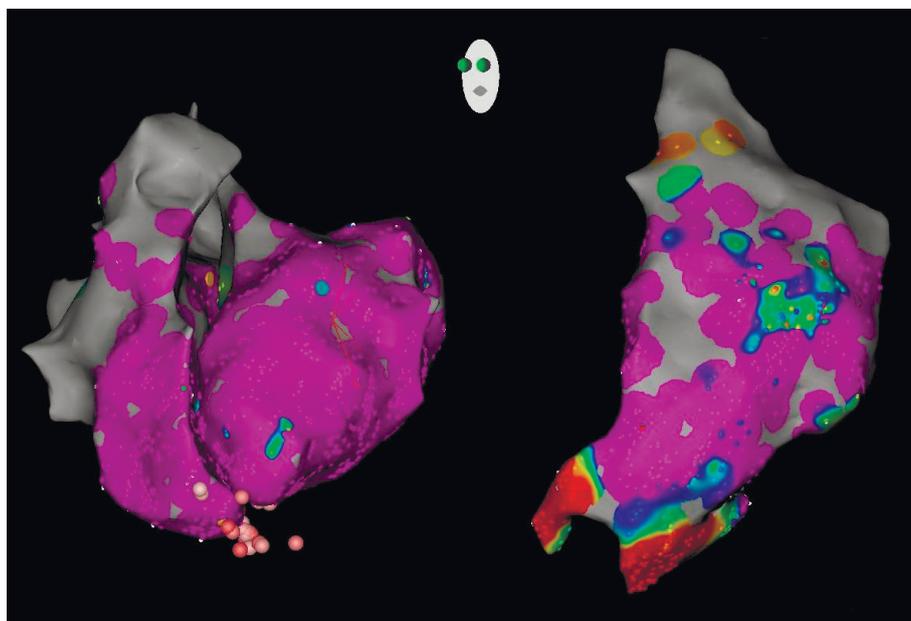




ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕРОССИЙСКОГО
НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ,
АРИТМОЛОГИИ И КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

ISSN 1561-8641 (print)
ISSN 2658-7327 (online)
ISSN 2713-3265 (english)

1 2022



*Рисунок к статье К.А.Симоновой, М.А.Наймушина,
А.В.Каменева и др.*

Journal of Arrhythmology

ВЕСТНИК
АРИТМОЛОГИИ

Сайт: <https://vestar.elpub.ru>
Включен в Scopus, ядро РИНЦ,
Перечень изданий и журналов
рекомендованных экспертным советом ВАК
Подписной индекс Почты России: ПМ033



WATCHMAN FLX

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ
ОККЛЮДЕРА
УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ
WATCHMAN FLX™ В РОССИИ

Методика внесена в список ВМП с 2021 года

Cardiomedics

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

Прибор предназначен для холтеровского мониторинга электрокардиограммы (по 3 или 12 отведениям), оценки двигательной активности и положения тела пациента в течение длительного времени и скринингового мониторинга дыхания



- уникальный съемный монокабель
- длительность мониторинга от 1 до 7 суток (без замены элементов питания)
- регистрация 3 или 12 отведений ЭКГ (по выбору)
- запись реопневмограммы
- запись положения тела и двигательной активности пациента
- размер 70x48x24, разъем ЭКГ не выступает за габариты прибора
- вес монитора без элементов питания 50 гр.
- адаптер связи USB с магнитным разъемом

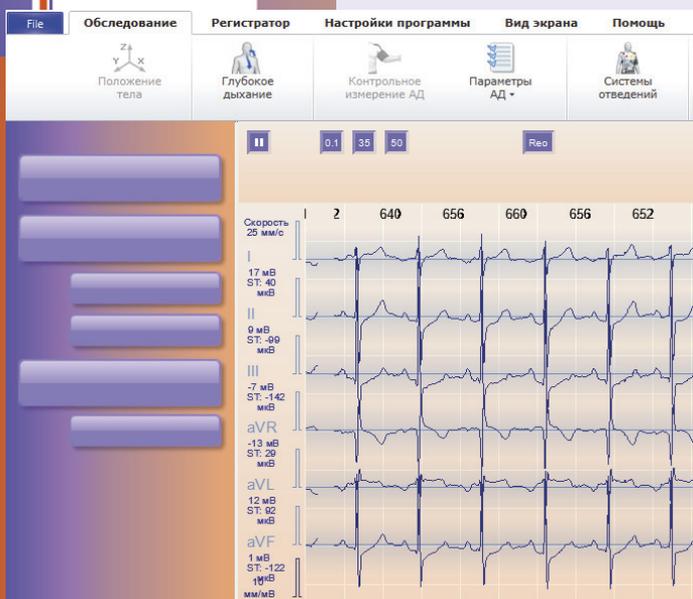
Комплект кабелей ЭКГ включает в себя кабели трех типоразмеров, что делает процедуру исследования максимально комфортной для пациента



**ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА «ДЕКОРДА»
ПОЗВОЛЯЕТ ПРОВЕСТИ ДЕТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ
ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ:**



- определение базового ритма сердца и его смен, выявление нарушений ритма и проводимости
- расчет смещения и наклона сегмента ST с детекцией эпизодов, подозрительных на ишемические
- расчет variability ритма, включая временные и спектральные параметры и ВКРМ, определение турбулентности ритма
- расчет параметров дыхания с выявлением эпизодов апноэ формирование заключения с клиническими комментариями
- оценка работы стимулятора



- выявление поздних потенциалов желудочков
- определение PQ-интервала и анализ формы зубца P
- расчет величины и дисперсии QT-интервала, выявление микроальтернации T-зубца
- расчет физической активности и толерантности к нагрузкам
- оценка динамики при повторных наблюдениях
- дистанционная обработка данных
- совместимость с комплексом «КАРДИОТЕХНИКА-07»

РЕФРАЛОН®

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РИТМА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ / ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ²⁻⁴

40% АМИОДАРОН

ЭКВ 90%

РЕФРАЛОН 93%



Единственный* антиаритмик для купирования фибрилляции предсердий любой продолжительности¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЕФРАЛОН

Регистрационный номер: ЛП-002510 от 24.06.2014 г.

Международное непатентованное название (МНН): отсутствует.

Химическое наименование: 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для в/в введения.

Фармакотерапевтическая группа: антиаритмическое средство.

Показания к применению: купирование фибрилляции и трепетания предсердий, в том числе для медикаментозной кардиоверсии персистирующей (длительностью более 7 суток) формы этих аритмий.

Противопоказания: удлинение интервала QT более 440 мс; брадисистолическая форма фибрилляции или трепетания предсердий с ЧСС <50 уд. в минуту или паузы >3 сек, зарегистрированные на ЭКГ или выявленные по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру; синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), зарегистрированные ранее на фоне синусового ритма, за исключением пациентов с кардиостимулятором; атриовентрикулярная блокада II-III степени, двух- и трехпучковые блокады, за исключением пациентов с кардиостимулятором; гипокалиемия, гипомagneмия; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); острый коронарный синдром (эффективность и безопасность не изучены); декомпенсированная или тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA эффективность и безопасность не изучены); бронхиальная астма неконтролируемого течения, тяжелая дыхательная недостаточность (эффективность и безопасность не изучены); беременность и период грудного вскармливания; прием антиаритмических препаратов III класса, соталола, сердечных гликозидов.

С осторожностью: совместно с препаратами, снижающими ЧСС и/или замедляющими АВ-проведение (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, ивабрадин), антиаритмическими препаратами Ic класса.

Способ применения: только для внутривенного введения в условиях палаты интенсивной терапии под наблюдением в течение 24 часов при непрерывном контроле ЭКГ параметров [ЧСС, длительности интервалов QRS, QT, QTc]. Перед применением необходимо развести в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Введение препарата проводится в виде трех последовательных этапов: в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в течение 2-3 мин; через 15 мин при отсутствии эффекта (восстановления синусового ритма) повторное внутривенное введение в дозе 10 мг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 20 мг/кг массы тела); при отсутствии восстановления синусового ритма через 15 мин повторное внутривенное введение в дозе 10 мг на 1 кг массы тела (максимальная суммарная доза препарата 30 мг/кг массы тела). Введение препарата прекращается на любом из этапов при восстановлении синусового ритма или развитии побочных проаритмических эффектов.

Побочное действие: урежение ЧСС менее 50 уд./мин, увеличение длительности интервала QT > 500 мс, появление желудочковых нарушений ритма сердца; повышение активности аспарат- и аланинаминотрансферазы; «чувство жара» во время введения.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Москва, ул. Черепковская 3-я, 15А, тел./факс (499)149-02-13.

Производитель: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Москва, ул. Черепковская 3-я, 15А, тел./факс (499)149-02-13.

Литература: 1. Клинические рекомендации МЗ РФ «Фибрилляции предсердий», 2020 г. 2. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Евразийский кардиологический журнал. 2019;(4):4-85 3. П. Шевалье, Х. Барри и др. Амiodарон в сравнении с плацебо и классическими препаратами для кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий: мета-анализ. Журнал Американского колледжа кардиологии 2003; 41: 255-262 4. Н.Ю. Миронов, В.В. Владзяновский, Ю.А. Юричева и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018; 14(5), 664-669.

*Среди других антиаритмических препаратов.

МАТЕРИАЛ ЯВЛЯЕТСЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ ИЗДАНИЕМ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Дистрибуция и маркетинг:
АО «Р-Фарм», 123154, Россия,
г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел. +7 (495) 956-79-37,
факс +7 (495) 956-79-38 www.r-pharm.com



По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций обращаться:
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ
Экспериментальное производство медико-биологических препаратов
121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А
Тел: +7 (495) 414-65-22 www.cardioweb.ru

С помощью Ксарелто® Вы можете защитить пожилую пациента с ФП и высоким риском кровотечений комплексно!

ЕЩЁ 1357 ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО®, В ОТЛИЧИЕ ОТ ДРУГИХ ПОАК, МОЖЕТ ЗАЩИТИТЬ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФП И ВЫСОКИМ РИСКМ КРОВОТЕЧЕНИЙ КОМПЛЕКСНО, ПРОДЕМОНСТРИРОВАВ:



Снижение риска инсульта* у пожилых пациентов с ФП и наиболее высоким риском инсульта, типичных для российской практики^{#1-4}



Снижение риска коронарных событий⁸⁻¹⁰



Лучшую[^] приверженность пациентов к терапии за счет удобства однократного приема и календарной упаковки^{11,12}



Изученный профиль безопасности у пациентов с ФП и с самым высоким риском кровотечения:

- У пожилых пациентов с ФП и высоким риском кровотечений¹
- У пациентов с ФП старческого возраста⁵
- У пациентов с нарушением функции почек⁶
- У пациентов с тяжелой ХБП и анемией⁷



КСАРЕЛТО® МОЖЕТ СНИЗИТЬ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОЧЕЧНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФП*, О ЧЕМ УКАЗАНО В РЕКОМЕНДАЦИЯХ^{7,13-15}

ФП – фибрилляция предсердий, ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, * по сравнению с варфарин. [#] среди получающих КПК ПОАК, согласно среднему баллу по CHADS2 и доле пациентов с 2 и более баллами по CHADS2, в широкой популяции пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по различным показаниям, в сравнении с группой контроля (варфарин, эндокардин, плацебо), в сравнении с другими ПОАК.
1. Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891. 2. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. 4. Марченко СЮ и соавт. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):48-52. doi:10.1136/heartj-2020-317923. 5. Fox K.A.A., Piccini J.F., Wojdyla D. et al. Eur Heart J. 2011;32:2387-244. 7. Chahkina M, et al. European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement 2, 2020. ehaa946.3323. 8. Mak K-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 9. Loke YK, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78(4): 707-717. 10. Chatterjee S. Coron Artery Dis. 2013 Dec;24(8):628-635. 11. Tyroff AH and соавт. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16:10-18. 12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15 / 20 мг ЛП-001457. 13. Yao X et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621-2632. 14. Coleman CI et al. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:107629f619688535. 15. January CT, et al. J Am Coll Cardiol 2019;74(11):1041-52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1. Таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** - профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза вен у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиотестических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг) - профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг); - профилактика венозной тромбозии (ВТ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическому оперативному вмешательству на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); - профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозов легочной артерии (ТЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЛА (для таблеток 10 мг); - профилактика инсульта и системной тромбозии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); - лечение тромбоза глубоких вен в тромбозии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутримозговое кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); депрессия и подострый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) сопутствующая тяжелой хронической болезнью почек, например, нефролизированным гепарином, низкомолекулярным гепарином (эндокардин, дельтапарт и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, акигалтан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто® или же когда НВГ назначается в низких дозах для поддержания проводимости центрального венозного или артериального катетера; несущественная переносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). 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, ишемическая или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операция на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутримозговое кровоизлияние, дилатация кровеносной или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга), СТОПЛОЖИТЬСЯ. 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, соудити ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровоизлиянии и 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). Ривароксабан

не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеза ВПЧ (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 протеза ВПЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. 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). 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 протеза ВПЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеза ВПЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. Дополнительно для таблеток 10 мг: У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг: недавнее перенесенное внутримозговое 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 проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необычных отеков, одышки или покалывания, 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 кровоизлияние, кровоизлияние в десны, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние). Боль в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота; кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях; кровоизлияние из уретрального тракта (включая гематурию и меноррагию); нарушение функции почек (включая повышенные концентрации креатинина, повышенные концентрации мочевы кислоты); лихорадка; периферический отек; снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемия и кровоизлияние из ран), гематома, *наблюдались после больших ортопедических операций. *регистрировались при лечении ВПЧ как очень частые у женщин моложе 55 лет. Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002319. Актуальная версия инструкции от 22.05.2020. Для таблеток 10 мг: ЛП-0082109. Актуальная версия инструкции от 23.12.2020. Для таблеток 15 / 20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 09.09.2021. Владелец РУ: Байер АД, Германия. Производители: для 10 и 2,5 мг - Байер АД, Германия; для 15 и 20 мг - Байер АД, Германия и ООО «НТФОР» «ПОЛИСАН», Россия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.



АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2.
Телефон: (495) 231-12-00. Факс: (495) 231-12-02
www.pharma-bayer.ru
PP-XAR-RU-0854-1



АСПИРИН® КАРДИО 100 мг – самый применяемый в мире препарат АСК для профилактики инфарктов и инсультов*¹



А что выбираете Вы для защиты пациента от катастрофы, которая может разрушить его жизнь?



ПРОФИЛАКТИКА ИНФАРКТОВ И ИНСУЛЬТОВ

Ежедневный прием АСК почти в 2 раза снижал риски развития инфарктов и инсультов, снижая риск сердечно-сосудистой смерти на 20%*²



ЗАЩИТА ЖЕЛУДКА

Аспирин® Кардио – минимальное количество ЖК-осложнений по сравнению с другими препаратами АСК благодаря кишечнорастворимой оболочке⁵⁻⁸



ОТ ПРИВЕРЖЕННОСТИ МОЖЕТ ЗАВИСЕТЬ ЖИЗНЬ

Нежелательные явления со стороны ЖКТ служат причиной каждой 5-ой отмены препарата³, что повышает риск сердечно-сосудистых событий на 37%⁴



АСПИРИН® ИЗОБРЕТЕН БАЙЕР

Аспирин® Кардио – оригинальный препарат АСК для длительного⁹ применения

Аспирин® Кардио.

Лекарственная форма: таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 1 таблетка содержит 100,0 мг или 300,0 мг ацетилсалициловой кислоты. Показания к применению: первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия; профилактика инсульта (в том числе у пациентов с переходящим нарушением мозгового кровообращения); профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, энтерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий); профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и ее ветвей (в том числе, при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства). Противопоказания: повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам в составе препарата или нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетание применения с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; беременность (II-III триместр) и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности); тяжелое нарушение функции почек; тяжелое нарушение функции печени; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA. С осторожностью: повышенная чувствительность к анальгетикам, противовоспалительным препаратам, противоревматическим препаратам, а также аллергические реакции на другие вещества; наличие в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, в том числе хронические и рецидивирующие поражения желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; одновременное применение с антикоагулянтами; при подагре, гиперурикемии; при нарушении функции печени; при нарушении функции почек; при нарушениях кровообращения, возникающих вследствие атеросклероза почечных артерий, застойной сердечной недостаточности, гиповолемии, обширного хирургического вмешательства, сепсиса, случаев массивного кровотечения; при бронхиальной астме, хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, хронических заболеваниях дыхательной системы, а также аллергических реакциях на другие препараты (например, кожные реакции, зуд, крапивница); при тяжелых формах дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы; во II триместре беременности; при предполагаемом хирургическом вмешательстве (включая незначительные, например, экстракция зуба); при одновременном применении со следующими лекарственными средствами: метотрексатом в дозе менее 15 мг в неделю; антикоагулянтами, тромболитическими или другими антиагрегантными средствами; НПВП (в том числе ибупрофеном, напроксеном); дигоксином; гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулином; вальпроевой кислотой; алкоголем (алкогольные напитки в частности); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Побочные действия: геморрагическая анемия*, железодефицитная анемия* с соответствующими клинико-лабораторными признаками и симптомами, гемолитическая анемия*; гиперчувствительность, лекарственная непереносимость, аллергический отек и ангионевротический отек (отек Квинке), анафилактические реакции, анафилактический шок с соответствующими лабораторными и клиническими проявлениями; геморрагический инсульт или внутричерепное кровотечение, головокружение; шум в ушах; кардио-респираторный дистресс-синдром⁶; геморрагия, операционные кровотечения, гематомы, мышечные кровоизлияния; носовое кровотечение, анальгетический астматический синдром (бронхоспазм), ринит, заложенность носа; диспепсия, боль со стороны желудочно-кишечного тракта, боль в животе, кровоточивость десен, воспаление желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, перфоративные язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (с соответствующими клиническими симптомами и лабораторными изменениями); нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз; кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; кровотечения из мочеполовых путей, нарушение функции почек⁷, острая почечная недостаточность⁸.

* связано с кровотечением; ⁶ связано с тяжелыми формами дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы; ⁷ связано с тяжелыми аллергическими реакциями; ⁸ у пациентов с нарушением функции почек или сердечно-сосудистыми нарушениями, имеющимися до начала лечения препаратом Аспирин® Кардио.

Регистрационный номер: П N015400/01 Актуальная версия инструкции от 05.07.2019 г. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария; Производитель готовой лекарственной формы: Байер АГ, Германия. Производитель (Выпускающий контроль качества): Байер Биттерфельд ГмХ, Германия. Отпускается без рецепта врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

¹ За исключением пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов, включая пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза.

² Частота повторных инфарктов миокарда из исследования Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group.

³ ЖК-осложнения – осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, АСК – ацетилсалициловая кислота, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

1. По данным базы MIDAS IQVIA (IMS) за период Q2/2019 среди низкодозированных препаратов АСК. 2. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet 1988; 2: 349–360. 3. Багиков А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме АСК у пациентов, перенесших ОИНС: результаты исследования ФОРПОСТ. Кардиология. 2012; 9 (52). 4. Sundstrom J, et al. Low-dose aspirin discontinuation and risk of cardiovascular events. Circulation 2017; 136(13): 1183–92. 5. Dammann H, et al. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1109–1114. 6. Адаптировано из источника: Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Сравнительная оценка переносимости и безопасности препаратов АСК у пациентов с ИБС. Артериальная гипертензия. 2009; 15(4). 7. Darius H. Aspirin protect. Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit. Pharm Ztg August 2006. 8. Рафальский В.В. Сравнительная оценка кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей по тесту «Растворение». Российский кардиологический журнал. 2010; 86 (6): 51–55. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Аспирин® Кардио от 05.07.2019 г.





