогенные анти- β 1-АР ауто-АТ функционируют как агонисты, вызывая активацию рецептора [46].

Происходящая при этом, как и при действии катехоламинов, перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция может приводить к появлению депolarизаций, способных иницировать триггерную электрическую активность - один из возможных механизмов развития аритмий [47]. Однако, так как АТ представляют собой значительные по размеру белки, они взаимодействуют не с лиганд-связывающим сайтом, локализованным внутри трансмембранного канала, как катехоламины, а с первой и второй гидрофильными внеклеточными петлями рецептора, которые содержат специфичные для этих АТ антигенные детерминанты [48]. В результате этого эффекты ауто-АТ несколько отличаются

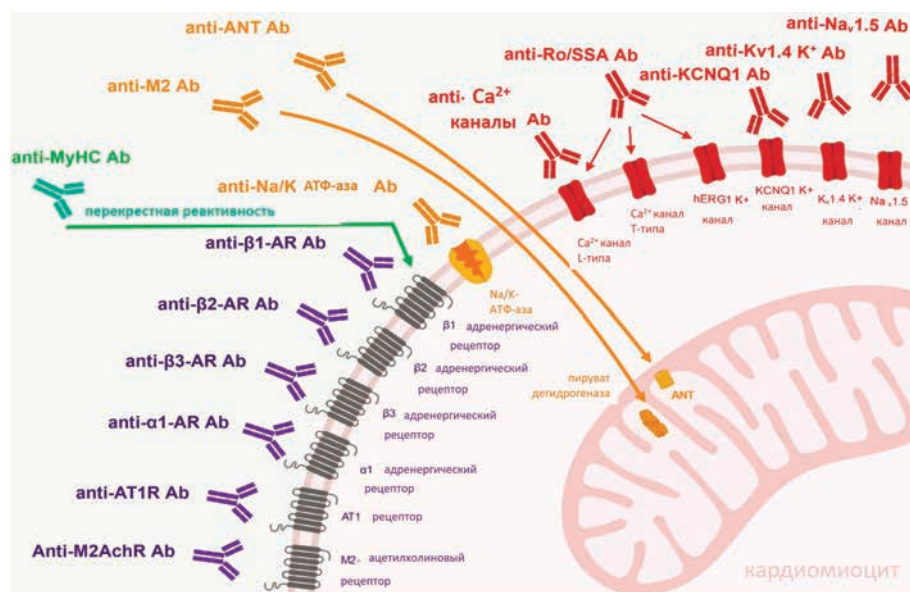


Рис. 3. Функциональные аутоантитела против аутоантигенов кардиомиоцитов. Фиолетовым цветом обозначены аутоантитела к рецепторам нейротрансмиттеров, оранжевым цветом - к ферментам, красным - к мембранным каналам. Ab антитела, M2AChR мускариновый ацетилхолиновый рецептор 2 типа, ANT АДФ/АТФ транслоказа, AR адренергический рецептор, AT1R рецептор ангиотензина II 1-го типа, MyHC тяжелые цепи миозина.

ся от эффектов классических агонистов этих рецепторов [49].

Помимо функциональной селективности (дифференцированной активации/ингибирования конкретным лигандом разных путей внутриклеточной сигнализации, связанных с рецептором), патологические последствия стимуляции $\beta 1$ -АР аутоантителами в экспериментах на животных обусловлены более длительным временем активации рецепторов в сравнении с классическими лигандами, что приводит к усилению процессов их десенситизации и эндоцитоза [48]. В результате активной иммунизации крыс с рекомбинантным $\beta 1$ -АР человека образовывались соответствующие ауто-АТ, обладающие агонистической активностью, количество $\beta 1$ -АР на кардиомиоцитах снижалось, и у животных развивались признаки дилатационной КМП и СН [50]. Тот же фенотип воспроизводился при введении здоровым животным сыворотки крыс, серопозитивных по анти- $\beta 1$ -АР аутоантителам [50]. На примере этих ауто-АТ хорошо видно, что функциональные ауто-АТ могут выступать и в роли цитотоксических: при длительном воздействии на кардиомиоциты анти- $\beta 1$ -АР аутоантител в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* происходит индукция апоптоза и гибель кардиомиоцитов, что связано с гиперактивацией протеинкиназы А, вызываемой аутоантителами при активации $\beta 1$ -АР [51].

В последние годы появились данные о дополнительных механизмах действия анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ. Например, было показано, что кардиомиоциты экспрессируют Fc γ IIa рецепторы (к концевой части молекул иммуноглобулинов), и анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ оказывают отрицательное инотропное действие при одновременном взаимодействии их Fab (вариабельных антиген-связывающих) и Fc (константных) участков с соответствующими рецепторами [52]. Еще один эффект анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ, образующихся при иммунизации лабораторных животных, связан с феноменом аутофагии. Было показано, что эти ауто-АТ подавляют аутофагию, что приводит к усилению апоптоза вследствие накопления продуктов поврежденных митохондрий в кардиомиоцитах [53]. Имеются сведения, что митохондриальная ДНК при нарушении аутофагии может инициировать воспалительный процесс через активацию Toll-подобного рецептора 9-го типа (TLR9) с развитием миокардита/дилатационной КМП [54]. Анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ также способны стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов человека и продукцию ими провоспалительного цитокина IL-6 через активацию $\beta 1$ -АР на лимфоцитах [55]. При добавлении к культуре кардиомиоцитов надосадочной жидкости, полученной при центрифугировании Т-лимфоцитов, предварительно обработанных анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ, наблюдалось усиление процессов апоптоза и гипертрофии в культуре клеток [56]. *In vivo*, при введении этих ауто-АТ мышам Balb/c nude, у которых практически отсутствуют Т-лимфоциты, явления СН и процессы ремоделирования сердца были значимо менее выражены, чем у мышей Balb/c с нормальным содержанием Т-лимфоцитов [55].

Анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ могут определяться и у здоровых лиц (0-19% популяции в зависимости от используемого метода) [11]. Однако имеются данные, что они

отличаются от патогенных анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ тем, что не оказывают эффекта на рецептор, к которому присоединяются (то есть, не являются функциональными) [57]. Несмотря на значительный прогресс в отношении понимания значения анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ, на сегодняшний день соглашение по методам их обнаружения в рутинной лабораторной практике не достигнуто. Методы иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием пептидов-участков $\beta 1$ -АР дают намного более высокие значения, чем ИФА с использованием клеток с нативным $\beta 1$ -АР, что, по-видимому, обусловлено высокой частотой ложноположительных результатов, в связи с чем методы исследования уровня ауто-АТ к $\beta 1$ -АР, основанные на пептидах, в настоящее время не рассматриваются в качестве достоверных диагностических тестов [58]. Однако даже применение ИФА с использованием клеток с нативным $\beta 1$ -АР не может ничего показать касательно функциональных свойств выявляемых ауто-АТ. Функциональный подход к выявлению ауто-АТ к $\beta 1$ -АР основан на измерении их влияния на сократительную способность кардиомиоцитов новорожденных крыс или на опосредованное $\beta 1$ -АР накопление цАМФ в цитоплазме клеток [46]. Однако эти методы дорогостоящи, трудоемки и, следовательно, трудно масштабируемы для применения в рутинной лабораторной практике. Система с высокой пропускной способностью, использующая кардиомиоциты, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека для обнаружения анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ, разработанная в 2016 году, представляет собой возможный вариант преодоления ограничений по размеру выборки функциональных методов биоанализа [59].

С терапевтической точки зрения метод иммуноадсорбции (селективного удаления определенных антител из плазмы крови) с использованием в качестве лигандов пептидов, позволяющих удалять иммуноглобулины класса G или, более селективно - АТ против рецепторов, связанных с G-белками, продемонстрировал в нескольких исследованиях хорошие результаты при лечении пациентов с дилатационной КМП, серопозитивных по анти- $\beta 1$ -АР аутоантителам [60]. Экспериментально-терапевтические работы на животных также показали, что эффективны способы интракорпорального блокирования этих ауто-АТ при внутривенном введении циклических пептидов или аптамеров (коротких одноцепочечных олигонуклеотидов, способных с высокой аффинностью и специфичностью связываться с патогенными ауто-АТ) [60]. Один из аптамеров - BC007 - на данный момент проходит вторую фазу клинических испытаний [61].

Аутоантитела против Na/K-АТФазы

Вторая группа функциональных ауто-АТ направлена против ферментов, которые связаны с энергетическим обменом кардиомиоцитов. Ауто-АТ против Na/K-АТФазы были выявлены у 26% пациентов с дилатационной КМП по сравнению с 2% обследованных контрольной группы и обладали способностью снижать активность Na/K-АТФазы [62]. Было показано, что эти ауто-АТ являются независимыми предикторами ЖТ, ВСС и снижения систолической функции миокарда у пациентов с дилатационной КМП [62]. При им-

мунизации кроликов сарколеммальной Na/K-АТФазой у животных развивались гипертрофия и интерстициальный фиброз миокарда с явлениями СН [63].

Na/K-АТФаза и желудочная H/K-АТФаза имеют общие эпитопы [64]. По этой причине инфицирование *Helicobacter pylori*, которое индуцирует продукцию ауто-АТ против H/K-АТФазы [65], потенциально может привести к нарушениям сердечного ритма и функций миокарда. Интересно, что сосуществование гастропатий и аритмий сердца было давно замечено врачами. Гастрокардиальный синдром описан впервые еще в 1931 г. немецким терапевтом Людвигом фон Ремгелем (1871-1938), хотя объяснения ему прежде давали, в основном, неиммунологические - на основе гипотезы о вагальных рефlekсах и повышении внутрибрюшного давления [66]. В соответствии с иммунологической гипотезой происхождения этих явлений, серопозитивность к *H. pylori* была ассоциирована с риском краткосрочных неблагоприятных исходов (включая ВСС) у пациентов с острым коронарным синдромом [67].

Известно, что снижение экспрессии и активности Na/K-АТФазы кардиомиоцитов характерно для СН, что объясняет повышенную чувствительность таких пациентов к сердечным гликозидам, обладающим позитивным инотропным эффектом за счет блокирования этого фермента [68]. Были получены ауто-АТ к участку Na/K-АТФазы, соответствующему активационному сайту (отличающемуся от участка связывания сердечных гликозидов), которые стимулируют активность Na/K-АТФазы, но приводят к положительному инотропному эффекту, так как увеличивают внутриклеточную концентрацию кальция через Src/ERK1/2 сигнальный путь [69]. Одинаковый результат (повышение сократимости миокарда) при воздействии лигандов с агонистической (антитела) и антагонистической (сердечные гликозиды) активностью - еще один пример явления функциональной селективности (см. ниже). Введение этих активирующих ауто-АТ мышам одновременно с изопроterenолом при моделировании изопроterenолоиндуцированной СН приводило к уменьшению степени гипертрофии миокарда, продукции активных форм кислорода и эхокардиографических признаков СН [68]. Кардиопротективные эффекты этих ауто-АТ были продемонстрированы и на модели ангиотензин II - индуцированной КМП [70].

Анти-Ro/SSA аутоантитела

Ауто-АТ против ионных каналов также связаны с развитием аритмий и ВСС. До 70% случаев ВСС у лиц без структурных изменений сердца остаются необъясненными даже после так называемой «молекулярной аутопсии», которая может идентифицировать генетические сердечные каналопатии [41]. Как было показано в серии работ зарубежных авторов в 2010-2018 годах, эти генетические нарушения имеют аутоиммунные фенокопии, при которых развитие жизнеопасных желудочковых аритмий обусловлено функциональными ауто-АТ против мембранных каналов кардиомиоцитов [42]. Взаимодействия кальциевых, калиевых и натриевых ионных каналов с ауто-АТ, которые демонстрируют агонистоподобную или антагонистоподобную активность, моделируют

дисфункцию этих ионных каналов, вызванную мутациями в кодирующих генах.

Анти-Ro/SSA ауто-АТ, антигенами которых являются ядерные белки Ro60 и Ro52, хорошо известны как маркеры аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как системная красная волчанка и синдром Шёгрена. В то же время они являются одними из наиболее распространенных ауто-АТ среди здоровых людей (0,5% популяции при определении методом ИФА и 16% при использовании метода Вестерн-блот) [71]. Врожденная блокада сердца при неонатальной волчанке в результате воздействия на проводящую систему сердца ребенка материнских анти-Ro/SSA ауто-АТ во внутриутробном периоде является хорошо известным в медицине, хотя и довольно редким феноменом (развивается у 1-4% детей, родившихся от матерей, серопозитивных по анти-Ro/SSA) [29]. Патогенез врожденной блокады сердца до конца не установлен, но считается, что главную роль играют анти-Ro/SSA ауто-АТ, которые, как было показано в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, перекрестно взаимодействуют с альфа-субъединицами кальциевых каналов L и T типов, блокируют входящий кальциевый ток и, как следствие, вызывают брадикардию и атриовентрикулярную блокаду [72]. Эти изменения вначале являются функциональными, но при длительном воздействии ауто-АТ могут привести к интернализации кальциевых каналов, апоптозу кардиомиоцитов, развитию воспалительной реакции в миокарде и, в конце концов, к фиброзу проводящей системы сердца [72]. Повышение уровня экспрессии кальциевых каналов кардиомиоцитами и кальциевой емкости саркоплазматического ретикула с возрастом объясняют, почему анти-Ro/SSA не оказывают значимого воздействия на проводимость миокарда лиц более старшего возраста [12]. Однако недавно было обнаружено, что у взрослых эти ауто-АТ коррелируют с удлинением QT интервала и, как следствие, с риском возникновения веретенообразной желудочковой тахикардии как в группе пациентов с ревматологическими заболеваниями, так и в группе здоровых лиц [73]. В частности, в проспективном исследовании когорты из 25 лиц с эпизодами веретенообразной желудочковой тахикардии, в крови обследуемых часто обнаруживались циркулирующие анти-Ro52/SSA ауто-АТ (в 60% случаев), независимо от проводимой терапии и сопутствующих заболеваний, в основном у пациентов без аутоиммунной патологии в анамнезе [71]. Ассоциация между электрокардиографическими изменениями и этими ауто-АТ может быть опосредована их перекрестной реактивностью с hERG калиевыми каналами [73]. При иммунизации лабораторных животных Ro/SSA антигеном наблюдалось значимое удлинение QT-интервала без изменений со стороны частоты сердечных сокращений, PR интервала или комплекса QRS электрокардиограммы [74]. Синдром удлиненного QT-интервала, связанный с анти-Ro/SSA ауто-АТ, только один (хотя и наиболее изученный) пример из группы аутоиммунных каналопатий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши представления о феномене аутоиммунитета постоянно углубляются, и если классическая имму-

нология в лице Пауля Эрлиха (1854-1915) говорила о невозможности физиологического самораспознавания [75], то, согласно современным представлениям, аутоантителобразование, например - это одна из физиологических функций организма, направленная на поддержание его многоклеточности и гомеостаза [76], а следовательно, ее нарушение представляет интерес не только при изучении аутоиммунных заболеваний. В соответствии с этой концепцией в последние годы растет число работ, показывающих, что ауто-АТ могут быть ассоциированы и с неаутоиммунными заболеваниями. С другой стороны, обнаружение многих ауто-АТ в крови здоровых лиц требует дополнительных доказательств значимости обнаружения каких-либо новых ауто-АТ при заболеваниях.

Предметом данного обзора является роль ауто-АТ в развитии нарушений ритма сердца и, в частности, жизнеопасных желудочковых аритмий, лежащих в основе ВСС. Рассмотрен исторический аспект изучения антикардиальных поликлональных ауто-АТ в экспериментальных работах XX века. Описаны патофизиологические основы развития аритмий при воздействии ауто-АТ. Предложена классификация антимиокардиальных ауто-АТ при заболеваниях сердца, сопровождающихся нарушениями ритма, на основе их молекулярных мишеней - аутоантигенов и, следовательно, в зависимости от их возможных биологических/патобиологических эффектов. Подчеркнута роль ауто-АТ при заболеваниях сердца, не являющихся аутоиммунными, предложены критерии их патофизиологической значимости в таких случаях. Подробно описаны несколько наиболее изученных антимиокардиальных ауто-АТ.

С нашей точки зрения, существование фенокопий, обусловленных аутоантителами, у наследственных заболеваний, связанных с дефектами белок-белковых взаимодействий, это общепатологическое явление. Аутоантитело может и без генетического дефекта того или иного белка нарушить его ли-

ганд-рецепторные или структурные взаимодействия с другими клеточными или межклеточными белками и воспроизвести патогенетические последствия, присутствующие при наследственной патологии. Примерами служат полная аналогия манифестации наследственных генетических буллезных механодерматозов и их аутоиммунных фенокопий - иммунобуллезных дерматозов, известная в стоматологии и дерматологии [77]. Точно так же и многие формы первичных наследственных КМП, в том числе связанные с ВСС, имеют аутоиммунные фенокопии, так как взаимодействия белков цитоскелета, мембраны и сократительного аппарата кардиомиоцитов могут сходно нарушаться как при генетическом дефекте, так и при интерференции иммунного лиганда.

Результатом аналитической работы лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ по данному вопросу является ранее вышедшая обзорная статья «Lethal immunoglobulins: Autoantibodies and sudden cardiac death» [9]. Упомянутые и другие ауто-АТ, которые могут принимать участие в развитии нарушений ритма сердца, ВСС и основных заболеваний, к ним предрасполагающих, подробно рассмотрены в этой статье. Эти аспекты особенно значимы в практике подростковой и спортивной медицины, а также в вопросах профессионально-медицинского отбора, врачебной экспертизы и мониторинга здоровья военнослужащих и всех, занятых трудом в экстремальных условиях, предъявляющих повышенные требования к сердечно-сосудистой адаптации [78], так как именно сверхнагрузки могут послужить фактором, выявляющим скрытые, в том числе - иммуноопосредованные нарушения физиологических свойств миокарда.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых).

ЛИТЕРАТУРА

1. Люсов В.А., Молчанов С.Н. Наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца. Российский кардиологический журнал. 2008. №6 С. 41-60 [Lusov V., Molchanov S. Supraventricular and ventricular heart-rhythm disturbances // Russ. J. Cardiol. 2008. Vol. 6. P. 41-61 (In Russ.)].
2. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017. Т. 13. №3. С. 403-408. [Zatonskaya E. V., Matyushin G. V., Gogolashvili N.G. The prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmias // Ration. Pharmacother. Cardiol. 2017. Vol. 13, № 3. P. 403-408 (In Russ.)].
3. Ревишвили А.Ш., Неминуцкий Н.М., Баталов Р.Е., и соавт. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 2017. Т. 89. С. 2-104 [Revishvili A.S., Neminuschi N.M., Batalov R.E., et al. Russian clinical recommendations for the control of the risk of sudden heart stop and sudden heart death, prevention and first aid measures // Journal of arrhythmology. 2017. Vol. 89. P. 2-104 (In Russ.)].
4. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) // European Heart Journal. Oxford University Press, 2015. Vol. 36, № 41. P. 2793-2867.
5. Mehra R. Global public health problem of sudden cardiac death // J. Electrocardiol. 2007. Vol. 40, № 6. P. S118-S122.
6. Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и соавт. Внезапная сердечная смерть молодых людей. Вестник аритмологии. 2012. Т. 68. С.34-44. [Gordeeva M.V., Mitrofanova L.B., Pahomov A.V., et al. Sudden cardiac death of young people // Journal of arrhythmology.

2012. № 68. P. 34-44 (In Russ.)).
7. Гордеева М.В., Велеславова О.Е., Батурова М.А., и соавт. Внезапная ненасильственная смерть молодых людей (ретроспективный анализ) Вестник аритмологии. 2011. Т. 65. С. 25-32. [Gordeeva M.V., Vele-slavova O.E., Baturova M.A., et al. Sudden non-violent death of young people (retrospective analysis) // Journal of arrhythmology. 2011. Vol. 65. P. 25-32 (In Russ.)].
8. El-Assaad I., Al-Kindi S.G., Aziz P.F. Trends of out-of-hospital sudden cardiac death among children and young adults // Pediatrics. 2017. Vol. 140, № 6.
9. Wasfy M.M., Hutter A.M., Weiner R.B. Sudden Cardiac Death in Athletes // Methodist DeBakey cardiovascular journal. 2016. Vol. 12, № 2. P. 76-80.
10. Lee H.C., Huang K.T.L., Wang X.L., et al. Autoantibodies and cardiac arrhythmias // Heart Rhythm. E, 2011. Vol. 8, № 11. P. 1788-1795.
11. Ryabkova V., Shubik Y., Erman M., et al. Lethal immunoglobulins: Autoantibodies and sudden cardiac death // Autoimmun. Rev. 2019. Vol. 18, № 4.
12. Lazzerini P.E., Capocchi P.L., Laghi-Pasini F., et al. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias // Nature Reviews Cardiology. 2017. Vol. 14, № 9. P. 521-535.
13. Кулябко А.А., Метальников С.И. О кардиотоксической сыворотке (Опыты на изолированном сердце). Известия Императорской Академии Наук. 1902. Т. 17. № 1. С. 101-107. [Kulyabko A., Metal'nikov S. About cardiotoxic serum. (Experiments on isolated perfused heart). A preliminary study. // Bull. l'Académie Impériale des Sci. St.-Petersbourg. 1902. Vol. 17, № 1. P. 101-7 (In Russ., French)].
14. Pomerat C. Reticulo-endothelial immune serum (REIS): Preliminary experiments on its stimulation action on chick-embryo heart fragments in vitro. // Texas Rep. Biol. Med. 1945. Vol. 3, № 3. P. 404-411.
15. Скуба Н.Д. Влияние митохондриевой кардиотоксической сыворотки на регенерацию миокарда крыс в возрастном аспекте. В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев: Изд-во КГМИ. 1966. Т. 3. С. 77-84. [Scuba N. Influence of mitochondrial cardiotoxix sera on myocardial regeneration in rats in age-related aspects. // Cytotoxins in modern medicine. Kiev: KGMI Publishers, 1966. P. 77-84 (In Ukr.)].
16. Мишин В.Г. Влияние антихроматиновых иммуноглобулинов на систему вторичных посредников сократительных кардиомиоцитов крыс. В кн.: А.Ш. Зайчик (Ред.) Иммунологическая регуляция клеточных функций. Л.: Изд-во ЛПИИ, 1988. С. 95-100. [Mishin V. Influence of anti-chromatin immunoglobulins on the system of secondary messagers of rat contractile cardiomyocytes. // Immunological regulation of the cell functions. / ed. Zaichik A.Sh. Leningrad: LPMI Publishers, 1988. P. 95-100 (In Russ.)].
17. Янчій Р.І. Роль специфічних антител в процесі електромеханічного сопряження серцевої м'язки. Фізіол. журнал. 1978. Т.24. №5. С.779-787. [Yanchiy R. Role of specific antibodies in electromechanical coupling in cardiac muscle. // Fiziol Zh. 1978. Vol. 24. P. 779-787 (In Ukr.)].
18. Янчій Р.І., Бідзіля Ю.П., Алексюк Л.И и соавт. Антитіла змінюють внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз. Фізіол. журнал. 1998. Т. 44 №4. С. 128. [Yanchiy R., Bidzilya Y., Aleksyuk L., et al. Antibodies change intracellular calcium homeostasis // Fiziol Zh. 1998. Vol. 44. P. 128 (In Ukr.)].
19. Сиротина М.Ф. Реакції капілярів і дрібних судин на введення протикардіальної цитотоксичної сироватки. Фізіол. журнал. 1975. Т. 21 №2. С. 188-194. [Siro-tina M.F. Reactions of capillaries and small vessels to administration of anticardiac cytotoxic serum. // Fiziol. Zh. 1975. Vol. 21, № 2. P. 188-94 (In Ukr.)].
20. Мойбенко А.А., Грабовский Л.А., Зайченко А.П., и соавт. Функциональное состояние левого желудочка сердца при кардиоцитотоксическом шоке. Бюл.эксперим.биол. 1976. Т. 82. № 11. С. 1291-1294. [Moibenko A.A., Grabovskii L.A., Zaichenko A.P., et al. Functional state of the left ventricle of the heart in cardiocytotoxic shock. // Biull. Eksp. Biol. Med. 1976. Vol. 82, № 11. P. 1291-4 (In Russ.)].
21. Nathan A.W., Longmore D.B., Havard C.W., et al. The effects of plasma from patients with Graves' disease on foetal mouse hearts in organ culture. // Br. J. Exp. Pathol. 1983. Vol. 64, № 5. P. 474-478.
22. Струтинский А.В., Баранов А.П., Банзелюк Е.Н., Глазунов А.Б. Патофизиологические основы аритмологии. Лечебное дело. 2009. №2. С. 69-74 [Strutinsky A., Baranov A., Banzeluk Y., et al. Pathophysiologic basis of arrhythmology // Lech. delo. 2009. № 2. P. 69-74 (In Russ.)].
23. Chen P., Antzelevitch C. Mechanisms of cardiac arrhythmias and conduction disturbances // Hurst's The Heart. 14th ed. / ed. Hurst J. et al. New York: McGraw-Hill Medical, 2017. P. 1881-1910.
24. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Глушко Л. А. Механизмы нарушений ритма сердца // Анн. аритм.. 2010. Т. 7. №3. С. 69-79. [Bockeria L., Bockeria O., Glushko L.A. Cardiac rhythm disturbance mechanisms // Ann. Arrhythmology. 2010. Vol. 7, № 3. P. 69-79 (In Russ.)].
25. Глебов А. Н., Висмонт Ф. И. Патофизиология нарушений ритма сердца : учеб.-метод. пособие. Минск : БГМУ, 2014. - 38 с. [Glebov A., Vismont F.I. Pathophysiology of cardiac rhythm disturbances: educational guide. Minsk: BGMU, 2014. P - 38 (In Russ.)].
26. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias // Journal of Arrhythmia. 2016. Vol. 32, № 2. P. 75-81.
27. Waks J., Josephson M. Sudden cardiac death // Hurst's The Heart. 14th ed. / ed. Hurst J. et al. New York: McGraw-Hill Medical, 2017. P. 2113-2143.
28. Jane-Wit D., Altuntas C.Z., Johnson J.M., et al. β 1-Adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis // Circulation. 2007. Vol. 116, № 4. P. 399-410.
29. Miliaris C., Phoon C.K.L., Buyon J.P., et al. Neonatal Lupus // The Heart in Rheumatic, Autoimmune and Inflammatory Diseases: Pathophysiology, Clinical Aspects and Therapeutic Approaches. Elsevier Inc., 2017. P. 269-280.
30. Mascaro-Blanco A., Alvarez K., Yu X., et al. Consequences of unlocking the cardiac myosin molecule in human myocarditis and cardiomyopathies // Autoimmunity. 2008. Vol. 41, № 6. P. 442-453.

31. Sintou A., Hasham M., el Rifai S., et al. Persistent anti-heart autoimmunity causes cardiomyocyte damage in chronic heart failure. // *Biology (Basel)*. 2019. P. 1-26.
32. Salbach C., Kaya Z. Cardiac Troponin I autoantibodies and their potential role in cardiac remodelling // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 48. P. 11-12.
33. Rose N.R., Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited) // *Immunol. Today*. 1993. Vol. 14, № 9. P. 426-430.
34. Aziz F., Smith M., M Blackburn J. Autoantibody-Based Diagnostic Biomarkers: Technological Approaches to Discovery and Validation // *Autoantibodies and Cytokines*. IntechOpen, 2019.
35. Cabral-Marques O., Marques A., Giil L.M., et al. GP-CR-specific autoantibody signatures are associated with physiological and pathological immune homeostasis // *Nat. Commun*. 2018. Vol. 9, № 1. P. 5224.
36. Poletaev A.B. The immunological homunculus (immunculus) in normal state and pathology // *Biochem*. 2002. Vol. 67, № 5. P. 600-608.
37. Vilela E.M., Bettencourt-Silva R., da Costa J.T., et al. Anti-cardiac troponin antibodies in clinical human disease: A systematic review // *Annals of Translational Medicine*. 2017. Vol. 5, № 15.
38. Göser S., Andrassy M., Buss S.J., et al. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium // *Circulation*. 2006. Vol. 114, № 16. P. 1693-1702.
39. Volz H.C., Buss S.J., Li J., et al. Autoimmunity against cardiac troponin i in ischaemia reperfusion injury // *Eur. J. Heart Fail*. 2011. Vol. 13, № 10. P. 1052-1059.
40. Wu Y., Qin Y. hua, Liu Y., et al. Cardiac troponin I autoantibody induces myocardial dysfunction by PTEN signaling activation // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 47. P. 329-340.
41. St John Sutton M., Lee D., Rouleau J.L., et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction // *Circulation*. 2003. Vol. 107, № 20. P. 2577-2582.
42. Okazaki T., Tanaka Y., Nishio R., et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice // *Nat. Med*. 2003. Vol. 9, № 12. P. 1477-1483.
43. Müller O.J., Spehlmann M.E., Frey N. Cardio-toxicity of checkpoint inhibitors // *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company, 2018. Vol. 10. P. S4400-S4404.
44. Martinez-Calle N., Rodriguezotero P., Villar S., et al. Anti-PD1 associated fulminant myocarditis after a single pembrolizumab dose: The role of occult pre-existing autoimmunity // *Haematologica*. 2018. Vol. 103, № 7. P. e318-e321.
45. Becker N.-P., Goettel P., Mueller J., et al. Functional autoantibody diseases: Basics and treatment related to cardiomyopathies. // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* 2019. Vol. 24. P. 48-95.
46. Bornholz B., Roggenbuck D., Jahns R., et al. Diagnostic and therapeutic aspects of β 1-adrenergic receptor autoantibodies in human heart disease // *Autoimmunity Reviews*. 2014. Vol. 13, № 9. P. 954-962.
47. Плотникова И.В., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю. Роль аутоантител к различным клеточным и внутриклеточным структурам сердца у детей при нарушениях ритма (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. Т. 8. № 3. С. 96-103. [Plotnikova I. V., Svintsova L.I., Dzhaifarova O.Y. The role of autoantibodies in various cellular and intracellular cardiac structures in children with heart rhythm disturbances (a review) // *Complex Issues Cardiovasc. Dis*. 2019. Vol. 8, № 3. P. 96-103 (In Russ.)].
48. Шпаков А.О., Жарова О.А., Деркач К.В. Аутоантитела к внеклеточным участкам сопряженных с G-белками рецепторов и рецепторов-тирозинкиназ как одна из причин аутоиммунных заболеваний. [Shpakov A.O., Zharova O.A., Derkach K. V. Antibodies to extracellular regions of G protein-coupled receptors and receptor tyrosine kinases as one of the causes of autoimmune diseases // *J. Evol. Biochem. Physiol*. 2017. Vol. 53, № 2. P. 93-110 (In Russ.)].
49. Tutor A.S., Penela P., Mayor F. Anti- β 1-adrenergic receptor autoantibodies are potent stimulators of the ERK1/2 pathway in cardiac cells // *Cardiovasc. Res*. 2007. Vol. 76, № 1. P. 51-60.
50. Jahns R., Boivin V., Lohse M.J. Beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmunity as a cause of dilated cardiomyopathy in rats // *Int. J. Cardiol*. 2006. Vol. 112, № 1. P. 7-14.
51. Jane-wit D., Altuntas C.Z., Johnson J.M., et al. Beta 1-adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis. // *Circulation*. 2007. Vol. 116, № 4. P. 399-410.
52. Staudt A., Eichler P., Trimpert C., et al. Fc γ Receptors IIa on Cardiomyocytes and Their Potential Functional Relevance in Dilated Cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007. Vol. 49, № 16. P. 1684-1692.
53. Wang L., Li Y., Ning N., et al. Decreased autophagy induced by β 1-adrenoceptor autoantibodies contributes to cardiomyocyte apoptosis // *Cell Death Dis*. 2018. Vol. 9, № 3.
54. Oka T., Hikoso S., Yamaguchi O., et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure // *Nature*. 2012. Vol. 485, № 7397. P. 251-255.
55. Du Y., Li X., Yu H., et al. Activation of T Lymphocytes as a Novel Mechanism in Beta1-Adrenergic Receptor Autoantibody-Induced Cardiac Remodeling // *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2019. Vol. 33, № 2. P. 149-161.
56. Du Y., Zhang S., Hao W., et al. Pro-remodeling effect of autoantibody against β 1 -adrenoceptor on cardiomyocytes involves T cells dysfunction under the pathological condition of heart failure // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2019. Vol. 510, № 1. P. 163-170.
57. Becker N.P., Müller J., Göttel P., et al. Cardiomyopathy - An approach to the autoimmune background // *Autoimmunity Reviews*. 2017. Vol. 16, № 3. P. 269-286.
58. Kostukevich M. The association of autoantibodies to β 1-adrenoreceptor with ventricular cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease, dilated cardiomyopathy and without an organic disease of the cardiovascular system. Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, 2018. 141 p.
59. Joshi-Barr S., Haberland A., Bartel S., et al. High throughput bioassay for beta1-adrenoceptor autoantibody

- detection // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 219. P. 98-104.
60. Becker N., Goettel P., Mueller J., et al. Functional autoantibody diseases: Basics and treatment related to cardiomyopathies // *Front. Biosci.* 2019. Vol. 24. P. 48-95.
61. The Persistence of Autoantibody Neutralisation by BC 007 in Patients With Chronic HFrEF and Autoantibodies Against the Beta1-Adrenergic Receptor - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04192214> (accessed: 29.12.2019).
62. Baba A., Yoshikawa T., Ogawa S. Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: Possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40, № 6. P. 1153-1159.
63. Baba A., Yoshikawa T., Iwata M., et al. Antigen-specific effects of autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase pump in immunized cardiomyopathic rabbits // *Int. J. Cardiol.* 2006. Vol. 112, № 1. P. 15-20.
64. Montenero A.S. Inflammation and Infection: Underestimated Causes of Atrial Fibrillation? // *Cardiac Arrhythmias 2005*. Springer-Verlag, 2006. P. 61-66.
65. Bergman M.P., Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Appelmelk B.J., et al. The story so far: *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity // *International Reviews of Immunology*. 2005. Vol. 24, № 1-2. P. 63-91.
66. Roemheld L. The Treatment of the Gastrocardiac Syndrome (Gastric Cardiopathy). 1931; 182: 13-18. // *Am. J. Med. Sci.* 1931. Vol. 182. P. 13-18.
67. Eeskandarian R., Ghorbani R., Shiyasi M., et al. Prognostic role of *Helicobacter pylori* infection in acute coronary syndrome: A prospective cohort study // *Cardiovasc. J. Afr.* 2012. Vol. 23, № 3. P. 131-135.
68. Hua F., Wu Z., Yan X., et al. DR region of Na⁺-K⁺-ATPase is a new target to protect heart against oxidative injury // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, № 1.
69. Zheng J., Koh X., Hua F., et al. Cardioprotection induced by Na⁺/K⁺-ATPase activation involves extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway // *Cardiovasc. Res.* 2011. Vol. 89, № 1. P. 51-59.
70. Xiong S., Sun H.J., Cao L., et al. Stimulation of Na⁺/K⁺-ATPase with an Antibody against Its 4th Extracellular Region Attenuates Angiotensin II-Induced H9c2 Cardiomyocyte Hypertrophy via an AMPK/SIRT3/PPAR γ Signaling Pathway // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. Vol. 2019.
71. Lazzerini P.E., Yue Y., Srivastava U., et al. Arrhythmogenicity of Anti-Ro/SSA antibodies in patients with torsades de pointes // *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2016. Vol. 9, № 4. P. 1-10.
72. Lazzerini P.E., Capecchi P.L., El-Sherif N., et al. Emerging Arrhythmic Risk of Autoimmune and Inflammatory Cardiac Channelopathies // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7, № 22.
73. Boutjdir M., Lazzerini P., Capecchi P., et al. Pathogenesis of Autoimmune-Associated Long QT Syndrome // *Cardiac Repolarization* / ed. El-Sherif N. Cham: Springer International Publishing, 2020. P. 217-226.
74. Yue Y., Castrichini M., Srivastava U., et al. Pathogenesis of the novel autoimmune-associated long-QT syndrome // *Circulation*. 2015. Vol. 132, № 4. P. 230-240.
75. Ehrlich P., Morgenroth J. Über Haemolisine // *V Mittheilung Berl. Klin. Wochensh.* 1900. Vol. 37. P. 453-458.
76. Зайчик А. М., Полетаев А. Б., Чурилов Л. П. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: медицина. 2013. № 2. С. 3-16. [Zaichik A.M., Poletaev A.B., Churilov L.P. Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine // *Vestn. Saint-petersbg. Univ. Ser. 11. Med.* 2013. № 2. P. 3-16 (In Russ.).]
77. Чурилов Л.П., Каспина А.И. Иммунобуллезные дерматозы. В кн.: Л.П. Чурилов (Ред.) Механизмы развития стоматологических заболеваний. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2006. С. 204-216. [Churilov L.P., Kaspina A. Immunobullous dermatoses // *Mechanisms of Development of Stomatological Diseases. Clinical Pathophysiology for Stomatologists.* / ed. Churilov L.P. Saint Petersburg: ELBI SPb Publishers, 2006. P. 204-216 (In Russ.).]
78. Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шубик Ю.В. Роль аутоантител в развитии внезапной сердечной смерти и заболеваний, предрасполагающих к ней. В кн.: И.В. Рудченко (Ред.) Биотехнические системы и технологии. Сборник статей конференции. Анапа, 18-19 сентября 2019 г. Анапа: Федеральное государственное автономное учреждение «Военный инновационный технополис «ЭРА». 2019. С. 31-38. [Ryabkova V., Churilov L.P., Shubik Y. Role of autoantibodies in the development of sudden cardiac death and diseases predisposing to it // *Biotechnical systems and technologies. Collection of conference articles.* / ed. Rudchenko I. Anapa: Publishing House of the Federal State Autonomous Institution Military-Innovative Technopolis "ERA", 2019. P. 31-38 (In Russ.).]

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-32-38>

ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКОЕ БИПОЛЯРНОЕ КАРТИРОВАНИЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ
АРИТМОГЕННОГО СУБСТРАТА ПРИ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А.В.Павлов, Т.П.Гизатулина, В.А.Кузнецов

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Приводятся данные по сопоставлению результатов магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием гадолиния и биполярного картирования, представлены результаты исследований по использованию данных биполярного картирования для модификации субстрата при катетерной аблации фибрилляции предсердий, а также обозначены перспективы развития метода.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, аритмогенный субстрат, фиброз левого предсердия, магнитно-резонансная томография, гадолиний, электроанатомическое биполярное картирование, катетерная аблация

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 16.10.2019 **Рецензии получены:** 07.11.2019 **Принята к публикации:** 27.11.2019

Ответственный за переписку: Павлов Александр Владимирович, e-mail: alexvpv@yandex.ru

Для цитирования: Павлов А.В., Гизатулина Т.П., Кузнецов В.А. Электроанатомическое биполярное картирование для выявления аритмогенного субстрата при катетерной аблации фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 4 (98), с. 32-38; DOI: 10.35336/VA-2019-4-32-38.

ELECTROANATOMIC BIPOLAR MAPPING FOR DETECTION OF ARRHYTHMOGENIC SUBSTRATE
IN CATHETER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION

A.V.Pavlov, T.P.Gizatulina, V.A.Kuznetsov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

The article presents data comparing the results of late gadolinium-enhanced magnetic-resonance imaging and bipolar mapping. The results of studies on the use of bipolar mapping data for substrate modification in catheter ablation of atrial fibrillation are presented, and perspectives for the development of the method are indicated.

Key words: atrial fibrillation, arrhythmogenic substrate, left atrial fibrosis, magnetic-resonance imaging, gadolinium, electroanatomical bipolar mapping, catheter ablation.

Conflict of Interest: nothing to declare

Received: 16.10.2019 **Revision Received:** 07.11.2019 **Accepted:** 27.11.2019

Corresponding author: Pavlov Alexandr, e-mail: alexvpv@yandex.ru

For citation: Pavlov A.V., Gizatulina T.P., Kuznetsov V.A. Electroanatomic bipolar mapping for detection of arrhythmogenic substrate in catheter ablation of atrial fibrillation // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 4 (98), p. 32-38; DOI: 10.35336/VA-2019-4-32-38.

В свете современных данных патогенез фибрилляции предсердий (ФП) включает взаимодействие между комплексом факторов, включая триггеры, которые ответственны за инициацию ФП, и аритмогенный субстрат, необходимый для поддержания и прогрессирования ФП. Активно обсуждается электрическое и структурное ремоделирование левого предсердия (ЛП). Фиброз ЛП, являясь частым явлением у пациентов с ФП, в свою очередь может способствовать появлению драйверов для поддержания и последующего прогрессирования ФП [1, 2]. В настоящее время ведётся активный поиск маркёров фиброза и предикторов, влияющих на исходы лечения, в том числе катетерной аблации (КА).

Трёхмерные реконструкции анатомии ЛП, полученные с помощью систем навигации, широко используются при КА ФП для улучшения позиционирования электродов, картирования и проведения аблации, а также для повышения безопасности процедуры во избежание повреждения соседних структур, таких как легочные вены (ЛВ), пищевод. Точность полученной реконструкции ЛП была подтверждена в сравнении с таким современным методом визуализации как мультиспиральная компьютерная томография [3]. Трёхмерное электроанатомическое картирование (ЭАК), включающее активационное и биполярное (вольтажное) картирование, позволяет оценить помимо анатомии также неоднородность электрофизиологических

свойств миокарда предсердий, имеющих отношение к аритмии, т.е. обнаружить аритмогенный электроанатомический субстрат [4].

Биполярное картирование активно используется для определения низковольтных областей и рубцовых зон как суррогатных маркеров фиброза предсердий при ФП. Усовершенствование картирования с появлением многополюсных картирующих электродов и дополнительных модулей в системах навигации способствовало более широкому применению данного метода.

Аритмогенный субстрат при фибрилляции предсердий и методы его выявления

Для развития ФП необходимы как триггеры, так и восприимчивый субстрат. Вследствие структурного ремоделирования предсердий ФП переходит со временем от триггерной к более субстрат-опосредованной аритмии [5, 6]. Этот переход, вероятно, отражает прогрессирующее структурное и электрофизиологическое ремоделирование в предсердиях, делая источники аритмии более устойчивыми. Поэтому мишенью для аблации при ФП может служить устранение триггера, инициирующего ФП, либо изменение аритмогенного субстрата.

Для обнаружения субстрата использовались различные методики. По данным гистологического исследования для пациентов с ФП характерны пролиферация миофибробластов и неравномерное отложение коллагена в миокарде ЛП [7], в то время как в экспериментальных работах было показано, что фиброз тканей при ФП ассоциируется с анизотропией, изменениями в электрической активации (снижение вольтажа миокарда и сокращение эффективного рефрактерного периода), и, таким образом, является субстратом, который поддерживает аритмию [8].

По данным биполярного (вольтажного) ЭАК, выполненного в условиях экспериментальной модели, были установлены взаимосвязи между анатомическими и электрофизиологическими отклонениями в миокарде левого желудочка [9]. Позже этот метод стал использоваться в клинических электрофизиологических исследованиях для описания аритмогенного субстрата желудочков и предсердий, и, в частности, у пациентов с ФП. В качестве альтернативного неинвазивного метода оценки структуры ЛП была предложена магнитно-резонансная томография (МРТ) с отсроченным контрастированием гадолиния для обнаружения, количественного определения и локализации структурного ремоделирования миокарда предсердий при ФП [10, 11]. Широко известна шкала градации степени фиброза ЛП (шкала УТАН) на основании результатов МРТ, предложенная Mahnkopf C. с соавторами [10], согласно которой выделяют 4 степени фиброза: УТАН I ($\leq 5\%$ площади миокарда ЛП), УТАН II (от $>5\%$ до $\leq 20\%$), УТАН III (от $>20\%$ до $\leq 35\%$) и УТАН IV ($>35\%$). На сегодняшний день, биполярное ЭАК и МРТ с отсроченным контрастированием являются многообещающими инструментами клинической диагностики аритмогенного субстрата у пациентов с ФП.

Развитие метода биполярного электроанатомического картирования

Впервые оценка аритмогенного субстрата в предсердиях была проведена в 2003-2004 гг. в иссле-

дованиях Sanders P. с соавт., которые представили информацию об электрофизиологическом и электроанатомическом ремоделировании правого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [12, 13]. Для оценки субстрата исследователи использовали следующие критерии: (1) фракционированные сигналы: комплексная активность большой длительности (≥ 50 мс); (2) двойные потенциалы, разделенные изоэлектрическим интервалом; (3) электрически немые зоны (рубцы) - отсутствие регистрируемой активности или амплитуда биполярного сигнала $\leq 0,05$ мВ; и (4) низковольтные зоны - смежные области с амплитудой биполярного сигнала $\leq 0,5$ мВ. Авторами установлено, что предсердное ремоделирование при ХСН, характеризующееся структурными изменениями, аномалиями проведения, дисфункцией синусового узла и повышенной рефрактерностью, может способствовать повышенной аритмогенности и развитию ФП.

Verma A. с соавт. оценивали влияние наличия рубцов в ЛП на результаты первичной антральной изоляции ЛВ при ФП [14]. Для этого были проанализированы результаты высокоплотного вольтажного картирования 700 пациентов, проведенного преимущественно на синусовом ритме. Низковольтные зоны выделялись при амплитуде биполярного сигнала $\leq 0,5$ мВ, как было описано ранее [12, 13]. С учетом специфики модуля измерения площади в системе CARTO, площадь рубца предварительно разделяли на множество отдельных малых сегментов прямоугольной и трапециевидной формы с последующим суммированием и вычислением как общей площади в абсолютных значениях, так и в процентах по отношению к общей площади поверхности ЛП. При этом из расчетов исключалась трубчатая часть ЛВ. Ранее подобная методика расчета применялась Marchlinski F.E. с соавт. при картировании левого желудочка [15]. По результатам исследования Verma A., наличие выявленных рубцов и/или низковольтных зон в ЛП до изоляции ЛВ явилось сильным независимым предиктором неэффективности аблации. Рубцевание ЛП ассоциировалось также с более низкой фракцией выброса левого желудочка, большим размером ЛП и повышенным уровнем маркеров воспаления [14].

Stiles M.K. с соавт. сообщили об аномальном предсердном субстрате у пациентов с изолированной ФП как о «втором факторе», участвующем в развитии и прогрессировании ФП [16]. Всего было обследовано 25 пациентов с пароксизмальной изолированной ФП, у которых за неделю до исследования отсутствовала аритмия. В качестве контрольной группы выступили 25 пациентов с левосторонними дополнительными проводящими путями. Во время электрофизиологического исследования измеряли эффективный рефрактерный период в 10 точках правого и левого предсердий, время проведения между разными точками предсердий и проведение по пограничному гребню. В обеих группах пациентов были построены биатриальные электроанатомические карты (193 ± 62 точек на пациента) для определения региональных различий скорости проведения и вольтажа. Каждое предсердие в режиме «off-line» с помощью специального программного обеспечения было

разделено на сегменты [17]. Значения вольтажа (амплитуды биполярного сигнала) в точках картирования соответствующей локализации затем экспортировались для последующего анализа. Низковольтажные точки определяли, как точки с амплитудой биполярного сигнала $\leq 0,5$ мВ и электрически неактивные точки («scar») - как отсутствие регистрируемой активности или при амплитуде биполярного сигнала $\leq 0,05$ мВ (уровень шума системы). Пациенты с пароксизмальной изолированной ФП продемонстрировали структурно-функциональные нарушения, характеризующиеся снижением вольтажа миокарда, замедлением проводимости, измененной функцией синусового узла и удлинением эффективного рефрактерного периода предсердий. Эти аномалии авторы обозначили как «второй фактор», участвующий в развитии и прогрессировании ФП.

Таким образом, цель ЭАК при ФП заключается в комплексном анализе патологических изменений миокарда ЛП, который включает, помимо вольтажных характеристик, также неоднородность скоростных параметров проведения в миокарде и качественные характеристики сигналов (фракционированность и др.). Кроме того, результаты ЭАК позволяют прогнозировать эффективность абляции ФП [4, 18].

На сегодняшний день нет гистологических данных, которые бы подтверждали наличие фиброза предсердий с пороговым значением амплитуды биполярного сигнала. Поэтому, вместо гистологического определения, в большинстве современных исследований определена амплитуда сигнала рубца $< 0,05$ мВ как значение, которое первоначально возникло из базового шума ранних электроанатомических систем картирования [15]. Кроме того, значение 0,5 мВ, которое широко используется для определения низкого вольтажа, хотя и удобно, но не обосновано наличием подтвержденных патологических изменений в структуре или функции предсердий [19].

Оценка аритмогенного субстрата ФП с использованием ЭАК и МРТ с отсроченным контрастированием у пациентов, направленных на катетерную абляцию

Oakes R.S. с соавт. в своём исследовании описали новый подход использования МРТ с накоплением гадолиния в отсроченную фазу для обнаружения аномальной ткани (рубцы, низковольтажные зоны) предсердия с целью прогнозирования результатов радиочастотной абляции [20]. Изображения МРТ были сегментированы вручную. Позднее полученные изображения сопоставлялись с низковольтажными областями, полученными в процессе биполярного ЭАК во время абляции. Результаты МРТ исследования коррелировали с результатами биполярного ЭАК. Пациенты были распределены на 3 группы на основании степени накопления контраста (в процентах от площади поверхности ЛП): легкая степень составила $< 15\%$ от площади ЛП, умеренное накопление - между 15% и 35% , выраженное накопление составило $> 35\%$ площади ЛП. Результаты показали, что увеличение степени накопления в пределах ЛП тесно связано с рецидивом ФП после радиочастотной изоляции ЛВ. Кроме того, не только размеры, но и локализация места накопления в ЛП являются

важными предикторами успешной абляции. Пациенты, которые перенесли рецидив ФП, продемонстрировали накопление контраста во всех частях ЛП, тогда как пациенты, которые успешно ответили на абляцию, показали накопление, ограниченное в основном задней стенкой и перегородкой.

Кара S. с соавт. попытались определить пороговые значения амплитуды сигнала (вольтажа) в сравнении с данными МРТ, на которые можно было бы опираться при выявлении аномалии миокарда ЛП у пациентов при радиочастотной абляции ФП [21]. Картирование ЛП на фоне синусового ритма было проведено у 20 пациентов. Карта была разделена на 8 анатомических отделов: перегородка, передняя стенка, нижняя стенка, боковая стенка, задняя стенка, крыша, перимитральная (прилежащая к митральному клапану) область и место соединения ЛП с ЛВ. Значения биполярного сигнала ниже верхнего квартиля использовали в качестве верхнего порогового значения. МРТ-изображения с отсроченным контрастированием гадолиния были выполнены для сопоставления пороговых значений амплитуды биполярного сигнала. У пациентов, подвергающихся повторной абляции ФП, рубец вдоль задней стенки и соединение ЛП с ЛВ были идентифицированы с использованием порога амплитуды сигнала $< 0,2$ мВ, в то время как для определения рубца в других областях лучше всего подходило пороговое значение $< 0,45$ мВ. При сравнении с данными МРТ пороговое значение биполярного сигнала 0,27 мВ наиболее подходило для определения рубцов (чувствительность: 90% , специфичность: 83%). Таким образом, у пациентов при абляции ФП биполярное картирование продемонстрировало региональные различия. Диапазон значений от 0,2 до 0,45 мВ позволял точно определять распределение рубцов, что может использоваться при выявлении пациентов с восстановлением электрической активности в ЛВ при повторной абляции ФП.

Ряд исследований был посвящён предварительной оценке фиброза и рубцов ЛП с помощью МРТ с отсроченным контрастированием гадолиния и прогнозировании результатов радиочастотной абляции [22-24]. Многоцентровое проспективное исследование DECAAF (Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation), продемонстрировало, что степень выраженности фиброза ЛП (по данным МРТ) в соответствии с модифицированной шкалой UTAH (I степень $< 10\%$, II степень $< 20\%$, III степень 30% и IV степень $> 30\%$) является независимым фактором риска развития рецидива после абляции ФП. Результаты исследований продемонстрировали возможность использовать МРТ с отсроченным контрастированием при отборе кандидатов на радиочастотную абляцию при ФП [25]. Следует также отметить, что характеристика миокарда ЛП по данным МРТ исследования коррелировала с результатами биполярного ЭАК [20] и данными гистологического исследования из образцов биопсии, полученных при операциях на сердце [24].

Биполярное картирование высокой плотности с использованием многополюсных катетеров

До появления многополюсных катетеров картирование аритмий могло вызывать затруднения при наличии фиброза и рубцов в предсердии. Большой

размер кончика картирующего катетера мог не зарегистрировать низкоамплитудные сигналы в рубцовой ткани, ошибочно представляя достаточно большие области электрически «немыми», что могло усложнить процесс картирования аритмий. Появление многополюсных картирующих катетеров способствовало усовершенствованию процесса картирования.

Стандартный катетер для картирования ЛП представляет собой линейный катетер с дистальным электродом размером 3,5 мм, отстоящим на 2 мм от проксимального электрода размером 2 мм, в результате чего межэлектродное расстояние между центрами составляет 4,75 мм [26]. В последние годы в клиническую практику внедрен ряд многополюсных картирующих катетеров. Катетеры обычно содержат более 20 полюсов. При использовании вместе с системой трехмерного картирования они позволяют проводить картирование высокой плотности с межэлектродным расстоянием до 1 мм [27]. По сравнению с биполярным последовательным точечным картированием (RVP - «point-by-point»), карты, построенные с помощью многополюсных катетеров, имели ряд преимуществ, таких как: более высокое разрешение картирования, что помогает идентифицировать неоднородность в низковольтных зонах, выявляя при этом жизнеспособные участки; способность регистрировать более высокую амплитуду биполярного сигнала при меньшей длительности электрограммы. Преимуществом многополюсных катетеров также является возможность кардиостимуляции с использованием стимулов более низкой мощности благодаря повышенной электрической плотности [26, 28]. Амплитуда сигнала электрограммы зависит от размера и расстояния между электродами, а также от угла контакта электрода с тканью при регистрации сигнала.

В первоначальных исследованиях, посвященных изучению низковольтного субстрата и его корреляции с данными МРТ, использовался метод RVP-картирования с использованием абляционных катетеров [20, 29]. Этот подход получил преимущество с появ-

лением катетеров с сенсором силы контакта («contact force»). В качестве альтернативы пришло «быстрое анатомическое картирование» или FAM-картирование (FAM - «fast anatomical mapping») с использованием многополюсных катетеров, имеющих меньшие межэлектродные расстояния. Это в свою очередь позволило получать очень подробные (>1000 точек) биполярные карты значительно быстрее. Zghaib T. с соавт. в своем исследовании сравнили результаты FAM-картирования, МРТ с гадолинием и RVP-картирования для оценки характеристик аритмогенного субстрата ФП у 26 пациентов, направленных на радиочастотную абляцию ФП [30]. МРТ с гадолинием была выполнена перед аблацией. Биполярные карты были построены с помощью RVP- и FAM-картирования на синусовом ритме в начале процедуры абляции и совмещены со сканами МРТ. Результаты сопоставления данных МРТ, FAM- и RVP-картирования показали хорошую корреляцию для определения фиброзного субстрата при ФП.

Биполярное ЭАК с использованием точечного RVP-картирования может занимать больше времени в сравнении с FAM-картированием. Точность оценки вольтажного сигнала также зависит от многих параметров: ритма (синусовый ритм, экстрасистолия или ФП), контакта катетера с тканью, толщины миокарда предсердий, размера сенсорирующей поверхности электродов, межэлектродных расстояний и плотности картирования. В свою очередь при ЭАК с использованием многополюсных катетеров необходимо подбирать соответствующие параметры картирования, в противном случае большой объем набранных точек может способствовать неправильной интерпретации данных.

Использование биполярного картирования для модификации субстрата при катетерной абляции ФП

Rolf S. с соавт. предоставили первое описание абляции низковольтных областей при ФП [31]. В

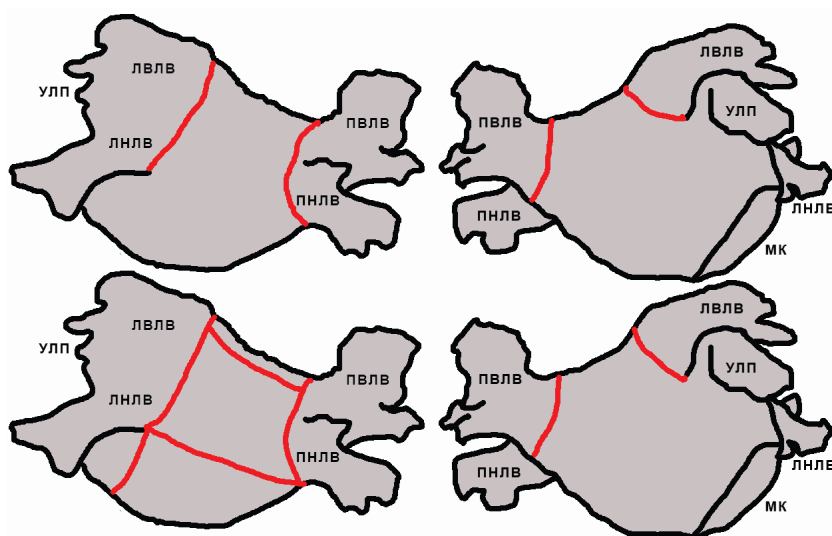


Рис. 1. Схема РЧ-воздействий в задней (слева) и передней (справа) прямых проекциях у пациентов с пароксизмальной (вверху) или персистирующей (внизу) формами ФП в контрольной группе. Модифицировано из Kircher S. и соавт. [39].