BIOMONITOR III m

Имплантируемый кардиомонитор нового поколения

- Верифицированная регистрация Р-волны с минимизацией рисков ложной детекции ФП
- Высокоамплитудная регистрация R-волны за счет увеличенного вектора корпуса ИКМ
- Расчетный срок службы 5.5 лет
- Отсутствие лимитов по длительности сохраняемых эпизодов при использовании с системой Home Monitoring
- Имплантация «в одно движение»
- МРТ-совместимость без зон исключения 1.5 и 3 Тесла
- Отдельные алгоритмы для дифференциальной диагностики эктопических нарушений ритма
- Интеллектуальный помощник по настройке программы
- Совместимость с программой для смартфона

ООО «Биотроник»:
ул. Николаямская, дом 26, строение 1А, этаж 2, помещение 6
109240 Москва, Россия
Телефон: 8 (495) 789-68-31 | Факс: 8 (495) 789-68-32
Эл. почта: office@biotronik.ru

Товарный знак  **BIOTRONIK** зарегистрирован в РФ,
Свидетельство № 0649784 от 28.03.2018 г.; включён в Таможенный Реестр
Объектов Интеллектуальной Собственности (ТРОИС),
Решение № 14-38/07565.



BIOTRONIK
excellence for life



Selectra 3D

Стимуляция проводящей системы сердца

Представляем вам революционную систему доставки для удобного и быстрого позиционирования электрода в зоне пучка Гиса

ООО «Биотроник Урал»:
Эл. почта: office@biotronik.ru

Товарный знак  **BIOTRONIK** зарегистрирован в РФ,
Свидетельство № 0649784 от 28.03.2018 г.; включён в Таможенный Реестр
Объектов Интеллектуальной Собственности (ТРОИС),
Решение № 14-38/07565.



BIOTRONIK
excellence for life

АЛЛАФОРТЕ®

таблетки

новая пролонгированная форма лаптаконитина
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.su

Здоровье в гармонии с природой®

OPTIMIZER™

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



www.heart-failure.ru

Методика внесена в список ВМП с 2021 года

СИСТЕМА:

Импантируется 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

ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ VESTNIK ARITMOLOGII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 29 № 1 (107) 2022

Издается с 1993 года

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ*:

А.Ш. Ревешвили
Е.В. Шляхто

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

М.М. Медведев
Е.Н. Михайлов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Р.Е. Баталов	А.А. Костарева	Ю.В. Шубик	J. Kautzner
Ю.Н. Беленков	Д.С. Лебедев	Е. Aliot	J. Kosiuk
Л.А. Бокерия	Л.Б. Митрофанова	I. Efimov	N. Marrouche
С.П. Голицын	С.В. Попов	J. Brachmann	A. Panfilov
Е.З. Голухова	А.Б. Романов	M. Haissaguerre	C. Pappone
Р.С. Карпов	М.А. Школьникова	J. Jalife	P. Platonov

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.С. Абдрахманов	К.В. Давтян	Ф.Г. Рзаев	В.А. Цырлин
А.В. Ардашев	Д.Ф. Егоров	И.М. Рощевская	А.В. Чапурных
Е.А. Артюхина	А.А. Калемберг	С.Ф. Соколов	А.А. Чернова
А.Б. Выговский	С.Г. Канорский	Б.А. Татарский	Ю.А. Шнейдер
Т.П. Гизатулина	В.В. Кушцов	В.М. Тихоненко	В.А. Шульман
О.Л. Гордеев	С.Е. Мамчур	Т.В. Трешкур	С.М. Яшин
Ю.Н. Гришкин	С.Ю. Никулина	М.С. Харлап	

ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ

Ю.О. Муравская

ПОМОЩНИК РЕДАКТОРА

Н.З. Гасымова

* - Аффилиации редакционной коллегии и редакционного совета журнала размещены на сайте <https://vestar.elpub.ru>

Рецензенты журнала: Абдрахманов А.С., Артюхина Е.А., Болдуева С.А., Вандер М.А., Васичкина Е.С., Зенин С.А., Зубкова П.Ю., Калемберг А.А., Косоногов А.Я., Лясникова Е.А., Михайлов Е.Н., Морозов А.А., Новикова Т.Н., Платонов П.Г., Романов А.Б., Сапельников О.В., Соколов С.Ф., Чернова А.А.

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

Периодичность: 4 номера в год. **Подписной индекс каталога Почты России:** ПМ033. Свободная цена.

Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons.

Журнал включен в Scopus, Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, Российский индекс научного цитирования (включен в ядро РИНЦ), двухлетний импакт-фактор РИНЦ - 0,908.

Электронная версия: <https://vestar.elpub.ru>, www.vestar.ru, www.elibrary.ru. Префикс DOI: 10.35336.

© Вестник аритмологии, 2022

Адрес редакции: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Электронная почта: vestnik_aritmologii@mail.ru.

Сдано в набор 25.02.2022 г. Подписано в печать 16.03.2022 г. Отпечатано в ООО «Аргус СПб».

Адрес типографии: 198320, г. Санкт-Петербург, Красное Село, ул. Свободы, д. 57.

Бумага мелованная 110 г/м², формат 60x90 1/8. Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,5. 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»

Учредители журнала

ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
НП «Санкт-Петербургское кардиологическое общество», 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
НАО «Институт кардиологической техники», 194214, Санкт-Петербург, Выборгское ш., д. 22А

JOURNAL OF ARRHYTHMOLOGY
A PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNAL
Volume 29 No 1 (107) 2022
Founded in 1993

EDITORS-IN-CHIEF*:

A.Sh. Revishvili
E.V. Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

M.M. Medvedev
E.N. Mikhaylov

EDITORIAL BOARD:

R.E. Batalov	A.A. Kostareva	Yu.V. Shubik	J. Kautzner
Yu.N. Belenkov	D.S. Lebedev	E. Aliot	J. Kosiuk
L.A. Bokeriya	L.B. Mitrofanova	J. Brachmann	N. Marrouche
S.P. Golitsyn	S.V. Popov	I. Efimov	A. Panfilov
E.Z. Golukhova	A.B. Romanov	M. Haissaguerre	C. Pappone
R.S. Karpov	M.A. Shkolnikova	J. Jalife	P. Platonov

ADVISORY BOARD:

A.S. Abdrakhmanov	T.P. Gizatulina	S.E. Mamchur	B.A. Tatarsky
A.V. Ardashev	O.L. Gordeev	S.Yu. Nikulina	V.M. Tikhonenko
E.A. Artyukhina	Yu.N. Grishkin	F.G. Rzaev	T.V. Treshkur
A.V. Chapurnykh	A.A. Kalemberg	I.M. Roshchevskaya	V.A. Tsyrlin
A.A. Chernova	S.G. Kanorskii	Yu.A. Shneider	A.B. Vygovsky
K.V. Davtyan	M.S. Kharlap	S.F. Sokolov	S.M. Yashin
D.F. Egorov	V.V. Kuptsov	V.A. Shulman	

ASSOCIATE EDITOR

N.Z. Gasimova

EDITORIAL ASSISTANT

Yu.O. Muravskaja

* - Affiliations can be found on the website <https://vestar.elpub.ru>

Reviewers: Abdrakhmanov A.S., Artyukhina E.A., Bolduyeva S.A., Chernova A.A., Kalemberg A.A., Kosonogov A.Y., Lyasnikova E.A., Mikhaylov E.N., Morozov A.A., Novikova T.N., Platonov P.G., Romanov A.B., Sapelnikov O.V., Sokolov S.F., Vander M.A., Vasichkina E.S., Zenin S.A., Zubkova P.Yu.

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

Periodicity - 4 issues per year. **Subscription index of the Russian Post catalog:** PM033.

The journal is distributed according to the Creative Commons license.

The Journal is listed by the Scopus, Supreme Examination Board (VAK), indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI core). Two-year RSCI impact factor: 0.908. Electronic version: <https://vestar.elpub.ru>, www.vestar.ru, www.elibrary.ru. DOI prefix: 10.35336.

© Journal of Arrhythmology, 2022

Editorial office address: 197341, St. Petersburg, 2 Akkuratova str. E-mail: vestnik_aritmologii@mail.ru.

Put in the set on 25/02/2022. Signed in print 16/03/2022.

Printing house address: 198320, St. Petersburg, Krasnoe Selo, ul. Svobody, 57.

Coated paper 110 g/m², format 60x90 1/8. Offset printing. Conditional printed sheets 8.5. 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»

Founders

Almazov National Medical Research Centre, 2. Akkuratova str., 197341 St. Petersburg
NP «St. Petersburg Cardiology Society», 2. Akkuratova str., 197341 St. Petersburg
NAO «Institute of Cardiology Technic», 22A Vyborgskoye shosse, 194214 St. Petersburg

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

А.А.Костарева

ГЕНЕТИКА СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT..... 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.М.Комиссарова, Н.Н.Чакова, Е.С.Ребеко, Т.В.Долматович, С.С.Ниязова

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ТИПАМИ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT 7

А.Ю.Амирасланов, В.А.Васковский, Е.А.Артюхина, А.Ш.Ревитшвили

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ПОМОЩЬЮ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОМОДУЛИРУЮЩИХ УСТРОЙСТВ 17

К.В.Давтян, Г.Ю.Симонян, А.Г.Топчян, А.А.Калемберг, С.Н.Корецкий,

Д.С.Лебедев, Е.В.Меркулов, А.Б.Романов, П.В.Мозговой

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ОККЛЮЗИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА 24

О.Ю.Джаффарова, Л.И.Свинцова, И.В.Плотникова,

Б.Н.Дамбаев, Е.О.Картофелева

ПОСТОЯННАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ, АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ 32

ОБЗОР

А.О.Рубаненко, О.А.Рубаненко, Ю.В.Щукин

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ДАБИГАТРАНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 39

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

К.А.Симонова, М.А.Наймушин, А.В.Каменев, Т.А.Любимцева,

В.С.Оршанская, Ю.В.Миллер, Д.С.Лебедев, Е.Н.Михайлов

ЧРЕСКОЖНОЕ ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ КАРТИРОВАНИЕ И АБЛАЦИЯ СУБСТРАТА ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ПЕРИКАРДИОТОМИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 45

И.А.Макаров, Л.Б.Митрофанова, И.В.Антонова,

И.А.Данилова, А.О.Хазратов, В.С.Сидорин

МИКСОФИБРОСАРКОМА СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ 50

С.А.Айвазьян, И.Н.Сорокин, В.А.Бельский

ВРЕМЕННАЯ БАЛЛОННАЯ ОККЛЮЗИЯ ПОДКЛЮЧИЧНОЙ ВЕНЫ ПРИ ЕЕ ПОВРЕЖДЕНИИ ВО ВРЕМЯ ТРАНСВЕНОЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 58

П.С.Новиков, И.А.Новиков, Н.Ю.Миронов,

М.А.Саидова, Л.О.Дулаев, Е.Б.Майков

КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОЦУБО ПОСЛЕ КРИОИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У БОЛЬНОЙ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 63

ИЗОБРАЖЕНИЕ НОМЕРА

М.М.Медведев

ПРЕДСЕРДНАЯ ЭКТОПИЯ НА ФОНЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ТАХИКАРДИИ 69

CONTENT

EDITORIAL

A.A.Kostareva GENETICS OF THE LONG QT SYNDROME.....	5
---	---

ORIGINAL ARTICLES

S.M.Komissarova, N.N.Chakova, E.S.Rebeko, T.V.Dolmatovich, S.S.Niyazova CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH VARIOUS GENETIC TYPES OF LONG QT SYNDROME	7
A.Yu.Amiraslanov, V.A.Vaskovskiy, E.A.Artyukhina, A.Sh.Revishvili LONG-TERM RESULTS OF CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE	17
K.V.Davtyan, G.Yu.Simonyan, A.H.Topchyan, A.A.Kalemberg, S.N.Koreckiy, D.S.Lebedev, E.V.Merkulov, A.B.Romanov, P.V.Mozgovoy ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH RISK OF STROKE AFTER SUCCESSFUL ENDOVASCULAR LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUSION	25
O.Yu.Dzhaffarova, L.I.Svintsova, I.V.Plotnikova, B.N.Dambaev, E.O.Kartofeleva PERMANENT PACING IN CHILDREN: RESULTS OF FOLLOW-UP, ASSESSMENT OF COMPLICATIONS	32

REVIEW

A.O.Rubanenko, O.A.Rubanenko, Yu.V.Shchukin PECULIARITIES OF DABIGATRAN PHARMACOGENETICS: LITERATURE REVIEW	39
---	----

CASE REPORTS

K.A.Simonova, M.A.Naymushin, A.V.Kamenev, T.A.Lyubimtseva, V.S.Orshanskaya, Yu.V.Miller, D.S.Lebedev, E.N.Mikhaylov PERCUTANEOUS EPICARDIAL MAPPING AND ABLATION OF THE VENTRICULAR TACHYCARDIA SUBSTRATE IN A PATIENT AFTER PERICARDIOTOMY: CASE REPORT.....	45
I.A.Makarov, L.B.Mitrofanova, I.V.Antonova, I.A.Danilova, A.O.Khazratov, V.S.Sidorin MYXOFIBROSARCOMA OF THE HEART: CASE SERIES.....	50
S.A.Aivazian, I.N.Sorokin, V.A.Belskiy TEMPORARY BALLOON OCCLUSION OF SUBCLAVIAN VEIN IN ITS INJURY DURING TRANSVENOUS LEADS EXTRACTION IN PATIENT WITH A SUPERIOR VENA CAVA SYNDROME: CASE REPORT	58
P.S.Novikov, I.A.Novikov, N.Yu.Mironov, M.A.Saidova, L.O.Dulaev, E.B.Maykov TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY AFTER CRYOBALLOON PULMONARY VEIN ABLATION IN A PATIENT WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION: CLINICAL CASE	63

IMAGES

M.M.Medvedev ATRIAL ECTOPIA ASSOCIATED WITH PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	69
--	----

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-01>

ГЕНЕТИКА СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

А.А.Костарева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2.

Данная редакционная заметка ссылается на статью Комиссарова СМ, Чакова НН, Ребеко ЕС, Долматович ТВ, Ниязова СС. Клиническая характеристика пациентов с различными генетическими типами синдрома удлиненного интервала QT. Вестник аритмологии. 2022;29(1): 7-16.

Ключевые слова: синдром удлиненного QT; каналопатии; генетическое исследование

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 14.01.2022 **Принята к публикации:** 18.01.2022

Ответственный автор: Костарева Анна Александровна, E-mail: akostareva@hotmail.com

А.А.Костарева - ORCID ID 0000-0002-9349-6257

Для цитирования: Костарева АА. Генетика синдрома удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии.* 2022;29(1): 5-6. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-01>.

GENETICS OF THE LONG QT SYNDROME

A.A.Kostareva

Almazov National Medical Research Centre, Russian Federation, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.

This editorial refers to a paper Komissarova SM, Chakova NN, Rebeko ES, Dolmatovich TV, Niyazova SS. Clinical characteristics of patients with various genetic types of long QT syndrome. Journal of Arrhythmology. 2022;29(1): 7-16.

Keywords: long QT syndrome; channelopathies; genetic testing

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 14.01.2022 **Accepted:** 18.01.2022

Corresponding author: Kostareva Anna, E-mail: akostareva@hotmail.com

А.А.Костарева - ORCID ID 0000-0002-9349-6257

For citation: Kostareva AA. Genetics of the long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology.* 2022;29(1): 5-6. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-01>.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) - одно из первых сердечно-сосудистых заболеваний, которое было признано преимущественно наследственным заболеванием и для которого были быстро выявлены причинные гены [1]. Относительно высокая распространенность СУИQT в популяции (приблизительно 1:2500), хорошо узнаваемая картина ЭКГ и четкие корреляции генотипа и фенотипа послужили толчком для внедрения генетического тестирования СУИQT в клиническую практику. Являясь одним из первых генетических синдромов в области сердечно-сосудистых заболеваний, СУИQT продолжает доказывать свою новаторскую роль в кардиогенетике, вынося на сцену проблему «вариантов неизвестной клинической значимости» и фокусируя внимание на растущем числе новых генов предрасположенности

к СУИQT, которые лишь изредка описываются в связи с заболеванием без убедительного сегрегационного анализа и функциональных исследований [2]. В результате СУИQT первым претерпел эволюцию, которая позже была повторена многими другими сердечно-сосудистыми заболеваниями генетической природы, такими как синдром Бругада, аритмогенная кардиомиопатия и дилатационная кардиомиопатия. Эта эволюция включала быструю идентификацию широкого спектра генов, ассоциированных с заболеванием при помощи технологий NGS, определение корреляций генотип-фенотип, признание вклада полигенных детерминант в фенотип заболевания, идентификацию важных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и анализ их роли в изменении проявлений болезни. Сегодня для сужения спектра всех обнару-

женных причинных генов до функционально значимых используются последние достижения структурной биологии, молекулярной электрофизиологии и фармакогенетики с целью дальнейшего безопасного использования в клинической генетике.

Помимо наиболее частых форм СУИQT - СУИQT 1, 2 и 3 типов, вместе с рецессивными и редкими жизнеопасными заболеваниями, такими как синдром Джервелла и Ланге-Нильсена, синдром Тимоти и синдром Андерсена-Тавила, подавляющее большинство генов, связанных с СУИQT, часто имеют очень скудные доказательства и подтверждены только отдельными сообщениями о клинических случаях. В отношении причинной роли многих из этих генов, например, *AKAP9*, *ANK2*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *SCN4B*, *SNTA1*, в настоящее время имеются сомнения, что приводит к необходимости пересмотра спектра причинных генов для СУИQT [3]. В настоящее время только *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* считаются причинными генами для типичного СУИQT, а еще четыре гена (*CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TRDN*) считаются значимыми для СУИQT с атипичными клиническими признаками, включая неонатальную атриовентрикулярную блокаду. В то время как для *CACNA1C* уровень доказательности признан умеренным, для остальных генов имеются крайне ограниченные доказательства их причинной роли в отношении СУИQT. Параллельно появляется все больше данных о роли частых генетических вариантов (SNP) в генах, связанных с СУИQT, в качестве важных модуляторов фенотипической изменчивости заболевания. Так, ранее описанные СУИQT-ассоциированные гены *KCNE1* и *KCNE2* сейчас признаны в качестве значимых детерминант приобретенного СУИQT, также доказана роль частых генетических вариантов в генах *NOS1AP*, *KCNQ1* и *KLF12* в развитии приобретенного удлинения СУИQT [4].