нерандомизированном исследовании у пациентов (178 человек) с пароксизмальной и персистирующей ФП оценивались, помимо частоты выявления низковольтных зон и их распределения в левом предсердии, результаты использования стратегии дополнительной абляции низковольтных зон вместе с изоляцией ЛВ. В контрольную группу ретроспективно были набраны 26 пациентов с низковольтными зонами, которым была проведена только изоляция ЛВ. Пациенты в основной группе продемонстрировали большую частоту свободы от аритмии в сравнении с пациентами, составившими контрольную группу через год наблюдения: 33 из 47 пациентов (70%) в основной группе и 7 из 26 пациентов (27%) в контрольной группе.

В последующем в целом ряде наблюдений авторы оценивали эффективность абляции ФП, включа-

ющей модификацию низковольтажных зон, со стандартной аблацией у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП [32-37]. Kottkamp H. с соавт. отмечали, что наибольшую эффективность от аблации ФП в комбинации с бокс-изоляциями фиброзных зон (BIFA) имели пациенты с выраженным фиброзом. Однако, у небольшой части пациентов с массивным фиброзом аблация была малоэффективна, как первичная, так и повторная [32].

Мета-анализ по результатам исследований подтвердил преимущества подхода с использованием вольтаж-управляемой модификации субстрата в дополнение к изоляции ЛВ перед стандартными методами аблации у пациентов с непароксизмальной ФП и пораженным миокардом ЛП. Процент свободы от аритмии составил 70% против 43% (ОШ=3,41, 95%, ДИ 2,22-5,24, $p < 0,001$), частота осложнений - 2,5% против 6% (ОШ=0,43, 95% ДИ 0,15-1,26, $p = 0,126$) и частота постабляционных аритмий - 14% против 46% (ОШ=0,16, 95% ДИ 0,07-0,37, $p < 0,001$) [38].

В рандомизированном одноцентровом исследовании Kircher S. с соавт. провели сравнительную оценку методов радиочастотной аблации ФП, где в дополнение к радиочастотной изоляции устьев ЛВ (ИЛВ) проводилась аблация субстрата с применением биполярного ЭАК, либо эмпирическая аблация [39]. У 124 пациентов в одной группе провели ИЛВ в сочетании с аблацией субстрата на основе построения биполярной карты, во второй группе провели ИЛВ вместе или без линейной аблации в зависимости от типа ФП (при пароксизмальной ФП - изолированная ИЛВ, при персистирующей - ИЛВ и линейные воздействия) [39]. В обеих группах широкая циркулярная ИЛВ выполнялась в качестве начального этапа с двусторонним блоком проведения как конечной точкой процедуры. После ИЛВ строилась подробная биполярная карта ЛП, как описывалось ранее [31]. В контрольной группе пациенты с пароксизмальной ФП подвергались только ИЛВ без какой-либо дополнительной модификации субстрата. У пациентов с персистирующей ФП на крыше и нижней стенке ЛП проводились дополнительные линейные абляционные воздействия, соединяющие изолированные ЛВ, чтобы изолировать заднюю стенку ЛП («posterior box lesion») и между левой нижней ЛВ и митральным кольцом («posterior mitral isthmus line») (рис. 1).

В группе аблации низковольтажных зон ИЛВ сопровождалась дополнительной модификацией субстрата в том случае, если во время биполярного картирования обнару-

живались низковольтажные зоны, независимо от типа ФП. Модификация субстрата состояла из локальной гомогенизации низковольтажного субстрата, нанесения линейных воздействий, соединяющих невозбудимые ткани, или электрической изоляции субстрата в зависимости от его местоположения, формы и степени (рис. 2).

По окончании периода наблюдения (12 ± 3 месяцев) 25 из 59 пациентов (42%) в контрольной группе и 40 из 59 пациентов (68%) в группе вольтаж-управляемой аблации были свободны от рецидивов аритмии без антиаритмической терапии после одной процедуры аблации ($p=0.003$). Данное исследование, как и предыдущие, показало более высокий процент свободы от аритмии уже после одной процедуры радиочастотной аблации ФП, включающей ИЛВ и модификацию субстрата с использованием биполярного картирования в сравнении с традиционным подходом, включающим эмпирические линейные воздействия.

Несмотря на значительный технологический прогресс и новые возможности катетерного лечения аритмий, успешная реализация современных стратегий модификации аритмогенного субстрата ФП требует от

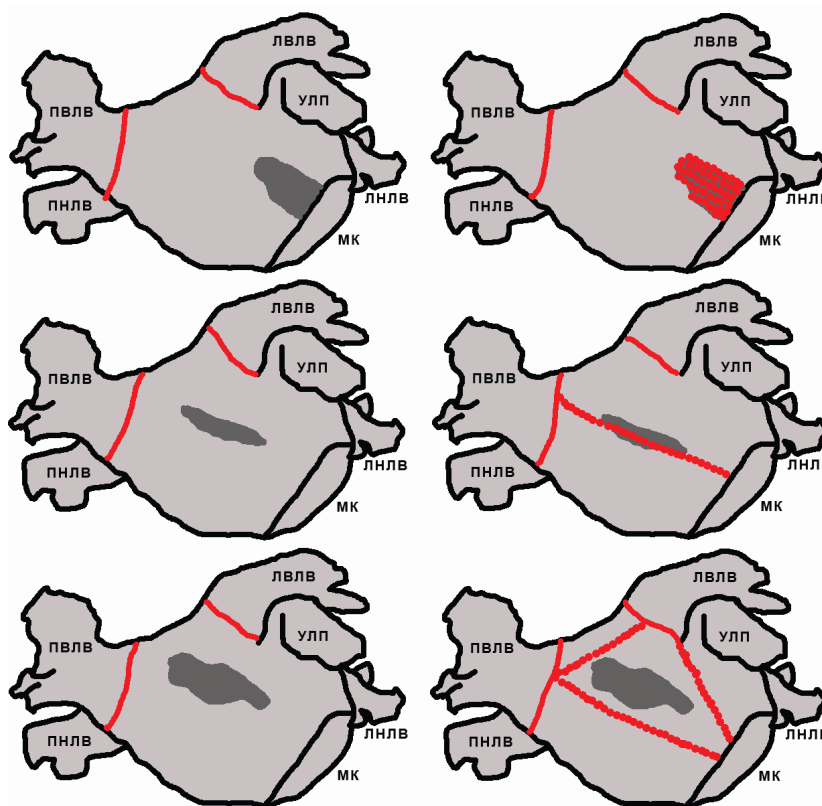


Рис. 2. Три примера вольтаж-управляемой модификации субстрата с использованием биполярного электроанатомического картирования («voltage-guided») в передней прямой проекции (AP). В местах с небольшими ограниченными низковольтажными зонами (серый цвет) проводилась локальная аблация с целью гомогенизации (вверху). Большие продольно ориентированные низковольтажные зоны подвергались линейным абляционным воздействиям, пересекающим эти зоны и соединяющим неактивные (невозбудимые) структуры (посередине). Более широкие низковольтажные зоны изолировались от остального миокарда линейными воздействиями, которые соединяли с непроводящими предсердными структурами (внизу). Модифицировано из Kircher S. и соавт. [39].

оператора обладания совершенными мануальными навыками и достаточного операционного опыта.

Дальнейшие перспективы развития

Исследования с использованием МРТ с контрастированием в отсроченной фазе показали возможности реконструкции фиброзного субстрата у пациентов с ФП. Актуальным направлением является использование данных, полученных с помощью МРТ, для построения симуляционных моделей фиброза ЛП [40]; они, в свою очередь, вместе с биполярным ЭАК будут способствовать подбору оптимальных тактики и объёма вмешательства при модификации субстрата в ЛП. Продолжая тему компьютерного моделирования, следует упомянуть работу по интеграции изображений высокого разрешения, полученных с помощью МРТ с контрастированием и субмиллиметрового трансмурального оптического картирования для идентификации драйверов ФП, архитектуры фиброза в трёхмерном режиме в предсердиях человека [41].

В заключение следует указать, что биполярное ЭАК прочно заняло место в методиках для идентификации суррогатных маркеров аритмогенного фиброзного субстрата для развития и поддержания ФП,

а именно, областей со сниженной амплитудой вольтажного сигнала. Катетерная абляция с модификацией низковольтных зон продемонстрировала перспективы для лечения ФП, направленного на ремоделирование ЛП вне ЛВ.

Реалии сегодняшнего дня таковы, что, согласно Экспертному консенсусу по катетерной и хирургической абляции при ФП (2017 г.), применение биполярного ЭАК и МРТ для обнаружения аритмогенного субстрата при ФП с последующей его модификацией относится к классу показаний Пб и уровню доказательности В, как и другие альтернативные стратегии абляции вне ЛВ [42]. Это свидетельствует о недостаточной валидации данного подхода в определении оптимальной, специфичной для пациента, абляционной стратегии, и необходимости в проведении дальнейших масштабных научных исследований в этой области.

Недостаточная эффективность существующих методов интервенционного лечения ФП требует продолжения поиска специфических маркёров аритмогенного субстрата и определения эффективных мишеней для катетерной абляции ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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): 797-799.
2. Gal P., Marrouche N.F. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur. Heart J.*, 2017; 38: 14-19.
3. Piorkowski C., Hindricks G., Schreiber D. et al. Electroanatomic reconstruction of the left atrium, pulmonary veins, and esophagus compared with the "true anatomy" on multislice computed tomography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2006; 3(3): 317-327.
4. Оршанская В.С., Каменев А.В., Белякова Л.А. и др. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. Результаты проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*, 2017; 8: 82-89 [Orshanskaya V.S., Kamenev A.V., Belyakova L.A. et al. Left atrial electroanatomic substrate as a predictor of atrial fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary veins isolation. *Observational prospective study results. Russian Journal of Cardiology*. 2017;(8):82-89 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-82-89>].
5. Allesie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54(2): 230-246.
6. Yaksh A., Kik C., Knops P., Roos-Hesselink J.W. et al. Atrial fibrillation: to map or not to map? *Neth. Heart. J.*, 2014; 22(6): 259-266.
7. Boldt A., Wetzel U., Lauschke J. et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*, 2004; 90: 400-405.
8. Zlochiver S., Munoz V., Vikstrom K.L. et al. Electrotonic myofibroblast-to-myocyte coupling increases propensity to reentrant arrhythmias in two-dimensional cardiac monolayers. *Biophys. J.*, 2008; 95: 4469-4480.
9. Callans D., Ren J.F., Michele J. et al. Electroanatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infarction. Correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis. *Circulation*, 1999; 100: 1744-1750.
10. Mahnkopf C., Badger T.J., Burgon N.S. et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*, 2010; 7: 1475-1481.
11. Апарина О.П., Стукалова О.В., Миронова Н.А., Голицын С.П. Современные возможности изучения структурного ремоделирования предсердий при помощи магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Вестник аритмологии*, 2014; 77: 57-63 [Aparina O.P., Stukalova O.V., Parkhomenko D.V. et al. Characteristics of the left atrium myocardium structure in patients with atrial fibrillation and healthy volunteers according to the data of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of arrhythmology*, 2014; 77, p. 57-63(In Russ)].
12. Sanders P., Morton J.B., Davidson N.C. et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*, 2003; 108: 1461-1468.
13. Sanders P., Morton J.B., Kistler P.M. et al. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling. *Circulation*, 2004; 109: 1514-1522.
14. Verma A., Wazni O. M., Marrouche N.F. et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45 (2): 285-92.

15. Marchlinski F.E., Callans D.J., Gottlieb C.D., Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*, 2000; 101: 1288-1296.
16. Stiles M.K., John B., Wong C.X., et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: Characterizing the "second factor." *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009; 53: 1182-1191.
17. Kuklik P., Szumowski L., Zebrowski J.J., Walczak F. The reconstruction, from a set of points, and analysis of the interior surface of the heart chamber. *Physiological Measurement*, 2004; 25: 617-627.
18. Сапельников О.В., Шувалова Ю.А., Черкашин Д.И. и др. Вольтажное картирование, как способ оценки фиброза левого предсердия. Средне-отдаленные результаты первой операции антральной изоляции легочных вен: пилотное исследование. *Медицинский альманах*, 2016; 4: 56-59 [Sapelnikov O.B., Shuvalova Y.A., Cherkashin et al. Voltage mapping as a method of evaluation of left atrium fibrosis. *Medical Almanac*, 2016; 4: 56-59 (In Russ)].
19. Sim I., Bishop M., O'Neill M., Williams S.E. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, 2019; 56(3): 213-227.
20. Oakes R.S., Badger T.J., Kholmovski E.G. et al. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2009; 119: 1758-1767.
21. Kapa S., Desjardins B., Callans D.J. et al. Contact electroanatomic mapping derived voltage criteria for characterizing left atrial scar in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2014; 25: 1044-1052.
22. Akoum N., Daccarett M., McGann C. et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: A DE-MRI guided approach. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2011; 22: 16-22.
23. Spragg D.D., Khurram I., Zimmerman S.L. et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: Success and limitations. *Heart Rhythm*, 2012; 9: 2003-2009.
24. McGann C., Akoum N., Patel A. et al. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2014; 7: 23-30.
25. Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation. The DE-CAAF study. *JAMA*, 2014; 311(5): 498-506.
26. Anter E., Tschabrunn C.M., Josephson M.E. High-resolution mapping of scar-related arrhythmias using smaller electrodes with closer interelectrode spacing. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8: 537-545.
27. Mastrine L., Greenberg Y.J., Uang F. et al. Utilization of the PentaRay NAV catheter during atrial fibrillation ablations. *EP Lab Digest*, 2014; 14.
28. Tschabrunn C.M., Roujol S., Dorman N.C. et al. High-resolution mapping of ventricular scar: comparison between single and multi-electrode catheters. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2016; 9: e003841.
29. Khurram I.M., Beinart R., Zipunnikov V. et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm*, 2014; 11: 85-92.
30. Zghaib T., Keramati A., Chrispin J. et al. Multimodal examination of atrial fibrillation substrate: correlation of left atrial bipolar voltage using multi-electrode fast automated mapping, point-by-point mapping, and magnetic resonance image intensity ratio. *JACC Clin. Electrophysiol.*, 2018;4(1): 59-68.
31. Rolf S., Kircher S., Arya A. et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2014; 7(5): 825-33.
32. Kottkamp H., Berg J., Bender R. et al. Box isolation of fibrotic areas (BIFA): A patient-tailored substrate modification approach for ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2016; 27(1):22-30.
33. Jadidi A. S., Lehrmann H., Keyl C. et al. Ablation of persistent atrial fibrillation targeting low-voltage areas with selective activation characteristics. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2016; 9 (3): 9-11.
34. Cutler M. J., Johnson J., Abozguia K. et al. Impact of voltage mapping to guide whether to perform ablation of the posterior wall in patients with persistent atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2016; 27(1): 13-21.
35. Schreiber D., Rieger A., Moser F., Kottkamp H. Catheter ablation of atrial fibrillation with box isolation of fibrotic areas: Lessons on fibrosis distribution and extent, clinical characteristics, and their impact on long-term outcome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2017; 28(9): 971-83.
36. Yamaguchi T., Tsuchiya T., Nakahara S., et al. Efficacy of left atrial voltage-based catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2016; 27(9): 1055-1063.
37. Yang G., Yang B., Wei Y. et al. Catheter ablation of nonparoxysmal atrial fibrillation using electrophysiologically guided substrate modification during sinus rhythm after pulmonary vein isolation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2016; 9(2):1-11.
38. 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(2): 199-212.
39. Kircher S., Arya A., Altmann D. et al. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace*, 2018; 20(11): 1766-1775.
40. Boyle P.M., Zahid S., Trayanova N.A. Towards personalized computational modelling of the fibrotic substrate for atrial arrhythmia. *Europace*, 2016;18 (suppl 4): iv136-iv145.
41. Hansen B.J., Zhao J., Fedorov V.V. Fibrosis and Atrial Fibrillation: Computerized and Optical Mapping; A View into the Human Atria at Submillimeter Resolution. *JACC Clin. Electrophysiol.*, 2017; 3(6): 531-546.
42. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. By: Calkins H, Hindricks G, Cappato R. et al. Group Author(s): EHRA; AHA; Soc Latinoamer Estimulacion et al. *EUROPACE*, 2018; 20 (1): E1-E160.

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-39-46>

МЕЖПРЕДСЕРДНАЯ БЛОКАДА

М.А.Батурова¹, П.Г.Платонов², М.М.Медведев³

¹Научный парк, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия,

²Отделение кардиологии, Лундский университет, Лунд, Швеция, ³Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Рассматриваются критерии диагностики межпредсердной блокады, проявляющейся на электрокардиограмме удлинением и изменением морфологии волны Р. Обсуждается прогностическое значение далеко зашедшей межпредсердной блокады как предиктора развития наджелудочковых аритмий и эмболического инсульта.

Ключевые слова: пучок Бахмана, межпредсердная блокада, фибрилляция предсердий, эмболический инсульт, Байес синдром

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 05.12.2019 **Рецензии получены:** 17.12.2019 **Принята к публикации:** 29.12.2019

Ответственный за переписку: Батурова Мария Альбертовна, E-mail mbaturova@mail.ru

Для цитирования: Батурова М.А., Платонов П.Г., Медведев М.М. Межпредсердная блокада // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 4 (98), с. 39-46; DOI: 10.35336/VA-2019-4-39-46.

INTERATRIAL BLOCK

M.A.Baturova¹, P.G.Platonov², M.M.Medvedev³

¹Research Park, St.Petersburg State University, St.Petersburg, Russia, ²Department of Cardiology, Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden, ³Research, clinical and educational center «Cardiology», St.Petersburg State University, St.Petersburg, Russia

Criteria for diagnosing atrial blockade, which is manifested on the electrocardiogram by lengthening and changing the morphology of wave P, are examined. The prognostic value of far-reaching atrial blockade as a predictor of the development of supraventricular arrhythmias and embolic stroke is discussed.

Key words: Bachmann's bundle, interatrial block, atrial fibrillation, embolic stroke, Bayes syndrome

Conflict of Interest: nothing to declare

Received: 05.12.2019 **Revision Received:** 17.12.2019 **Accepted:** 29.12.2019

Corresponding auhtor: Baturova Maria, E-mail mbaturova@mail.ru

For citation: Baturova M.A., Platonov P.G., Medvedev M.M. Interatrial block // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 3 (97), p. 39-46 ; DOI: 10.35336/VA-2019-4-39-46.

Впервые нарушение межпредсердного проведения как электрокардиографического (ЭКГ) феномена, отражающего замедление проведения импульса между правым и левым предсердием, было описано в 1980-е годы Антонио Байесом де Луной (Antonio Bayes de Luna) [1]. В отличие от других нарушений проводимости клиническое значение этого ЭКГ феномена недооценивается в обычной практике. Тем не менее, в последние годы интерес к межпредсердной блокаде растет, и нарушение проводимости между предсердиями как маркер неблагоприятного клинического прогноза широко изучается в группах пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Межпредсердное проведение и определение межпредсердной блокады

В норме проведение импульса по предсердиям осуществляется преимущественно по пучку Бахмана, который был назван в честь Джорджа Бахмана,

описавшего его в 1916 году. Волокна, формирующие пучок Бахмана, располагаются субэпикардially, берут начало от гребешка (crista terminalis), проходят спереди от верхней полой вены и соединяют правое и левое предсердие в верхнем квадранте межпредсердной перегородки [2]. Пучок Бахмана является основным путем для распространения импульса активации между предсердиями. Эксперименты на животных показали, что скорость распространения импульса по пучку Бахмана почти в два раза превышает скорость распространения импульса по миокарду в других отделах предсердий [3]. Возбуждение от синусового узла, расположенного в области верхней полой вены, проходит субэпикардially по пучку Бахмана, охватывая стенку правого предсердия и далее активирует левое предсердие. Помимо пучка Бахмана, расположенного в верхней части межпредсердной перегородки, описаны волокна для проведения возбуждения импульса от пра-

вого к левому предсердию в нижней части межпредсердной перегородки в области коронарного синуса, а также в области fossa ovalis [4, 5].

На ЭКГ распространение возбуждения по предсердиям отражает волна Р, длина которой в норме не превышает 110 мс [6]. Сначала происходит активация правого предсердия (на ЭКГ начальная часть волны Р), затем возбуждение распространяется от правого к левому предсердию преимущественно по пучку Бахмана, и происходит активация левого предсердия (на ЭКГ конечная часть волны Р). Изменения морфологии волны Р, связанные с анатомическими или физиологическими изменениями правого или левого предсердия были описаны с самого начала применения метода электрокардиографии и хорошо известны как Р-pulmonale, Р-mitrale и Р-congenitale. Эти термины позднее были заменены на понятия увеличения правого и увеличения левого предсердия. Однако, изменения морфологии волны Р могут отражать также предсердную гипертрофию, увеличение нагрузки на предсердия, растяжение предсердий, нарушение межпредсердного проведения. В связи с тем, что являться причиной изменений морфологии волны Р могут любые из перечисленных факторов, в последнее время отдается предпочтение менее специфичным терминам таким как аномалия левого предсердия (left atrial abnormality) и аномалия правого предсердия (right atrial abnormality) [7].

Одним из факторов, ведущих к изменениям волны Р, является нарушение проведения по предсердиям. При замедлении проведения между предсердиями происходит увеличение продолжительности волны Р. Несмотря на то, что нормальной считается продолжительность волны Р до 110 мс, критерием для диагностики межпредсердной блокады определено превышение волной Р длительности 120 мс [8]. При частичной блокаде происходит замедление проведения, но импульс продолжает проводиться по пучку Бахмана от правого к левому предсердию. При этом на ЭКГ в нижних стандартных отведениях регистрируется положительная однофазная волна Р, иногда с расщеплением, длительностью более 120 мс. При полном нарушении проведения по пучку Бахмана импульс распространяется вниз

к атриовентрикулярному узлу и устью коронарного синуса, а затем вверх, ретроградно активируя левое предсердие (рис. 1) [9]. На ЭКГ при этом регистрируется двухфазная (+/-) волна Р с отрицательной второй фазой в нижних стандартных отведениях (рис. 2, 3).

Классификация межпредсердной блокады

Выделяют три степени межпредсердной блокады [10].

- Межпредсердная блокада первой степени - частичная блокада (partial interatrial block), проявляющаяся удлинением волны Р более 120 мс без изменения морфологии соответствует замедлению проведения импульса по пучку Бахмана.

- Межпредсердная блокада второй степени - транзиторное изменение морфологии волны Р, то есть чередование комплексов с нормальной однофазной волной Р, комплексов с удлинённой волной Р или двухфазной (+/-) удлинённой волной Р, зарегистрированное в одном и том же нижнем отведении, соответствует периодически возникающей частичной или полной блокаде проведения импульса по пучку Бахмана. Такое транзиторное изменение морфологии волны Р в одном и том же отведении укладывается в концепцию аберрантного предсердного проведения, изложенную в 1972 году Эдвардом Чангом (Edward Chung) [11], который описал транзиторное изменение морфологии волны Р в синусовом комплексе, возникающем после постэкстрасистолических пауз.

- Межпредсердная блокада третьей степени - полная постоянная блокада проведения импульса по пучку Бахмана, проявляющаяся на ЭКГ удлинённой двухфазной (+/-) волной Р в нижних стандартных отведениях. В англоязычной литературе такая блокада получила название «продвинутой» или «далеко зашедшей» межпредсердной блокады (advanced interatrial block).

Степень межпредсердной блокады может меняться. С одной стороны, описано прогрессирование межпредсердной блокады первой степени (частичной блокады) до блокады третьей степени (далеко зашедшей блокады) [9, 12]. С другой стороны, описан регресс степени нарушения проводимости между предсердиями от далеко зашедшей блокады до частичной

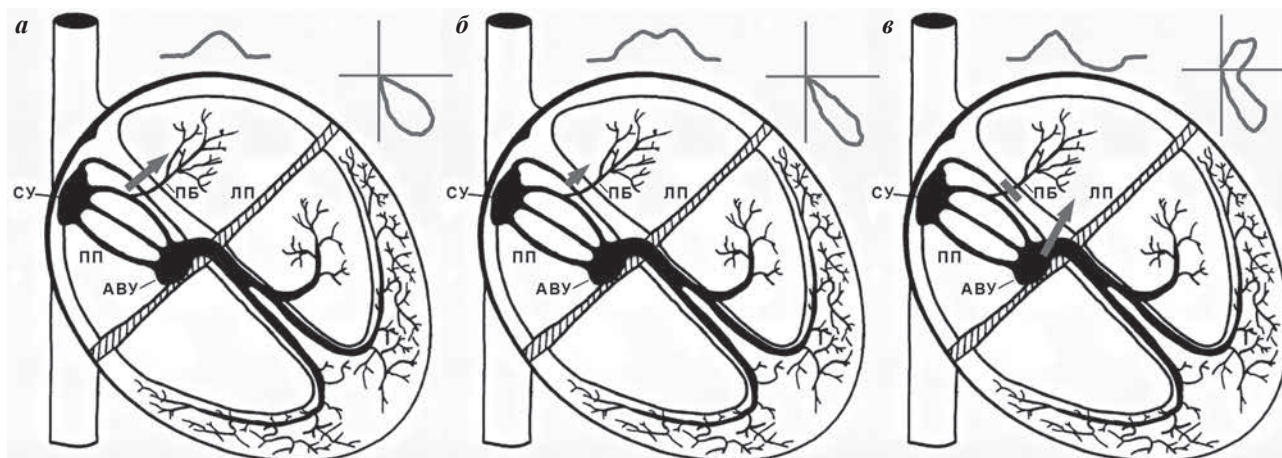


Рис. 1. Схема активации предсердий, конфигурация волны Р и векторная петля возбуждения по предсердиям во фронтальной плоскости в норме (а), при частичной межпредсердной блокаде (б), при далеко зашедшей межпредсердной блокаде (в), где АВУ - атриовентрикулярный узел, ЛП - левое предсердие, ПБ - пучок Бахмана, ПП - правое предсердие, СУ - синусовый узел.

[13], что свидетельствует о том, что нарушение проводимости по пучку Бахмана может быть обратимо.

В отношении классификации и терминологии следует отметить, что вышеизложенное соответствует современному общепринятому представлению о межпредсердной блокаде, основанному на проведенных в последние годы исследованиях и отраженному в международных публикациях. В русскоязычных источниках встречается другая классификация, основанная на работах Макса Соломоновича Кушаковского, который также определяет три степени межпредсердной блокады [14]. В соответствии с этой классификацией межпредсердная блокада I степени характеризуется расширением зубца Р более 120 мс и/или его расщеплением. Межпредсердная блокада II степени в этой классификации подразделяется на тип I с периодикой Венкебаха, когда постепенное нарастание расщепления зубца Р заканчивается выпадением второго левопредсердного компонента зубца, и на тип II, когда второй левопредсердный компонент зубца Р выпадает внезапно. Межпредсердная блокада III степени описана как полное разобщение между предсердиями или предсердная диссоциация. Предсердная диссоциация встречается крайне редко. Описаны отдельные случаи регистрации предсердной диссоциации у умирающих пациентов [15], после премедикации перед хирургическим вмешательством у животных [16], на фоне дигитализации у людей [17], после проведения радиочастотной абляции [18].

Распространенность межпредсердной блокады

Частичная межпредсердная блокада - очень распространенный ЭКГ феномен, диагностируется более чем в 40% случаев в неселектированных группах пациентов [8]. Распространенность частичной межпредсердной блокады связана с возрастом. В группе здоровых молодых людей до 20 лет удлинение волны Р наблюдается в 5% случаев, у здоровых лиц моложе 35

лет распространенность частичной межпредсердной блокады возрастает до 9% [19]. В возрасте старше 60 лет нормальная длина волны Р встречается реже, чем удлинение волны Р: было показано что у неселектированных пациентов распространенность частичной межпредсердной блокады составляет 59% [20]. Далеко зашедшая межпредсердная блокада встречается гораздо реже, диагностируется у 3% неселектированных пациентов [9]. Ее распространенность также увеличивается с возрастом, составляет 0,5% в общей популяции [21] и достигает 26% у долгожителей старше 100 лет [22]. Межпредсердная блокада второй степени - крайне редкий ЭКГ феномен. Описаны редкие единичные случаи улучшения или восстановления проведения импульса между предсердиями в синусовых комплексах после постэкстрасистолических пауз у лиц, наиболее вероятно, имевших функциональный блок проведения по пучку Бахмана [23].

Патофизиологические механизмы

Предсердный фиброз

Межпредсердная блокада на ЭКГ отражает нарушение электрофизиологических свойств миокарда предсердий. Одним из механизмов изменения электрофизиологических свойств миокарда предсердий, приводящих к замедлению проводимости, является развитие фиброза. По данным биопсии миокарда предсердий, проведенной у пациентов с удлинением волны Р во время открытых операций на сердце, было выявлено нарушение целостности клеток миокарда с отложением коллагена в межклеточном пространстве, причем степень удлинения волны Р коррелировала с объемом коллагена в межклеточном пространстве [24]. Корреляция длины волны Р с фиброзом предсердий была подтверждена данными посмертного морфометрического исследования миокарда предсердий пациентов, умерших от сердечно-сосудистой патологии [25]. Взаимосвязь фиброза предсердий

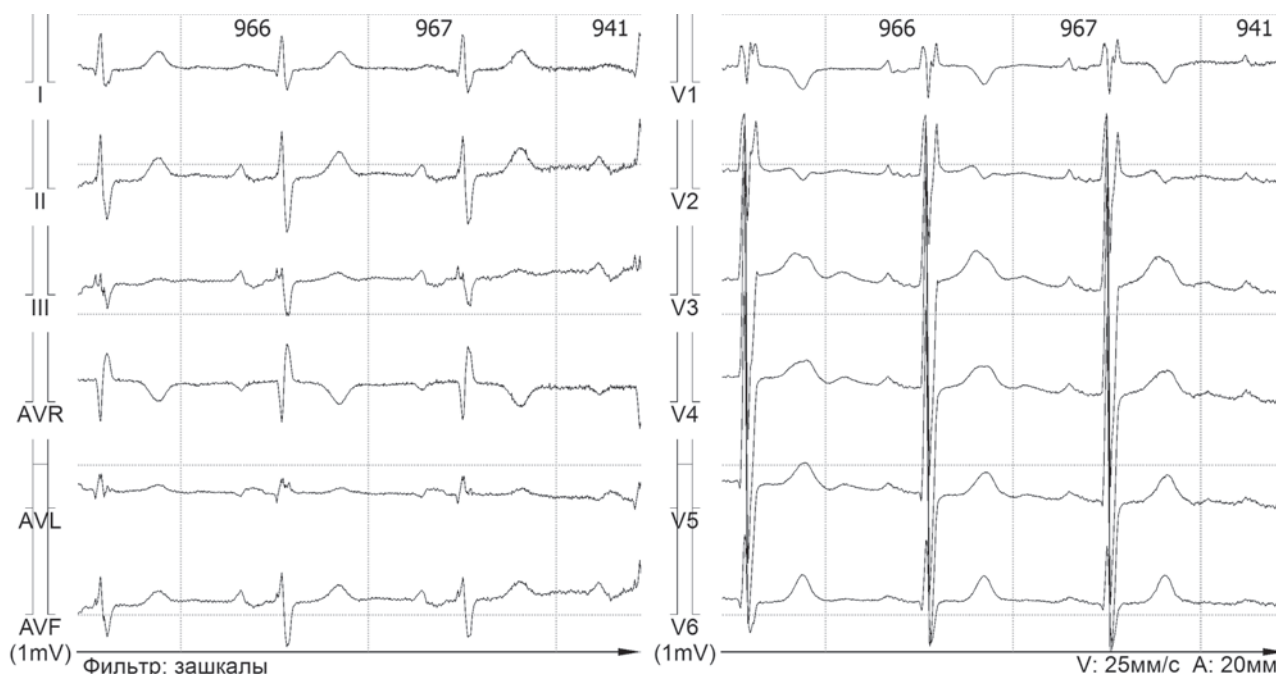


Рис. 2. ЭКГ пример далеко зашедшей межпредсердной блокады. Во всех нижних стандартных отведениях регистрируется двухфазная волна Р с отрицательной второй фазой, длина волны Р достигает 180 мс.

и далеко зашедшей межпредсердной блокады была продемонстрирована по данным магниторезонансной томографии сердца с гадолинием [26]. Одной из причин развития фиброза являются дегенеративные изменения, связанные с возрастом [27], чем и объясняется широкая распространенность межпредсердной блокады у пожилых людей [22]. Помимо возраста, кардиоваскулярные заболевания, такие как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, диабет, коронарный атеросклероз, синдром обструктивного апноэ сна, метаболический синдром могут приводить к развитию фиброза предсердий [12, 28, 29]. Любое воздействие на миокард, такое как механический стресс, ишемическое повреждение, воспаление, электрическая нестабильность активирует фибробласты, что приводит к усилению секреции паракринных факторов и белков внеклеточного матрикса, особенно коллагена [30]. Избыточная секреция коллагена лежит в основе развития фиброза и нарушения электрофизиологических свойств миокарда, ³приводящих к электро-механической дисфункции.

Увеличение левого предсердия

Межпредсердная блокада на ЭКГ зачастую сочетается со структурными изменениями предсердий, развивающимися на фоне электро-механической дисфункции. Блокада проведения импульса от правого предсердия может приводить к замедлению активации левого предсердия и, как следствие, к более позднему сокращению левого предсердия в момент, когда уже происходит закрытие митрального клапана [31, 32]. В результате снижается эффективность систолы левого предсердия, повышается давление в полости левого предсердия, что в итоге приводит к дилатации.

Несмотря на то, что понятие «межпредсердная блокада» отражает нарушение электро-механической функции, а понятие «увеличение левого предсердия» отражает анатомическое изменение структуры предсердия, оба они входят в концепцию аномалии левого предсердия (left atrial abnormality) [33]. Действительно, далеко зашедшая блокада (межпредсердная блокада третьей степени) часто сочетается с увеличением левого предсердия [34]. Кроме того, существует корреляция размера левого предсердия с длиной волны Р [35].

Тем не менее, в последнее время межпредсердная блокада рассматривается как независимый от увеличения левого предсердия ЭКГ феномен, отражающий нарушение проведения импульса между предсердиями [10]. Блок проведения по пучку Бахмана, проявляющийся на ЭКГ удлинением волны Р, далеко не всегда свидетельствует об увеличении левого предсердия, удлинение волны Р может наблюдаться за счет замедления скорости проведения импульса при нормальном размере левого предсердия. В то же время, удлинение волны Р у пациентов с увеличенным левым предсердием может быть без блокады проведения по пучку Бахмана и обусловлено не замедлением проведения между предсердиями, а увеличением дистанции прохождения импульса по увеличенному левому предсердию [34]. Следует отметить, что более чувствительным ЭКГ маркером увеличения левого предсердия, чем продолжительность волны Р, является величина негативной составляющей волны Р в первом грудном отведении (Р terminal force in lead V1) (рис. 4) [34, 36]. Эта величина определяется как произведение амплитуды второй негативной фазы волны Р в миллиметрах и продолжительности второй негативной фазы волны Р в секундах.

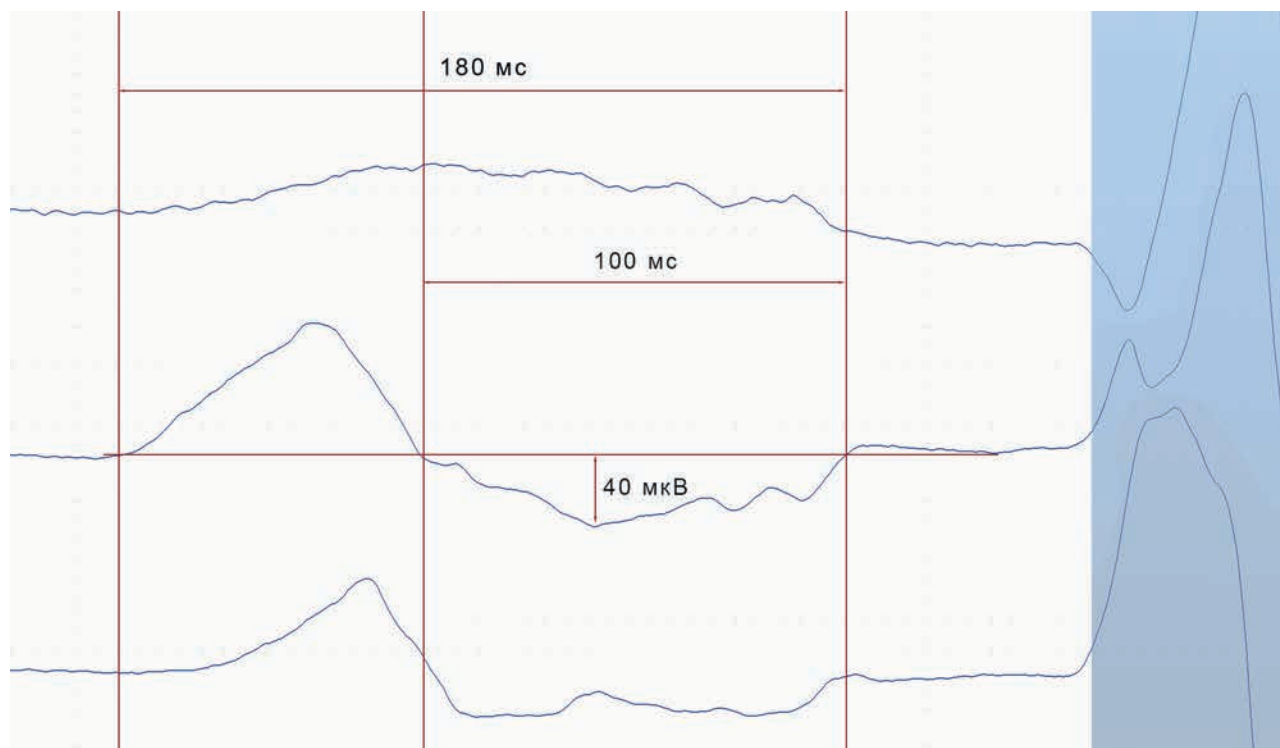


Рис. 3. Результат когерентного накопления волны Р в отведениях I, aVF и V₁ при далеко зашедшей межпредсердной блокаде, представленной на рис. 2. Возможна точная оценка как продолжительности, так и амплитуды отрицательной фазы волны Р, расчета их произведения или такого интегрального показателя как площадь под кривой.

Значение, превышающее $0,04 \text{ мм} \cdot \text{с}$ этого показателя расценивается как выходящее за пределы нормальных значений и является одним из классических ЭКГ признаков увеличения левого предсердия [37].

Межпредсердная блокада и наджелудочковые аритмии

Хорошо известна взаимосвязь межпредсердной блокады и наджелудочковых аритмий, особенно фибрилляции предсердий [1, 21]. Нарушение проводимости в предсердиях формирует аритмический субстрат для развития re-entry аритмий. Структурные изменения пучка Бахмана могут вызывать продольную диссоциацию в соседних мышечных волокнах, тем самым способствуя формированию механизма re-entry и развитию фибрилляции предсердий [38]. В эпидемиологических исследованиях продемонстрирована роль удлинения волны Р или частичной межпредсердной блокады как предиктора развития фибрилляции предсердий [39, 40]. Неоднократно показана связь далеко зашедшей межпредсердной блокады с развитием фибрилляции предсердий в разных популяциях пациентов, причем риск развития фибрилляции предсердий у лиц с далеко зашедшей блокадой превышает риск у лиц с частичной блокадой [21, 22, 41].

Далеко зашедшей межпредсердной блокаде или блокаде третьей степени уделяется особое внимание с тех пор, как в 1999 году Антонио Байес де Луна (Antonio Bayes de Luna) представил данные о развитии наджелудочковых аритмий, самой частой из которых была фибрилляция предсердий, у 94% пациентов кардиологического профиля с межпредсердной блокадой третьей степени [42]. Для сравнения, у пациентов из контрольной группы, сопоставимых по демографическим и клиническим характеристикам, с блокадой первой степени наджелудочковые нарушения ритма развились только в 28% случаев. В дальнейшем группа Байеса де Луна (Bayes de Luna) продолжала изучать межпредсердную блокаду в контексте наджелудочко-

вых аритмий. Кроме того, нашлось много последователей, подтвердивших взаимосвязь межпредсердной блокады третьей степени и наджелудочковых аритмий, и в 2015 году впервые было высказано предположение о наличии отдельного клинического синдрома, который получил название «Байес синдром» [43]. Байес синдром включает в себя сочетание межпредсердной блокады третьей степени и наджелудочковых аритмий, самой частой из которых является фибрилляция предсердий.

В 2018 году опубликованы результаты мета-анализа 16 исследований, включавших 17865 пациентов, наблюдавшихся в течение в среднем 15 лет, которые показали, что наличие далеко зашедшей межпредсердной блокады повышает риск развития фибрилляции предсердий в два раза [44]. Основываясь на этих данных, можно рассматривать межпредсердную блокаду как фактор риска развития фибрилляции предсердий и использовать этот ЭКГ феномен при отборе пациентов высокого тромбоэмболического риска для углубленного обследования с целью выявления фибрилляции предсердий. Кроме того, межпредсердная блокада третьей степени является предиктором рецидива фибрилляции предсердий после изоляции устьев легочных вен, что также может быть учтено клиницистами при выборе тактики лечения пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [45].

Межпредсердная блокада, тромбоэмболизм и инсульт

Как уже было отмечено выше, нарушение электромеханической функции предсердий на фоне нарушения проводимости приводит к повышению давления в полости левого предсердия, развитию эндотелиальной дисфункции и формированию фиброза [31]. В результате развивается так называемая «фиброзная предсердная кардиомиопатия», которая проявляется расширением полости левого предсердия, снижением сократимости, что, в свою очередь, приводит к застою и формированию тромбоза - потенциальному субстрату для развития кардиоэмболического инсульта [46-48]. В 2005 году была показана высокая распространенность межпредсердной блокады (80%) у пациентов с эмболическим инсультом [49]. Далее было продемонстрировано, что спонтанное контрастирование левого предсердия чаще встречается у пациентов с межпредсердной блокадой, и описана статистически значимая корреляция межпредсердной блокады и эмболического инсульта [50]. Недавно было показано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и далеко зашедшей блокадой независимый риск развития ишемического инсульта в три раза выше чем у пациентов без межпредсердной блокады, и сопоставим с независимым риском развития фибрилляции предсердий [41].

Исследования взаимосвязи межпредсердной блокады и эмболического инсульта привели к обсуждению возможности применения антикоагулянтов с целью профилактики инсульта у пациентов высокого тромбоэмболического риска с далеко зашедшей межпредсердной блокадой даже при отсутствии фибрилляции предсердий [47, 51, 52]. Кроме того, основанием для идеи применения антикоагулянтов у пациентов без

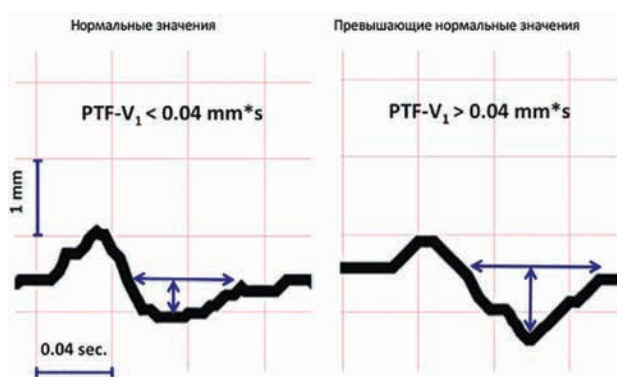


Рис. 4. Негативная составляющая волны Р в отведении V_1 (P terminal force in lead V_1 - $PTF-V_1$) определена как произведение амплитуды негативной составляющей (второй фазы) волны Р в миллиметрах и продолжительность негативной составляющей (второй фазы) волны Р в секундах. Значение менее $0,04 \text{ мм} \cdot \text{с}$ (левая панель) является нормальным, значение более $0,04 \text{ мм} \cdot \text{с}$ (правая панель) превышает нормальные значения и является ЭКГ маркером увеличения левого предсердия.

фибрилляции предсердий явились данные о развитии эмболических инсультов у пациентов с высоким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc без анамнеза фибрилляции предсердий. Ранее была продемонстрирована взаимосвязь тромбоэмболического риска по шкале CHA₂DS₂-VASc с развитием инсульта у пациентов без фибрилляции предсердий, было показано, что высокий тромбоэмболический риск 6 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc был связан с четырехкратным превышением риска неблагоприятного прогноза, включающего инсульт и смерть [53].

Для изучения отдаленного прогноза при наличии далеко зашедшей блокады и возможного ответа на вопрос о назначении антикоагулянтов был инициирован проспективный регистр, который получил название «Байес регистр» [54]. Планируется включить в регистр более 600 пациентов старше 70 лет на синусовом ритме со структурными изменениями сердца (толщина межжелудочковой перегородки более 12 мм или снижение фракции выброса менее 45% или диаметр левого предсердия больше 45 мм) и разделить их на три группы: с нормальной длиной волны Р, с частичной межпредсердной блокадой и с далеко зашедшей межпредсердной блокадой. В течение трех лет наблюдения будут оценены первичные конечные точки (развитие фибрилляции предсердий и развитие инсульта) и вторичные конечные точки (начало антикоагулянтной терапии, нарушение когнитивных функций и общая смертность). В настоящее время набор пациентов закончен, период наблюдения заканчивается в 2020 году. Инициаторы регистра возлагают надежды на то, что подтвердят значение межпредсердной блокады у пожилых пациентов со структурными изменениями сердца как большого фактора риска развития фибрилляции предсердий и инсульта и смогут обосновать возможность применения антикоагулянтов у этих пациентов.

Межпредсердная блокада и общая смертность

Общая смертность в контексте межпредсердной блокады изучена меньше, чем фибрилляция предсердий и эмболический инсульт. Тем не менее, немногие опубликованные данные позволяют оценивать этот ЭКГ маркер как индикатор неблагоприятного прогноза. В одном из популяционных исследований доказана связь удлинённой волны Р с сердечно-сосудистой смертностью у здоровых лиц [55]. У пациентов после

инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST далеко зашедшая межпредсердная блокада оказалась фактором риска общей смертности в однофакторном анализе. Однако, будучи связана с возрастом и коморбидностью пациентов, межпредсердная блокада не являлась независимым фактором риска общей смертности [56].

Нашей группой проведен анализ смертности в течение 10 лет у пациентов после перенесенного ишемического инсульта [57]. Далеко зашедшая блокада являлась предиктором общей смертности, однако, независимым предиктором она являлась только в группе пациентов после инсульта без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. По-видимому, межпредсердная блокада является значимым маркером неблагоприятного прогноза на доклинической стадии сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как на стадии манифестации заболеваний клинические факторы имеют более значимое прогностическое значение, чем этот ЭКГ маркер.

Искусственно созданная межпредсердная блокада

Интервенционное лечение наджелудочковых аритмий, развившихся после изоляции устьев легочных вен по поводу фибрилляции предсердий, в ряде случаев приводит к необходимости использования агрессивных техник, включающих радиочастотное воздействие в области впадения пучка Бахмана в левое предсердие, что приводит к развитию искусственной межпредсердной блокады [59, 59]. Отдаленные последствия искусственно созданной межпредсердной блокады еще мало изучены и требуют проведения исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Межпредсердная блокада на ЭКГ отражает нарушение проведения импульса от правого к левому предсердию по пучку Бахмана независимо от увеличения левого предсердия. В основе развития блокады лежит фиброз предсердий, при наличии которого повышается риск тромбообразования. Доказана взаимосвязь межпредсердной блокады и наджелудочковых аритмий, в частности фибрилляции предсердий, а также развития эмболического инсульта. В свете выявленных взаимосвязей обсуждается использование этого ЭКГ феномена при определении показаний к назначению антикоагулянтов у пациентов высокого риска без анамнеза фибрилляции предсердий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bayes de Luna A, Cladellas M, Oter R. et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. Eur Heart J. 1988;9(10):1112-1118.
2. Lemery R, Guiraudon G, Veinot JP. Anatomic description of Bachmann's bundle and its relation to the atrial septum. Am J Cardiol. 2003;91(12):1482-1485, a1488.
3. Hayashi H, Lux RL, Wyatt RF. et al. Relation of canine atrial activation sequence to anatomic landmarks. Am J Physiol. 1982;242(3):H421-428.
4. Mitrofanova L, Ivanov V, Platonov PG. Anatomy of the inferior interatrial route in humans. Europace. 2005;7 Suppl 2:49-55.
5. Platonov PG, Mitrofanova L, Ivanov V, Ho SY. Substrates for intra-atrial and interatrial conduction in the atrial septum: anatomical study on 84 human hearts. Heart Rhythm. 2008;5(8):1189-1195.
6. Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R. et al. Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. World Health Organization/International Society and Federation for Cardiology Task Force Ad Hoc. J Am Coll Cardiol. 1985;5(6):1261-1275.
7. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a

- scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):992-1002.
8. Ariyaratna V, Frisella ME, Spodick DH. Reevaluation of the criterion for interatrial block. *Am J Cardiol.* 2006;98(7):936-937.
 9. Ariyaratna V, Spodick DH. Progression of partial to advanced interatrial block. *J Electrocardiol.* 2006;39(2):177-179.
 10. Bayes 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):445-451.
 11. Chung EK. Aberrant atrial conduction. Unrecognized electrocardiographic entity. *Br Heart J.* 1972;34(4):341-346.
 12. Ariyaratna V, Kranis M, Apiyasawat S, Spodick DH. Potential factors that affect electrocardiographic progression of interatrial block. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007;12(1):21-26.
 13. Ariyaratna V, Ali M, Spodick DH. Intermittent advanced atrial depolarization abnormality? *Cardiology.* 2008;110(1):68-72.
 14. М.С.Кушаковский. Аритмии сердца. Санкт-Петербург: Гиппократ; 1992 [M.S. Kushakovskiy. Arrhythmias of the heart. St. Petersburg: Hippocrates; 1992 (In Russ.)].
 15. Abarquez RF, La Due JS. Atrial dissociation. *Am J Cardiol.* 1961;8:448-452.
 16. Thorn CL, Vezina-Audette R, Gelzer AR. Conversion of atrial dissociation with lidocaine in a dog. *J Vet Cardiol.* 2017;19(3):283-286.
 17. Condorelli G, Dato A, Sindoni E. Transient atrial dissociation due to digitalis toxicity. *Am Heart J.* 1982;104(5 Pt 1):1102-1104.
 18. Макарова НВ, Дурманов СС, Козлов АВ. и др. Случай развития полной межпредсердной блокады, имитирующей атриовентрикулярную блокаду третьей степени на ЭКГ, в момент проведения радиочастотной абляции типичного трепетания предсердий. Вестник аритмологии. 2018;94:40-46 [Makarova N.V., Durmanov S.S., Bazylev V.V. A case of development of the complete intra-atrial and inter-atrial blocks mimicking complete atrioventricular block during radiofrequency ablation of cavo-tricuspid isthmus. *Journal of arrhythmology.* 2018;94:40-46 (In Russ.)].
 19. Gialafos E, Psaltopoulou T, Papaioannou TG. et al. Prevalence of interatrial block in young healthy men <35 years of age. *Am J Cardiol.* 2007;100(6):995-997.
 20. Asad N, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in a general hospital population. *Am J Cardiol.* 2003;91(5):609-610.
 21. O'Neal WT, Zhang ZM, Loehr LR. et al. Electrocardiographic Advanced Interatrial Block and Atrial Fibrillation Risk in the General Population. *Am J Cardiol.* 2016;117(11):1755-1759.
 22. Martinez-Selles M, Masso-van Roessel A, Alvarez-Garcia J. et al. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm.* 2016;13(3):645-651.
 23. Wang CN, Manzardo J, Longo D. et al. Second-degree interatrial block: A case series. *J Electrocardiol.* 2019;54:18-21.
 24. Legato MJ, Bull MB, Ferrer MI. Atrial ultrastructure in patients with fixed intra-atrial block. *Chest.* 1974;65(3):252-261.
 25. Huo Y, Mitrofanova L, Orshanskaya V. et al. P-wave characteristics and histological atrial abnormality. *J Electrocardiol.* 2014;47(3):275-280.
 26. Benito EM, De Luna AB, Baranchuk A, Mont L. Extensive atrial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance associated with advanced interatrial block electrocardiogram pattern. *Europace.* 2017;19(3):377.
 27. Gramley F, Lorenzen J, Knackstedt C. et al. Age-related atrial fibrosis. *Age (Dordr).* 2009;31(1):27-38.
 28. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N. et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):831-838.
 29. Maeno K, Kasai T, Kasagi S. et al. Relationship between atrial conduction delay and obstructive sleep apnea. *Heart Vessels.* 2013;28(5):639-645.
 30. Klesen A, Jakob D, Emig R. et al. Cardiac fibroblasts: Active players in (atrial) electrophysiology? *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2018;29(1):62-69.
 31. Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J.* 2001;142(5):823-827.
 32. Spodick DH. Effect of interatrial block on left atrial function. *J Cardiol.* 2001;38(3):169-171.
 33. Kitkungvan D, Spodick DH. Interatrial block: is it time for more attention? *J Electrocardiol.* 2009;42(6):687-692.
 34. Chhabra L, Devadoss R, Chaubey VK, Spodick DH. Interatrial block in the modern era. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):181-189.
 35. Ariyaratna V, Mercado K, Apiyasawat S. et al. Correlation of left atrial size with p-wave duration in interatrial block. *Chest.* 2005;128(4):2615-2618.
 36. Munuswamy K, Alpert MA, Martin RH. et al. Sensitivity and specificity of commonly used electrocardiographic criteria for left atrial enlargement determined by M-mode echocardiography. *Am J Cardiol.* 1984;53(6):829-832.
 37. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th edition. Philadelphia: Elsevier. 2012:137-138.
 38. van Campenhout MJ, Yaksh A, Kik C. et al. Bachmann's bundle: a key player in the development of atrial fibrillation? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(5):1041-1046.
 39. Magnani JW, Zhu L, Lopez F. et al. P-wave indices and atrial fibrillation: cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2015;169(1):53-61.e51.
 40. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM. et al. P wave duration and risk of longitudinal atrial fibrillation in persons ≥ 60 years old (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2011;107(6):917-921.e911.

41. Escobar-Robledo LA, Bayes-de-Luna A, Lupon J. et al. Advanced interatrial block predicts new-onset atrial fibrillation and ischemic stroke in patients with heart failure: The "Bayes' Syndrome-HF" study. *Int J Cardiol.* 2018;271:174-180.
42. Bayes de Luna A, Guindo J, Vinolas X. et al. Third-degree inter-atrial block and supraventricular tachyarrhythmias. *Europace.* 1999;1(1):43-46.
43. Conde D, Seoane L, Gysel M. et al. Bayes' syndrome: the association between interatrial block and supraventricular arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(5):541-550.
44. Tse G, Wong CW, Gong M. et al. Predictive value of inter-atrial block for new onset or recurrent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;250:152-156.
45. Wu JT, Long DY, Dong JZ. et al. Advanced interatrial block predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Cardiol.* 2016;68(4):352-356.
46. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2731-2738.
47. Bayes de Luna A, Baranchuk A, Martinez-Selles M, Platonov PG. Anticoagulation in patients at high risk of stroke without documented atrial fibrillation. Time for a paradigm shift? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017;22(1).
48. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
49. Lorbar M, Levraut R, Phadke JG, Spodick DH. Interatrial block as a predictor of embolic stroke. *Am J Cardiol.* 2005;95(5):667-668.
50. Ariyaratne V, Puri P, Apiyasawat S, Spodick DH. Interatrial block: a novel risk factor for embolic stroke? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007;12(1):15-20.
51. Bayes de Luna A, Martinez-Selles M, Bayes-Genis A. et al. Surface ECG interatrial block-guided treatment for stroke prevention: rationale for an attractive hypothesis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):211.
52. Martinez-Selles M, Fernandez Lozano I, Baranchuk A. et al. Should We Anticoagulate Patients at High Risk of Atrial Fibrillation? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(4):374-376.
53. Polenz GF, Leiria TL, Essebag V. et al. CHA2 DS2 VASc Score as a Predictor of Cardiovascular Events in Ambulatory Patients without Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(12):1412-1417.
54. Seoane L, Cortes M, Conde D. Update on Bayes' syndrome: the association between an interatrial block and supraventricular arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(3):225-235.
55. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM. et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm.* 2011;8(1):93-100.
56. Bruna V, Velasquez-Rodriguez J, Valero-Masa MJ. et al. Prognostic of Interatrial Block after an Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology.* 2019;142(2):109-115.
57. Baturova MA, Lindgren A, Shubik YV. et al. Interatrial block in prediction of all-cause mortality after first-ever ischemic stroke. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):37.
58. Mikhaylov EN, Mitrofanova LB, Vander MA. et al. Biatrial tachycardia following linear anterior wall ablation for the perimitral reentry: incidence and electrophysiological evaluations. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(1):28-35.
59. Moser F, Rieger A, Ponisch C, Kottkamp H. A novel ablation approach in atrial fibrillation patients undergoing fibrotic-based substrate modification: Targeting the Bachmann's bundle? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(6):844-853.