Поскольку СУИQT, в основном, проявляется в детстве, большинство пациентов, у которых проводятся результаты генетического тестирования - дети. На территории СНГ наследственный СУИQT у взрослых пациентов долгое время не распознавался, и диагноз СУИQT не был общепринятым. Поэтому опубликовано всего несколько статей о генетическом спектре взрослых российских пациентов с СУИQT [5]. Текущая исследовательская работа представляет собой один из них, предоставляя клиническую и генетическую информацию о 24 взрослых пациентах с СУИQT. В целом, это исследование подтверждает мировые данные о примерной частоте положительного генотипирования при СУИQT около 60-70% и подтверждает данные о распространенности патогенных вариантов *KCNQ1* и *KCNQ2* среди пациентов с данной патологией. Важно отметить, что авторы также продемонстрировали низкую частоту вариантов в генах *CACNA1C* и других генах среди пациентов с СУИQT, что вызвало критику в отношении включения этих генов в рутинное клиническое тестирование [6]. Вместе с недавно опубликованными работами о роли редких генетических вариантов в СУИQT это исследование может привести к переоценке клинических интерпретаций ранее опубликованных генов и их использованию в целевых панелях для генетического тестирования.

В настоящее время наши знания о генетике СУИQT, электрофизиологии и структурной биологии вместе с данными о влиянии SNP требуют новых клинических концепций в отношении подходов к диагностике и лечению пациентов с наследственными и приобретенными заболеваниями миокарда. Таким образом, статья, представленная в этом выпуске, хорошо соответствует самым современным взглядам на генетику СУИQT и поддерживает современные тенденции в генетике сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1): 58.
2. Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R, et al. Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. *Genet Med*. 2021;23(1): 47-58.
3. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*. 2020;141(6): 418-28.
4. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation*. 2020;142(4): 324-38.
5. Комиссарова СМ, Чакова НН, Ребеко ЕС, и др. Клиническая характеристика пациентов с различными генетическими типами синдрома удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 7-16. [Komissarova SM, Chakova NN, Rebeko ES, et al. Clinical characteristics of patients with various genetic types of long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 7-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-02>.
6. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, et al. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. *J Hum Genet*. 2020;65(12): 1083-9.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-02>

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ТИПАМИ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

С.М.Комиссарова¹, Н.Н.Чакова², Е.С.Ребеко¹, Т.В.Долматович², С.С.Ниязова²

¹ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110Б;

²ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Беларусь, Минск, ул. Академическая, д. 27.

Цель. Оценить клинические характеристики, включая неблагоприятные события и исходы, у пациентов с различными генетическими типами синдрома удлиненного интервала QT (LQTS).

Материал и методы. Обследовано 24 пробанда с клиническим диагнозом LQTS, наблюдаемых в течение 5 лет. Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию электрокардиографии (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, сбор генеалогического анамнеза с оценкой ЭКГ всех членов семьи и выявлением случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) в семье или наличия семейной формы заболевания, эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца для исключения структурных изменений миокарда. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений сердечного ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Результаты. У 18 из 24 (75,0%) пациентов выявлены нуклеотидные варианты в 4 генах, ассоциированных с LQTS (*KCNQ1*, *KCNH2*, *CACNA1C*, *ANK2*). У 14 из 24 (58,0%) пробандов обнаружены диагностически значимые мутации (IV и V класс патогенности) в генах *KCNQ1* (8 мутаций), *KCNH2* (4 мутации) и *CACNA1C* (2 мутации). У 4 из 24 (17%) пациентов было обнаружено по два и более варианта с неопределенной значимостью (VUS, III класс) в генах, ассоциированных с LQTS и наследственными аритмиями, у 6 пациентов генетические изменения не установлены. Среди пациентов с обнаруженными генетическими вариантами наиболее тяжелая форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями и эпизодами клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями, а также значительным увеличением интервала QTc, превышающим 500 мс, наблюдалась у пациентов с LQT2 и несколькими VUS. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД) потребовалась 14 (58,3%) пациентам, в том числе 11 (78,56%) - с целью вторичной профилактики ВСС и 3 (21,4%) - с целью первичной профилактики.

Заключение. Сравнительный анализ между различными генетическими типами LQTS (LQT1; LQT2; пациенты с несколькими VUS) показал, что у пациентов с синдромом LQT1, несмотря на раннюю манифестацию заболевания и наличие синкопальных состояний, достоверно реже, чем при других LQTS, регистрировались жизнеугрожающие аритмии, ВСС и частота имплантации КД. Наиболее тяжелая форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями, эпизодами клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями и имплантацией КД, наблюдалась как в группе пробандов с LQT2, так и у пациентов с несколькими VUS, один из которых находился в генах *CACNA1C* или *ANK2*.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT; генетическое тестирование; генетические типы; жизнеугрожающие аритмии

Конфликт интересов: не заявляется

Финансирование: отсутствует

Рукопись получена: 05.08.2021 **Исправленная версия получена:** 06.12.2021 **Принята к публикации:** 07.12.2021

Ответственный за переписку: Комиссарова Светлана Михайловна, E-mail: kom_svet@mail.ru

С.М.Комиссарова - ORCID ID 0000-0001-9917-5932, Н.Н.Чакова - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, Е.С.Ребеко - ORCID ID 0000-0002-8131-0849, Т.В.Долматович - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, С.С.Ниязова - ORCID ID 0000-0002-3566-7644

Для цитирования: Комиссарова СМ, Чакова НН, Ребеко ЕС, Долматович ТВ, Ниязова СС. Клиническая характеристика пациентов с различными генетическими типами синдрома удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 7-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-02>.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH VARIOUS GENETIC TYPES OF LONG QT SYNDROME

S.M.Komissarova¹, N.N.Chakova², E.S.Rebeko¹, T.V.Dolmatovich², S.S.Niyazova²

¹State Institution Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Belarus, Minsk, 110b Roza Luxemburg str;

²Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 27 Akademicheskaya str.

The aim of the study is to evaluate clinical characteristics, including adverse events and outcomes, in patients with various genetic types of long QT syndrome (LQTS).

Material and methods. We examined 24 patients with a clinical diagnosis of LQTS, observed in the for 5 years. The clinical and instrumental study included registration of electrocardiography (ECG), Holter monitoring, collection of a genealogical history with an ECG assessment of all family members and identification of cases of sudden cardiac death (SCD) in the family or the presence of a family form of the disease, echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging to exclude structural changes in the myocardium. The search for mutations in the coding sequences of genes associated with the development of channelopathy and other hereditary heart rhythm disorders was carried out by next generation sequencing (NGS).

Results. Mutations in 4 genes associated with LQTS (*KCNQ1*, *KCNH2*, *CACNA1C*, *ANK2*) were detected in 18 out of 24 (75.0%) patients. Mutations in the *KCNQ1*, *KCNH2* and *CACNA1C* genes were detected in 14 (58.0%) patients. In 4 out of 24 (17%) patients, two or more variants of clinical significance (VUS) were detected in the genes associated with LQTS and hereditary arrhythmias, 6 patients had no genetic changes. The most severe form of the disease with pronounced clinical manifestations and episodes of clinical death with subsequent resuscitation measures, as well as a significant increase in the QTc interval exceeding 500 ms, was observed in patients with LQT2 and multiple mutations. Implantation of a cardioverter-defibrillator (CD) was required in 14 (58.3%) patients, including 11 (78.56%) - for secondary prevention of SCD and 3 (21.4%) - for primary prevention.

Conclusion. A comparative analysis between different genetic types of LQTS (LQT1; LQT2; patients with multiple VUS) showed that in patients with LQT1 syndrome, despite the early manifestation of the disease and the presence of syncope conditions, life-threatening arrhythmias, SCD and the frequency of CD implantation were significantly less often recorded than in other LQTS. The most severe form of the disease with pronounced clinical manifestations, episodes of clinical death with subsequent resuscitation and CD implantation was observed both in the group of probands with LQT2 and in patients with several nucleotide variants (VUS), one of which was in the *CACNA1C* or *ANK2* genes.

Keywords: long QT syndrome; genetic testing; genetic types; life-threatening arrhythmias

Conflict of Interests: nothing to declare

Funding: none

Received: 05.08.2021 **Revision Received:** 06.12.2021 **Accepted:** 07.12.2021

Corresponding author: Svetlana Komissarova, E-mail: kom_svet@mail.ru

S.M.Komissarova - ORCID ID 0000-0001-9917-5932, N.N.Chakova - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, E.S.Rebeko - ORCID ID 0000-0002-8131-0849, T.V.Dolmatovich - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, S.S.Niyazova - ORCID ID 0000-0002-3566-7644

For citation: Komissarova SM, Chakova NN, Rebeko ES, Dolmatovich TV, Niyazova SS. Clinical characteristics of patients with various genetic types of long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 7-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-02>.

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (LQTS) - жизнеугрожающий аритмический синдром, являющийся ведущей причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых людей и характеризующийся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), возникновением синкопальных состояний или остановки сердца, в основном, провоцируемыми эмоциональным или физическим перенапряжением [1]. Частота заболевания в настоящее время оценивается повсеместно около 1:2000-2500 [2].

Причиной LQTS являются функциональные изменения ионных каналов, которые чаще всего вызваны дефектами генов, кодирующих поробразующие α -субъединицы (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNJ2* и *CACNA1C*) или регуляторные β -субъединицы (*KCNE1*, *KCNE2* и *SCN4B*) ионных каналов. 75% мутаций сосредоточено в одном из трех генов: *KCNQ1* - около 35%, *KCNH2* - около 30% и *SCN5A* - около 10%. Еще 5-10% мутаций могут быть причиной мультисистемных синдромов, включающих удлинение интервала QTc и наличие злокачественных желудочковых нарушений ритма: синдром Тимоти (мутации в гене *CACNA1C*), синдром Андерсена-Тавила (мутации в гене *KCNJ2*), а также синдром Анкирина В (мутации в гене *ANK2*).

В настоящее время список генов, вызывающих LQTS, расширен и включает 17 генов [3].

Клинические характеристики наиболее изучены для первых трех генетических типов LQTS. Каждый из этих типов имеет свой отличительный ЭКГ-паттерн ST-T, типичный триггер аритмических событий и вариабельный ответ на лечение бета-адреноблокаторами [4, 5] (табл. 1).

Продолжительность интервала QTc является значимым фактором риска развития аритмических событий. Согласно рекомендациям экспертов Общества сердечного ритма / Европейской ассоциации сердечного ритма (HRS/EHRA, 2011 г.) значения 99й перцентили продолжительности QTc, зависящие от пола, следует считать аномально пролонгированными [6]. Это соответствует QTc > 460 мс для пациентов мужского и женского пола в препубертатном периоде, QTc > 470 мс для мужчин и QTc > 480 мс для женщин в пост-пубертатном периоде. Продолжительность QTc \geq 500 мс считается крайне неблагоприятной как для мужчин, так и для женщин и ассоциируется с риском развития желудочковой тахикардии «torsades de pointes» (TdP) [6]. Однако пролонгирование интервала QTc на ЭКГ не всегда имеет место. Так, в исследо-

вании Silvia G. Priori и соавт. [7] значение интервала QT в пределах нормальных значений зарегистрировано у 36% пациентов с LQT1, у 19% пациентов с LQT2 и у 10% пациентов с LQT3.

Продолжительность QTc модулируется генотипом LQTS и полом. Пациенты женского пола с LQTS2 и пациенты мужского пола с LQT3 с QTc ≥ 500 мс подвергаются наибольшему риску аритмических событий в период от рождения до 40 лет при отсутствии терапии [8].

Выявлена взаимосвязь между генотипом и триггерами аритмических событий [9]. Так, большинство событий у пациентов с LQT1 происходило во время физической нагрузки или стресса, высокоспецифичным триггером является плавание. Пациенты с LQT2 чрезвычайно чувствительны к стрессу, внезапным слуховым стимулам, таким как неожиданный громкий звук, телефонный звонок. Большинство событий при LQT3 происходили, когда пациенты спали или находились в состоянии покоя. Неспособность интервала QTc адаптироваться к более высокой частоте сердечных сокращений приводит к высокому риску постдеполяризации, которая может привести к развитию TdP [10]. Это может быть очень опасно для пациентов с LQT1, у которых внезапное увеличение частоты сердечных сокращений с нарушением укорочения QTc способствует развитию феномена R-on-T и возникновению желудочковой тахикардии (ЖТ) / фибрилляции желудочков (ФЖ).

Существуют четкие доказательства эффективности лечения бета-блокаторами в зависимости от генотипа LQTS. Так, пациенты с LQT1 хорошо реагируют на лечение бета-блокаторами [1]. При этом несоблюдение режима лечения является наиболее важной причиной аритмических событий, происходящих во время лечения [11]. По сравнению с LQT1 пациенты с LQT2 имеют больше опасных для жизни событий (6-7%), несмотря на лечение бета-блокаторами [12], тем не менее, они остаются препаратами первой линии для этого типа LQTS. Сообщается, что среди пациентов с LQT3 аритмические события происходят чаще (10-15%) во время лечения бета-блокаторами [12], так как бради-

зависимые аритмии при этом типе LQTS встречаются чаще. Терапия блокатором натриевых каналов, таким как мексилетин более эффективно укорачивает интервал QTc и улучшает прогноз у пациентов с LQT3 [1].

В целом, интеграция информации о генотипе LQTS с клиническими характеристиками позволяет улучшить стратификацию риска жизнеугрожающих аритмических событий и является примером успешного лечения пациентов с LQTS с учетом его генотипа. Однако, взаимосвязь генотипа и фенотипа при редких генетических вариантах этого заболевания изучена недостаточно.

Цель исследования - оценить клинические характеристики, включая неблагоприятные события и исходы, у пациентов с различными генетическими типами LQTS.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 24 пациента с первичным диагнозом синдром удлиненного интервала QT. Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях, суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), проведение эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой ЭКГ всех членов семьи с выявлением случаев ВСС в семье или наличие семейной формы заболевания.

По данным ЭКГ оценивались следующие параметры: частота сердечного ритма (ЧСС), скорректированный интервал QT (QTc), морфология и альтернация зубца Т. Интервал QT и предшествующий ему интервал RR измерялись вручную не менее, чем в трех последовательных кардиоциклах с расчетом средних значений. Окончание зубца Т определяли как место пересечения касательной, проведенной по максимальному наклону нисходящей волны Т с изоэлектрической линией Т-Р; зубцы U не включались в расчет, если они отличались от зубца Т [13]. QTc рассчитывался по формуле Базетта. Диагностические критерии LQTS оценивали по модифицированной шкале P.J.Schwartz и соавт. (2011) [14].

Таблица 1.

Взаимосвязь генотипа и фенотипа при LQTS

Генотип	ЭКГ-паттерн	Частота бессимптомных носителей	Факторы риска аритмических событий	Эффективность лечения ББ
LQT1	Удлинение интервала QT с высоким заостренным зубцом Т [4]; нарушение адаптации интервала QTc к тахикардии [5].	30% [6].	Физическая нагрузка или стресс, плавание [7].	Высокая.
LQT2	Удлинение интервала QT с четкой и типичной выемкой на зубце Т. Нормальная адаптация интервала QTc к тахикардии.	19%.	Стресс, слуховые стимуляторы (внезапный шум, телефонный звонок, внезапное пробуждение) в состоянии покоя; женский пол.	Снижена*.
LQT3	Горизонтально удлиненный сегмент ST с двухфазным зубцом Т с поздним началом.	10%.	Во сне или в состоянии покоя; мужской пол.	Низкая*.

Примечание: ББ - бета-адреноблокаторы, * - по сравнению с LQT1 [8].

Для исключения структурных нарушений миокарда проводили эхокардиографическое исследование на аппарате IE-33 фирмы PHILIPS согласно действующим рекомендациям.

При СМ ЭКГ оценивали среднюю ЧСС за сутки, величину усредненного, максимального и минимального интервала QTc наличие/отсутствие альтернации зубца T, сопутствующие аритмии. Желудочковый генез аритмии был подтвержден данными СМ ЭКГ, регистрацией ЭКГ во время приступа, в ряде случаев при проведении эндокардиального ЭФИ.

Тест с физической нагрузкой на велоэргометре Shiller ERGOLIM/LODE с контролем ЭКГ в 12 отведениях проводили при неопределенных значениях QTc в покое с целью уточнения диагноза [14]. Проба осуществлялась по стандартному протоколу до достижения ЧСС 170 уд/мин или появления усталости. ЭКГ продолжали регистрировать в течении 5 минут после прекращения нагрузки и оценивали QTc на 4 минуте восстановительного периода.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений сердечного ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina). Пробоподготовку образцов осуществляли с использованием набора TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina). Аннотирование результатов секвенирования проводилось с помощью программного обеспечения ANNOVAR [15]. Интерпретация патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям Американского общества медицинской генетики 2015 г. [16]. Диагностически значимыми считали патогенные (V класс) и вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. В анализ данных отдельно включены варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS, III класс патогенности) в генах, ассоциированных с наследственными нарушениями ритма.

Статистический анализ

Сравнение двух несвязанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У 18 из 24 (75%) пациентов выявлены варианты нуклеотидной последовательности III-V классов патогенности согласно ACMG2015 критериям в 4 генах, ассоциированных непосредственно с LQTS (*KCNQ1*; *KCNH2*; *CACNA1C*; *ANK2*). Из них диагностически значимыми мутациями IV и V классов было 14 вариантов: (*KCNQ1* - 8 мутаций; *KCNH2* - 4 мутации; *CACNA1C* - 2 мутации). 4 нуклеотидных замены в генах *CACNA1C* и *ANK2* были вариантами с неопределенной значимостью (VUS, III класс) и обнаружены в сочетании с другими редкими вариантами в генах, ассоциированных с наследственными нарушениями ритма: 1) *ANK2* и *KCNE1*; 2) *ANK2* и *SNTA1*; 3) *CACNA1C* и *KCNH2*; 4) *CACNA1C*, *SCN3B* и *DSG2*. У 6 (25,0%)

пациентов с клиническим диагнозом LQTS отсутствовали какие-либо генетические изменения (табл. 2).