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-3-47-52>

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Н.П.Мельников¹, С.М.Яшин²

¹ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

В настоящем обзоре рассмотрены особенности структуры, патогенеза и лечения фибрилляции предсердий у пациентов с выраженной хронической болезнью почек.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, гемодиализ, антикоагулянты, радиочастотная изоляция устьев легочных вен, окклюдеры ушка левого предсердия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 22.11.2019 **Рецензии получены:** 07.12.2019 **Принята к публикации:** 26.12.2019

Ответственный за переписку: Мельников Николай Павлович, E-mail nmelnikov86@mail.ru

Для цитирования: Мельников Н.П., Яшин С.М. Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 4 (98), с. 47-52; DOI: 10.35336/VA-2019-4-47-52.

ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

N.P.Melnikov¹, S.M.Yashin²

¹The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov russian center of emergency and radiation medicine», Saint-Petersburg, ²Pavlov First Saint-Petersburg state medical university, Saint-Petersburg

This review examines the features of the structure, pathogenesis and treatment of atrial fibrillation in patients with severe chronic kidney disease.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, hemodialysis, anticoagulants, radiofrequency isolation of pulmonary vein, left atrium appendage occluders.

Conflict of Interest: nothing to declare

Received: 22.11.2019 **Revision Received:** 07.12.2019 **Accepted:** 26.12.2019

Corresponding author: Nikolay Melnikov, E-mail nmelnikov86@mail.ru

For citation: Melnikov N.P., Yashin S.M. Atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 3 (97), p. 47-52; DOI: 10.35336/VA-2019-4-47-52.

Фибрилляция предсердий (ФП) является результатом «атриопатии», причиной которой являются различные варианты нарушения структуры и метаболизма миокарда. ФП связана с риском развития тромбоэмболических осложнений (ТО), как правило, из области ушка левого предсердия. Для снижения риска этих осложнений пациентам назначаются антикоагулянты, требующие постоянного приема и, в случаях назначения варфарина, - контроля параметров свертываемости крови [1]. Одним из значимых факторов риска возникновения ФП является хроническая болезнь почек (ХБП). ХБП не только связана с риском прогрессирования атриопатии, но и вносит существенные ограничения в использование антиаритмических препаратов и антикоагулянтов [2].

Понятием «хроническая болезнь почек» определяют устойчивое снижение функции и/или признаки повреждения почек на протяжении трех и более месяцев. Термин «ХБП» заменил собой термин «хроническая почечная недостаточность» в Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Маркерами повреждения почек являются: альбуминурия, протеинурия, изменение мочевого осадка, глюкозурия, снижение удельного веса мочи и стойкая щелочная

реакция. Ключевым показателем функции почек является скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определяемая как количество плазмы (в мл.), прошедшее фильтрацию в клубочках за одну минуту [3]. В зависимости от стадии ХБП возрастает риск возникновения ССО (табл. 1). Для оценки рисков развития и прогноза ССО при ХБП была сформирована концепция кардиоренального синдрома [3-5]. Выделяют 5 типов кардиоренального синдрома (табл. 2).

Распространенность ФП у пациентов с хронической болезнью почек

По данным исследования ARIC (The Atherosclerosis Risk in Community), пациенты с ХБП имеют отношение риска (ОР) развития ФП, зависящее от степени снижения скорости клубочковой фильтрации: при значениях СКФ 60-89, 30-59 и 15-29 мл/мин/1,73 м² ОР составляет, соответственно, 1,3, 1,6, и 3,2 [1]. Взаимное негативное влияние ФП и ХБП хорошо изучено - наличие ХБП является фактором риска инсульта и других ТО, а также смерти у пациентов с аритмией. В свою очередь, ФП у больного со снижением СКФ является фактором риска прогрессирования ХБП до терминальной стадии [6].

ФП встречается у 3% пациентов общей популяции населения, с возрастом частота выявления увеличивается. Среди пациентов с ХБП додиализных стадий частота возникновения этой аритмии составляет 16-21%, а в группе больных с 5 стадией ХБП варьирует от 15 до 40% [6, 7]. Вероятно, истинная частота развития ФП у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) зависит от метода регистрации. При использовании имплантируемых систем ЭКГ-мониторирования при хроническом гемодиализе в течение 6 месяцев наблюдения ФП была выявлена у 27 из 66 (40,9%) пациентов [8]. Достоверных различий по заболеваемости ФП в зависимости от вида диализа (перитонеальный/гемодиализ) не получено [9]. 7% пациентов, направленных на трансплантацию почек, исходно страдают ФП, со снижением частоты аритмии после операции до 4,2% [10].

Механизмы ФП при ХБП

Развитие ФП на фоне выраженной патологии почек связано с последствиями электрического и структурного ремоделирования миокарда предсердий под воздействием уремических токсинов [11].

Структурное ремоделирование является результатов взаимодействия нескольких факторов:

- активации провоспалительных цитокинов и потенцированием фибротических изменений в миокарде предсердий;
 - активации гипертрофии кардиомиоцитов;
 - перерастяжением легочных вен (снижение тонуса мышечных клеток за счет перегрузки ионами кальция).
- Электрическое ремоделирование, в свою очередь, связано с изменениями процессов активации импульса и его проведения в миокарде предсердий:
- уменьшение продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода кардиомиоцитов предсердий;
 - возникновение зон замедленной проводимости;
 - провокация триггерной активности в области легочных вен.

Существует очевидная временная взаимосвязь между периодами гемодиализа и эпизодами ФП. Вероятный механизм связан с изменением объема циркулирующей крови и снижением уровня ионов калия в момент процедуры. Уменьшение объема циркулирующей

крови вызывает активацию p.vagus в виде рефлекса Bezold-Jarisch, снижение концентрации калия приводит к замедлению скорости проведения в предсердиях и укорочению потенциала действия кардиомиоцитов. В совокупности это приводит к острой модификации субстрата левого предсердия и триггерной активности, что провоцирует ФП. Косвенным признаком этого феномена является увеличение ширины зубца Р в конце процедуры гемодиализа [11, 12].

Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с выраженной ХБП

При сочетании ФП и прогрессирующего снижения СКФ значительно повышаются риски внутримозгового и желудочно-кишечного кровотечения, а также общая смертность [13]. Считается, что пациенты с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин подвержены дополнительному риску кровотечений в связи с дисфункцией тромбоцитов, ассоциированной с уремией [14]. В то же время, доказанным является повышенный риск инсульта и других ТО у пациентов с ХБП [2]. Для уремии характерно усиление внутрисосудистого свертывания. Это связано с дислипотеинемией, повышением концентрации фибриногена, гомоцистеина, фактора Виллебранда, а также снижением концентрации антитромбина III. У пациентов с ХПН дополнительным фактором, активирующим тромбогенный потенциал крови, является контакт крови с магистральными экстракорпорального контура и диализной мембраной непосредственно во время процедуры гемодиализа. Из-за постоянного применения гепарина с целью профилактики тромбоза магистралей аппарата в эндотелиальных клетках истощается ингибитор пути тканевого фактора, который подавляет активность внешнего механизма свертывания [15].

Как известно, для оценки риска развития инсульта у пациентов с ФП широко используется шкала CHA₂DS₂-VAS_c, а для стратификации риска кровотечения - HAS BLEED. Их можно использовать и у пациентов с ХБП, в том числе, находящихся на хроническом гемодиализе (ХГД) [6].

Для профилактики инсульта и ТО пациентов с ХБП прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) не менее эффективны, чем варфарин, что доказано в рандомизированных клинических исследованиях [6]. Риск

Таблица 1.

Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития ССО в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии [2]

		Альбуминурия		
		A1 ОНП (<30 мг/г, <3 мг/ммоль)	A2 Высокая (30-300 мг/г, 3-30 мг/ммоль)	A3 Очень высокая (>300 мг/г, >30 мг/ммоль)
СКФ	C1 Высокая или оптимальная (≥ 90 мл/мин/1,73м ²)	Низкий	Умеренный	Высокий
	C2 Незначительно снижена (60-89 мл/мин/1,73м ²)	Низкий	Умеренный	Высокий
	C3a Умеренно снижена (45-59 мл/мин/1,73м ²)	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b Существенно снижена (30-44 мл/мин/1,73м ²)	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4 Резко снижена (15-29 мл/мин/1,73м ²)	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5 Почечная недостаточность (<15 мл/мин/1,73м ²)	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание. СКФ - скорость клубочковой фильтрации, ОНП - оптимальная или незначительно повышенная

геморрагических осложнений при приеме ПОАК в сравнении с варфарином ниже, но выше, чем у больных с нормальной СКФ [2]. Исследование 1473 пациентов с ФП и сниженной функцией почек выявило избыточную дозу прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в 43% случаев, что было связано с более высоким риском кровотечения [16].

О необходимости правильного выбора постоянной антикоагулянтной терапии у пациентов с выраженной ХБП свидетельствуют следующие данные: 2,7%

пациентов на ХГД умирают вследствие кровотечений и лишь 1% - вследствие эмболического инсульта [14]. По данным североамериканского регистра Fresenius Medical Care на 2015, 102504 больных ФП с тяжелой ХБП и 140918 пациента получающие ХГД, принимали пероральные антикоагулянты. ПОАК получали 23,5% пациентов группы с тяжелой ХБП и 11,6% - находящихся на ХГД. В группе с тяжелой ХБП наиболее часто применялся апиксабан (10,4%), затем ривароксабан (9,5%), дабигатран (3,5%), и эдоксабан (0,1%). Среди

Таблица 2.

Классификация кардиоренального синдрома [3]

Тип	Характеристика
1 - острый кардиоренальный	Острая сердечная недостаточность, приводящая к острому поражению почек
2 - хронический кардиоренальный	Хроническая сердечная недостаточность, приводящая к почечной недостаточности
3 - острый ренокардиальный	Острое поражение почек, приводящее к сердечной недостаточности
4 - хронический ренокардиальный	Хроническое поражение почек, приводящее к сердечной недостаточности
5 - вторичный кардиоренальный	Системная патология, приводящая к сердечной и почечной недостаточности

Таблица 3.

Использование антиаритмических препаратов и препаратов для контроля ЧСС при ФП у больных с ХБП

	Связь с белками	Экскреция	Выведение при гемодиализе	Дозирование
Метопролол	12%	Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, клиренс - 1 л/мин. При приеме внутрь менее 5% экскретируется с мочой в неизмененном виде, при в/в инфузии - около 10%.	Нет	Не требует коррекции
Бисопролол	30%	Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением почками в неизмененном виде (>50%) и метаболизмом в печени (>50%) до метаболитов, которые также выводятся почками.	Нет	Максимальная суточная доза - 10 мг.
Верапамил	90%	Выводится в основном почками, 16% с фекалиями	Нет	Снижение дозы на 25% при КК < 10 мл./мин.
Дигоксин	20-30%	Основной путь выведения - с мочой (75%)	Нет	Строгий контроль концентрации препарата в сыворотке крови.
Пропафенон	95%	Выводится почками - 38% в виде метаболитов (менее 1% в неизмененном виде), через кишечник с желчью - 53% (в виде глюкуронидов и сульфатов метаболитов и активного вещества).	Нет	Строгий контроль концентрации препарата в сыворотке крови.
Амиодарон	99%	Основной путь выделения - через желчь (может иметь место незначительная энтеропеченочная рециркуляция). Имеет низкий плазменный клиренс с незначительной почечной экскрецией.	Нет	Не требуется коррекция дозы, различные формы взаимодействия с другими препаратами
Соталол	Не связывается	Выводится преимущественно почками (80-90%), в основном за счет клубочковой фильтрации.	Да, необходимость дополнительного приема после сеанса	Риск проаритмогенного эффекта, снижение дозы до 1/2; 1/4.

Примечание. КК - клиренс креатинина.

диализных больных наиболее часто назначался апиксабан (10,5%), затем ривароксабан (0,8%), дабигатран (0,3%), и эдоксабан (0,01%) [14].

В настоящее время нет крупных многоцентровых клинических исследований эффективности варфарина у больных с ХБП 5 стадии и ФП, также нет и убедительных данных об эффективности и безопасности варфарина у больных, получающих лечение ХГД [14]. Более того, в отдельных исследованиях указывается, что варфарин не уменьшает смертность и риск ишемического инсульта у пациентов с ХГД, но повышает риск кровотечений [14, 17].

Существуют ограниченные данные об одно- и многократном приеме апиксабана (2,5 или 5 мг) у пациентов с ФП и ХБП на диализе по сравнению со здоровыми пациентами [18-21]. У пациентов на ХГД, принимающих апиксабан 2,5 мг два раза в день содержание апиксабана в крови сопоставимо с приемом 5 мг два раза в день у пациентов с сохраненной функцией почек. Диализ не имел большого влияния на клиренс апиксабана. Осложнения в виде кровотечения наблюдались редко. В исследовании K.C.Siontis et al., сравнивали апиксабан (5 мг против 2,5 мг дважды в сутки) и варфарин у диализ-зависимых пациентов с ФП. Пациенты, получавшие стандартную дозу апиксабана (5 мг), имели меньший риск развития инсульта/эмболии чем те, кто получали низкие дозы апиксабана (2,5 мг) и варфарин. Стандартная доза апиксабана была связана с более низким риском смерти, чем в группе с низкой дозой апиксабана и варфарина. Так же более низкий риск фатальных кровотечений отмечался при приеме апиксабана, в сравнении с варфарином [22].

Интересны работы по применению ривароксабана у пациентов с ХБП. В исследование S.I.Coleman et al. включено 1896 пациентов принимающих ривароксабан (38,7% получали 20 мг/сутки), 4848 пациентов получали варфарин. Продолжительность наблюдения в среднем составила 1,4 года, 88% пациентов страдали ХБП почек 5-й стадии или были на заместительной почечной терапии до включения в исследование. Ривароксабан не показал преимуществ в снижении частоты инсульта или системной эмболии по сравнению с варфарином. Однако прием ривароксабана снижал общее количество фатальных кровотечений на 32% по сравнению с варфарином [23].

С июня 2017 года проводится проспективное рандомизированного контролируемое исследование AXADIA-AFNET-8 study, где будут сравниваться апиксабан в дозе 2,5 мг 2 р/д и антагонист витамина К - фенпрокумон. 222 пациента будут поделены 1:1 с периодом наблюдения - 6-24 месяцев. Первичные конечные точки - большое кровотечение или малое, но клинически значимое кровотечение, или смерть по любой причине. Вторичные конечные точки - инсульт, кардиоваскулярная смерть и другие ТО [24]. Другое важное текущее клиническое исследование у больных с выраженной ХБП - AVKDIAL (NCT02886962) - использование антагонистов витамина К в сравнении с отказом от терапии антикоагулянтам.

В январе 2019 года было опубликовано обновление рекомендаций 2014 года Американской Ассоци-

ции Сердца, Американского колледжа кардиологов и Общества сердечного ритма по лечению пациентов с ФП. В этом документе для профилактики инсульта и других ТО у пациентов с тяжелой ХБП (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) или находящихся на гемодиализе предлагается использовать варфарин (целевое МНО 2,0-3,0) или апиксабан (класс рекомендаций Ib) [25].

Особенности антиаритмической терапии у пациентов с ХБП

Основания для выбора стратегии контроля ритма / контроля частоты сердечных сокращений у пациентов, страдающих ХБП, не отличаются от таковых в общей популяции. На данный момент нет рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивались бы результаты этих двух подходов у пациентов рассматриваемой группы. Контроль ритма предпочтителен у симптомных пациентов, при невозможности достижения целевой частоты сердечных сокращений, при коротком анамнезе ФП, молодом возрасте больного, развитии тахикардической кардиомиопатии [6].

Эффективным методом восстановления синусового ритма у пациентов с ХБП может быть электроимпульсная терапия (ЭИТ). В целом, улучшение почечной функции коррелирует с устойчивостью синусового ритма после ЭИТ, а ухудшение почечной функции - с увеличением рецидивов ФП [2]. Особенности использования основных медикаментов для контроля частоты сокращения желудочков или антиаритмических препаратов представлены в табл. 3 [6, 26, 27].

Особенности интервенционного лечения ФП и профилактики ТО

В целом, и радиочастотная катетерная изоляция, и криобаллонная абляция устьев легочных вен эффективны и безопасны у пациентов с заболеваниями почек [6]. Однако, у лиц со снижением СКФ, вероятность рецидива аритмии в послеоперационном периоде возрастает в два раза в сравнении с больными без ХБП [2]. Операции катетерной деструкции при ФП у пациентов, получающих ХГД - скорее исключение, чем правило в современной клинической практике. При планировании операции нужно учитывать ряд особенностей. Во-первых во время операции возникает риск гиперволемии при использовании ирригационных катетеров, поэтому следует учитывать возможность проведения внеочередного сеанса гемодиализа. Во-вторых, после операции сохраняются сложности дозирования антикоагулянтов, в отсутствии официальных рекомендаций по использованию ПОАК в Российской Федерации, и необходимость коррекции дозы приема некоторых антиаритмических препаратов.

Имеется незначительный опыт применения катетерной методики в небольших группах больных с ФП, получавших гемодиализ. В одном ретроспективном исследовании проведен анализ 30 пациентов, которым выполнялась катетерная изоляция легочных вен в связи с пароксизмальной формой ФП, устойчивой к антиаритмической терапии. Группу сравнения составили 60 пациентов, не требовавших заместительной почечной терапии. Вмешательство в обеих группах проводилось с использованием не ирригационного катетера. В

течение периода наблюдения 821 ± 218 дней, у 16 (54%) пациентов на гемодиализе не наблюдалось рецидивов ФП (без профилактического применения антиаритмических препаратов). В группе контроля - у 47 (78%) пациентов первичная абляция была эффективна. Вторая абляционная процедура в группе с терминальной ХБП была проведена в 12 случаях, в результате чего 20 (67%) пациентов этой группы находились на синусовом ритме по сравнению с 53 (88%) контрольными в течение периода наблюдения 747 ± 221 дней после последней операции. Ни в одной из групп не наблюдалось угрожающих жизни осложнений. Авторы исследования сделали вывод, что показатель успешности изоляции легочных вен у пациентов на ХГД был далеко не удовлетворительным, но его можно рассматривать как один из вариантов лечения [28].

Другая группа авторов в период с 2002 по 2008 год наблюдала за 16 пациентами (возраст: $63,8 \pm 7,4$ года, 75% мужчин) после катетерной абляции по поводу ФП на фоне ХГД. Были исследованы отдаленные результаты и летальность этих больных в сравнении со 111 пациентами контрольной группы (возраст: $58,6 \pm 10,0$ лет, 78,3% мужчин). За время наблюдения ($64,3 \pm 25,4$ месяцев у пациентов с гемодиализом и $70,5 \pm 20,2$ месяцев у пациентов контрольной группы) после первичной операции синусовый ритм был наблюдался у 4 пациентов первой (25%) и у 45 пациентов (40,5%) из группы контроля. Повторные процедуры были выполнены у 12 и 57 пациентов соответственно. По завершении наблюдения, у 13 пациентов с гемодиализом (81,3%) и 92 пациентов в группе контроля (82,9%) отсутствовала ФП. В течение 5 лет наблюдения применение нескольких процедур по поводу ФП у пациентов с терминальной ХБП, было благоприятным, в то время как использование одной процедуры было разочаровывающим [29]. Однако, следует помнить, что 5-летняя выживаемость пациентов на гемодиализе после операций при ФП составляет 78,1%, что является косвенным обоснованием целесообразности выполнения катетерной абляции [30].

Число пациентов с выраженной ХБП в общей популяции пациентов с ФП невелико, поэтому достоверность использования общепринятых критериев риска развития ишемического инсульта в этой группе сложно оценить. В тоже время, особенности гемостаза при патологии почек, особенно при ХГД, повышают вероятность кровотечения. Осложнения, возникающие при длительном приеме варфарина, и недостаточность клинических данных использования ПОАК делают задачу профилактики ТО у больных с ХБП и ФП весьма непростой. Решение этой проблемы возможно в трех направлениях. Первое - накопление больших данных, которые бы позволили разработать специфические для данной группы пациентов критерии риска ишемического инсульта и необходимости его профилактики. Второе - накопление опыта и стандартизация подхода в использовании ПОАК. Третье - оценка возможностей и уточнение критериев использования устройств для окклюзии ушка левого предсердия.

Имеются единичные сообщения и одноцентровые исследования об имплантации этих устройств у пациентов с ХБП, как альтернативы антикоагулянтной терапии [30, 31]. В настоящее время идет рандомизированное исследование Left Atrial Appendage Occlusion vs. Usual Care in Patients With Atrial Fibrillation and Severe Chronic Kidney Disease (WatchAFIB), которое, возможно, позволит уточнить показания к использованию этих устройств в этой группе пациентов [32].

Таким образом, ФП часто осложняет течение ХБП и ухудшает прогноз заболевания. Стратегии ведения пациентов с ФП, развившейся на фоне ХБП, подтвержденной в многоцентровых клинических исследованиях, в настоящее время нет. Интервенционные методы лечения ФП и профилактики ТО могут рассматриваться при малой эффективности или при побочном действии лекарств. В каждом случае решение должно выбираться индивидуально, с учетом особенностей пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lau Y.C., Lip G.Y. Management of Atrial Fibrillation in Patients With Kidney Disease. // J Atr Fibrillation - 2014 Apr 30;6(6):989.
2. Khouri Y., Stephens T., Ayuba G. et al. Understanding and Managing Atrial Fibrillation in Patients with Kidney Disease. // J Atr Fibrillation. 2015 Apr-May; 7(6): 62-69.
3. Есаян А.М. Антикоагулянтная терапия у пациента с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий. // Сердечная недостаточность. 2017; 18(4): 243-252 [Yesayan A.M. Anticoagulant therapy in a patient with chronic kidney disease and atrial fibrillation. // Heart failure. 2017; 18 (4): 243-252 (In Russ.)].
4. Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. // Российский Кардиологический Журнал. 2014;8 (112):7-37 [Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava J.D. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. // Russian Journal of Cardiology. 2014; 8 (112): 7-37 (In russ.)].
5. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: reports from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. // Eur Heart J 2010; 31: 703-711.
6. Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J.J. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference // Eur Heart J. 2018 Jun 21; 39(24): 2314-2325.
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. // Eur Heart J (2016) 37 (38): 2893-2962.
8. Roy-Chaudhury P., Tumlin J.A., Koplan B.A. et al. Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle. // Kidney International - 2018, 93, 941-951.
9. Abuhasira R., Mizrakli Y., Shimony A. et al., Atrial Fibrillation Characteristics in Patients on Haemodialysis

- vs. Peritoneal Dialysis. // *Sci Rep.* - 2018 Feb 14;8(1):2976.
10. Thongprayoon C., Chokesuwattanaskul R., Bathini T. et al. Epidemiology and Prognostic Importance of Atrial Fibrillation in Kidney Transplant Recipients: A Meta-Analysis. // *J. Clin. Med.* - 2018, 7, 370.
 11. Huang S.Y., Chen Y.A., Chen S.A. et al. Uremic Toxins - Novel Arrhythmogenic Factor in Chronic Kidney Disease - Related Atrial Fibrillation. // *Acta Cardiol. Sin.* - 2016;32:259-264.
 12. Vincenti A., Passini E., Fabbrini P. et al. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation: hypotheses on onset mechanisms based on clinical data and computational analysis. // *Europace* (2014) 16, 396-404.
 13. Шишкова В.Н. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистая заболеваемость: фокус на фибрилляцию предсердий. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015;11(2): 196-201 [Shishkova V.N. Chronic kidney disease and cardiovascular morbidity: a focus on atrial fibrillation. // *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2015; 11 (2): 196-201 (In Russ.)].
 14. Chan K.E., Giugliano R.P., Patel M.R. et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. // *J Am Coll Cardiol.* - 2016 -Jun 21;67(24):2888-99.
 15. Харламова У.В., Ильичева О.Е. Показатели гемостаза у больных с гипергомоцистеинемией на гемодиализе. // *Бюллетень сибирской медицины.* 2011; 10(1):127-131 [Kharlamova U.V., Ilyicheva O.E. Indicators of hemostasis in patients with hyperhomocysteinemia on hemodialysis. // *Bulletin of Siberian medicine.* 2011; 10 (1): 127-131 (In Russ.)].
 16. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. // *European Heart Journal.* 2011;32 (19):2387-2394.
 17. Deal E.N., Pope H., Ross W. Apixaban use among patients with severe renal impairment. // *Ann Pharmacother.* - 2014;1648:1667.
 18. Stanton B.E., Barasch N.S., Tellor K.B. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. // *Pharmacotherapy.* 2017; 37:412-419.
 19. Mavrakanas T.A., Samer C.F., Nessim S.J., et al. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. // *J Am Soc Nephrol.* - 2017; 28:2241-2248.
 20. Reed D., Palkimas S., Hockman R., et al. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. // *Res Pract Thromb Haemost.* - 2018;2:291-298.
 21. Siontis K.C., Zhang X., Eckard A. et al. Outcomes associated with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. // *Circulation.* 2018; 138:1519-29.
 22. Garg L., Chen C., Haines D.E. Atrial fibrillation and chronic kidney disease requiring hemodialysis - Does warfarin therapy improve the risks of this lethal combination? // *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:47-50.
 23. Coleman C.I., Kreutz R., Sood N.A. et al., Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. // *Am J Med.* 2019 Sep;132(9):1078-1083.
 24. Reinecke H., Jurgensmeyer S., Engelbertz C., et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIAAFNET 8 study. // *BMJ Open* 2018 September 8(9) e022690.
 25. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* - 2019 Jul 9;74(1):104-132.
 26. Potpara T.S., Jokic V., Dagres N. et al. Cardiac Arrhythmias in Patients with Chronic Kidney Disease: Implications of Renal Failure for Antiarrhythmic Drug Therapy. // *Med Chem.* 2016;23(19):2070-83.
 27. Sairaku A., Yoshida Y., Kamiya H. et al. Outcomes of ablation of paroxysmal atrial fibrillation in patients on chronic hemodialysis. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* - 2012 Dec;23(12):1289-1294.
 28. Hayashi M., Kaneko S., Shimano M. et al. Efficacy and safety of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients. // *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Jan;29(1):160-167.
 29. Takigawa M., Kuwahara T., Takahashi A. et al. The impact of haemodialysis on the outcomes of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. // *Europace*, 2014 Mar;16(3):327-34.
 30. Regoli F., Araco M., Moccetti T. et al., Potential Clinical Utility and Feasibility of Combined Left Atrial Appendage Closure and Positioning of Miniaturized Pacemaker Through a Single Right Femoral Vein Access. // *Am J Cardiol.* - 2017 Jul 15;120(2):236-242.
 31. Genovesi S., Slaviero G., Porcu L. et al. Implant success and safety of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients: Peri-procedural outcomes from an Italian dialysis population. // *Int J Cardiol.* 2018 Jul 1, Volume 262, Pages 38-42.
 32. Ajam F., Patel S., Alrefaee A. et al. Cardiac Arrhythmias in Patients with End Stage Renal Disease (ESRD) on Hemodialysis; Recent Update and Brief Literature Review. // *Am J of Int Medicine.* - 2019. - Vol. 7, No. 1. - pp. 22-26.

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-53-58>

НЕАДЕКВАНТЫЙ ШОК ПОДКОЖНОГО ДЕФИБРИЛЛЯТОРА, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ НАЛИЧИЕМ
ОСТАТОЧНОГО ВОЗДУХА В ПОДКОЖНОМ ТОННЕЛЕ

Е.Б.Кропоткин¹, Э.А.Иваницкий¹, А.Ю.Черемисина¹, О.В.Костылева², В.А.Сакович¹

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, ²ООО «Кардиомедикс», Москва

Приводится описание случая срабатывания подкожного дефибриллятора в раннем послеоперационном периоде, обусловленного наличием воздуха в области тоннеля шокового электрода.

Ключевые слова: подкожный дефибриллятор, внезапная сердечная смерть, неадекватный шок.

Конфликт интересов: О.В.Костылева является сотрудником компании «Кардиомедикс», дистрибьютера продукции компании производителя подкожных дефибрилляторов Boston Scientific; конфликт интересов в остальных случаях не заявлен.

Рукопись получена: 26.09.2019 **Рецензии получены:** 15.10.2019 **Принята к публикации:** 20.12.2019

Ответственный за переписку: Кропоткин Евгений Борисович, E-mail kroj@inbox.ru

Для цитирования: Кропоткин Е.Б., Иваницкий Э.А., Черемисина А.Ю., Костылева О.В., Сакович В.А. Неадекватный шок подкожного дефибриллятора, обусловленный наличием остаточного воздуха в подкожном тоннеле // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 4 (98), с. 53-58; DOI: 10.35336/VA-2019-4-53-58.

UNCOMMON INAPPROPRIATE SHOCK OF SUBCUTANEOUS
DEFIBRILLATOR IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD DUE TO AIR IN CLOSE PROXIMITY
OF SHOCK ELECTRODE IS PRESENTED

E.B.Kropotkin¹, E.A.Ivanitsky¹, A.Yu.Cheremisina¹, O.V.Kostyleva², V.A.Sakovich¹

Clinical case report of uncommon inappropriate shock of subcutaneous defibrillator in early postoperative period due to air in close proximity of shock electrode is presented.

Key words: subcutaneous ICD, sudden cardiac death, inappropriate shock.

Conflict of Interest: O.V.Kostyleva is an employee of Cardiomedics, a distributor of products of the company manufacturer of subcutaneous defibrillators Boston Scientific; in other cases nothing to declare.

Received: 26.09.2019 **Revision Received:** 15.10.2019 **Accepted:** 20.12.2019

Corresponding author: Kropotkin Eugene, E-mail kroj@inbox.ru

For citation: Kropotkin E.B., Ivanitsky E.A., Cheremisina A.Yu., Kostyleva O.V., Sakovich V.A. Uncommon inappropriate shock of subcutaneous defibrillator in early postoperative period due to air in close proximity of shock electrode is presented // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 3 (97), p. 53-58; DOI: 10.35336/VA-2019-4-53-58.

Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, внезапная сердечная смерть (ВСС) составляет половину от всех сердечно-сосудистых смертей. Большинство рандомизированных исследований показало, что имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) улучшают выживаемость больных с риском ВСС, поэтому данная терапия стала признанным методом первичной и вторичной профилактики ВСС [1, 2]. Тем не менее, имплантация традиционных ИКД ассоциирована с большим количеством осложнений, как интраоперационных, так и послеоперационных, связанных с имплантацией трансвенозных электродов. В некоторых случаях может потребоваться экстракция ранее имплантированных электродов. Наиболее частыми показаниями для экстракции электрода являются инфекционные осложнения (73,4%) и электродные проблемы

(20,3%) [3]. Таким образом, трансвенозные электроды по-прежнему остаются ахиллесовой пятой всех систем стимуляции. Для предотвращения или уменьшения риска развития серьезных осложнений, связанных с имплантацией трансвенозных электродов, была разработана система подкожного дефибриллятора (S-ICD).

Имплантация S-ICD - новое направление в использовании имплантируемых устройств для предотвращения ВСС. Система S-ICD не требует венозного доступа для введения дефибриллирующего электрода и демонстрирует высокий процент купирования жизнеугрожающих аритмий - 98%. [4]. Опубликованный в 2019 г. обзор и мета-анализ свидетельствует о статистически достоверных преимуществах S-ICD по сравнению с традиционным в плане снижения количества осложнений, связанных с электродами [5]. Однако, подкожная имплантация электрода может создать но-

вые проблемы, связанные с восприятием избыточных сигналов (оверсенсинг). Одной из причин такого оверсенсинга и выполнения последующей неадекватной терапии является скопление воздуха около воспринимающих полюсов электрода. Ниже приводится описание собственного клинического наблюдения.

Пациенту 18 лет с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и осложненным семейным анамнезом (ВСС отца с ГКМП) с классом показаний для имплантации ИКД Па согласно национальным рекомендациям по определению риска и профилактике ВСС [6] с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти ВСС был имплантирован подкожный дефибриллятор EMBLEM A - 209 (Boston Scientific, USA). Данные эхокардиографического исследования пациента: левое предсердие - 4,9x4,0 см, правое предсердие - 3,9x3,6 см, базальный отдел правого желудочка - 3,3 см, систолическое давление в легочной артерии - 27 мм рт.ст., задняя стенка левого желудочка (ЛЖ) - 2,0 см, межжелудочковая перегородка - 3,0 см, фракция выброса по Simpson - 69%, конечный диастолический размер ЛЖ - 3,9 см, конечный диастолический объем ЛЖ - 70 мл, конечный систолический объем ЛЖ - 22 мл, ударный объем - 48 мл, градиент давления на аортальном клапане - 20 мм рт.ст.

Учитывая молодой возраст, отсутствие показаний для кардиостимуляции и кардиоресинхронизирующей терапии, целесообразность сохранения венозного доступа для возможной последующей имплантации трансвенозной системы в случае изменения клинической картины и возникновения показаний для кардиостимуляции, было решено использовать полностью подкожно имплантируемую систему. До операции пациенту был проведен скрининг ЭКГ в положении лежа, сидя и при выполнении нагрузки с использованием программы автоматического скрининга. Скрининг ЭКГ необходим для того, чтобы убедиться в адекватном восприятии S-ICD для предотвращения выполнения неадекватной терапии или невосприятия желудочковой тахикардии. Для возможности использования подкожного дефибриллятора необходимо, чтобы хотя бы один и тот же вектор был пригоден в положении лежа и сидя. Скрининг показал возможность использования вторичного и альтернативного векторов восприятия (рис. 1).

Оперативное лечение осуществлялась в рентген операционной. Операция проводилась в условиях общей анестезии. Дополнительно, для уменьшения в раннем послеоперационном периоде болевого синдрома, в месте формирования ложа дефибриллятора использовалась местная инфильтрационная анестезия раствором лидокаина 1% - 40 мл.

Для имплантации системы использовалась техника двух разрезов: один - в области создания ложа аппарата, второй - в области основания мечевидного отростка грудины [7] (см. рис. 1).

Ложе для подкожного дефибриллятора, имплантированного в межмышечный карман, было сформировано в межреберном пространстве 5-го и 6-го ребер несколько кзади от срединной подмышечной линии. Шоковый электрод был установлен парастернально

слева. С помощью разрывного интродьюсера 11 Fr и специального туннелятора сформирован вертикальный (верхний) туннель от уровня основания мечевидного отростка до уровня 2-го ребра. Последний был удален, и по интродьюсеру проведен электрод. Перед ушиванием доступа у основания мечевидного отростка с помощью мануальной компрессии мягких тканей над электродом был удален воздух из ложа электрода. Аналогичным образом воздух был удален из ложа дефибриллятора. Рентгеноскопия в прямой проекции показала оптимальное положение аппарата и электрода (рис. 2).

Во время операции была выполнена автоматическая настройка дефибриллятора, в результате чего выбран вторичный вектор восприятия сигнала: между дистальным воспринимающим полюсом электрода и корпусом аппарата.

Проведен конверсионный дефибриллирующий теста: индуцированная фибрилляция желудочков была купирована разрядом 65 Дж с первой попытки, восстановлен синусный ритм (рис. 3).

После восстановления синусового ритма восприятия дополнительных сигналов на подкожной ЭКГ не было. Запрограммированные параметры представлены на рис. 4. Для анализа выбран вторичный вектор (Sensing configuration: Secondary).

На контрольной рентгеноскопии органов грудной клетки сразу после дефибриллирующего теста элект-



Рис. 1. Результаты предоперационного скрининга и техники операции. Векторы восприятия подкожного сигнала: первичный - от проксимального воспринимающего полюса к корпусу аппарата, вторичный - от дистального воспринимающего полюса к корпусу аппарата, альтернативный - от дистального полюса к проксимальному полюсу. Устройство имплантировано с использованием техники двух разрезов: один разрез в области ложа дефибриллятора, другой - у основания мечевидного отростка. Фотография выполнена на следующие сутки после операции.

трод находился в прежней позиции, очагов скопления воздуха обнаружено не было.

В первые сутки после операции на фоне полного благополучия пациент ощутил разряд дефибриллятора. При опросе имплантированного устройства на сохраненных ЭКГ был выявлен оверсенсинг, трактованный как тахикардия в шоковой зоне (маркировка буквой T), не связанный с восприятием сердечных сигналов. Подкожная ЭКГ во время тахикардии была представлена смещенной базовой линией и низкоамплитудными комплексами QRS (рис. 5).

После нанесенного разряда 80 Дж произошла нормализация изолинии и амплитуды спонтанного желудочкового комплекса. При мануальной компрессии мягких тканей над электродом и аппаратом дополнительных «шумов» спровоцировано не было. Проведенные тесты, направленные на восприятие мышечных потенциалов, также были отрицательными. Импе-

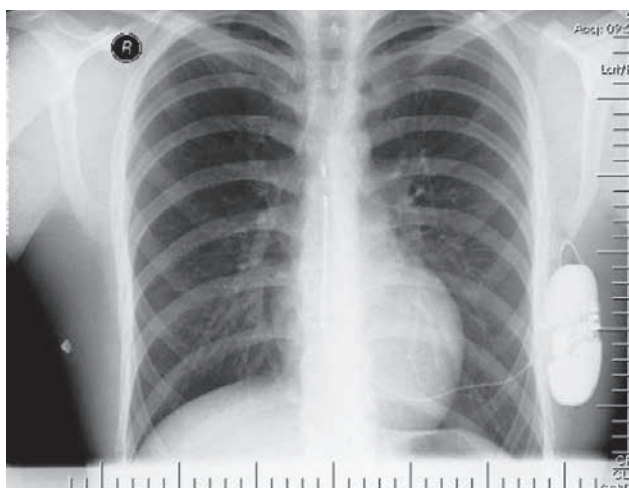


Рис. 2. Обзорная рентгенография органов грудной клетки в передне-задней проекции пациента с имплантированным S-ICD.

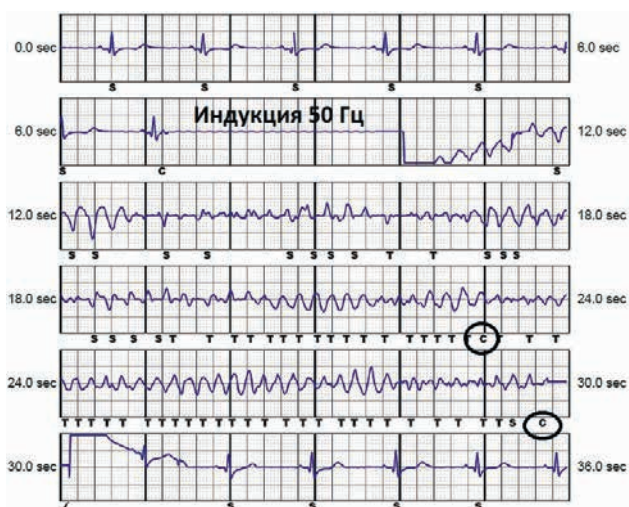


Рис. 3. Электрокардиограмма S-ICD во время проведения дефибриллирующего теста. Здесь и далее: S - воспринимаемое событие вне зоны тахикардии; T - тахикардия (в данном случае фибрилляция желудочков), C - начало и окончание заряда конденсатора S-ICD, указан момент нанесения разряда дефибриллятором.

данс электрода был в пределах допустимых значений. На обзорной рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях было выявлено наличие воздуха в области ложа электрода в проксимальной его части у основания мечевидного отростка (рис. 6).

Терапия имплантированного устройства была временно отключена, а пациент находился под особым наблюдением со стороны медицинского персонала отделения. Через два дня терапия была включена.

На амбулаторном визите через две недели жалоб на срабатывание дефибриллятора не было. На обзорной рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях воздуха возле электрода выявлено не было. При опросе устройства с момента нанесения неадекватного шока событий также зафиксировано не было. Пациент находится под наблюдением более полутора лет. Срабатываний за это время не было. Проведенный тест с физической нагрузкой показал адекватное восприятие сигналов при большой частоте сердечных сокращений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Безопасность и эффективность использования подкожного дефибриллятора была доказана многочисленными исследованиями, включая объединённый анализ проспективных исследований IDE Study и EFFORTLESS [4]. Однако, в этой публикации была показана большая частота неадекватных шоков в течение

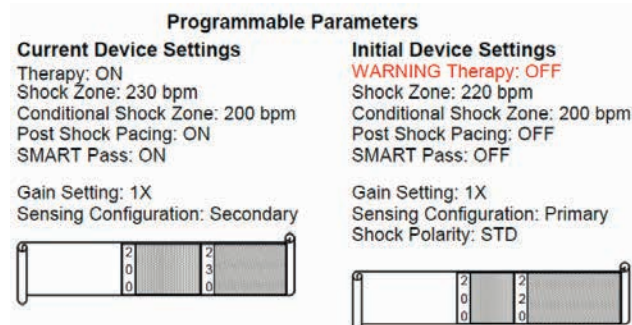


Рис. 4. Программируемые настройки S-ICD.

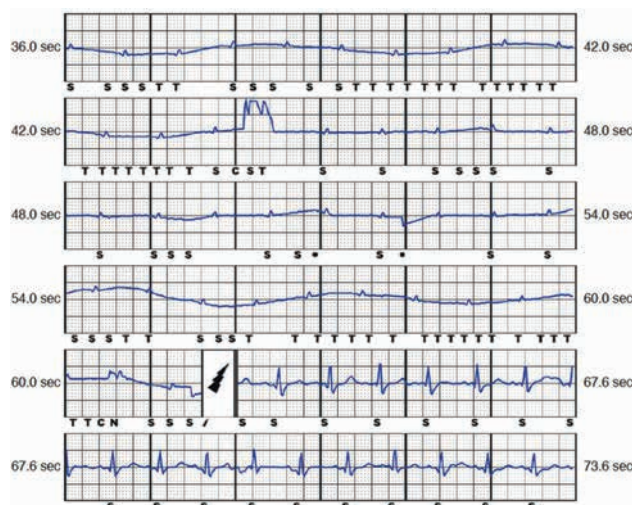


Рис. 5. Оверсенсинг фибрилляции желудочков из-за наличия воздуха в области проксимальной части ложа электрода и, как следствие, неадекватный шок.

первых 3-х лет (13,1%) с преобладанием их в течение первого года. Основными причинами неадекватных шоков были: наджелудочковые тахикардии (24%), восприятие Т-волны (39%), а также восприятие низкоамплитудных сигналов (21%). К формированию низкоамплитудных сигналов может привести скопление воздуха под кожей.

О влиянии воздуха на функционирование монополярных систем стимуляции известно с конца 70-х годов, когда появились публикации о нарушениях в системе кариостимуляции (неэффективная стимуляция и оверсенсинг), обусловленные скоплением воздуха в ложе имплантированного устройства [8-11].

Скопление воздуха в коннекторной части традиционного ИКД может также стать причиной оверсенсинга с последующим нанесением неадекватных шоков [12-14]. При введении электрода этот воздух начинает выходить в виде пузырьков через герметизирующие винты, втулку в случае ее повреждения или неплотного закрытия отверстия. Сигналы, создаваемые пузырьками, воспринимаются аппаратом и при большом их количестве могут быть трактованы как желудочковая тахисистолия. Данный феномен наблюдается после имплантации, и обычно данное состояние разрешается в течение 24-х часов после операции.

Нанесение неадекватных шоков, вызванных скоплением воздуха около воспринимающего дистального полюса электрода, включенного в вектор восприятия системы S-ICD, впервые описано M.M.Zipse et al. [15]. Оверсенсинг проявился в раннем послеоперационном периоде при использовании трехинцизионной техники. На сегодняшний день в литературе имеются описания подобных ситуаций с наличием воздуха как в дистальной части ложа электрода [15, 16], так и в проксимальной [17, 18]; как при использовании техники 3-х разрезов [15, 16, 19], так и 2-х разрезов [18, 20].

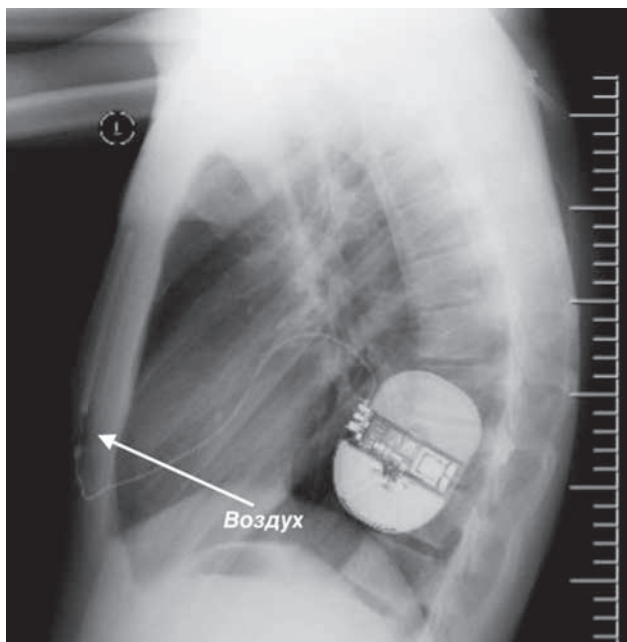


Рис. 6. Обзорная рентгенография органов грудной клетки в левой косой проекции. Воздух вокруг электрода (указан стрелкой).

Находящийся под кожей воздух создает изоляционный слой между воспринимающим полюсом и окружающими тканями, что приводит к неполному контакту электрода с тканями, в результате чего сигналы становятся низкоамплитудными. Восприятие сигналов низкой амплитуды обусловлено тем, что минимальное значение чувствительности подкожного дефибриллятора ниже, чем в традиционном ИКД - 0,08 мВ. При снижении амплитуды собственных сигналов происходит адаптация чувствительности, вследствие чего воспринимаются артефакты, создаваемых воздухом. В подкожных дефибрилляторах имеется алгоритм Smart Pass, который был разработан для снижения избыточного восприятия сигналов, поддерживая при этом соответствующий коэффициент безопасности для восприятия сигналов. Благодаря этому алгоритму устройство постоянно мониторирует амплитуду сигнала подкожной ЭКГ, но, в случае подозрения на недостаточное его восприятие, происходит автоматическое отключение функции Smart Pass. Поскольку в представленном случае амплитуда сигнала уменьшилась из-за наличия воздуха, произошло отключение алгоритма Smart Pass, что и было обнаружено при опросе S-ICD. Отключение алгоритма, скорее всего, не повлияло на выполнение неадекватной терапии, так как основное его предназначение - предотвращение восприятия Т-волны, особенно при выполнении нагрузки [21].

Одни авторы полагают, что при двухинцизионной технике без фиксации кончика электрода к подлежащей фасции создаются условия для движения кончика и скопления воздуха около дистального полюса. Кроме того, при использовании интродьюсера для проведения электрода воздух может скопиться на протяжении электрода и вокруг воспринимающих полюсов [20]. Другие авторы считают, что отсутствие дополнительного разреза около дистального полюса электрода снижает вероятность скопления воздуха в этой области [7, 18].

В большинстве случаев феномен оверсенсинга из-за скопления воздуха под кожей проявляется в первые 48 часов после выполненного оперативного вмешательства. Однако, в литературе приводится описание случая осуществления неадекватной терапии вследствие подобного оверсенсинга, возникшего на 4-е сутки после операции и сохраняющегося до 13 дня после имплантации. При использовании метода 2-х разрезов временной период может быть короче: менее 24-х часов [18, 20].

По данным литературы, признаки, характерные для нанесения шока вследствие скопления воздуха, включают в себя:

- нанесение разряда преимущественно в первые дни после имплантации системы подкожного дефибриллятора;
- наличие специфических признаков на подкожной ЭКГ (внезапное смещение изолинии и низко амплитудные спонтанные сигналы);
- наличие воздуха вокруг воспринимающего полюса на рентгенограмме грудной клетки (в ряде случаев воздух может не определяться); возможно временное повышение импеданса электрода;
- исчезновение воздуха в течение недели.

Для предотвращения развития воздушного оверсенсинга предлагается выполнить ряд действий [19]. Ткани должны быть влажными, для этого следует опорожнить их стерильным изотоническим раствором (во избежание «сухого кармана»), введение небольшого количества раствора в интродьюсер. Необходимо массирующими движениями выдавливать остаточный воздух из ложа электрода и устройства во время и сразу после имплантации системы. Предпринимать меры предосторожности, чтобы не впустить воздух в раны (избегать тупое рассечение тканей пальцами при создании вертикального туннеля, тщательное наложение швов во избежание создания мертвого пространства в подкожных тканях).

Gamble J.H. et al. [18] предлагают введение стерильной воды область проксимального полюса для снижения риска задержки воздуха.

В нашем случае была использована техника двух разрезов, нанесение разряда произошло менее, чем через сутки после оперативного вмешательства. Поскольку вектор восприятия был определен как вторичный, то есть, между дистальным полюсом электрода и корпусом аппарата, и произошел оверсенсинг, мы полагаем, что изначально воздух был именно в этой области, а потом переместился вниз в результате нанесенного разряда, где он и определялся при рентгенографии - в области проксимального полюса.

Одним из профилактических решений данной проблемы, по нашему мнению, является заполнение разрывного интродьюсера раствором анестетика длинной иглой сразу после извлечения из него туннелатора и перед введением электрода. Это позволит не только уменьшить болевой синдром в раннем послеоперационном периоде, с одной стороны, но и избежать появление воздуха с другой.

Некоторые авторы предлагают в целях профилактики неадекватной терапии использовать незадействованный вектор [20]. У данного пациента исходно приемлемыми были вторичный и альтернативный векторы. Альтернативный вектор захватывает проксимальный полюс электрода, около которого был выявлен воздух. Это не позволило использовать его для процесса обнаружения сигналов. При повторной автоматической настройке снова был предложен вторичный вектор. Хотя вокруг дистального полюса воздуха обнаружено не было, мы временно отключили терапию. Таким образом, с целью исключения или уменьшения подобных событий у пациентов с первичной профилактикой как вариант возможно отключение терапии на первые 48 часов после имплантации устройства.

Таким образом, знание возможных осложнений, соответствующее ведение операционного процесса, послеоперационного периода поможет снизить частоту неадекватных шоков, что критично для снижения morbidity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36(41):2793-2867.
2. Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy. Ellenbogen K.A., Wilkoff B.L., Neal Kay G., et al. 5th edition. 2017.
3. Rusanov A., Spotnitz H.M., A 15-Year Experience with Permanent Pacemaker and Defibrillator Lead and Patch Extractions. Ann Thorac Surg 2010; 89:44-50.
4. Burke M.C., Gold M.R., Knight B.P., et al. Safety and Efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. J Am Coll Cardiol 2015; 65: 1605-1615.
5. Chen CF, Jin CL, Liu MJ, Xu YZ. Efficacy, safety, and in-hospital outcomes of subcutaneous versus transvenous implantable defibrillator therapy: A meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2019;98(19):e15490.
6. Tachibana M, Nishii N, Banba K, et al. SMART pass will prevent inappropriate operation of S-ICD. J Arrhythm. 2018;35(1):86-91.
7. Ревিশвили А.Ш., Неминуцкий Н.М., Баталов Р.Е., и соавт. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 2017. Т. 89. С. 2-104 [Revishvili A.S., Nemiuschii N.M., Batalov R.E., et al. Russian clinical recommendations for the control of the risk of sudden heart stop and sudden heart death, prevention and first aid measures // Journal of arrhythmology. 2017. Vol. 89. P. 2-104 (In Russ.)].
8. Knops R.E., Olde Nordkamp L.R., de Groot, J.R. Wilde Arthur A.M. Two-incision technique for implantation of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. Heart Rhythm. 2013;10:1240-1243.
9. Kreis D.J., LiGalzi L., Shaw R.K. Air entrapment as a cause of transient cardiac pacemaker malfunction. Pacing Clin Electrophysiol. 1979;2:641-644.
10. Blackwell R.A., Rha-Waitze S.Y., Johnson A., et al. Failure of unipolar pacemaker secondary to subcutaneous emphysema. J Card Surg. 1997;12:282-3.
11. Santomauro M., Ferraro S., Maddalena G., et al. Pacemaker Malfunction Due to Subcutaneous Emphysema - A Case Report. Angiology. 1992;43: 873-976.
12. Melzer C., Witte H.J., Bauman G., et al. Transient Exit Block of a DDD Pacemaker with Unipolar Leads in Subcutaneous Emphysema Following Pneumothorax. PACE 2001; 24:893-894.
13. Swerdlow Ch., Asirvatham S., Ellenbogen K., et al. Troubleshooting Implantable Cardioverter-Defibrillator Sensing Problems I. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:1237-1261.
14. Cheung J., Iwai S., Lerman B., et al. Shock-induced ventricular oversensing due to seal plug damage: A potential mechanism of inappropriate device therapies in implantable cardioverter-defibrillators. Heart Rhythm. 2005;2:1371-1375.
15. Ng K., Gould P. Acute transient non-physiological over-sensing in the ventricle with a DF4 lead. Indian Pacing and Electrophysiology Journal. 2015;15: 216-219.

16. Zipse M.M., Sauer W.H., Varosy P.D., et al. Inappropriate shocks due to subcutaneous air in a patient with a subcutaneous cardiac defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:768 - 770.
17. Taguchi Y., Ishikawa T., Matsumoto K., et al. An Inappropriate Shock Case Early after Implantation of a Subcutaneous Cardiac Defibrillator by Subcutaneous Entrapped Air. *Int Heart J.* 2018; 59: 417-419.
18. Yap S., Bhagwandien R.E., Szili-Torok T., et al. Air entrapment causing early inappropriate shocks in a patient with a subcutaneous cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2015;1:156 - 158.
19. Gamble J.H., Grogono J, Rajappan k. et al. Letter by Gamble, et al. Regarding Article, "Inappropriate Shocks due to Subcutaneous Air in a Patient With a Subcutaneous Cardiac Defibrillator" *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:1281.
20. Lee S., Souvaliotis N., Mehta D., et al. Inappropriate shock in a subcutaneous cardiac defibrillator due to residual air. *Clin Case Rep.* 2017;5:1203-1206.
21. Chinitz J.S., Nadraus P., Darge A., et al. Inappropriate Shocks within 24 hours after Implantation of a Subcutaneous Defibrillator with a Two-incision Technique. *J of Innovations in Card Rhythm Manag.* 2016;7:2295-2298.
22. Tachibana M, Nishii N, Banba K. SMART pass will prevent inappropriate operation of S-ICD. *Journal of Arrhythmia.* 2018;1-6.

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-59-63>

ДВУНАПРАВЛЕННАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ: ЧТО ЭТО?

Ю.В.Шубик

Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета, 199034, Университетская набережная, д. 7-9, Санкт-Петербург, Россия

Обсуждаются различия между полиморфной веретенообразной (tinea «пируэт», «torsade de pointes») и полиморфной двунаправленной желудочковой тахикардией, приводятся примеры этих жизнеопасных желудочковых аритмий.

Ключевые слова: веретенообразная желудочковая тахикардия, двунаправленная желудочковая тахикардия, полиморфная желудочковая тахикардия, электрокардиография, холтеровское мониторирование.

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 17.07.2019 **Рецензии получены:** 01.08.2019 **Принята к публикации:** 20.08.2019

Ответственный за переписку: Шубик Юрий Викторович, e-mail: yshubik@mail.ru

Для цитирования: Шубик Ю.В. Двунаправленная желудочковая тахикардия: что это? // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 4 (98), с. 59-63; <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-59-63>.

BIDIRECTIONAL VENTRICULAR TACHYCARDIA: WHAT IS IT?

Yu.V.Shubik

Scientific-Clinical and Educational Center «Cardiology» of St. Petersburg State University, 199034, Universitetskaya Embankment, 7-9, St. Petersburg, Russia

The differences between polymorphic spindle-shaped (such as “pirouette”, “torsade de pointes”) and polymorphic bidirectional ventricular tachycardia are discussed, examples of these life-threatening ventricular arrhythmias are given.

Key words: spindle-shaped ventricular tachycardia, bidirectional ventricular tachycardia, polymorphic ventricular tachycardia, electrocardiography, Holter monitoring.

Conflict of Interest: nothing to declare.

Received: 17.07.2019 **Revision received:** 01.08.2019 **Accepted:** 20.08.2019

Corresponding author: Yurii V. Shubik, e-mail: yshubik@mail.ru

For citation: Shubik Yu.V. Bidirectional ventricular tachycardia: what is it? // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 4 (98), p. 59-63; DOI: 10.35336/VA-2019-4-59-63.

Хорошо известно, что одной из основных непосредственных причин внезапной сердечной смерти является веретенообразная желудочковая тахикардия (ЖТ) с последующей ее трансформацией в фибрилляцию желудочков [1-4]. Помимо понятия «веретенообразная», при описании этой жизнеопасной полиморфной ЖТ в русскоязычной, а нередко и в англоязычной литературе используются термины, часто считающиеся эквивалентными: «Torsade de Pointes» (TdP) [1-3], «пируэт» [3], «двунаправленная» [1-3, 5], «двунаправленная веретенообразная» [3]. Все эти названия, как правило, характеризуют электрокардиографическую картину, отражающую изменение электрической оси сердца. Она представляет собой последовательную смену положительных QRS-комплексов на отрицательные и/или наоборот (рис. 1). Так, во Всероссийских клинических рекомендациях по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактики и оказанию первой помощи 2017 г. [3] в списке сокращений

указано, что «ДВЖТ-Tdp - двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия - torsade de pointes - полиморфная желудочковая тахикардия типа пируэт». Там же в разделе, посвященном медикаментозному лечению желудочковых аритмий, указывается на возможное ятрогенное развитие «...двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии типа «пируэт» или «Torsade de pointes»...». В этом же документе при описании синдрома Андерсена-Тавила и катехоламинергической полиморфной ЖТ говорится о том, что она «двунаправленная или полиморфная».