В табл. 2 представлена клиническая характеристика трех групп пациентов: 1-я группа с диагностически значимыми мутациями IV-V классов патогенности ($n=14$), включающая подгруппы с различным генетически детерминированным типом LQTS (1-я подгруппа - LQT1; 2-я подгруппа - LQT2; 3-я подгруппа - LQT8); 2-я группа - пациенты с несколькими VUS в генах ($n=4$), ассоциированными с нарушениями ритма) и 3-я группа - генотип-отрицательные пациенты ($n=6$). Медиана возраста на момент постановки диагноза у 14 пациентов с генетически подтвержденным LQTS составляла 26,4 [12; 43] лет, тогда как у пациентов с двумя VUS - 37,5 [33;45] лет, ($p=0,04$, в сравнении с 1-ой группой) и у пациентов без мутаций - 35,5 [22;46] лет ($p=0,04$, в сравнении с 1-ой группой). Сравнительный анализ половой принадлежности в этих группах показал, что у пациентов LQT1, LQT2 и LQT8 с одной патогенной мутацией превалировал женский пол (85,7%), при этом в группе с несколькими VUS трое из 4 были мужчинами, а у генотип-отрицательных пациентов соотношение полов было 1:1. Продолжительность интервала QTc превышала 500 мс у 50% пациентов с LQT1 и несколькими VUS, и у 100% с LQT2. Продолжительность интервала QTc ≤ 460 мс была определена у 12,4% пациентов с LQT1, у 25% с несколькими VUS и у 17% генотип-отрицательных пациентов. У 87,5% (21 из 24) пациентов наблюдали эпизоды синкопальных состояний, у 29,2% (7 из 24) зарегистрирована ВСС в семейном анамнезе. Информация о ВСС с успешной реанимацией или остановке сердца с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) была документирована у 13 из 24 (54,2%) наблюдаемых пациентов, в 2 (8,3%) случаях установлен ИКД с целью первичной профилактики ВСС. При LQT2 в 50,0% случаев регистрировали ВСС в семейном анамнезе, что было в 4 раза больше, чем при LQT1 (12,4%) и в 2 раза выше по сравнению с группой с несколькими VUS (25%). При этом обращает на себя тот факт, что в группе генотип-отрицательных пациентов частота случаев ВСС в семейном анамнезе также была достаточно высокой и составила 50,0%. В этой же группе у всех пробандов возникла ВСС с последующей успешной реанимацией и имплантацией ИКД с целью вторичной профилактики ВСС. Жизнеугрожающие аритмические события (ВСС с успешной реанимацией, устойчивая ЖТ, остановка сердца) в 3 раза реже развивались у пробандов с LQT1 по сравнению с другими группами.

При сравнении клинических проявлений заболевания среди подгруппы пациентов с LQT1 только у 2 (25%) пациентов (№№ 1 и 7) с патогенными мутациями в 5-ом (p.Val127Met) и 6-ом экзонах (p.Gly179Arg) гена *KCNQ1* наблюдалась тяжелая форма заболевания (табл. 3). У обеих пациенток заболевание манифестировало остановкой сердца из-за развития ЖТ/ФЖ во время физических нагрузок. Пациентки были успешно реанимированы с последующей имплантацией ИКД. В анамнезе у обеих пациенток были синкопальные состояния в возрасте 24 и 12 лет; в семейном анамнезе пациентки №1 была ВСС у близкого родственника. На

Таблица 2.

Фенотипические проявления генотипа у пациентов с LQTS, n (%)

Группы пациентов	Пол м/ж	Возраст диагноза	ВСС в анамнезе	Семейная форма	Синкопе	QTc <460 мс	QTc 460-499 мс	QTc ≥500 мс	ВСС/ ОС	ИКД	Ассоциированные заболевания
Группа 1. KCNQ1, n=8 D3MIV-V классов	2/6	23,5[12; 35]	1 (12,4)	4 (50)	6 (75)	1 (12,4)	3 (37,5)	4 (50)	2 (25)	2 (25)	LQTS1
	0/4	34,0[24;43]	2 (50,0)	4 (100)	4 (100)	-	-	4 (100)	1 (25)	3 (75)	LQTS2
	0/2	22,5[14; 31]	-	1 (50)	2 (100)	-	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	LQTS8
Группа 2. Несколько VUS, n=4	3/1	37,5[33;45]	1 (25)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	3 (75)	3 (75)	LQTS
Группа 3. Генотип-отрицательные, n=6	3/3	35,5[22; 46]	3 (50)	3 (50)	6 (100)	1 (17)	5 (83)	-	6 (100)	6 (100)	-

Примечание: здесь и далее ВСС - внезапная сердечная смерть; ОС - остановка сердца; ИКД - имплантация кардиовертера-дефибриллятора; ДЗМ - диагностически значимые мутации.

Таблица 3.

Клиническая и генетическая характеристика пациентов с LQTS (см. продолжение)

№ п/п	Код пациента	Возраст манифес- тации	Пол	ВСС в анамнезе	Семейная форма	Синкопе	QTc _{max} на ЭКГ, мс	Баллы по шкале Шварца	Сопутствую- щие НРС	События / исходы	Замена в ДНК (замена в белке)	Класс пато- генности
LQТ1 (мутации в гене KCNQ1)	1.	24	ж	+	+	+	520	6,0	СБ, САБ	ЭКС→ИКД	c.379G>A (p.Val127Met)	V (PS)
	2.	35	ж	-	+	-	500	5,5	НЖТ	-	c.592G>A (p.Gly198Arg)	V (PS)
	3.	18	ж	-	-	-	480	4,5	НЖТ	-	c.1621G>A (p.Val54Ile)	IV (PM)
	4.	25	ж	-	+	+	450	5,0	СВТ	-	c.1555C>T (p.Arg519Cys)	IV (PM)
	5.	19	м	-	-	+	465	5,0	-	-	c.1999G>A (p.Val667Met)	IV (PM)
	6.	21	м	-	-	+	630	5,5	НЖТ	-	c.641C>T p.Ala214Val	V (PS)
LQТ2 (мутации в гене KCNH2)	7.	12	ж	-	+	+	620	6,0	СВТ	ЖТ/ФЖ, реан., ИКД	c.535G>C (p.Gly179Arg)	V (PS)
	8.	34	ж	-	-	+	440	4,0	СВТ	-	c.1233delA (p.Lys411Asnfs*8)	IV* (PV)
	9.	24	ж	-	+	+	594	5,5	НЖТ	ЖТ/ИКД	c.371T>A (p.Met124Lys)	V* (PS)
	10.	43	ж	+	+	+	513	6,0	ЖЭС, НЖТ	ИКД	c.2775dupG (p.Pro926AlafsX14)	V (PV)
LQТ8 (мутации в гене CACNA1C)	11.	35	ж	-	+	+	505	4,5	-	-	c.2131A>G (p.Ile711Val)	IV (PS)
	12.	34	ж	+	+	+	623	5,5	НЖТ	ИКД	c.1424A>G (p.Tyr475Cys)	V (PS)
13.	628	14	ж	-	-	+	440	4,0	ЖЭС, НЖТ, СВТ	-	c.2053C>T (p.Arg685Trp)	IV* (PM)
14.	610	31	ж	-	+	+	580	7,5	НЖТ	ЖТ/ИКД	c.2573G>A (p.Arg858His)	V (PS)

Таблица 3.

Клиническая и генетическая характеристика пациентов с LQTS (продолжение)

№ п/п	Код пациента	Возраст манифестации	Пол	ВСС в анамнезе	Семейная форма	Синкопе	QTc ^{max} на ЭКГ, мс	Баллы по шкале Шварца	Сопутствующие НРС	События / исходы	Замена в ДНК (замена в белке)	Класс патогенности
15.	613	39	ж	+	+	+	500	6,5	НЖТ, САБ	ФЖ / СЛР, ИКД	SACNA1C: с.1186G>A (р.Val396Ile) KCNE2: с.49A>T (р.Arg17Trp)	III III*
16.	607	33	м	-	-	-	460	4,0	ЖЭС, НЖТ	ЖТ, РЧА	SACNA1C: с.4942G>A (р.Ala1648Thr) SCN3B: с.260C>G (р.Pro87Arg) DSG2: с.1442T>C (р.Ile481Thr)	III III III
17.	586	33	м	-	-	+	440	5,0	НЖТ	ЖТ / ФП, ИКД	ANK2: с.1397C>T (р.Thr466Met) KCNE1: с.253G>A (р.Asp85Asn)	III III
18.	543	45	м	-	-	+	375	5,5	НЖТ	ЖТ / ФЖ, ИКД, ЭШ	ANK2: с.1397C>T (р.Thr466Met) SNTA1: с.787G>T (р.Ala263Ser)	III III
19.	574	30	ж	+	+	+	500	6,5	ЖЭС, ЖТ	ЖТ, ИКД	не выявлено	
20.	597	22	м	+	+	+	465	6,0	НЖТ	ЖТ, ИКД, ЭШ	не выявлено	
21.	644	46	ж	-	-	+	460	6,5	НЖТ	ЖТ / ФЖ, СЛР, ИКД	не выявлено	
22.	647	46	м	-	-	+	477	5,5	НЖТ	ЖТ/ФЖ, СЛР, ИКД	не выявлено	
23.	629	40	ж	+	+	+	478	6,0	НЖТ	ЖТ, СЛР, ИКД	не выявлено	
24.	631	29	м	-	-	+	456	5,5	СВТ	ФЖ, СЛР, ИКД	не выявлено	

Примечание: НРС - нарушения ритма сердца; СБ - синусовая брадикардия; САБ - синоаурикулярная блокада; ЭКС - электрокардиостимулятор; ЖТ - желудочковая тахикардия; НЖТ - неустойчивая желудочковая тахикардия; ФЖ - фибрилляция желудочков; ЖЭС - желудочковая экстрасистолия; СВТ - суправентрикулярная тахикардия; ЭШ - электрический штурм; СЛР - сердечно-легочная реанимация; V - патогенная мутация; IV - вероятно патогенная мутация, III - вариант с неопределенной значимостью (VUS); * - новые мутации.

ЭКГ в покое было зарегистрировано удлинение QTc до 520 мс и 620 мс, соответственно. У трех пациентов (№№ 3, 4 и 5) с вероятно патогенными мутациями (IV класс согласно критериям ACMG2015) в гене *KCNQ1* течение заболевания было более благоприятным без развития гемодинамически значимых желудочковых аритмий с незначительным удлинением интервала QTc (450 мс; 465 мс; 480 мс соответственно) по данным ЭКГ в покое. Диагноз LQTS был установлен на основании результатов теста с нагрузкой (зарегистрировано удлинение QTc на высоте нагрузки и на 4-й минуте восстановительного периода до 485 мс; 500 мс и 516

мс соответственно) и оценки вероятности LQTS по шкале P.J.Schwartz и соавт, которая составила 4,5; 5; 5 суммарных балла соответственно. У пациентки №8 обнаружена новая делеция со сдвигом рамки считывания и образованием преждевременного стоп-кодона с.1233delA/p.Lys411Asnfs*8 в гене *KCNQ1*. Синкопальное состояние у пациентки манифестировало в возрасте 34 года. На ЭКГ покоя (рис. 1а) длительность интервала QTc не превышала 440 мс. При тесте с физической нагрузкой на высоте нагрузки и на 4-й минуте восстановительного периода зарегистрировано удлинение QTc до 475 мс и до 535 мс, соответственно

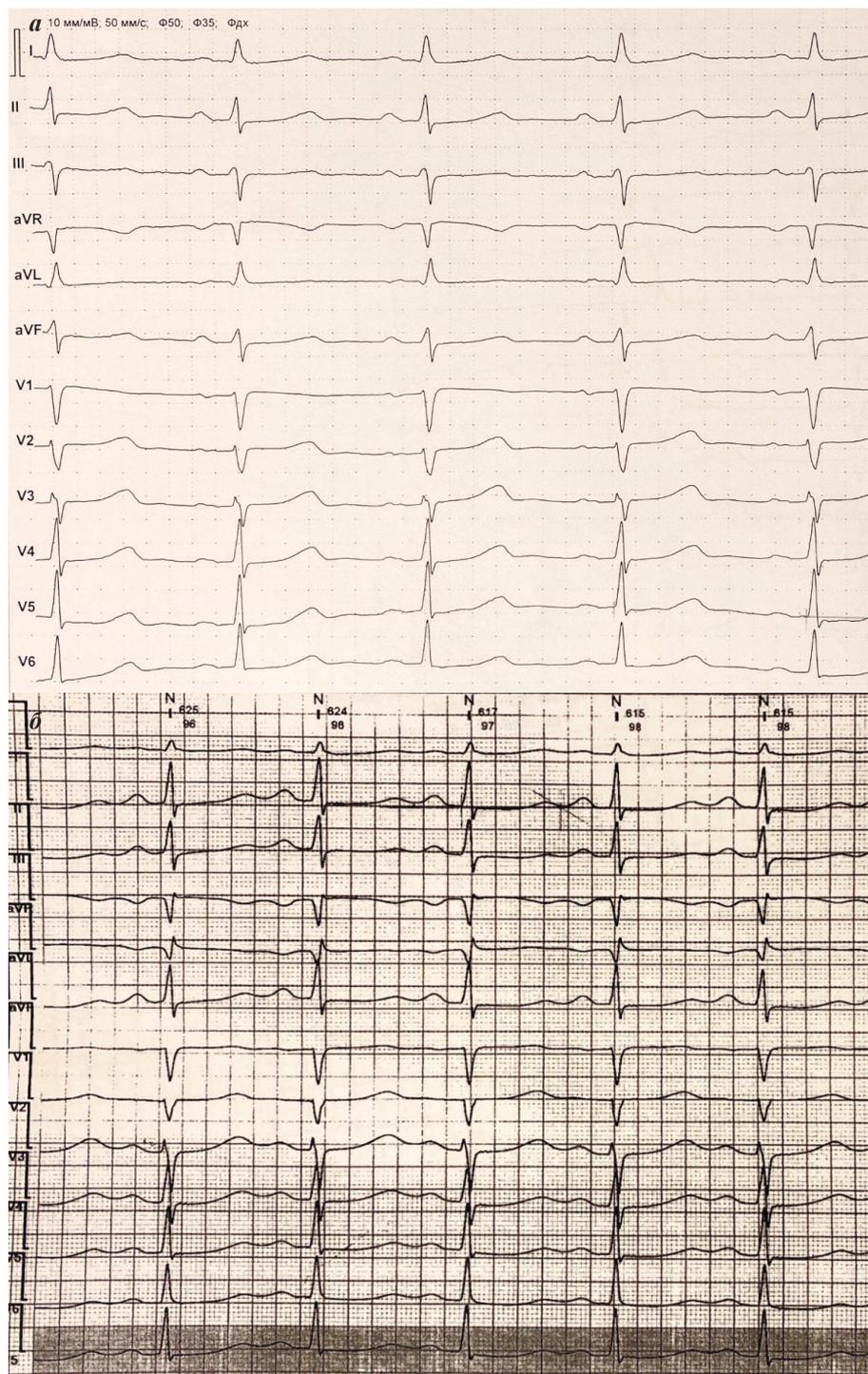


Рис. 1. ЭКГ покоя (а) пробанда №8, женщины 34 лет, зарегистрирован QTc 440 мс, ЭКГ при тесте с нагрузкой (б) на 4-й минуте восстановительного периода зарегистрирован QTc 531 мс.

(рис. 1б). Оценка вероятности LQTS по шкале P.J.Schwartz и соавт. составила 4 балла. На основании вышеуказанных данных был установлен диагноз LQTS. Пациентке назначена терапия бета-блокатором (пропранолол 40 мг по ½ таблетки 2 раза в день) и на фоне лечения синкопальные состояния не рецидивировали.

У всех пациентов с LQT2 обнаружена продолжительность QTc ≥ 500 мс с синкопальными состояниями. У двух из них зарегистрирована ВСС близкого родственника в семейном анамнезе. У пациенток № 9 и 10 с мутациями V класса в гене *KCNH2* заболевание манифестировало остановкой сердца вследствие развития ЖТ/ФЖ с успешной реанимацией и последующей имплантацией ИКД. У пациентки № 12 синкопальное состояние манифестировало в возрасте 34 года на фоне эмоционального стресса, обусловленного ВСС сестры - однойцевое близнеца в период беременности. На ЭКГ зафиксировано удлинение интервала QTc до 623 мс. Оценка вероятности LQTS по шкале P.J.Schwartz и соавт. составила 5,5 балла. Учитывая ВСС у сестры-близнеца в этом же возрасте, удлинение интервала QTc до 623 мс принято решение об имплантации пациентке ИКД. При генетическом тестировании обнаружена патогенная мутация p.Tyr475Cys (rs199472907) в гене *KCNH2*. Данная мутация в базе ClinVar представлена как VUS, в других базах (HGMD, LOVD) она зарегистрирована.

стрирована как диагностически значимая. Результаты проведенного сегрегационного анализа подтвердили патогенную значимость этого варианта: мутация обнаружена у сестры с ИКД и дочери умершей женщины с клиническими проявлениями LQTS.

У двух пациенток (№№ 13 и 14) были обнаружены мутации IV-V классов в гене *CACNA1C*. Тяжелая картина заболевания с рецидивирующими синкопальными состояниями, с эпизодом остановки сердца, потребовавшей проведения реанимационных мероприятий и последующей имплантацией ИКД, наблюдалась у пациентки № 14 с патогенной мутацией с.2573G>A (p.Arg858His) в 8 экзоне гена *CACNA1C* (табл. 2). На ЭКГ регистрировали удлинение интервала QTc до 550 мс и отрицательный зубец T с широким основанием в отведениях V2-V5 (рис. 2). В течение 8 лет у пациентки трижды развивались веретенообразные ЖТ (TdP), купируемые ИКД, дважды выполнена замена ИКД, в настоящее время продолжает лечение бета-блокатором (надолол 80 мг/сут).

У пациентки № 13 с единственным, не описанным ранее, вариантом с.2053C> T, (p.Arg685Trp), патогенным по предикторам *in silico* и локализованном в области других патогенных мутаций в гене *CACNA1C*, заболевание манифестировало в возрасте 21 год пре-синкопальным состоянием и эпизодами неустойчивой монорморфной ЖТ. На серии ЭКГ изменения морфологии зубца T и удлинения интервала QTc не зарегистрировано (QTc 420-440 мс). При проведении велоэргометрии зарегистрировано удлинение QTc до 495 мс на высоте нагрузки и в восстановительном периоде до 485 мс. При введении изадрина во время проведения диагностического эндокардиального ЭФИ пароксизмов устойчивой ЖТ индуцировано не было. С учетом отсутствия синкопальных состояний, пароксизмов устойчивой ЖТ принято решение вести пациентку консервативно. Назначена терапия бета-блокатором (метопролол 100 мг/сутки). При контрольном обследовании синкопальных состояний не отмечено, удлинения QTc на ЭКГ не зарегистрировано.

Ни у кого из пациентов с наблюдаемыми генетическими вариантами, включая патогенную мутацию и новый вариант, не отмечено синдактилии, когнитивных нарушений, лицевого дисморфизма или других некардиальных характеристик, указывающих на синдром Тимоти.

Сочетание нескольких нуклеотидных вариантов VUS в разных генах, ассоциированных с аритмиями, обнаружено у 4 (17%) пациентов, при этом у 2 пробандов одна из замен была в гене *CACNA1C*, у 2 пробандов - в гене *ANK2*. У всех

пациентов с множественными заменами наблюдалось тяжелое течение заболевания (табл. 3). Наиболее тяжелая картина заболевания с удлинением интервала QTc до 500 мс, эпизодами синкопальных состояний, развитием ЖТ/ФЖ с успешной реанимацией и имплантацией ИКД наблюдалась у пациентки с VUS в 19 экзоне гена *CACNA1C* в сочетании с новой заменой с.49A>T (p.Arg17Trp) в гене *KCNH2*. У пациента с VUS в 40 экзоне гена *CACNA1C* в сочетании с редкими заменами в генах *SCN3B* и *DSG2*, наблюдались частые эпизоды неустойчивой ЖТ и злокачественной желудочковой экстрасистолии, выполнена радиочастотная абляция эктопических очагов и назначено лечение бета-блокатором (метопролол 100 мг/сутки) (табл. 3).