Из Клинических рекомендаций МЗ РФ «Желудочковые аритмии у взрослых» 2016 г., размещенных на сайте Минздрава (но, видимо, не опубликованных) следует, что «...полиморфная ЖТ характеризуется прогрессирующими (от удара к удару) изменениями комплексов QRS по конфигурации, амплитуде и направлению преобладающих электрических отклонений. Чаще всего встречается полиморфная желудочковая тахикардия типа пируэт (Torsade de Pointes - TdP; другое на-

звание «двунаправленная веретенообразная» ЖТ...». Однако ниже, при описании ЖТ у пациентов с синдромом Андерсена-Тавила, следует: «...удлинение интервала QT сопровождается появлением волны U, пароксизмами как полиморфной желудочковой тахикардии типа

TdP, так и двунаправленной желудочковой тахикардии». В этом контексте, как нетрудно заметить, ЖТ TdP и двунаправленная ЖТ - это разные аритмии. Далее при описании катехоламинергической полиморфной ЖТ говорится о том, что это «...наследственное заболевание,

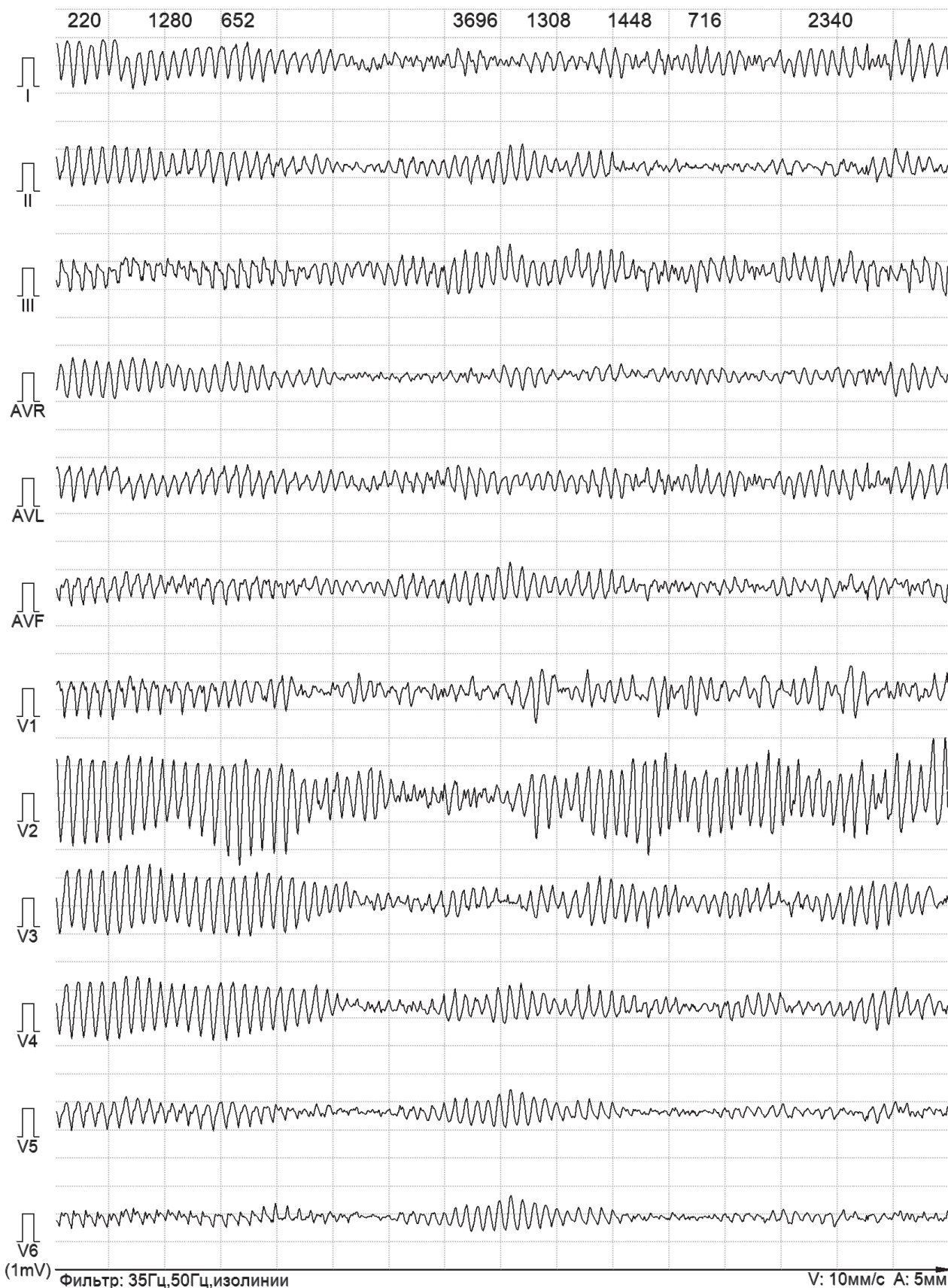


Рис. 1. Веретенообразная желудочковая тахикардия.

проявляющееся пароксизмами полиморфной или двунаправленной ЖТ...». Но приведенная иллюстрация не оставляет сомнений в том, что речь идет именно о веретенообразной ЖТ. Таким образом, мы сталкиваемся с вполне очевидным смешением понятий.

Между тем, термин «двунаправленная» ЖТ не является эквивалентным прочим. При такой редкой полиморфной ЖТ широкие QRS-комплексы имеют две формы, отличающиеся по ширине, амплитуде, нередко - направленности. Они чередуются в соотношении

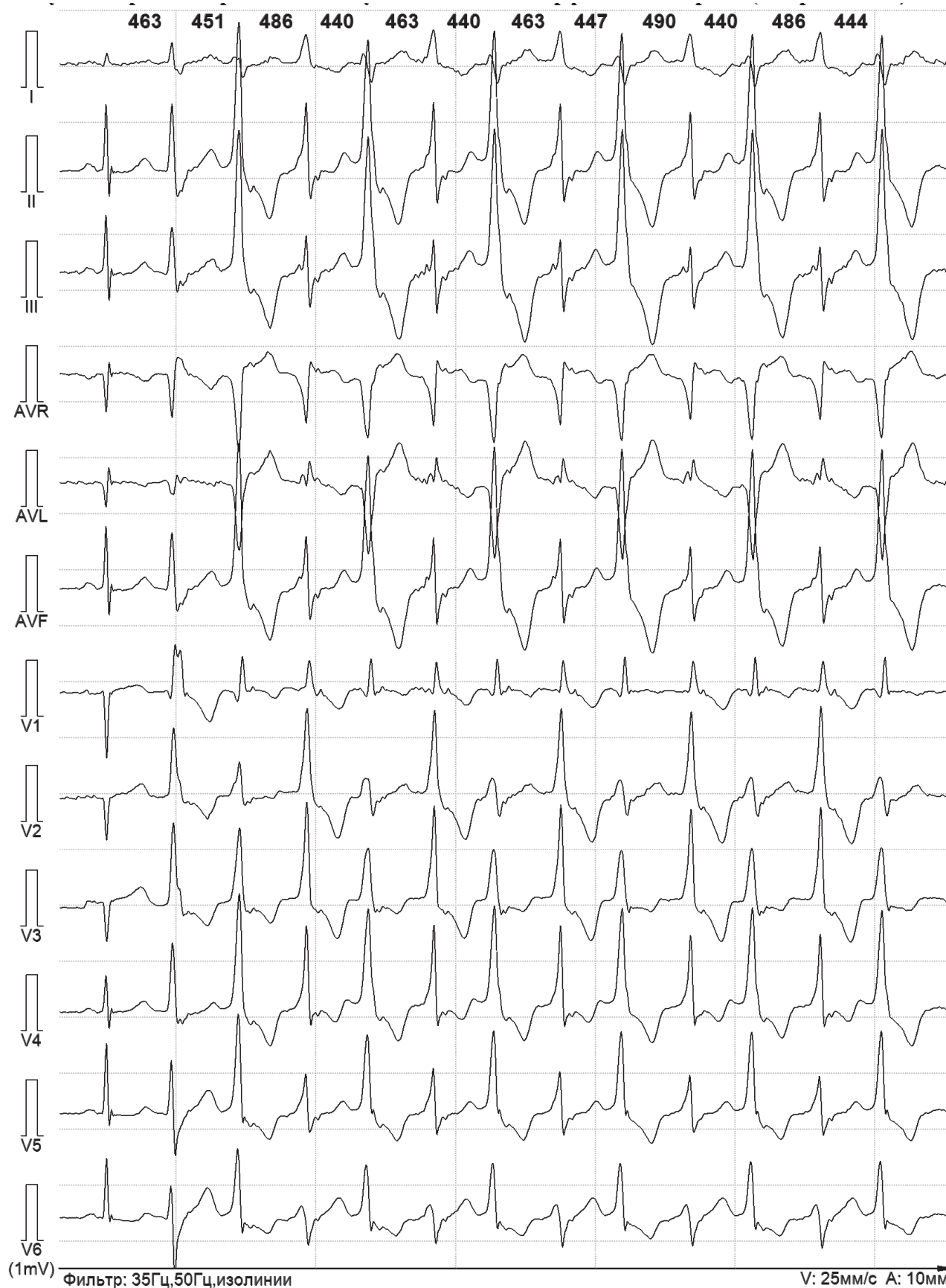


Рис. 2. Начало пароксизма полиморфной двунаправленной желудочковой тахикардии.

1:1. Именно такая тахикардия описана как «...ЖТ с альтернативой от одного QRS-комплекса к другому во фронтальной плоскости, часто встречающаяся при дигиталисной интоксикации или катехоламинергической

полиморфной ЖТ» и снабжена соответствующей иллюстрацией в Рекомендациях по лечению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти AHA/ACC/HRS 2017 г. [2].

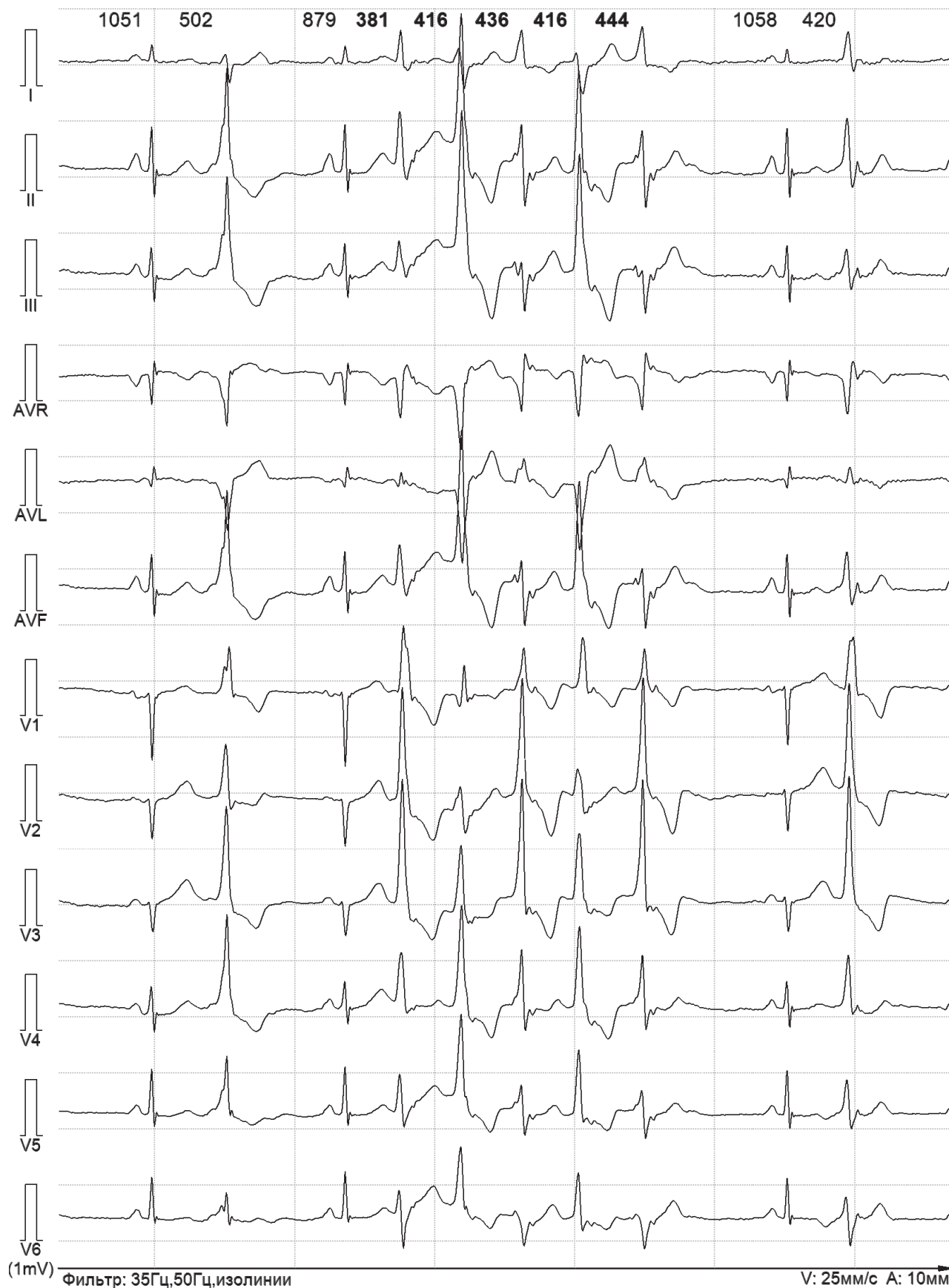


Рис. 3. Неустойчивая полиморфная двунаправленная желудочковая тахикардия, желудочковые экстрасистолы двух соответствующих морфологий в начале и после окончания эпизода.

Приведем собственный пример двунаправленной ЖТ, зарегистрированной при холтеровском мониторинге электрокардиограммы. На рис. 2 можно видеть начало единственного за сутки пароксизма полиморфной ЖТ (продолжительностью около 40 секунд), в цепи которой в соотношении 1:1 чередуются широкие QRS-комплексы, отличающиеся по форме и продолжительности. Двунаправленными, строго говоря, они являются лишь в отведениях I, aVL и V6. Обращает на себя внимание чередование несколько больших и меньших по длительности RR-интервалов при общей частоте сердечных сокращений 130 в 1 минуту. То, что это, наиболее вероятно, именно двунаправленная полиморфная ЖТ, подтверждается рис. 3, на котором короткому (из 5 QRS-комплексов) эпизоду аналогичной, но неустойчивой ЖТ, предшеству-

ет желудочковая экстрасистола, соответствующая по форме одной из морфологий QRS-комплексов в цепи тахикардии, а после ЖТ следует экстрасистола с другой морфологией.

Таким образом, при описании полиморфных ЖТ необходимо определиться с дефинициями. Понятия «веретенообразная ЖТ», «Torsade de Pointes», «ЖТ типа пируэт» действительно являются эквивалентными: такие жизнеопасные тахикардии часто встречаются при органических заболеваниях сердца и каналопатиях, нередко предшествуя фибрилляции желудочков. Двунаправленная ЖТ - очень редкий вариант полиморфной ЖТ, описанный при дигитальной интоксикации, синдроме Андерсена-Тавила и у пациентов с катехоламинергической полиморфной ЖТ. Смешение этих понятий является ошибкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015 Nov 1;36(41):2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29.
2. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2018 Oct;15(10):e190-e252. doi: 10.1016/j.hrthm. 2017.10.035. Epub 2017 Oct 30.
3. Ревিশвили А.Ш., Неминуший Н.М., Баталов Р.Е., и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 2017; 89:2-104 [Revishvili A.Sh., Nemiuschiy N.M., Batalov R.E. et al. All-Russian clinical guidelines for controlling the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid // Journal of arrhythmology, 2017, 89, p. 1-104 (in Russ.)].
4. Гордеева М.В., Велеславова О.Е., Батунова М.А. и др. Внезапная ненасильственная смерть молодых людей (ретроспективный анализ). Вестник аритмологии. 2011;65:25-32 [Gordeeva M.V., Veleslavova O.E., Baturova M.A. et al. Sudden non-violent death in young adults (retrospective analysis) // Journal of arrhythmology, 2011; 65: 25-32 (in Russ.)].
5. Benjamin MM, Hayes K, Field ME, et al. Bidirectional ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis. J Arrhythm. 2017 Feb; 33(1): 69-72. doi: 10.1016/j.joa.2016.05.003.

ИЗМЕНЕНИЯ В РЕДАКЦИОННОЙ ПОЛИТИКЕ ЖУРНАЛА

Российский научно-практический рецензируемый включенный в список ВАК журнал «Вестник аритмологии» издается с 1993 года и является официальным журналом Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА). В последние годы произошли существенные изменения в характере рецензирования присылаемых в журнал статей, осуществляется переход на электронную систему документооборота, готовится подача заявки на индексирование журнала в системе Scopus. Оценке современного статуса журнала, осуществляемых и планируемых изменений посвящена эта публикация.

Цели и задачи журнала

Важнейшими задачами журнала являются: обобщение научных и практических достижений в области диагностики и лечения аритмий, информационная поддержка деятельности ВНОА. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области аритмологии, результатов научных исследований, национальных и международных клинических исследований, обзоров литературы, лекций, клинических наблюдений и материалов, ориентированных на практических врачей.

К публикации в журнале приглашаются как отечественные, так и зарубежные ученые и врачи, работающие в области аритмологии: кардиологи, сердечно-сосудистые хирурги, врачи функциональной диагностики, представители фундаментальных наук, создатели медицинской техники, а также врачи других специальностей.

Периодичность: 4 выпуска в год

Политика свободного доступа

Журнал предоставляет непосредственный открытый доступ к своему контенту, исходя из следующего принципа: свободный открытый доступ к результатам исследований способствует увеличению глобального обмена знаниями.

Архивация

- Российская Государственная Библиотека
- Национальный Электронно-Информационный Консорциум

Плата за публикацию

Публикация в журнале для авторов бесплатна. Редакция не взимает плату с авторов за подготовку, размещение и печать материалов.

Политика раскрытия и конфликты интересов

Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, нельзя использовать в личных исследованиях без письменного согласия Автора. Информация или идеи, полученные в ходе рецензирования и связанные с возможными преимуществами, должны сохраняться конфиденциальными и не использоваться с целью получения личной выгоды.

Рецензенты не должны участвовать в рассмотрении рукописей в случае наличия конфликтов интересов вследствие конкурентных, совместных и других взаимодействий и отношений с любым из Авторов, компаниями или другими организациями, связанными с представленной работой.

Заемствования и плагиат

Редакционная коллегия журнала «Вестник аритмологии» при рассмотрении статьи может произвести проверку материала с помощью системы Антиплагиат. В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами COPE.

Политика размещения препринтов и постпринтов

В процессе подачи статьи автору необходимо подтвердить, что статья не была опубликована или не была принята к публикации в другом научном журнале. При ссылке на опубликованную в журнале «Вестник аритмологии» статью издательство просит размещать ссылку (полный URL материала) на официальный сайт журнала. К рассмотрению допускаются статьи, размещенные ранее авторами на личных или публичных сайтах, не относящихся к другим издательствам.

Индексирование

Публикации в журнале «Вестник аритмологии» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» - числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

- **Российский индекс научного цитирования** - библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 года компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 году размещено более 2400 отечественных журналов.
- **Академия Google** (Google Scholar) - свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых онлайн журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

Рецензирование

Все научные статьи, поступившие в редакцию журнала «Вестник аритмологии», проходят обязательное двухстороннее анонимное («слепое») рецензирование (рецензентам не предоставляется информация об авторах, а авторы рукописи не знают рецензентов и получают письмо с замечаниями от ответственного секретаря). В некоторых случаях, когда невозможно

полностью исключить из текста косвенную информацию об авторах (например, авторы ссылаются на свои предыдущие работы, указывая на это в тексте рукописи, или когда исследование имеет высокую оригинальность и общеизвестно учреждение, где проводятся данные работы), рецензенты смогут идентифицировать авторов.

1. Рецензирование статей осуществляется членами редакционного совета и редакционной коллегии, а также приглашенными внешними рецензентами - ведущими специалистами в соответствующей отрасли медицины России и других стран. Решение о выборе того или иного рецензента для проведения экспертизы статьи принимает главный редактор, заместитель главного редактора, научный редактор, заведующий редакцией. Срок рецензирования обычно составляет 2-4 недели, но по просьбе рецензента он может быть продлен.

2. Каждая статья направляется минимум 2 рецензентам.

3. Рецензент имеет право отказаться от анализа рукописи в случае наличия явного конфликта интересов, отражающегося на восприятии и интерпретации материалов рукописи. По итогам рассмотрения рукописи рецензент даёт рекомендации о дальнейшей судьбе статьи (каждое решение рецензента обосновывается):

- статья рекомендуется к публикации в настоящем виде;
- статья рекомендуется к публикации после исправления отмеченных рецензентом недостатков;
- статья нуждается в повторном рецензировании после коррекции;
- статья не рекомендуется к публикации в данном журнале.

4. Если в рецензии содержатся рекомендации по исправлению и доработке статьи, редакция журнала направляет автору текст рецензии с предложением

учесть их при подготовке нового варианта статьи или аргументировано (частично или полностью) их опровергнуть. Доработка статьи не должна занимать более шести месяцев с момента отправки электронного сообщения авторам о необходимости внесения изменений. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование по решению редактора.

5. В случае отказа авторов от доработки материалов, они должны в письменной или устной форме уведомить редакцию о своем отказе от публикации статьи. Если авторы не возвращают доработанный вариант по истечении 6 месяцев со дня отправки рецензии, даже при отсутствии сведений от авторов с отказом от доработки статьи, статья может быть рассмотрена вновь только в виде новой подачи.

6. Если у автора и рецензентов возникли неразрешимые противоречия относительно рукописи, редколлегия вправе направить рукопись на дополнительное рецензирование. В конфликтных ситуациях решение принимает редакционная коллегия.

7. Решение об отказе в публикации рукописи принимается на заседании редакционной коллегии в соответствии с рекомендациями рецензентов. Статья, не рекомендованная решением редакционной коллегии к публикации, к повторному рассмотрению не принимается. Сообщение об отказе в публикации направляется автору по электронной почте.

8. После принятия редколлегией журнала решения о допуске статьи к публикации редакция информирует об этом автора и указывает сроки публикации.

9. Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о публикации принимается редакционной коллегией. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор.

10. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 лет.

ЭТИКА НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

Статья подготовлена с учетом материалов издательства научной и медицинской литературы Elsevier, а также с учетом материалов Международного Комитета по публикационной этике (COPE).

1. Введение

1.1. Публикация материалов в рецензируемых журналах не только является простым способом научных коммуникаций, но и вносит значительный вклад в развитие соответствующей области научного знания. Таким образом, важно установить стандарты будущего этического поведения всех вовлеченных в публикацию сторон, а именно: Авторы, Редакторов журнала, Рецензентов, Издательства и Научного общества для журнала «Вестник аритмологии».

1.2. Издатель не только поддерживает научные коммуникации и инвестирует в данный процесс, но также несет ответственность за соблюдение всех современных рекомендаций в публикуемой работе.

1.3. Издатель берет на себя обязательства по строжайшему надзору за научными материалами. Наши журнальные программы представляют беспристрастный «отчет» развития научной мысли и исследований, поэтому мы также осознаем ответственность за должное представление этих «отчетов», особенно с точки зрения этических аспектов публикаций, изложенных в настоящем документе.

2. Обязанности Редакторов

2.1. Решение о публикации

Редакторы научного журнала «Вестник аритмологии» самолично и независимо несет ответственность за принятие решения о публикации, часто в сотрудничестве с соответствующим Научным обществом. Достоверность рассматриваемой работы и ее научная значимость всегда должны лежать в основе решения о публикации. Редактор может руководствоваться политикой Редакционной коллегии журнала «Вестник аритмологии», будучи ограниченным актуальными юридическими требованиями в отношении клеветы, авторского права, законности и плагиата.

Редактор может совещаться с другими Редакторами и Рецензентами (или должностными лицами Научного общества) во время принятия решения о публикации.

2.2. Порядочность

Редактор должен оценивать интеллектуальное содержание рукописей вне зависимости от расы, пола, сексуальной ориентации, религиозных взглядов, происхождения, гражданства или политических предпочтений Авторы.

2.3. Конфиденциальность

Редактор и Редакционная коллегия журнала «Вестник аритмологии» обязаны без необходимости не раскрывать информацию о принятой рукописи всем лицам, за исключением Авторы, Рецензентов, возможных Рецензентов, других научных консультантов и Издателя.

2.4. Политика раскрытия и конфликты интересов

2.4.1 Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, нельзя использовать в личных исследованиях без письменного согласия Автора. Информация или идеи, полученные в ходе рецензирования и связанные с возможными преимуществами, должны сохраняться конфиденциальными и не использоваться с целью получения личной выгоды.

2.4.2 Редакторы должны брать самоотвод от рассмотрения рукописей (а именно: запрашивать Соредатора, Помощника редактора или сотрудничать с другими членами Редакционной коллегии при рассмотрении работы вместо самоличного рецензирования и принятия решения) в случае наличия конфликтов интересов вследствие конкурентных, совместных и других взаимодействий и отношений с Авторами, компаниями и, возможно, другими организациями, связанными с рукописью.

2.5. Надзор за публикациями

Редактор, предоставивший убедительные доказательства того, что утверждения или выводы, представленные в публикации, ошибочны, должен сообщить об этом Издателю (и/или в соответствующее Научное общество) с целью скорейшего уведомления о внесении изменений, изъятия публикации, выражения обеспокоенности и других соответствующих ситуации заявлений.

2.6. Вовлеченность и сотрудничество в рамках исследований

Редактор совместно с Издателем (или Научным обществом) принимают адекватные ответные меры в случае этических претензий, касающихся рассмотренных рукописей или опубликованных материалов. Подобные меры в общих чертах включают взаимодействие с Авторами рукописи и аргументацию соответствующей жалобы или требования, но также могут подразумевать взаимодействие с соответствующими организациями и исследовательскими центрами.

3. Обязанности Рецензентов

3.1. Влияние на решения Редакционной коллегии

Рецензирование помогает Редактору принять решение о публикации и посредством соответствующего взаимодействия с Авторами также может помочь Автору повысить качество работы. Рецензирование — это необходимое звено в формальных научных коммуникациях, находящееся в основе научного подхода. Издатель разделяет точку зрения о том, что все ученые, которые хотят внести вклад в публикацию, обязаны выполнять существенную работу по рецензированию рукописи.

3.2. Исполнительность

Любой выбранный Рецензент, чувствующий недостаточно квалификации для рассмотрения рукописи или не имеющий достаточно времени для быстрого выполнения работы, должен уведомить Редактора журнала «Вестник аритмологии» и попросить исключить его из процесса рецензирования соответствующей рукописи.

3.3. Конфиденциальность

Любая рукопись, полученная для рецензирования, должна рассматриваться как конфиденциальный документ. Данную работу нельзя открывать и обсуждать с любыми лицами, не имеющими на то полномочий от Редактора.

3.4. Требования к рукописи и объективность

Рецензент обязан давать объективную оценку. Персональная критика Автора неприемлема. Рецензентам следует ясно и аргументировано выражать свое мнение.

3.5. Признание первоисточников

Рецензентам следует выявлять значимые опубликованные работы, соответствующие теме и не включенные в библиографию к рукописи. На любое утверждение (наблюдение, вывод или аргумент), опубликованное ранее, в рукописи должна быть соответствующая библиографическая ссылка. Рецензент должен также обращать внимание Редактора на обнаружение существенного сходства или совпадения между рассматриваемой рукописью и любой другой опубликованной работой, находящейся в сфере научной компетенции Рецензента.

3.6. Политика раскрытия и конфликты интересов

3.6.1 Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, нельзя использовать в личных исследованиях без письменного согласия Автора. Информация или идеи, полученные в ходе рецензирования и связанные с возможными преимуществами, должны сохраняться конфиденциальными и не использоваться с целью получения личной выгоды.

3.6.2. Рецензенты не должны участвовать в рассмотрении рукописей в случае наличия конфликтов интересов вследствие конкурентных, совместных и других взаимодействий и отношений с любым из Авторов, компаниями или другими организациями, связанными с представленной работой.

4. Обязанности Авторов

4.1. Требования к рукописям

4.1.1 Авторы доклада об оригинальном исследовании должны предоставлять достоверные результаты проделанной работы также, как и объективное обсуждение значимости исследования. Данные, лежащие в основе работы, должны быть представлены безошибочно. Работа должна содержать достаточно деталей и библиографических ссылок для возможного воспроизведения. Ложные или заведомо ошибочные утверждения воспринимаются как неэтичное поведение и неприемлемы.