Варианты с неопределенной значимостью (VUS) в 15 и 38 экзонах гена *ANK2*, кодирующего адаптерный белок из семейства анкиринов, ранее ассоциированным с развитием LQTS тип 4, в сочетании с дополнительными мутациями в генах *KCNQ1* и *SNTA1* выявлены у 2 неродственных пробандов мужского пола [17]. Оба пациента не имели отягощенного семейного анамнеза и удлинения интервала QTc на серии ЭКГ (медиана QTc 407,5 [375;440] мс). Оценка вероятности LQTS по шкале P.J.Schwartz и соавт. составила 5,0 и 5,5 балла. У пациентов наблюдались рецидивирующие синкопальные состояния, развитие ЖТ/ФЖ, требующих реанимационных мероприятий и имплантации ИКД. У 43-летнего пробанда с заменами в генах *ANK2* и *SNTA1* за период 8-летнего наблюдения трижды развивались полиморфные ЖТ/ФЖ, купируемые ИКД, трижды выполнена замена ИКД (табл. 3). В течение последних лет эпизодов синкопальных состояний и повторных штормов ИКД, приводящих к реанимационным мероприятиям, не повторялось.

Мы обнаружили, что пациенты с несколькими VUS в генах, ассоциированных с нарушениями рит-

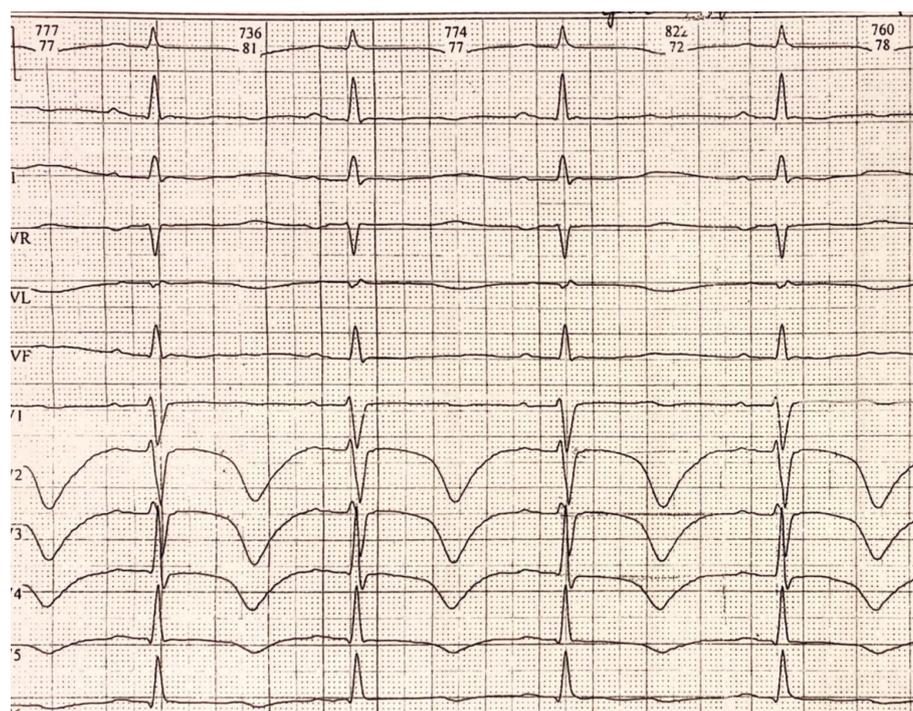


Рис. 2. ЭКГ пробанда №14 после остановки сердца: зарегистрирован QTc 550 мс и широкие отрицательные зубцы T в отведениях V2-V5.

ма, несмотря на незначительное удлинение интервала QTc (460 [440; 460]) мс, попадающее в «серую зону», имели высокий риск жизнеугрожающих аритмических событий, такой же, как и пациенты с мутациями в гене *KCNH2* (LQT2). Так, за период наблюдения у 5 из 6 пациентов (80,0%) с несколькими VUS и у 3 из 4 (75,0%) пациентов с LQT2 зарегистрированы ЖТ/ФЖ с имплантацией ИКД, тогда как только у 25,0% пациентов с LQT1, как уже упоминалось выше, имелись жизнеугрожающие аритмические события.

Неожиданно тяжелое течение заболевания с развитием ЖТ/ФЖ и имплантация ИКД регистрировались у всех 6 генотип-отрицательных пациентов, несмотря на пограничные значения QTc (медиана 471 [462,5; 477,5]) мс. Оценка вероятности LQTS по шкале P.J.Schwartz и соавт. составила от 5,5 до 6,0 суммарных балла. Кроме того, у половины из них в семейном анамнезе имелась ВСС у родственников, что указывало на явно наследственный характер заболевания (табл. 3). Возможно, отсутствие генетических нарушений у этих пациентов может быть связано с локализацией диагностически значимых мутаций в области интронов или в других генах, не вошедших в исследовательскую панель, либо это были обширные делеции, выявление которых методом NGS затруднено. Отличительной чертой этой группы, а также пациентов с несколькими VUS, как уже упоминалось выше, было отсутствие гендерных различий, тогда как клинические проявления LQT1 и LQT2 наблюдались в основном у пациентов женского пола.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании клинический диагноз LQTS был подтвержден генетическим тестированием у 14 из 24 (58,0%) пациентов, у которых были выявлены мутации в 4 генах, ассоциированных непосредственно с LQTS (*KCNQ1*, *KCNH2*, *CACNA1C*). У 6 пациентов с предварительным диагнозом LQTS отсутствовали какие-либо генетические изменения. В данном исследовании представлены результаты секвенирования 15 генов, ассоциированных непосредственно с LQTS, а также генов, отвечающих за развитие других наследственных жизнеугрожающих аритмий. Большинство проведенных ранее исследований ограничены изучением мутаций в 3 генах (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*) [8]. Для каждого из этих генов генетические доказательства основаны на анализе сцепления в более чем 1 семье и поддержаны множеством генетических и экспериментальных данных, накопленных за десятилетия исследований и клинических наблюдений [8, 9]. В обследованной когорте белорусских пациентов у 50,0% обнаружены мутации в двух генах *KCNQ1* и *KCNH2*, при этом, мутаций в гене *SCN5A* не выявлено. У 2-х пациентов обнаружены патогенные мутации в гене *CACNA1C* без других некардиальных проявлений, указывающих на синдром Тимоти.

У 4 из 24 (17%) пациентов обнаружено по несколько нуклеотидных вариантов VUS, один из которых находился в генах *CACNA1C* или *ANK2*. Дополнительные замены у этих пробандов были локализованы

в генах, ассоциированных с LQTS или другими наследственными нарушениями ритма. В клинической картине пациентов с несколькими VUS в анамнезе были зафиксированы синкопальные состояния и удлинение интервала QTc > 480 мс на серии ЭКГ (за исключением двух пациентов с мутацией в гене *ANK2*, у которых QTc не превышал 440 мс). У 3 (75%) пациентов документирована ВСС с успешной реанимацией и имплантацией ИКД, среди них у одного имелась ВСС в семейном анамнезе.

В литературе все активнее обсуждаются вопросы о наличии нескольких мутаций у пациентов с моногенными заболеваниями миокарда. В обширном исследовании D.Mullally et al. [18] в большой когорте пациентов с LQTS из 403 человек также выявлены пациенты с несколькими мутациями (14,1%), у которых оценивались фенотипические проявления и риск жизнеугрожающих событий в сравнении с группой пациентов, имеющих одну мутацию в любом из генов, ассоциированных с LQTS. Пациенты с множественными мутациями демонстрировали более продолжительный интервал QTc по сравнению с пациентами с единственной мутацией (506±72 мс против 480±56 мс, p=0,003) и имели более высокую частоту жизнеугрожающих событий за время наблюдения (23% против 11%, p<0,001). Многофакторный анализ показал, что пациенты с множественными мутациями имели в 2,3 раза (p=0,015) выше риск жизнеугрожающих событий по сравнению с пациентами с одной мутацией. Результаты нашего исследования показали, что сочетание нескольких VUS, подобно действию множественных мутаций, может обладать кумулятивным эффектом, оказывающим существенный эффект на клинический фенотип. Однако данное наблюдение нуждается в дополнительных исследованиях, включая накопление аналогичных случаев и проведение сегрегационного анализа.

Сравнительный анализ между 3 группами (1-я группа - диагностически значимые мутации IV-V классов патогенности (n=14) с различным генетически детерминированным типом LQTS (LQT1; LQT2; LQT8); 2-я группа - пациенты с несколькими VUS; 3-я группа - генотип-отрицательные пациенты) выявил разницу в отношении неблагоприятных исходов и событий между пациентами в зависимости от генетического типа LQTS. Наименьшее количество случаев ВСС наблюдалось среди пациентов с LQT1, хотя по частоте возникновения синкопе эта группа не отличалась от других LQTS, а возраст манифестации заболевания был самым ранним из всех групп. Тяжелая форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями, эпизодами клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями и имплантацией КД, наблюдалась в группе пробандов с LQT2, а также у пациентов с несколькими VUS.

Следует отметить, что у всех генотип-отрицательных пробандов также наблюдалась тяжелая клиническая картина, включая синкопальные состояния и ВСС с последующими реанимацией и установкой ИКД. Однако продолжительность интервала QTc (471 [462,5; 477,5]) мс была ниже по сравнению с пациента-

ми LQT1 (513,1 [440;630]) мс и LQT2 (553,5 [509;608,5]) мс. У генотип-отрицательных пациентов заболевание манифестировало жизнеугрожающими событиями до терапии бета-адреноблокаторами, тогда как у генотип-положительных пациентов жизнеугрожающие события происходили на фоне лечения бета-блокаторами, что необходимо учитывать при стратификации риска неблагоприятных событий. Имплантация ИКД потребовалась 14 из 24 (58,3%) пациентам, в том числе всем шести генотип-отрицательным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании изучен спектр клинических проявлений у пациентов с различными генетическими типами LQTS (LQT1; LQT2; пациенты с несколькими VUS). Сравнительный анализ между этими

группами показал, что у пациентов с синдромом LQT1, несмотря на раннюю манифестацию заболевания и наличие синкопальных состояний, достоверно реже, чем при других LQTS, регистрировались жизнеугрожающие аритмии, ВСС и имплантация ИКД. Наиболее тяжелая форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями, эпизодами клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями и имплантацией КД, наблюдалась как в группе пробандов с LQT2, так и у пациентов с несколькими нуклеотидными вариантами с неопределенной значимостью (VUS), один из которых находился в генах *CACNA1C* или *ANK2*.

Полученные данные подтверждают важность генетического исследования пациентов с LQTS для прогноза заболевания и стратификации риска ВСС.

ЛИТЕРАТУРА

- Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4): 868-77. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.962019>.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009;120(18): 1761-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209>.
- Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2020;141(6): 418-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132>.
- Zhang L, Timothy KW, Vincent CM, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation.* 2000;102(23): 2849-55. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.23.2849>.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1): 58. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0188-7>.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8(8): 1308-39. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.05.020>.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(19): 1866-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022147>.
- Priori S, Napolitano C. Genetics of channelopathies and clinical implications. In: Fuster V, Walsh R, Harrington R, eds. *Hurst's the Heart.* 13th ed. New York 2011: 897-910.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103(1): 89-95. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.89>.
- Schwartz PJ, Vanoli E, Crotti L, et al. Neural control of heart rate is an arrhythmia risk modifier in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(9): 920-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.069>.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA.* 2004;292(11): 1341-4. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1341>.
- Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation.* 2009;119(2): 215-21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772533>.
- Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, et al. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2007;115(20): 2613-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661082>.
- Schwartz PJ, Grotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation.* 2011;124(20): 2181-4. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182>.
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16): e164. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the Association for molecular pathology. *Genet Med.* 2015;17(5): 405-23. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
- Чакова НН., Комиссарова СМ., Ниязова СС., и др. Множественные мутации в генах, ассоциированных с синдромом LQTS, у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями. Медицинская генетика. 2020; 19(12): 47-55 [Chakova NN, Komissarova SM, Niyazova SS, et al. Multiple mutations in associated with LQTS genes in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Medical Genetics.* 2020;19(12): 47-55. (In Russ.)].
- Mullally J, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Risk of life-threatening cardiac events among patients with long QT syndrome and multiple mutations. *Heart Rhythm.* 2013;10(3): 378-82. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.11.006>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-03>

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ПОМОЩЬЮ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОМОДУЛИРУЮЩИХ УСТРОЙСТВ

А.Ю.Амирасланов, В.А.Васковский, Е.А.Артюхина, А.Ш.Ревивили

ФГБУ «НМИЦ хирургии им А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Большая Серпуховская ул., 27.

Цель. Оценить общую эффективность кардиомодулирующей терапии и сравнить полученные отдаленные результаты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различной этиологии.

Материал и методы исследования. 61 пациенту с ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 20-40% и шириной комплекса QRS <130 мс имплантированы устройства для модуляции сердечной сократимости (МСС). Распределение в зависимости от этиологии ХСН следующее: ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) - 41 пациент, неишемическая кардиомиопатия (НКМП) - 20 пациентов. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни (КЖ) больных с ХСН (MHFLQ).

Результаты. Срок наблюдения всех пациентов составил 25 месяцев. У 54 пациентов с МСС терапией выявлено значимое улучшение ФВЛЖ по Simpson с 32,2% до 37,6% ($p=0,026$), снижение конечно-систолического объема ЛЖ с 150 до 137 мл ($p=0,034$), конечно-диастолического объема ЛЖ с 220 до 201 мл ($p=0,044$), уменьшение ФК ХСН по NYHA более чем на 1 класс у 29 (53,7%) пациентов ($p=0,015$), увеличение ТШХ с 265 до 343 м ($p=0,029$), а также улучшение КЖ согласно опроснику MHFLQ с 46,1 до 35,8 баллов ($p=0,042$). НКМП у пациентов с ХСН была сопряжена со значимым улучшением КЖ (с исходных 42,7 до 30,3 баллов, $p=0,029$), и значимо более частым снижением ФК ХСН ≥ 1 (83,3% и 47,2%, $p=0,012$) по сравнению с ИКМП.

Заключение. Устройства для МСС эффективны при лечении пациентов с ХСН II-III ФК по NYHA, ФВЛЖ 20-40%, шириной комплекса QRS <130 мс. Наличие НКМП ассоциировано с лучшей динамикой снижения ФК ХСН и улучшением КЖ пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; ишемическая кардиомиопатия; неишемическая кардиомиопатия; модуляция сердечной сократимости; качество жизни

Конфликт интересов: не заявлен

Финансирование: отсутствует

Рукопись получена: 10.08.2021 **Исправленная версия получена:** 02.12.2021 **Принята к публикации:** 06.12.2021

Ответственный за переписку: Амирасланов Анар Юсифович, E-mail: anar_amiraslanov@list.ru

А.Ю.Амирасланов - ORCID ID 0000-0002-3405-1063, В.А.Васковский - ORCID ID 0000-0003-3126-7106, Е.А.Артюхина - ORCID ID 0000-0001-7065-0250, А.Ш.Ревивили - ORCID ID 0000-0003-1791-9163

Для цитирования: Амирасланов АЮ, Васковский ВА, Артюхина ЕА, Ревивили АШ. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с помощью имплантации кардиомодулирующих устройств. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 17-23. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-03>.

LONG-TERM RESULTS OF CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

A.Yu.Amiraslanov, V.A.Vaskovskiy, E.A.Artyukhina, A.Sh.Revishvili

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 27 Bolshaya Serpukhovskaya str.

Aim. Evaluate the overall effectiveness of cardiac contractility modulation (CCM) therapy in patients with chronic heart failure of various etiology.

Methods. The study included 61 patients with chronic heart failure (NYHA class II-III), ejection fraction 20-40% and narrow QRS <130ms, who were implanted the CCM devices. Depending on the etiology of heart failure, ischemic cardiomyopathy prevailed (41 patients). All patients were performed echocardiography, 6-min walk test and Minnesota Living with Heart Failure questionnaire (MHFLQ).

Results. The observation period was 25 months. All 54 patients significantly improved left ventricular ejection fraction from 32.2% to 37.6% ($p=0.026$) and volume parameters (left ventricle end systolic volume from 150 to 137 ml ($p=0.034$), left ventricle end diastolic volume from 220 to 201 ml ($p=0.044$), reduced the heart failure NYHA class ≥ 1 in 29 (53.7%) patients ($p=0.015$), increased 6-min walk test from 265 to 343 m ($p=0.029$), and the MHFLQ improved from 46.1 to 35.8 ($p=0.042$). Non-ischemic cardiomyopathy was associated with significant improvement

in MHFLQ (from 42.7 to 30.3, $p=0.029$) and lowering the heart failure NYHA class ≥ 1 (83.3%, vs 47.2%, $p=0.012$) compared to ischemic group.

Conclusion. CCM is safe and effective in patients with chronic heart failure NYHA class II-III, ejection fraction 20-40% and narrow QRS <130 ms. Non-ischemic etiology of cardiomyopathy was associated with significant improvement in MHFLQ and lowering the heart failure class.

Key words: chronic heart failure; ischemic cardiomyopathy; nonischemic cardiomyopathy; cardiac contractility modulation; quality of life

Conflict of Interests: nothing to declare

Funding: none

Received: 10.08.2021 **Revision version received:** 02.12.2021 **Accepted:** 06.12.2021

Corresponding author: Anar Amiraslanov, E-mail: anar_amiraslanov@list.ru

A.Yu.Amiraslanov - ORCID ID 0000-0002-3405-1063, V.A.Vaskovskiy - ORCID ID 0000-0003-3126-7106, E.A.Artyukhina - ORCID ID 0000-0001-7065-0250, A.Sh.Revishvili - ORCID ID 0000-0003-1791-9163

For citation: Amiraslanov AYu, Vaskovskiy VA, Artyukhina EA, Revishvili ASh. Long-term results of cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 17-23. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-03>.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из основных причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Фремингемского исследования [1], средняя пятилетняя смертность во всей популяции больных с ХСН остается высокой и составляет 62-65% для мужчин и 45-47% для женщин. Несвоевременная диагностика, недостаточная эффективность медикаментозной терапии, повторные госпитализации, финансовые затраты здравоохранения определяют не только клиническую, но и социально-экономическую значимость этого заболевания во всем мире.

Распространенность ХСН в развитых странах составляет 2-3% среди взрослого населения, а среди людей старше 65 лет достигает уже 6-10%, являясь самой частой причиной госпитализации пациентов данной возрастной группы в странах Европы и в Северной Америке [2]. Проблема усугубляется вследствие повсеместного увеличения продолжительности жизни и старения мировой популяции. Специалисты прогнозируют увеличение заболеваемости сердечной недостаточностью на 40% в ближайшие 15 лет [3].

Данные рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни пациентов с ХСН на фоне медикаментозной терапии с применением бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов минералокортикоидов, блокаторов ренин-ангиотензиновых рецепторов, диуретиков [4].

Хирургические методы лечения ХСН с каждым годом получают все более широкое распространение. Сюда можно отнести имплантацию кардиоресинхронизирующих устройств, искусственных желудочков сердца, а также, появившийся в начале этого столетия, новый метод лечения - кардиомодулирующую терапию.

Эффект кардиомодулирующей терапии был продемонстрирован в экспериментальных исследованиях и был связан с положительным инотропным действием высокоамплитудных электрических стимулов, наноси-

мых на миокард во время рефрактерности кардиомиоцитов. Он достигается за счет увеличения внутриклеточного поступления ионов кальция, что приводит к увеличению сократительной способности клетки [5, 6]. Практическая же реализация метода произошла в 2001 году, когда этот же эффект был зафиксирован при нанесении локального электрического стимула сразу на большую группу кардиомиоцитов (при эндокардиальной электрической стимуляции миокарда правого желудочка сердца), предопределив промышленную разработку и появление первого прототипа устройства для модуляции сердечной сократимости (МСС). В конце 2001 года появляется первое экспериментальное устройство, которое впервые было имплантировано и описано С. Рарроне и соавт. в 2001 [7]. В 2004 году было окончено первое клиническое исследование, доказывающее терапевтическую эффективность предложенного метода, где отмечалось достоверное улуч-



Рис. 1. Модуляция сердечной сократимости: на ЭКГ видны артефакты стимулов в рефрактерной части QRS комплекса (а); 93,37% эффективной терапии (б).

шение качества жизни пациентов, показателей теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [8].

С 2016 года в различных центрах Российской Федерации впервые были выполнены имплантации МСС устройств Optimizer IVs и следующей генерации - Optimizer Smart - без предсердного электрода для имплантации пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) (компания Impulse Dynamics, Германия). Предсердный электрод обеспечивает детекцию предсердного сигнала и запускает интервал атриовентрикулярной задержки системы. Желудочковые электроды используются для нанесения МСС стимулов и устанавливаются в межжелудочковую перегородку между основанием и верхушечным сегментом. Согласно рекомендациям производителя, расстояние между ними должно быть не менее 2 см. Правожелудочковый электрод (RV) воспринимает сигнал первым и устанавливается выше, чем электрод локального измерения (Local sense - LS). По умолчанию, устройство наносит по 2 стимула с каждого желудочкового электрода амплитудой 7,5 В с дли-

тельностью импульса 5,14 мс, а длительность терапии составляет 7 часов в сутки (рис. 1а). Желательный процент эффективной стимуляции должен быть не менее 90% (рис. 1б). Устройство является подзаряжаемым. Средний заявленный производителем срок эксплуатации аккумулятора МСС устройств до замены 6 лет, максимальный срок эксплуатации 15 лет. В последних моделях (Optimizer Smart) есть 2 настраиваемых рабочих режима МСС терапии: ODO-LS-CCM и OVO-LS-CCM. Первый используется с предсердным электродом (также как в моделях Optimizer IVs) и имеет определенные ограничения по атриовентрикулярной задержке. Важно, чтобы исходный PQ интервал пациента находился в диапазоне от 25 мс до 398 мс. Также, в данном режиме блокируется МСС терапия при возникновении предсердной тахикардии (настраивается в диапазоне от 62 до 179 ударов в минуту, 154 - по умолчанию). Второй режим (OVO-LS-CCM) доступен только в моделях Optimizer Smart и не требует имплантации предсердного электрода. Он не зависит от параметров атриовентрикулярной задержки и может использоваться при ФП

Таблица 1.

Клинические данные пациентов при поступлении

Клинические данные	Вся группа (n=61)	ИКМП (n=41)	НКМП (n=20)
Возраст, лет	60,39±12,81	68,32±14,61	55,23±10,21
Мужчин, n (%)	47 (77)	30 (73,2)	17 (85)
Пациентов с ИКД, n (%)	23 (37,7)	16 (39)	7 (35)
Пароксизмальная ФП, n (%)	25 (41)	21 (51,2)	4 (20)
Постоянная ФП, n (%)	8 (13,1)	3 (7,3)	5 (25)
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	17 (27,9)	12 (29,3)	5 (25)
ФВ ЛЖ, %, М±SD	31,3±7,8	30,8±7,1	33,1±6,9
КСО ЛЖ, мл, М±SD	152,4±62,8	148,4±53,1	165,4±61,4
КДО ЛЖ, мл, М±SD	219,6±81,1	212,5±69,4	244,2±90,2
ФК ХСН (NYHA), Me [Q1; Q3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]
QRS, мс, М±SD	117±27,2	121,5±31,6	106±23,7
ТШХ, м, М±SD	259±109,6	253,7±99,6	280,4±112,7
Опросник MNFLQ, баллы, М±SD	47,3±9,5	48,9±11,4	43,6±8,2
Получаемая терапия			
Ингибиторы АПФ, n (%)	61 (100)	41 (100)	20 (100)
Бета-блокаторы, n (%)	60 (98)	40 (97,6)	20 (100)
Антагонисты МКР, n (%)	55 (90,2)	37 (90,2)	18 (90)
Диуретики, n (%)	57 (93,4)	38 (92,7)	19 (95)
Амиодарон, n (%)	8 (13,1)	6 (14,6)	2 (10)

Примечание: здесь и далее n - абсолютное число больных; Me [Q1; Q3] - медиана и квартили; М±SD - среднее ± стандартное отклонение; ИКМП - ишемическая кардиомиопатия; НКМП - неишемическая кардиомиопатия; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ФП - фибрилляция предсердий; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка (по методу Simpson); КСО ЛЖ - конечный систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ - конечный диастолический объем левого желудочка; ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ТШХ - тест шестиминутной ходьбы; MNFLQ - миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН; АПФ - ангиотензин превращающий фермент; МКР - минералокортикоидные рецепторы.

(в том числе - при персистирующей форме). В этом режиме МСС терапия блокируется при частоте сокращения желудочков свыше 98 ударов в минуту, вне зависимости от базового ритма сердца (настраивается в диапазоне от 62 до 110 ударов в минуту). Optimizer Smart совместим со стандартными биполярными электродами с активной фиксацией и разъемом IS-1.

Цель нашего исследования - оценить общую эффективность кардиомодулирующей терапии и сравнить полученные отдаленные результаты у пациентов с ХСН различной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно оценены результаты имплантации 61 МСС устройства пациентам с ХСН: Optimizer IVs - 27 и Optimizer Smart - 34. Показаниями к имплантации кардиомодулирующих устройств являлись: компенсированная ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA, ФВЛЖ 20-40%, ширина комплекса QRS <130 мс. В случае более ранних моделей (Optimizer IVs), также учитывался PQ интервал (не должен превышать 400 мс), а также обязательным условием было наличие синусового ритма. Больным с документированной ФП имплантировались модели Optimizer Smart.

Средний возраст больных составил $60,39 \pm 12,81$ лет, мужчин - 47, женщин - 14. У 33 пациентов были различные формы ФП (у 25 - пароксизмальная форма, у 8 - постоянная / персистирующая). Все пациенты получали бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, антикоагулянты (больные с ФП). Модификация медикаментозной терапии пациентам в дальнейшем нами не проводилась. В структуре этиологии ХСН преобладала ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) - у 41 больного (67,2%). Постинфарктный кардиосклероз был задокументирован у 37 пациентов (60,6%). У 29 больных (47,5%) ранее выполнялась реваскуляризация миокарда (у 11 - маммаро-, аортокоронарное шунтирование; у 18 - стентирование коронарных артерий). У 20 больных (32,8%) была диагностирована неишемическая кардиомиопатия (НКМП). У основной части больных с НКМП была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) - 15 (75%), у 3 - постмиокардитический кардиосклероз и у 2 - другие идиопатические кардиомиопатии. У 23 пациентов (37,7%) были ранее установлены имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД). 17 больных страдали сахарным диабетом 2 типа (28%). Клинические данные пациентов при поступлении представлены в табл. 1.

Согласно протоколу исследования, всем пациентам при поступлении выполнялись следующие исследования: 12-канальная электрокардиография, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), ТШХ, анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (опросник MHFLQ). Исследование получило одобрение локального этического комитета. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Техника операции

В зависимости от количества имплантируемых электродов первым этапом выполнялась двух-, трехкратная пункция левой подключичной вены, после чего под местной анестезией формировалось ложе для аппарата. Далее через разрывные интродьюсеры 7 Fr в полость правого предсердия вводились эндокардиальные электроды. Предсердный электрод стандартно устанавливался в ушко правого предсердия, желудочковые позиционировались в проекции средней части межжелудочковой перегородки. У пациентов с двухэлектродной системой предсердный электрод не имплантировался. Все электроды интраоперационно тестировались с помощью анализатора ERA 3000 (Biotronik, Германия). Во время операции измерялись стандартные параметры: чувствительность (P и R-волны), пороги стимуляции, сопротивление электродов. После получения удовлетворительных параметров проводилось тестирование аппарата с использованием программатора Omni (Impulse Dynamics, Германия) с использованием переходника, который подключался к каждому электроду. При этом подбирались и оценивались интервалы и точность нанесения

стимула, а также индивидуальная чувствительность пациента к МСС терапии.

У больных с ранее установленными ИКД имплантация устройства Optimizer осуществлялась с правой стороны. Обязательно проводился тест взаимодействия ИКД с МСС системой для исключения перекрестного восприятия сигнала электрических стимулов. Интраоперационные параметры электродов и параметры МСС терапии представлены в табл. 2.

Телеметрический контроль системы Optimizer проводился всем больным на 2-3 сутки после операции. Перед выпиской каждому пациенту выдавалось специальное зарядное устройство. Амбулаторный контроль работы устройств проводился через 3, 6, 12 месяцев после имплантации (далее каждые 6 месяцев), во время которого оценивались динамика показателей Эхо-КГ, ТШХ, а также качество жизни пациента и степень индивидуальной чувствительности к МСС терапии.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные показатели проверялись на нормальность с помощью критерия Колмогорова Смирнова. Данные описаны в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Часть данных представлены в виде медианы и квартилей. Для непараметрических данных использовался критерий U-Манна-Уитни. При сравнении качественных показателей использовался χ^2 - критерий Пирсона и тест Фишера. Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2016 и до ноября 2019 было имплантировано 61 МСС устройство (27-Optimizer IVs и 34-Optimizer Smart) пациентам с ХСН. Конечный срок наблюдения всей группы составил 25 месяцев. За это время сердечно-сосудистая смертность в группе составила 11,5% (7 пациентов). Все умершие пациенты были с ИКД. Причина смерти - декомпенсация ХСН. У 54 пациентов с МСС терапией выявлено достоверное улучшение ФВЛЖ по Simpson с 32,2% до 37,6% ($p=0,026$), снижение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ с 150 до 137 мл ($p=0,034$), конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ с 220 до 201 мл ($p=0,044$), уменьшение ФК ХСН по NYHA на ≥ 1 у 29 (53,7%) пациентов

Таблица 2.

Интраоперационные параметры электродов, настройка МСС терапии

Р-волна, мВ, $M \pm SD$	2,4 \pm 0,9
RV сигнал, мВ, $M \pm SD$	18,6 \pm 5,4
LS сигнал, мВ, $M \pm SD$	15,7 \pm 5,9
Порог стимуляции RV, В, $M \pm SD$	1,1 \pm 0,3
Порог стимуляции LS, В, $M \pm SD$	1,2 \pm 0,4
Амплитуда МСС стимулов, комфортная для пациента, В, $M \pm SD$	6,5 \pm 1,0
Дискомфорт при МСС терапии-снижение параметров, n (%)	32 (52,4)
Дискомфорт при МСС терапии - репозиция электродов, n (%)	16 (26,2)

Примечание: МСС - модуляции сердечной сократимости.

($p=0,015$), увеличение ТШХ с 265 до 343 м ($p=0,029$), а также улучшение качества жизни согласно опроснику MNFLQ с 46,1 до 35,8 баллов ($p=0,042$). Средний процент терапевтической стимуляции составил $92,6 \pm 9,2\%$ за все время наблюдения.

Далее были проанализированы данные в подгруппах пациентов, в зависимости от этиологии ХСН. За 25 месяцев наблюдения в подгруппе ИКМП (41 пациент) летальность составила 12,2% (5 пациентов), а в подгруппе НКМП (20 пациентов) - 10% (2 пациента). Причины смерти не различались (декомпенсация ХСН). Пациенты в подгруппе ИКМП показали значимое улучшение ФВЛЖ по Simpson с 31,9% до 36,7% ($p=0,038$), снижение КСО ЛЖ с 148 до 139 мл ($p=0,042$), уменьшение ФК ХСН по NYHA на ≥ 1 у 17 (47,2%) пациентов ($p=0,024$), а также увеличение ТШХ с 259 до 323 м ($p=0,039$). В подгруппе больных с НКМП отмечалось улучшение ФВЛЖ по Simpson с 33,2% до 42,5% ($p=0,015$), снижение КСО ЛЖ с 165 до 135 мл ($p=0,027$), КДО ЛЖ с 242 до 205

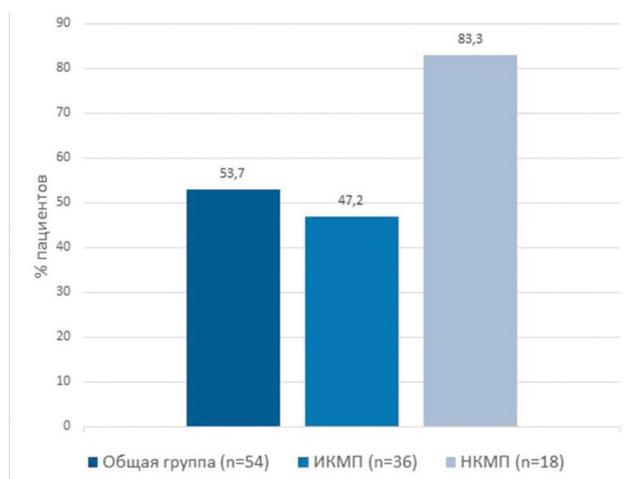


Рис. 2. Снижение функционального класса хронической сердечной недостаточности по NYHA на ≥ 1 в подгруппах пациентов за 25 месяцев наблюдения, где ИКМП - ишемическая кардиомиопатия, НКМП - неишемическая кардиомиопатия.

мл ($p=0,034$), уменьшение ФК ХСН по NYHA на ≥ 1 у 15 (83,3%) пациентов ($p=0,002$), увеличение ТШХ с 282 до 382 м ($p=0,012$), а также улучшение качества жизни согласно опроснику MNFLQ с 42,7 до 30,3 баллов ($p=0,029$). ФК ХСН уменьшился на ≥ 1 класс у 53,7% пациентов во всей группе, у 47,2% в подгруппе с ИКМП, и на 83,3% в подгруппе с НКМП (рис. 2). При анализе двух подгрупп было выявлено, что НКМП сопряжена со значимым улучшением качества жизни, а также среди пациентов этой подгруппы наблюдается достоверно чаще уменьшение ФК ХСН ≥ 1 ФК по сравнению с пациентами ишемической этиологии ХСН (83,3% и 47,2%, $p=0,012$). Через 25 месяцев МСС терапии отмечалась тенденция к увеличению ФВЛЖ и объемных показателей у пациентов с НКМП, хотя результаты не имели статистической достоверности. Полученные отдаленные результаты представлены в табл. 3.

Процент терапевтической стимуляции во всех подгруппах превышал 90%. У 2 больных с Optimizer IVs со временем возникла ФП, что уменьшило процент эффективной терапии. Помимо предсердных тахикардий на этот параметр также влияли частые желудочковые экстрасистолы, нарушения атриовентрикулярной проводимости, колебания LS сигнала и импеданса электродов. Следует отметить, что устройства нового поколения Optimizer Smart реже требовали перепрограммирования, чем Optimizer IVs.

При оценке индивидуальной чувствительности пациента к МСС терапии 52,4% пациентов ощущали выраженный дискомфорт во время терапии на максимальных параметрах, что потребовало их снижения. Двое (3,2%) больных после имплантации ощущали дискомфорт при минимальных параметрах МСС терапии (даже после репозиции желудочковых электродов), в результате чего был отключен один из двух стимулов. Выявлено, что в послеоперационном периоде происходит адаптация пациента к восприятию МСС терапии. Так, уже через 3 месяца после имплантации у 16 пациентов удалось повысить амплитуду стимулов без ощущения ими дискомфорта.

Таблица 3.

Отдаленные результаты МСС терапии за 25 месяцев наблюдения

Параметры	Все пациенты (n=54)			ИКМП (n=36)			НКМП (n=18)		
	исходно	25 мес.	P*	исходно	25 мес.	P*	исходно	25 мес.	P*
ФВ ЛЖ, %, M±SD	32,2±6,1	37,6±5,4	0,026	31,9±6,2	36,7±5,6	0,038	33,2±6,8	42,5±4,3	0,015
КСО ЛЖ, мл, M±SD	150,3±61,9	137±40,2	0,034	148±55,2	139±49,3	0,042	165±61,3	135±27,6	0,027
КДО ЛЖ, мл, M±SD	220±75,3	201±51,5	0,044	213±68,1	202±68,4	0,053	242±89,6	205±62,7	0,034
Снижение ФК ХСН >1 , n (%)	-	29 (53,7)	0,015	-	17 (47,2)	0,024	-	15 (83,3)	0,002
ТШХ, м, M±SD	265±103	343±102	0,029	259±99,8	323±103	0,039	282±115	382±75,4	0,012
MNFLQ, баллы, M±SD	46,1±9,4	35,8±7,2	0,042	48,8±12,6	39,5±11,3	0,06	42,7±8,6	30,3±6,4	0,029

Примечание: P* - достоверность различий внутри группы через 25 месяцев в сравнении с исходными данными

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 2014 году F.Giallauria и соавт. провели мета-анализ 3 рандомизированных исследований, показавший достоверное увеличение пикового потребления кислорода (PvO_2), результатов ТШХ и качества жизни пациентов с ХСН II-III ФК по NYHA на фоне применяемой МСС терапии [9]. В 2016 году Ming Liu и соавт. в проспективном исследовании получили достоверное снижение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с ХСН и ФВЛЖ 25-40% с имплантированными МСС устройствами в сравнении с пациентами, находившимися на оптимальной медикаментозной терапии на 22% и 32% соответственно, а также снижение числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН на 30% при сроке наблюдения 75 месяцев [10]. Следует также отметить крупное рандомизированное многоцентровое исследование FIX-HF-5, которое в свое время стало определяющим в изучении отдаленных результатов МСС терапии и послужило базой для дальнейших исследований (FIX-HF-5C/C2 и др). FIX-HF-5 включало 428 пациентов с ХСН. Исследование показало за 6 месяцев наблюдения достоверное уменьшение числа госпитализаций и летальности (по любым причинам) у пациентов с имплантированными МСС устройствами [11]. При анализе эффективности в отдельных подгруппах пациентов было установлено, что особенно выраженные эффекты наблюдались у пациентов с III ФК по NYHA с ФВЛЖ $\geq 25\%$. Более подробно эта подгруппа пациентов была проанализирована в исследовании FIX-HF-5C (160 больных с ХСН и ФВЛЖ 25-45%). Сроки наблюдения составили 6 месяцев. Было выявлено достоверное увеличение PvO_2 на 0,82 мл/кг/мин, ТШХ на 33,7 м, улучшение качества жизни больных на 12 баллов, уменьшение ФК ХСН по NYHA на ≥ 1 ФК у 81% пациентов. Также было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализация по поводу ХСН [12].