4.1.2. Обзоры и научные статьи также должны быть точными и объективными, точка зрения Редакции должна быть четко обозначена.

4.2. Доступ к данным и их хранение

У Авторов могут быть запрошены необработанные данные, имеющие отношение к рукописи, для рецензирования Редакторами. Авторы должны быть готовы предоставить открытый доступ к такого рода информации (согласно ALPSP-STM Statement on Data and Databases), если это осуществимо, и в любом случае быть готовы сохранять эти данные в течение адекватного периода времени после публикации.

4.3. Оригинальность и плагиат

4.3.1 Авторы должны удостовериться, что представлена полностью оригинальная работа и в случае использования работ или утверждений других Авторов должны предоставлять соответствующие библиографические ссылки или выдержки.

4.3.2 Плагиат может существовать во многих формах, от представления чужой работы как авторской до копирования или перефразирования существенных частей чужих работ (без указания авторства) и до заявления собственных прав на результаты чужих исследований. Плагиат во всех формах представляет собой неэтичные действия и неприемлем.

4.4. Множественность, избыточность и одновременность публикаций

4.4.1 В общем случае Автор не должен публиковать рукопись, по большей части посвященную одному и тому же исследованию, более чем в одном журнале как оригинальную публикацию. Представление одной и той же рукописи одновременно более чем в один журнал воспринимается как неэтичное поведение и неприемлемо.

4.4.2. В общем случае Автор не должен представлять на рассмотрение в другой журнал ранее опубликованную статью.

4.4.3. Публикация определенного типа статей (например, клинических рекомендаций, переводных статей) в более чем одном журнале является в некоторых случаях этичной при соблюдении определенных условий. Авторы и Редакторы заинтересованных журналов должны согласиться на вторичную публикацию, представляющую обязательно те же данные и интерпретации, что и в первично опубликованной работе.

Библиография первичной работы должна быть представлена и во второй публикации. Более подробную информацию о допустимых формах вторичных (повторных) публикаций можно найти на странице www.icmje.org.

4.5. Признание первоисточников

Необходимо всегда признавать вклад других лиц. Авторы должны ссылаться на публикации, которые имеют значение для выполнения представленной работы. Данные, полученные приватно, например, в ходе беседы, переписки или в процессе обсуждения с третьими сторонами, не должны быть использованы или представлены без ясного письменного разрешения первоисточника. Информация, полученная из конфиденциальных источников, такая как оценивание рукописей или предоставление грантов, не должна использоваться без четкого письменного разрешения Авторов работы, имеющей отношение к конфиденциальным источникам.

4.6. Авторство публикации

4.6.1 Авторами публикации могут выступать только лица, которые внесли значительный вклад в формирование замысла работы, разработку, исполнение или интерпретацию представленного исследования. Все те, кто внес значительный вклад, должны быть обозначены как Соавторы. В тех случаях, когда участники исследования внесли существенный вклад по определенному направлению в исследовательском проекте, они

должны быть указаны как лица, внесшие значительный вклад в данное исследование.

4.6.2. Автор должен удостовериться, что все участники, внесшие существенный вклад в исследование, представлены как Соавторы и не приведены в качестве Соавторов те, кто не участвовал в исследовании, что все Соавторы видели и одобрили окончательную версию работы и согласились с представлением ее к публикации.

4.7. Риски, а также люди и животные, выступающие объектами

4.7.1 Если работа предполагает использование химических продуктов, процедур или оборудование, при эксплуатации которых возможен какой-либо необычный риск, Автор должен четко обозначить это в рукописи.

4.7.2 Если в работе предполагается участие животных или людей как объектов исследования, Авторы должны удостовериться, что в рукописи указано, что все стадии исследования соответствуют законодательству и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены соответствующими комитетами. В рукописи должно быть четко отражено, что от всех людей, ставших объектами исследований, получено информированное согласие. Необходимо всегда следить за соблюдением прав на неприкосновенность частной жизни.

4.8. Политика раскрытия и конфликты интересов

4.8.1 Все Авторы обязаны раскрывать в своих рукописях финансовые или другие существующие конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на результаты или выводы, представленные в работе.

4.8.2 Примеры потенциальных конфликтов интересов, обязательно подлежащих раскрытию, включают работу по найму, консультирование, наличие акционерной собственности, получение гонораров, предоставление экспертных заключений, патентная заявка или реги-

страция патента, гранты и другое финансовое обеспечение. Потенциальные конфликты интересов должны быть раскрыты как можно раньше.

4.9. Существенные ошибки в опубликованных работах В случае обнаружения Автором существенных ошибок или неточностей в публикации, Автор должен сообщить об этом Редактору журнала «Вестник аритмологии» и взаимодействовать с Редактором с целью скорейшего изъятия публикации или исправления ошибок. Если Редактор или Издательство получили сведения от третьей стороны о том, что публикация содержит существенные ошибки, Автор обязан изъять работу или исправить ошибки в максимально короткие сроки.

5. Обязанности Издательства

5.1 Издатель должен следовать принципам и процедурам, способствующим исполнению этических обязанностей Редакторами, Рецензентами и Авторами журнала «Вестник аритмологии» в соответствии с данными требованиями. Издатель должен быть уверен, что потенциальная прибыль от размещения рекламы или производства репринтов не повлияла на решения Редакторов.

5.2. Издательство должно оказывать поддержку Редакторам журнала «Вестник аритмологии» в рассмотрении претензий к этическим аспектам публикуемых материалов и помогать взаимодействовать с другими журналами и/или Издательствами, если это способствует исполнению обязанностей Редакторами.

5.3. Издатель должен способствовать надлежащей практике проведения исследований и внедрять отраслевые стандарты в целях совершенствования этических рекомендаций, процедур изъятия и исправления ошибок.

5.4 Издатель должен обеспечить соответствующую специализированную юридическую поддержку (заключение или консультирование) в случае необходимости.

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-69-72>

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Вестник Аритмологии (далее Журнал) официальный журнал Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА). Основной целью журнала является предоставление читателям современного состояния проблем в области нарушений ритма сердца, сердечной электрофизиологии и кардиостимуляции. В Журнале могут быть опубликованы оригинальные статьи, обзоры литературы и мета-анализы, клинические наблюдения, методические рекомендации (в помощь практикующим врачам), письма в редакцию, новости.

Клинические исследования, направленные на рассмотрение в Журнал, должны соответствовать стандартам CONSORT (<http://www.consort-statement.org>), наблюдательные исследования - стандартам STROBE (<http://www.strobe-statement.org>), обзоры литературы и мета-анализы - стандартам PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>), методы диагностики - стандартам STARD (<http://www.stard-statement.org>).

Рукописи, не соответствующие правилам подачи (см. ниже), будут возвращены авторам на доработку.

КАТЕГОРИИ СТАТЕЙ

Оригинальные статьи. Клинические исследования могут проводиться как на здоровых лицах и животных (экспериментальные статьи), так и на пациентах. В данной категории могут быть опубликованы и исследования серий случаев, и крупномасштабные исследования. Объем статьи должен быть от 20 000 до 40 000 знаков с пробелами (включая источники литературы), включать до 4 рисунков и 4 таблиц (общее количество рисунков и таблиц не должно превышать 8 или одного рисунка или таблицы на 5 000 знаков текста) и до 30 источников литературы. Аннотация должна быть структурирована и содержать 5 пунктов (Цель, Методы исследования, Результаты, Заключение, Ключевые слова) и иметь размер от 2 000 до 4 000 знаков с пробелами.

Обзоры литературы и мета-анализы. Журнал публикует системные обзоры и мета-анализы, целью которых является анализ и критическая оценка исследований в рассматриваемой области. Объем текста не должен превышать 50 000 знаков с пробелами, 5 рисунков, 5 таблиц (общее количество рисунков и таблиц до 10) и содержать до 150 источников литературы. Аннотация должна быть краткой, 1-2 развернутых предложения и неструктурированной, ключевые слова - до 10 слов.

Клинические наблюдения. Данная категория предназначена для кратких сообщений о редких клинических случаях и сложных диагностических проблемах. Объем сообщения должен быть от 10 000-30 000 знаков с пробелами, включать до 20 источников

литературы, допускается 5 рисунков и/или таблиц. Аннотация должна быть краткой, 1-2 развернутых предложения и неструктурированной, ключевые слова - до 10 слов.

В помощь практикующим врачам. В данной категории публикуются методические рекомендации, руководства по применению тех или иных методов обследования, лечению различных категорий больных.

Письма в редакцию. В данной категории могут быть опубликованы комментарии и критика к статьям, опубликованным в Журнале, или сообщения читателям об актуальных проблемах аритмологии и смежных дисциплин, которые в настоящее время вызывают наибольший научный интерес. Объем писем не должен превышать 10 000-30 000 знаков с пробелами, без аннотации и ключевых слов. Допускается до 10 источников литературы, включая ссылку на оригинальную статью, если это требуется.

Новости. В категории Новости публикуются анонсы научных и образовательных мероприятий по профилю кардиологии и нарушений ритма сердца, отчеты об их проведении, информация о юбилеях.

ПОДАЧА СТАТЬИ

ВНИМАНИЕ! Журнал перешел на новый сайт, расположенный по адресу vestar.elpub.ru. К рассмотрению принимаются рукописи только в электронном виде, направленные в редакцию через сайт. С новыми правилами подачи рукописей можно ознакомиться ниже.

РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ

Все статьи в Журнал подаются в электронном виде любым из авторов. Обычно это автор, ответственный за переписку. Для подачи необходимо зарегистрироваться на сайте, вписать полностью ФИО, указать специализацию и место работы.

ШАГ 1. ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЕ

Перед тем как приступить к электронной подаче статьи необходимо ознакомиться с требованиями к статье и подтвердить, что указанные пункты выполнены в Вашей рукописи.

ШАГ 2. ТЕКСТ СТАТЬИ

В файле Текст статьи необходимо убрать персональные данные (имена авторов и наименования учреждений). Оставляются наименование рукописи, аннотация и ключевые слова (если они требуются), список сокращений, текст, список литературы, таблицы и рисунки. Текст и объем рукописи должны соответствовать Правилам для авторов.

Текст должен быть набран с полуторным межстрочным интервалом; использоваться кегль шрифта в 12 пунктов; стиль Times New Roman; поля по 2 см с ка-

ждой из сторон; для выделения использоваться курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все рисунки, графики и таблицы должны располагаться в конце документа.

Аннотация пишется согласно требованиям, указанным выше. Приводятся от 5 до 10 ключевых слов, с маленькой буквы, через точку с запятой. Аннотация и ключевые слова должны быть переведены на английский язык.

Список сокращений. Список сокращений пишется в алфавитном порядке. В список сокращений выносятся только те сокращения, которые используются в тексте 3 и более раз. Отдельный список сокращений для аннотации не приводится, однако в тексте аннотации допускаются сокращения для терминов, которые используются 2 и более раз.

Текст оригинальных статей должен содержать следующие разделы

Введение. В введении коротко описывается современное состояние рассматриваемой проблемы со ссылками на наиболее значимые публикации (желательно за последние 10 лет), дается обзор, подтверждающий актуальность работы. Введение завершается формированием цели и задач исследования и обоснованием необходимости выполнения исследования.

Методы исследования. В данном разделе необходимо привести детальное описание примененных методов. Изложенного описания должно быть достаточно для общего понимания хода исследования. Необходимо привести количественные и качественные характеристики обследуемых. Если упоминается аппаратура и/или новые лекарства, то в скобках нужно указать название фирмы производителя и страны, где она находится. Должна быть приведена информация о соблюдении этических требований к исследованиям с участием людей и животных. В разделе также нужно привести подробное описание методов статистического анализа данных.

Результаты. Полученные результаты следует изложить в логической последовательности. Результаты, изложенные в иллюстративных материалах, не нужно дублировать в тексте статьи. Достаточно лишь указания рисунка и/или таблицы. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах.

Обсуждение. Обсуждение результатов исследования рекомендуется выделять в отдельный раздел. В данном разделе необходимо указать новые и важные аспекты результатов своего исследования и сопоставлять их с данными уже известных работ. Необходимо сделать акцент на соотношении полученных результатов и исходно сформулированной гипотезы, а также обосновать возможные пути применения полученных результатов.

Заключение (выводы). Заключение должно быть емким и включать краткие выводы исходя из полученных результатов и обоснованные рекомендации.

Список литературы. Список литературы составляется согласно правилам приведенным ниже.

Систематические обзоры и мета-анализы должны соответствовать правилам, изложенным в общепринятых руководствах (PRISMA, CONSORT и др.).

ШАГ 3. МЕТАДАННЫЕ

В разделе метаданные заполняются сведения об авторах, полное название рукописи и аннотация. Вся информация, которая вносится в разделе метаданные, должна в точности соответствовать информации, указанной в тексте статьи и титульном листе.

Сведения об авторах. В приведенных ячейках пишется ФИО авторов, их электронные адреса, место работы, краткая информация об авторе и идентификатор ORCID. Если автор или соавтор работают в нескольких учреждениях, приводится организация, на базе которой выполнялась данная работа.

Учреждение. В данной ячейке необходимо вписать полное и правильное наименование учреждения. Можно использовать сокращения ФГБУ, ГБОУ и т.д., затем приводится наименование в кавычках, Минздрава России, город. Страна указывается в отдельной ячейке.

Например, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Коротко о себе/авторах. В данном разделе пишется краткая информация об авторе. Приводится должность, ученое звание и/или степень, если таковые имеются. Допускаются общепринятые сокращения: м.н.с., с.н.с., к.м.н., д.м.н., проф., член-корр. РАН и др. Должность заведующий сокращается до зав., но должности директор и руководитель не сокращаются. Названия отделов / подразделений / лабораторий / кафедр / институтов / отделений не сокращаются.

Очередность авторов. Очередность авторов на сайте указывается в том же порядке, что и в оригинале рукописи. Рекомендуется следующий порядок авторов: первый автор - непосредственный исполнитель работы, далее указываются авторы в порядке значимости внесенного вклада в работу (с большего к меньшему), последним приводится информация о руководителе работы. Автор, ответственный за переписку ставит «точку в кружочке» после внесения информации о себе.

Название рукописи. Название рукописи должно быть информативным, кратким (не более 150-200 знаков), отражающим содержание работы. В название рукописи не допускаются сокращения и аббревиатуры.

Аннотация. Аннотация должна быть оформлена согласно правилам, приведенным выше, и должна в точности соответствовать аннотации, указанной в тексте рукописи.

Ключевые слова. Объем ключевых слов должен соответствовать правилам, приведенным выше и в точности совпадать с таковыми, указанными в тексте рукописи.

Поддерживающие организации. В данном разделе необходимо перечислить организации и/или людей оказывающие финансовую либо иную поддержку, способствовавшие публикации статьи.

Список литературы. Список источников литературы формируются в Vancouver Style. Для каждого источника должна быть предоставлена полная информация,

включая название статьи, сокращенное название журнала и номера страниц, включающие данную статью. Должны быть перечислены первые 3 авторов, а затем «et al.» для англоязычных статей и «и др.» для русскоязычных работ. При цитировании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до). Источники литературы обозначаются в тексте арабскими цифрами в квадратных скобках и нумеруются в порядке цитирования (не в алфавитном). Например, [1] или [1, 2]. Если работа цитируется в тексте рукописи, то нужно указать инициалы и фамилию первого автора, затем et al. и в скобках год публикации. Например, J.Kautzner et al. (2016). Для всех русскоязычных источников необходимо привести собственно русскоязычный источник, а также перевод или транслитерацию. Затем указать в скобках (In Russ). Если отсутствует официальная транслитерация и перевод названия статьи допускается свободный смысловой перевод. Образец приведен ниже.

Примеры оформления источника литературы

Цитирование статьи на иностранном языке

Revishvili AS, Wissner E, Lebedev DS, et al. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *Europace* 2015;17(8): 1282-8. DOI: 10.1093/europace/euu339.

Примеры цитирования русскоязычных источников

Ревিশвили А.Ш., Ломидзе Н.Н., Абдрахманов А.С. и др. Мобильный телемониторинг для ранней диагностики изменений состояния пациентов с применением технологии Home Monitoring. *Вестник аритмологии* 2019; 26(2): 5-13 [Revishvili AS, Lomidze NN, Abdrakhmanov AS, et al. Remote monitoring for early diagnostics of patient's state changes with home monitoring technology. *Journal of arrhythmology* 2019; 26(2): 5-13. (In Russ.)] DOI: 10.35336/VA-2019-2-5-13.

Цитирование главы книги

Михайлов Е.Н., Лебедев Д.С. Антикоагуляция при катетерной абляции фибрилляции предсердий. В кн. *Руководство по аритмологии: учебное пособие* (Ред. Шляхто Е.В., Ревিশвили А.Ш., Лебедев Д.С.). Санкт-Петербург 2019: 269-275 [Mikhaylov EN, Lebedev DS. Anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation. In. *A guide to arrhythmology: tutorial* (Ed. Shlyakhto EV, Revishvili AS, Lebedev DS). Saint-Petersburg 2019: 269-275. (In Russ.)] ISBN 978-5-9907332-6-8.

Цитирование Web-ссылки

Hindricks G, Camm J, Merkely B, Raatikainen P, et al. The EHRA White Book 2017. The current status of cardiac electrophysiology in ESC member countries. URL https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EHRA/Publications/Documents/2017/ehra-white-book-2017.pdf

ШАГ 4. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

В разделе дополнительные данные необходимо загрузить на сайт сопроводительное (направительное) письмо, титульный лист, рисунки и таблицы отдельным файлом.

Сопроводительное (направительное) письмо. К рукописи необходимо приложить сопроводительное

письмо, которое пишется на имя главных редакторов Журнала. Сопроводительное письмо должно быть оформлено на одном или двух листах, желательно на официальном бланке учреждения, подписано руководителем работы и заверено печатью учреждения. Сопроводительное письмо должно содержать общую информацию и включать следующие обязательные пункты:

1. Рукопись не находится на рассмотрении в другом издании и не была ранее опубликована;
2. Рукопись содержит полное раскрытие конфликта интересов;
3. Все авторы читали и одобрили рукопись;
4. Автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов;
5. Контактная информация автора, ответственного за переписку.

Необходимо отсканировать сопроводительное письмо и прикрепить в раздел дополнительные данные.

Титульный лист. В титульном листе приводится полное и короткое (если имеется) название рукописи. Приводятся имена авторов. После чего следует написать официальные и полные наименования учреждений, в которых работают авторы. Если автор работает в нескольких организациях, указывается та, где проводилась работа. Затем приводится вся информация об авторе, ответственном за переписку (ФИО, должность, электронный адрес) и сведения об авторах с указанием должности, места работы, ORCID. Титульный лист завершается названием рукописи на английском, транслитерацией имен авторов (и аффилиации) и названиями учреждений на английском языке.

Также в титульном листе следует привести информацию о финансировании работы (если имеется), благодарности (если имеются), сведения о конфликте интересов.

Благодарности. В этом разделе следует упомянуть всех людей, кто способствовал или участвовал в проведении работы, однако не соответствует критериям авторства; также следует указать, какой вклад они внесли. Предварительно следует получить согласие этих людей.

Финансирование. В данном разделе указываются гранты и спонсорская поддержка (если таковые есть). Необходимо привести номер гранта или номер договора по грантам.

Конфликт интересов. Необходимо указать что, документ содержит полное раскрытие конфликта интересов. Под конфликтом интересов понимается наличие у авторов возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Конфликт интересов должен быть указан для каждого автора. Нефинансовую заинтересованность (например, личные или профессиональные взаимоотношения, знакомства и пр.), касающуюся рассматриваемых в статье вопросов и/или материалов также стоит отразить в конфликте интересов. В случае отсутствия конфликта интересов следует констатировать следующее: «Авто-

ры заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов».

Таблицы и рисунки. Таблицы и рисунки обеспечивают визуальную информацию, они должны быть интересными и обучающими. Таблицы и рисунки размещаются в конце текста после списка литературы с номером и названием. Примечания (если необходимо) и сокращения в алфавитном порядке должны быть перечислены в сноске под таблицей.

Все количественные показатели должны быть четко выверены и соответствовать информации, приведенной в тексте рукописи.

Фотографии и рисунки представляются в электронном виде в формате JPG (показатель качества «Высокое» или «Максимальное»), PNG, TIFF с разрешением не менее 300 dpi при размере не менее 85 и не более 170 мм по ширине. Надписи на рисунках лучше размещать

на отдельном слое. Графики и схемы принимаются в форматах Excel, PowerPoint.

Результаты, приведенные в графическом виде, не нужно дублировать в тексте статьи. Достаточно лишь ссылки на таблицу, рисунок и др. с указанием номера визуального элемента.

В тексте обязательно должны присутствовать ссылки на иллюстративный материал, обозначаемый как таблица 1, рисунок 1 и др. Если ссылки выводятся в скобки, то допускаются сокращения. Например, (рис. 1), (табл. 1).

ШАГ 5. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ.

Подача статьи завершается этапом подтверждения.

При затруднениях, возникающих при загрузке рукописи на сайт, с вопросами можно обращаться на адрес электронной почты vestnik_aritmologii@mail.ru.

РИВАРОКСАБАН И ВАРФАРИН: ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ¹

В среднем, у каждого четвёртого пациента с диагнозом неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) диагностирован сахарный диабет (СД)²⁻⁴. В свою очередь, СД ассоциирован с увеличением риска инсульта на 70-90%⁵, а также с повышенной распространённостью нефропатии и хронической болезни почек (ХБП)⁶. Сопутствующие заболевания почек у пациентов с ФП связаны с повышением риска смерти от любых причин на 84% и риска большого кровотечения на 37% по сравнению с пациентами, у которых расчётная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) ≥ 60 мл/мин⁷.

Использование варфарина, в свою очередь, может способствовать кальцификации почечных артерий и ухудшению почечной функции⁸. В отличие от варфарина, применение ривароксабана может способствовать лучшему сохранению функции почек благодаря уменьшению выраженности процессов воспаления в почечных сосудах^{8,9}.

В данном исследовании¹ авторы сравнивали влияние ривароксабана и варфарина на развитие острого повреждения почек (ОПП), ХБП пятой стадии или потребности в диализе у пациентов с ФП и СД. В исследование были включены взрослые пациенты, которые не принимали пероральные антикоагулянты в течение 12 месяцев до первого приёма исследуемых препаратов (ривароксабан или варфарин).

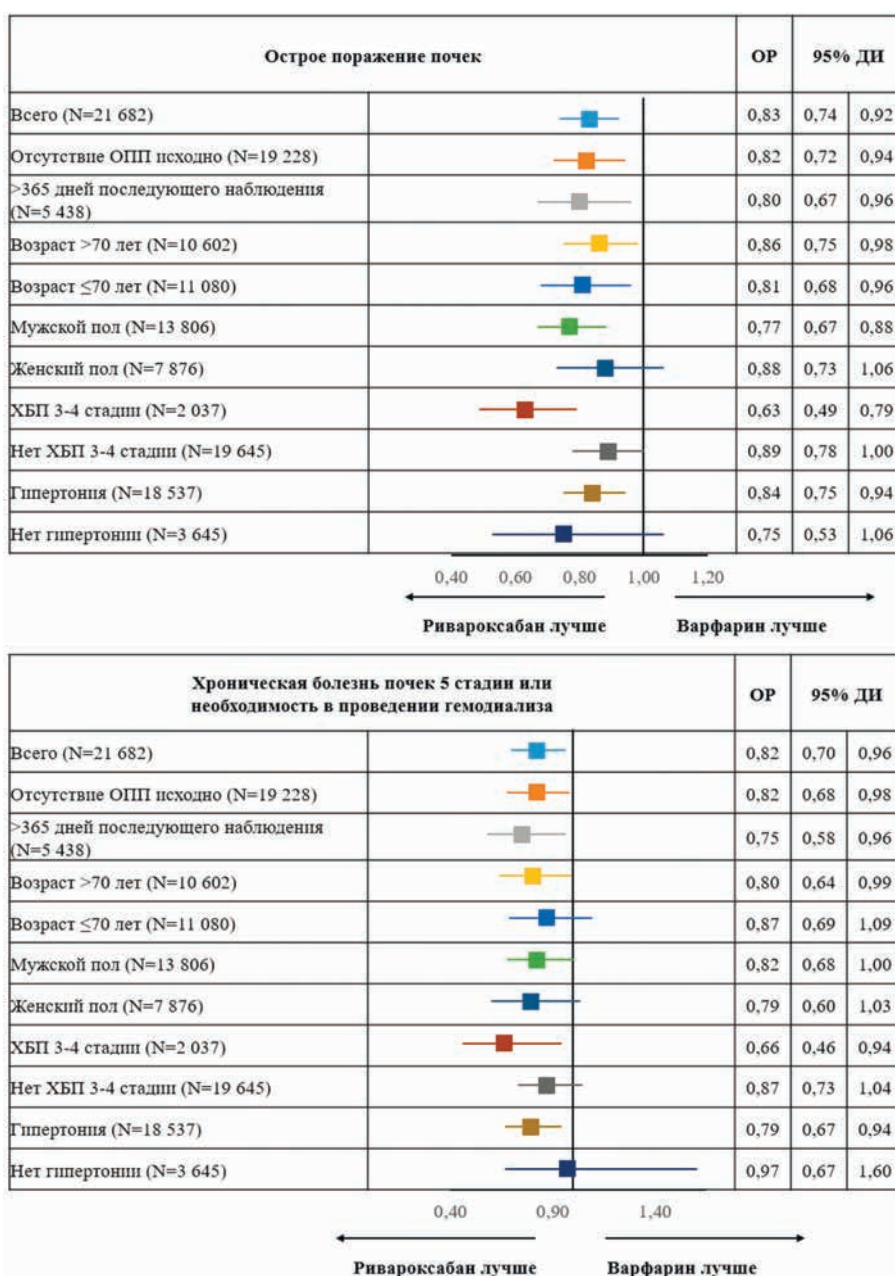
10 017 пациентов, включённых в исследование, принимали ривароксабан (22,6% из них - сниженную дозу), 11 665 пациентов принимали варфарин. Медианный возраст пациентов составил 70 лет, медианная длительность наблюдения - 1,7 лет, а медианная длительность приёма пероральных антикоагулянтов в течение исследования - 153 дня. Исходно у 8,5% пациентов была диагностирована ХБП 3 стадии, у 2,2% - ХБП 4 стадии, у 4,2% - протеинурия.

Частота случаев ОПП для ривароксабана и варфарина составила 7,70 и 13,45 случаев на 100 человеко-лет соответственно. Частота прогрессирования ХБП до 5 стадии или возникновения необходимости в гемодиализе составила 3,74 и 6,03 случаев на 100 человек для ривароксабана и варфарина соответственно.

Согласно проведённому анализу, приём ривароксабана по сравнению с приёмом варфарина у пациентов с ФП и СД ассоциировался со снижением риска ОПП на 17% (95% ДИ 0,74-0,92) и снижением риска прогрессирования ХБП до 5 стадии или возникновения необходимости в гемодиализе на 18% (95% ДИ 0,70-0,96).

Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Полные результаты исследования приведены в первоисточнике.

Влияние терапии ривароксабаном и варфарином на частоту ОПП и ХБП 5 стадии или потребности в гемодиализе



где, ОР - относительный риск, ДИ - доверительный интервал.

Список литературы

1. Hernandez, A. V et al. Rivaroxaban Versus Warfarin and Renal Outcomes in Non-valvular Atrial Fibrillation Patients with Diabetes. *Eur. Heart J. - Qual. Care Clin. Outcomes* (2019). doi:10.1093/ehjqcco/qcz047
2. Piccini, J. P. et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: Rationale and design of ORBIT-AF. *Am. Heart J.* **162**, 606–612.e1 (2011).
3. Kakkar, A. K. et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am. Heart J.* **163**, 13–19.e1 (2012).
4. Steinberg, B. A. et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II: Rationale and design of the ORBIT-AF II registry. *Am. Heart J.* **168**, 160–167 (2014).
5. Karayiannides, S., Lundman, P., Friberg, L. & Norhammar, A. High overall cardiovascular risk and mortality in patients with atrial fibrillation and diabetes: A nationwide report. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* **15**, 31–38 (2018).
6. Winocour, P. H. Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care. *Diabet. Med.* **35**, 300–305 (2018).
7. Cho, S. W. et al. Impact of moderate to severe renal impairment on long-term clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *J. Cardiol.* **69**, 577–583 (2017).
8. van Gorp, R. & Schurgers, L. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients* **7**, 9538–9557 (2015).
9. Yao, X. et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **70**, 2621–2632 (2017).

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^А, диарея, рвота^А, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^А, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^В), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)^А, лихорадка^А, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^А наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях

^В наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 28.08.2019

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Байер АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР» 107113, Россия, Москва, ул. 3-я Рыбинская д.18, стр. 2, Тел.: (495) 234 20 00, www.bayer.ru

PP-XAR-RU-0230-1