В настоящее время не существует однозначного мнения, есть ли разница в эффективности МСС терапии у пациентов с различной этиологией ХСН. Так, A.Kadish и соавт. [11] показали, что этиология ХСН достоверно не влияла на ФК ХСН, ТШХ. Единичные наблюдения описывают так называемых супер-респондеров среди пациентов с дилатационной кардиомиопатией [13]. В то же время, по данным оригинального отечественного исследования [14] динамика ЭхоКГ

показателей КДО ЛЖ и КСО ЛЖ отличалась в группах пациентов с ишемической и некоронарогенной кардиомиопатией за 1 и 2 года наблюдения ($p=0,036$ и $p=0,0003$ для КДО ЛЖ и $p=0,007$ и $p<0,001$ для КСО ЛЖ), за счет исходных значений параметров. При исключении исходной точки динамика в двух группах была незначимой. Анализ абсолютных значений ФВЛЖ показал значимые различия в двух группах через 12 и 24 мес. МСС терапии, ($p=0,03$ и $p=0,01$). Однако, динамика показателя в обеих группах достоверно не различалась ($p=0,09$).

Важно отметить индивидуальную физическую и психоэмоциональную чувствительность пациентов к МСС терапии. По нашим данным, более чем в половине случаев (52,5%) потребовалось интраоперационное снижение параметров стимуляции в пределах эффективного диапазона во время операции. В основном, снижалась амплитуда стимулов (по умолчанию 7,5 В), реже длительность импульса (по умолчанию 5,14 мс). У 16 (26,2%) пациентов потребовалась интраоперационная репозиция желудочковых электродов из-за выраженного дискомфорта при терапии на минимально возможных параметрах.

Ограничения исследования

Отсутствие группы контроля является существенным ограничением в данном исследовании. Отсутствовал полноценный анализ влияния медикаментозной терапии. Недостаточная выборка пациентов с неишемической кардиомиопатией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устройства для модуляции сердечной сократимости эффективны при лечении пациентов с ХСН II-III ФК по NYHA, ФВЛЖ 20-40%, шириной комплекса QRS < 130 мс. Выявлено достоверное улучшение ФВЛЖ, снижение объемных показателей ЛЖ и ФК ХСН, увеличение ТШХ, а также улучшение качества жизни больных через 25 месяцев наблюдения. Наличие неишемической кардиомиопатии было ассоциировано с лучшей динамикой снижения ФК ХСН и улучшением качества жизни пациентов. Несмотря на тенденцию к увеличению ФВЛЖ и объемных показателей у пациентов с НКМП, результаты не имели статистической значимости. Возможно, новые длительные исследования на большей популяции позволят определить оптимальные показания к МСС терапии и спрогнозировать эффективность у пациентов с различной этиологией ХСН. Имплантация кардиомодулирующих устройств, их настройка и амбулаторный контроль, требуют индивидуального подхода для каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dawber T, Kannel WB, Revotskie N, et al. The Epidemiology of Coronary Heart Disease - The Framingham Enquiry. *Ann Intern Med.* 1962;55: 265-271.
2. Nielsen OW, Hilden J, Larsen CT, et al. Cross-sectional study estimating prevalence of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in community patients at risk. *Heart.* 2001;87: 172-178. <https://doi.org/10.1136/heart.86.2.172>.
3. Кэмм Д, Люшер ТФ, Серруис ПВ. Болезни сердца и сосудов. Руководство европейского общества кардиологов. ГЭОТАР-Медиа. Москва 2011: с. 1480. [Camm J, Lusher TF, Serruis PV. Cardiovascular disease. GEOTAR-Media. Moscow 2011: p. 1480 (In Russ.)].
4. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S): 8-158. [Mareev VYu, Fomin IV,

- Ageyev FT, et al. Clinical guidelines HFA-RSC-RSMAF. Heart failure: chronic and acute decompensated. Diagnosis, prophylaxis, treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S): 8-158 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
5. Pappone C, Vicedomini G, Salvati A, et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2001;(6): 55-60. <https://doi.org/10.1023/a:1009807309006>.
6. Pappone C, Augello G, Rosanio S, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(4): 418-27. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03580>.
7. Burkhoff D, Shemer I, Felzen B, et al. Electric currents applied during the refractory period can modulate cardiac contractility in vitro and in vivo. *Heart Fail Rev*. 2001;6(1): 27-34. <https://doi.org/doi:10.1023/a:1009851107189>.
8. Stix G, Borggreffe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25(8): 650-655. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.027>.
9. Giallauria F, Vigorito C, Piepoli M, Coats A. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2014;175: 352-357. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.005>.
10. Liu M, Fang F, Luo X, et al. Improvement of longterm survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *Int J Cardiol*. 2016;206: 122-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.071>.
11. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011; 161(2): 329-337. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025>.
12. Abraham W, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Failure*. 2018;6 (10): 874-883. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.010>.
13. Al-Ghamdi B, Shafquat A, Mallawi Y. Cardiac contractility modulation therapy: Are there superresponders? *Heart Case Reports*. 2017;3(4): 229-32. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2017.02.004>.
14. Вандер МА, Лясникова ЕА, Белякова ЛА, И др. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1): 4035. [Vander MA, Lyasnikova EA, Belyakova LA, et al. Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 4035. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4035>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-04>

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ОККЛЮЗИИ
УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
И ВЫСОКИМ РИСКОМ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

К.В.Давтян¹, Г.Ю.Симонян¹, А.Г.Топчян¹, А.А.Калемберг¹, С.Н.Корецкий¹, Д.С.Лебедев²,
Е.В.Меркулов³, А.Б.Романов⁴, П.В.Мозговой⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Петроверигский пер., д. 10; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Речкуновская ул., д. 15; ⁵Клиника № 1 Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, Волгоград, ул. Никитина, д. 64.

Цель исследования. Оценить антитромботическую терапию после имплантации окклюдеров ушка левого предсердия (ОУЛП) Watchman Device (WD) и Amplatzer Cardiac Plug (ACP) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), которые не могут длительно принимать пероральные антикоагулянты (ПОАК).

Материал и методы исследования. В исследование включено 200 пациентов с неклапанной ФП и противопоказаниями к длительной антикоагулянтной терапии. После проведения предварительного обследования всем пациентам выполнена имплантация одного из окклюдирующих устройств - WD (Boston Scientific, Natwick, MA, USA) или ACP (St. Jude Medical, Plymouth, MA, USA). Пациенты были распределены на 2 группы: WD (n=108) и ACP (n=92). После успешной имплантации ОУЛП пациентам по показаниям назначалась антитромботическая терапия. За период наблюдения были предусмотрены контрольные визиты через 45, 90 и 180 дней после вмешательства, а также телефонный контакт с пациентом либо его родственниками через 12 месяцев. Через 45 и 180 дней после имплантации ОУЛП проводили чреспищеводную эхокардиографию (ЧП-ЭхоКГ). В качестве событий конечной точки эффективности рассматривали: инсульт/системные эмболии, тромбоз устройства, смерть, связанную с процедурой.

Результаты. За время наблюдения ишемический инсульт произошёл у 5 пациентов из группы WD (4,8%). Эти пациенты имели 4 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, и им назначались различные комбинации антитромботической терапии, за исключением назначения варфарина, в то время как, у пациентов из группы WD с 4 и более балами по шкале CHA₂DS₂-VASc, принимавших варфарин, не было тромбоемболических событий. В группе ACP эпизодов нарушений мозгового кровообращения не отмечено (4,8% и 0%, p=0,062). При проведении контрольной ЧП-ЭхоКГ через 45 дней после имплантации ОУЛП был выявлен тромбоз устройства без системных тромбоемболических осложнений в группе WD у 3 (2,9%) пациентов, тогда как в группе ACP подобных случаев выявлено не было (2,9% и 0%, p=0,251). Суммарная частота событий конечной точки эффективности составила 4,6%: 8 событий (7,6%) в группе WD и 1 событие (1,1%) в группе ACP (1 пациент в группе ACP умер в течение первых 6 недель после успешной имплантации ОУЛП; патологоанатомического вскрытия не проводилось, поэтому точная причина смерти неизвестна) (p=0,038). Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера подтвердил, что в группе WD риск неблагоприятных событий конечной точки эффективности был значимо выше, чем в группе ACP (p=0,027).

Заключение. После имплантации окклюдера ACP возможна отмена ПОАК и назначение любой из допустимых, применяемых в клинической практике, комбинации антитромботических препаратов, что особенно актуально у пациентов с противопоказаниями к ПОАК и очень высоким риском инсульта, нуждающихся в эффективной немедикаментозной профилактике инсульта. Пациентам в возрасте 70 лет и старше с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc \geq 4 и инсультом в анамнезе после имплантации окклюдеров Watchman Device рекомендован прием варфарина.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; окклюдер ушка левого предсердия; профилактика инсульта; антитромботическая терапия; Watchman device; Amplatzer Cardiac Plug

Конфликт интересов: Давтян К.В. является проктором компаний Abbott и Medtronic. Калемберг А.А. является консультантом Abbott. Лебедев Д.С. проводит лекции, спонсируемые компаниями Medtronic и Biosence Webster, все остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов в отношении данной работы.

Финансирование: данная работа выполнена в рамках клинической апробации, финансируемой Министерством Здравоохранения России

Рукопись получена: 09.06.2021 **Исправленная версия получена:** 22.11.2021 **Принята к публикации:** 22.11.2021

Ответственный за переписку: Георгий Юрьевич Симонян, E-mail: mtsystem@rambler.ru

К.В.Давтян - ORCID ID 0000-0003-3788-3997, Г.Ю.Симонян - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, А.Г.Топчян - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, А.А.Калемберг - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, С.Н.Корецкий - ORCID ID

0000-0002-1118-5376, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, Е.В.Меркулов - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, А.Б.Романов - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, П.В.Мозговой - ORCID ID 0000-0001-9763-586X

Для цитирования: Давтян КВ, Симонян ГЮ, Топчян АГ, Калемберг АА, Корецкий СН, Лебедев ДС, Меркулов ЕВ, Романов АБ, Мозговой ПВ. Антитромботическая терапия после успешной эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском кардиоэмболического инсульта. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 24-31. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-04>.

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH RISK OF STROKE AFTER SUCCESSFUL ENDOVASCULAR LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUSION

K.V.Davtyan¹, G.Yu.Simonyan¹, A.H.Topchyan¹, A.A.Kalemberg¹, S.N.Koreckiy¹, D.S.Lebedev², E.V.Merkulov³, A.B.Romanov⁴, P.V.Mozgovoy⁵

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Russia, Moscow, 10 Petroverigsky lane; ²Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str; ³National Medical Research Centre of Cardiology, Russia, Moscow, 15A 3-rd Cherepkovskaya str; ⁴Meshalkin National Medical Research Centre, Russia, Novosibirsk, 15 Rechkunovskaya str; ⁵First Volgograd Medical University Clinic, Russia, Volgograd, 64 Nikitina str.

Aim. To assess the antithrombotic therapy after left atrial appendage occlusion (LAAO) with the Watchman device (WD) and Amplatzer Cardiac Plug (ACP) for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) with contraindications for long anticoagulation therapy.

Methods. 200 consecutive patients with nonvalvular AF and contraindications to oral anticoagulation therapy with contraindications for long anticoagulation who undergone LAAO implantation using WD (n=108; WD group) and ACP (n=92; ACP group) were enrolled into this study. Antithrombotic therapies were prescribed after successful LAAO implantation according to indications. Patients were followed at 45 days, 3, 6 and 12 months after enrollment. At each follow-up visit the data regarding clinical events and healthcare utilization were collected. Transesophageal echo (TEE) was performed at 45 days and 6 months after successful LAAO implantation. The efficacy end point was the composite of transit ischemic attack (TIA)/stroke, device thrombosis and procedure-related death.

Results. During the follow-up TIA/stroke has occurred in 4.8% of patients in the WD group with no such events in ACP group (4.8% vs 0%, p=0.062). These patients had 4 or more points on the CHA₂DS₂-VASc, and they were prescribed various combinations of antithrombotic therapy, except warfarin, while patients from the WD group with 4 or more points on the CHA₂DS₂-VASc score taking warfarin had no thromboembolic events. Device thrombosis during TEE at 45 days after successful LAAO implantation was confirmed in 3 patients (2,9%) with WD with no such events in ACP group (2.9% vs 0%, p=0.251). The efficacy end point events in all groups were 4.6%: 8 events in WD group (7.6%) and 1 case in ACP group (1.1%). One patient in the ACP group died in 6 weeks after LAAO implantation. No autopsy was performed; therefore, the exact cause of death was not determined (p=0.038). Survival rate showed significantly higher rate events in WD group versus ACP group (p=0.027).

Conclusion. Any combinations of antithrombotic therapy could be prescribed to patients with contraindications for anticoagulant therapy and high risk of stroke who undergone successful (LAAO) implantation with Amplatzer Cardiac Plug. It's possible to cancel oral anticoagulants in this patient. Patients aged 70 and older with a CHA₂DS₂-VASc \geq 4 and a history of stroke are recommended to take warfarin after successful Watchman Device implantation.

Key words: atrial fibrillation; left atrial appendage occlusion; stroke prevention; antotrombotic therapy; Watchman device; Amplatzer Cardiac Plug

Conflict of Interests: Karapet Davtyan serves as a proctor for Medtronic and Abbott. Andrey Kalemberg is a consultant for Abbott. Dmitriy Lebedev has received a speaker honorarium from Medtronic and Biosense Webster. Other authors have nothing to declare.

Funding: this work was supported by the Ministry of Healthcare of Russian Federation

Received: 09.06.2021 **Revision Received:** 22.11.2021 **Accepted:** 22.11.2021

Corresponding author: George Simonyan, E-mail: mtsystem@rambler.ru

K.V.Davtyan - ORCID ID 0000-0003-3788-3997, G.Yu.Simonyan - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, A.H.Topchan - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, A.A.Kalemberg - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, S.N.Koreckiy - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, E.V.Merkulov - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, A.B.Romanov - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, P.V.Mozgovoy - ORCID ID 0000-0001-9763-586X

For citation: Davtyan KV, Simonyan GYu, Topchan AH, Kalemberg AA, Koreckiy SN, Lebedev DS, Merkulov EV, Romanov AB, Mozgovoy PV. Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of stroke after successful endovascular left atrial appendage occlusion. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 24-31. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-04>.

Фибрилляция предсердий (ФП) - распространённое нарушение сердечного ритма, которое связано со значительным повышением риска инсульта и/или системных эмболий (СЭ) и смерти. По современным данным [1-3], 20-30% всех ишемических инсультов происходит вследствие ФП, а в структуре всех инсультов у больных ФП доля кардиоэмболического инсульта составляет 65%. Источником тромбоэмболий при ФП чаще всего (в 90% случаев при неклапанной ФП, в 57% - при клапанной ФП) является ушко левого предсердия (УЛП) [4].

Основным способом профилактики тромбоэмболических осложнений у больных ФП является длительная (фактически пожизненная) антикоагулянтная терапия. Многочисленные исследования показали, что лечение антикоагулянтами значительно снижает риск инсульта / СЭ, но при этом нередко сопровождается побочными эффектами, среди которых самыми опасными являются геморрагические осложнения (особенно внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения), которые в ряде случаев могут оказаться фатальными [5]. В таких случаях становятся актуальными способы немедикаментозной профилактики инсульта, одним из которых является эндоваскулярная имплантация специальных устройств, изолирующих УЛП, называемых окклюдерами. В соответствии с международными клиническими руководствами, эндоваскулярную изоляцию УЛП рекомендуется выполнять пациентам с неклапанной ФП и высоким риском инсульта, которым противопоказана длительная антикоагулянтная терапия.

Поскольку окклюдер является инородным телом, на его поверхности могут образовываться тромбы, поэтому до момента эндотелизации устройства пациенты должны получать антитромботическую терапию.

Учитывая, что окклюдеры УЛП (ОУЛП) предназначены для пациентов с противопоказаниями для назначения антикоагулянтов, в реальной клинической практике пациентам после имплантации ОУЛП зачастую не назначают эти препараты, сокращают срок двойной антиагрегантной терапии, используют пероральные антикоагулянты (ПОАК), ограничиваются монотерапией антиагрегантами или вовсе не назначают антитромботическую терапию [6]. Вместе с тем, после имплантации устройства Watchman Device (WD) рекомендуется использовать протокол антитромботической поддержки, применявшийся в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) PROTOSTAF [7] и PREVAIL [8]. Целесообразно назначать варфарин с целевыми значениями МНО 2,0-3,0 в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК). После имплантации устройства Amplatzer Cardiac Plug (ACP) принято назначать комбинацию АСК и клопидогрела [9]. Все эти подходы пока не изучены в рамках РКИ и являются частью локальных протоколов различных медицинских центров, а не рекомендованной медицинскими сообществами официальной тактикой лечения.

В нашей стране в 2015-2017 гг. впервые был создан регистр с участием 5 ме-

дицинских центров из разных регионов, в рамках которого сравнили ближайшие и отдалённые исходы имплантации окклюдеров WD и АСП у пациентов с неклапанной ФП, которые не могут длительно принимать пероральные антикоагулянты. Данные два вида устройств наиболее широко применяются в мировой практике и зарегистрированы для применения на территории Российской Федерации. Было проведено сравнение по безопасности процедуры имплантации и эффективности профилактики кардиоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Эти данные представлены в иностранном журнале [10].

Целью работы является определение особенностей антитромботической терапии после имплантации окклюдеров ушка левого предсердия, применявшейся в данном исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое многоцентровое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование выполнено в период с мая 2015 г. по декабрь 2017 г. в 5 центрах РФ: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ (г. Москва); ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ (г. Москва); ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург); ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ (г. Новосибирск); Многопрофильная клиника №1 Волгоградского государственного медицинского университета (г. Волгоград). Исследование спонсировано Министерством здравоохранения Российской Федерации, которая выбрала клиники участвующие в данном исследовании и разделила количество включенных пациентов по клиникам.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, пароксизмальная, персистирующая или постоянная форма неклапанной ФП, высокий риск инсульта / СЭ (сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 у мужчин и ≥ 3 у женщин), отсутствие возможности длительной антикоагулянтной терапии, письменное информированное согласие на участие в исследовании.

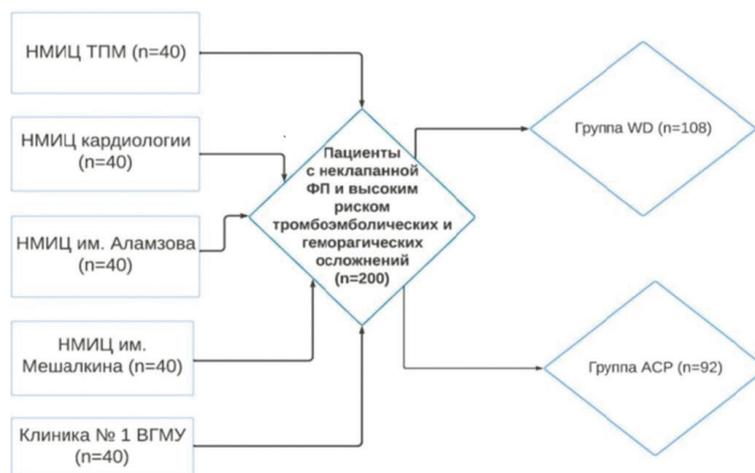


Рис. 1. Дизайн исследования.

Критерии исключения из исследования: тяжёлые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года, патология клапанного аппарата сердца, требующая хирургической коррекции, отказ от участия в исследовании.

После проведения предварительного обследования всем пациентам выполнена имплантация одного из окклюзирующих устройств - WD (Boston Scientific, Natwick, MA, USA) или ACP (St. Jude Medical, Plymouth, MA, USA). Соответственно, пациенты были распределены на 2 группы: WD (n=108) и ACP (n=92) (рис. 1). Исследование было нерандомизированным, поэтому выбор окклюзирующего устройства оставался на усмотрение врача в зависимости от анатомии ушка и навыков конкретной оперирующей бригады. После успешной имплантации ОУЛП пациентам назначали антитромботическую терапию, которая не была строго регламентирована протоколом исследования и оставалась на усмотрение лечащего врача.

Длительность проспективного наблюдения составила 12 месяцев. За период наблюдения были

предусмотрены контрольные визиты через 45, 90 и 180 дней после вмешательства, а также телефонный контакт с пациентом либо его родственниками через 12 месяцев. Через 45 и 180 дней после имплантации ОУЛП проводили чреспищеводное эхокардиографическое исследование (ЧП-ЭхоКГ), через 180 дней - трансторакальную ЭхоКГ. При проведении ЧП-ЭхоКГ оценивали положение устройства, наличие тромбоза на его поверхности и остаточного кровотока в УЛП.

В качестве событий конечной точки эффективности профилактики инсульта / СЭ рассматривали: 1) инсульт/СЭ; 2) тромбоз устройства; 3) смерть, связанную с процедурой. При возникновении инсульта диагноз подтверждали при помощи компьютерной томографии или магнитно-резонансная томографии головного мозга. Тромбоз устройства верифицировали при помощи ЧП-ЭхоКГ, которую проводили во время контрольных визитов через 45 и 180 дней.

Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы SPSS 23.0 for

Таблица 1.

Характеристика пациентов с неклапанной ФП (n=200)

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа ACP (n=92)	P
Возраст, годы (M±SD)	66,8±7,8	67,0±7,9	66,7±7,6	0,488
Мужской пол, n (%)	112 (56)	59 (54,6)	53 (57,6)	0,672
Пароксизмальная ФП, n (%)	58 (29)	30 (27,8)	28 (30,4)	0,539
Персистирующая ФП, n (%)	49 (24,5)	24 (22,2)	25 (27,2)	
Постоянная ФП, n (%)	93 (46,5)	54 (50)	39 (42,4)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc*, Me (25%; 75%) M±SD	4 (3; 5) 4,01±1,58	4 (3; 5) 3,99±1,64	4 (3; 5) 4,03±1,51	0,670
HAS-BLED*, Me (25%; 75%) M±SD	3 (2; 3) 2,87±1,02	3 (2; 4) 2,98±0,93	3 (2; 3) 2,74±1,12	0,076
HAS-BLED >3 баллов, n (%)	124 (62)	74 (68,5)	50 (54,3)	0,040
Кровотечения в анамнезе, n (%)	79 (39,5)	36 (33,3)	43 (46,7)	0,053
Артериальная гипертензия, n (%)	166 (83)	98 (90,7)	68 (73,9)	0,002
Артериальная гипертензия 1 ст., n (%)	24 (14,5)	8 (8,2)	16 (23,5)	0,011
Артериальная гипертензия 2 ст., n (%)	44 (26,5)	31 (31,6)	13 (19,1)	
Артериальная гипертензия 3 ст., n (%)	98 (59)	59 (60,2)	39 (57,4)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	60 (30)	33 (30,6)	27 (29,3)	0,853
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	33 (16,5)	19 (17,6)	14 (15,2)	0,652
Инсульт / ТИА в анамнезе, n (%)	67 (33,5)	32 (29,6)	35 (38)	0,209
Ишемический инсульт	51 (76,1)	21 (65,6)	30 (85,7)	0,054
Геморрагический инсульт	8 (11,9)	5 (15,6)	3 (8,6)	0,464
ТИА	12 (17,9)	7 (21,9)	5 (14,3)	0,418
2 эпизода ОНМК	4 (6)	1 (3,1)	3 (8,6)	0,615
ХСН, n (%)	150 (75)	73 (67,6)	77 (83,7)	0,009
1 ФК ХСН, n (%)	9 (6,1)	7 (9,9)	2 (2,6)	0,125
2 ФК ХСН, n (%)	100 (68)	44 (62)	56 (73,7)	
3 ФК ХСН, n (%)	38 (25,9)	20 (28,2)	18 (23,7)	
Эрозивный гастрит, n (%)	30 (15)	4 (3,7)	26 (28,3)	<0,001

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФК - функциональный класс; здесь и далее * - баллы по шкале.

Windows (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных признаков проанализировали при помощи одновыборочного теста Колмогорова-Смирнова. При параметрическом распределении признака вычисляли среднее (M) и стандартное отклонение (SD); результаты представлены как $M \pm SD$. Для качественных порядковых и количественных признаков, вид распределения которых не соответствовал параметрическому, вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й перцентиль; 75-й перцентиль); результаты представлены как Me (25%; 75%). При сравнении двух групп использовали критерий Манна-Уитни для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера или хи-квадрат Пирсона - для качественных и порядковых. Динамику качественных показателей оценивали при помощи критерия хи-квадрат МакНемара. Взаимосвязи между переменными анализировали, используя корреляционный анализ по Спирмену. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера; для сравнения кривых выживаемости применяли логранговый критерий. Различия считали статистически значимыми при двустороннем значении $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включили 200 пациентов с неклапанной ФП (56% мужчин) в возрасте от 40 до 86 лет (средний возраст 67 ± 8 лет), при этом 80% из них были старше 60 лет. Сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc варьировала от 2 до 8 (Me 4). Сумма баллов по шкале HAS-BLED варьировала от 0 до 6 (Me 3). В табл. 1 показаны основные характеристики пациентов, включённых в исследование. Как следует из представленных данных, в исследование включили пациентов с высоким риском не только инсульта, но и кровотечения. Каждый третий пациент с ФП уже перенёс эпизод нарушения мозгового кровообращения, в том числе четверо пациентов перенесли по 2 эпизода. Обращает на себя внимание высокая частота артериальной гипертензии (83%), хронической сердечной недостаточности (75%) и сахарного диабета 2 типа (30%). Несмотря на то, что между группами WD и АСР имелись статистически значимые различия по частоте артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, риск инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc , в которую включены оба заболевания, оказался практически одинаковым в обеих группах и составил в среднем 4 балла. Медиана уровня риска кровотечений по шкале HAS-BLED со-

ставила 3 балла в обеих группах, поэтому можно сделать вывод о том, что пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по всем основным характеристикам.

Перед имплантацией окклюдера всем пациентам выполнили ЧП-ЭхоКГ для верификации отсутствия тромбоза в левом предсердии и его ушке. После успешной имплантации окклюдера 197 пациентам назначили антитромботическую терапию (трём пациентам не удалось имплантировать окклюдер Watchman Device, поэтому в дальнейших расчетах они не участвовали) (табл. 2). Были назначены следующие комбинации антитромботической терапии: АСК + клопидогрел, АСК + клопидогрел + варфарин, варфарин, ПОАК, аспирин + ПОАК. Также были пациенты, которым не было назначено антитромботической терапии.

Из табл. 2 ясно, что после успешной имплантации окклюдера антитромботическая терапия была назначена 90,9% пациентов, при этом примерно в половине случаев использовали комбинацию АСК и клопидогрела, частота назначения которой оказалась значимо выше в группе АСР, что, видимо, связано с тем, что именно эта стратегия антитромботического лечения является изученной и рекомендованной при имплантации окклюдера АСР в рамках многочисленных регистров. Аналогично в группе WD существенно чаще использовали монотерапию варфарином, что, вероятно, обусловлено тем, что при имплантации WD до его эндотелизации рекомендовано назначение варфарина в сочетании с антиагрегантной терапией в рамках единственного РКИ данного устройства, но для снижения риска кровотечений врачами, скорее всего, был сделан выбор в пользу монотерапии варфарином. Важно под-

Таблица 2.

Частота и структура антитромботической терапии после успешной имплантации окклюдера (n=197)

Препараты	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа АСР (n=92)	p
АСК+Кл, n (%)	95 (48,2)	43 (41)	52 (56,5)	0,029
АСК+Кл+варфарин, n (%)	7 (3,6)	5 (4,8)	2 (2,2)	0,452
Варфарин, n (%)	22 (11,2)	18 (17,1)	4 (4,3)	0,004
ПОАК, n (%)	34 (17,3)	21 (20)	13(14,1)	0,277
ПОАК+АСК, n (%)	21 (10,7)	11 (12)	10 (9,5)	0,581
Без АТТ, n (%)	18 (9,1)	7 (6,7)	11 (11,9)	0,430

Примечание: здесь и далее АСК - ацетилсалициловая кислота; Кл - клопидогрел; ПОАК - прямые оральные антикоагулянты; АТТ - антитромботическая терапия

Таблица 3.

Частота и сроки возникновения ишемического инсульта у пациентов с ФП (n=197)

Сроки	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа АСР (n=92)	p
Первые 45 дней, n (%)	0	0	0	-
46-90 дней, n (%)	2 (1)	2 (1,9)	0	0,500
91-180 дней, n (%)	1 (0,5)	1 (1)	0	1,0
181-365 дней, n (%)	2 (1,1)	2 (2,1)	0	0,498
Всего, n (%)	5 (2,5)	5 (4,8)	0	0,062

черкнуть, что назначение антитромботической терапии не было регламентировано протоколом исследования и оставалось на усмотрение лечащего врача.

Однолетнее наблюдение полностью завершили или достигли первичных конечных точек эффективности / безопасности 186 (93%) из 200 пациентов. Три пациента были исключены из исследования в связи с неудачей при имплантации WD. Одиннадцать пациентов выбыли в процессе наблюдения из-за отказа, потери связи или неявки на очередной визит. В этих случаях длительность проспективного наблюдения составила 90 дней - у 4 человек, 180 дней - у 7 пациентов.

За время наблюдения ишемический инсульт произошёл у 5 пациентов из группы WD (табл. 3); случаев СЭ не было. В группе АСР эпизодов нарушений мозгового кровообращения не отмечено. Из табл. 3 следует, что у всех пациентов с ФП частота ишемического инсульта составила 2,5%. Выявлена тенденция к более высокой частоте ишемического инсульта в группе WD ($p=0,062$).

Напомним, что в исследование были включены пациенты с неклапанной ФП и высоким риском инсульта: среднее значение суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составило $4,01 \pm 1,58$. Прогнозируемая на основании шкалы CHA₂DS₂-VASc частота инсульта у данных пациентов составляет 4,84% в год: 4,76% в группе WD и 4,93% в группе АСР ($p=0,531$). У всех пациентов реальная частота инсульта оказалась ниже расчётной (2,5% против 4,8%), что соответствовало снижению риска инсульта на 48%, то есть имплантация любого окклюдера соотносилась со снижением риска ишемического инсульта. При этом в группе АСР снижение риска инсульта составило 100%, а в группе WD - 0%, поскольку реальная частота инсульта совпала с расчётной.

Характеристика пациентов из группы WD, перенесших ишемический инсульт за время наблюдения, представлена в табл. 4. Как видно из табл. 4, инсульты произошли преимущественно у пациентов в возрасте 70

лет и старше, с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 и инсультом в анамнезе. Обращает на себя внимание, что инсульты произошли у пациентов, принимавших различные комбинации антитромботической терапии, и ни у одного из пациента из группы приема варфарина.

Контрольная ЧП-ЭхоКГ через 45 дней после имплантации ОУЛП выполнена у 192 пациентов; в группе WD у 3 из них был выявлен тромбоз устройства без системных тромбоэмболических осложнений. Этим пациентам были назначены подкожные инъекции эноксапарина натрия в лечебной дозе в течение 21 дней. При контрольной ЧП-ЭхоКГ через 3 недели тромбы на поверхности устройства обнаружены не были. Геморрагических осложнений в период лечения эноксапарином не отмечено. Статистически значимых различий по частоте тромбоза устройства между группами WD и АСР выявлено не было. При проведении контрольной ЧП-ЭхоКГ через 180 дней после имплантации ОУЛП ни у кого из пациентов не обнаружено признаков тромбоза устройства.

Суммарная частота событий конечной точки эффективности составила 4,6%: 8 событий (7,6%) в группе WD и 1 событие (1,1%) в группе АСР (1 пациент в группе АСР умер в течение первых трех месяцев после успешной имплантации окклюдера УЛП; патологоанатомического вскрытия не проводилось, поэтому точная причина смерти неизвестна) ($p=0,038$). Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера подтвердил, что в группе WD риск неблагоприятных событий конечной точки эффективности был значимо выше, чем в группе АСР (хи-квадрат=4,87; $p=0,027$) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

После имплантации устройства Watchman рекомендуется использовать протокол антитромботической поддержки, применявшийся в РКИ PROTECT-

Таблица 4.

Характеристика пациентов из группы WD, перенесших ишемический инсульт за время наблюдения

Показатель	Номер пациента				
	1	2	3	4	5
Возраст, годы	79	70	62	72	70
Пол	мужской	мужской	мужской	женский	женский
Форма ФП	персистирующая	постоянная	пароксизмальная	постоянная	постоянная
CHA ₂ DS ₂ -VASc*	7	6	4	5	4
HAS-BLED*	5	2	5	3	3
Инсульт в анамнезе	да	да	да	да	нет
АТГ**	нет	АСК + Кл	ПОАК + АСК	АСК + Кл	ПОАК
Дилатация ЛП	да	да	да	да	да
ФВ ЛЖ <40%	да	нет	нет	нет	нет
СДЛА >30 мм рт.ст.	да	нет	нет	да	да
Феномен СЭК	да	да	да	да	да
Степень СЭК	2	2	2	2	4

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий; ** - после имплантации окклюдера ушка левого предсердия; ЛП - левое предсердие; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; СДЛА - систолическое давление над легочной артерией; СЭК - спонтанное эхо-контрастирование.

AF и PREVAIL. Целесообразно назначать варфарин с целевыми значениями МНО 2,0-3,0 в комбинации с АСК в дозе 75 мг/сут в течение как минимум 45 дней после процедуры. Через 45 дней проводят ЧП-ЭхоКГ для уточнения позиционирования окклюдера. При оптимальной установке устройства (полная окклюзия устья УЛП, остаточный кровоток не более 5 мм) и отсутствии признаков тромбоза на его поверхности приём варфарина прекращают и назначают двойную антиагрегантную терапию (АСК в сочетании с клопидогрелом 75 мг/сут) на период до 6 месяцев. Спустя 6 месяцев после имплантации следует переводить пациентов на неопределённо долгую монотерапию АСК. При неадекватном позиционировании устройства необходимо продолжить приём варфарина до исчезновения или уменьшения диаметра остаточного кровотока менее 5 мм [7, 8]. Данная схема терапии показала большую эффективность, чем данные, полученные в рамках регистра. Поэтому мы рекомендуем придерживаться данного послеоперационного протокола антитромбоцитарного ведения пациентов.

После имплантации устройства АСР принято назначать комбинацию АСК 75 мг/сут и клопидогрела 75 мг/сут на срок от 3 до 6 месяцев с последующим переходом на монотерапию АСК [9]. Таким образом, принципиальным отличием рекомендуемой антитромботической стратегии в случае имплантации окклюдера АСР является отсутствие необходимости назначения варфарина. При этом нужно отметить, что в рамках данного исследования различные схемы антитромбоцитарного ведения не приводили к возникновению тромботических осложнений.

В РКИ PROTECT-AF [7] снижение риска инсульта при имплантации устройства Watchman составило 46% у 707 пациентов с длительностью наблюдения 18 месяцев; в регистре CAP [11] - 78% у 566 пациентов со средним периодом наблюдения 50 месяцев; в регистре CAP2 [11] - 69% у 578 пациентов со средним периодом наблюдения 50 месяцев.

В регистрах по изучению устройств АСР/Amulet было отмечено снижение риска инсульта в пределах 60-65%: на 59% у 1001 пациента со средней длительностью наблюдения 1,3 года [9]. В данных исследованиях эффективность имплантации ОУЛП оценивали не только по частоте тромбоэмболических событий, таких как инсульт / СЭ, тромбоз устройства и случаи сердечно-сосудистой / необъяснимой смерти, но и по снижению риска инсульта по сравнению с прогнозированной частотой, рассчитанной на основании шкалы CHA₂DS₂-VASc.

В нашем исследовании сразу после имплантации устройства АСР у 63 пациентов (68,5%) были отменены антикоагулянтные препараты, при этом в 11 случаях (11,9%) не было назначено никаких антитромботических препаратов. Если говорить о группе пациентов WD, то лишь в 50 случаях (49,0%) не было назначено антикоагулянтной терапии после успешной имплантации

ОУЛП. При этом в группе АСР не было отмечено тромбоэмболических событий либо тромбозов устройств.

В нашей работе снижение риска инсульта у всех пациентов с ФП составило 48% (0% - в группе WD, 100% - в группе АСР). За время наблюдения в группе WD отмечено 5 случаев ишемического инсульта, тогда как в группе АСР инсультов не было. При сравнении групп по частоте инсульта отмечена тенденция к её повышению в группе WD (4,8% против 0%; $p=0,062$). Возможной причиной этого может быть конструктивная особенность устройства Watchman, а именно - наличие проницаемой полиэтиленовой мембраны на стороне, обращённой к ЛП, на поверхности которой до завершения эндотелизации могут образовываться тромбы. Сразу же отметим, что эта же особенность окклюдера может быть основной причиной тромбоза устройства, частота которого также оказалась несколько выше в группе WD (2,9% против 0%; $p=0,251$); в группе АСР случаев тромбоза устройства не было.

Суммарную частоту ишемических событий оценили в 32 из 66 исследований ($n=7689$): она составила 13,2% (37/280) у пациентов с тромбозом устройства и 3,8% (285/7399) у пациентов без тромбоза (ОР 5,27; 95% ДИ 3,66-7,59; $p<0,001$). В анализе чувствительности, в который включили только РКИ и проспективные многоцентровые регистры, частота тромбоза устройства была 3,7%, при этом тромбоз также был ассоциирован с более высокой частотой ишемических событий (13,5% против 4,4% у пациентов без тромбоза; ОР 4,15; 95% ДИ 2,77-6,22; $p<0,001$) [12].

В нашем исследовании частота тромбоза устройства Watchman была схожа с данными мета-анализа (2,9% против 3,1%), тогда как частота тромбоза устройства АСР оказалась ниже (0% против 3,6%). Во всех трёх случаях, выявленных в нашей работе, тромбоз устройства не сопровождался системными тромбоэмболическими осложнениями. Также отметим, что все эпизоды тромбоза устройства Watchman были обнаружены при проведении ЧП-ЭхоКГ через 45 дней, на фоне 3-недельной терапии лечебными дозами эноксапарина тромбы были полностью лизи-

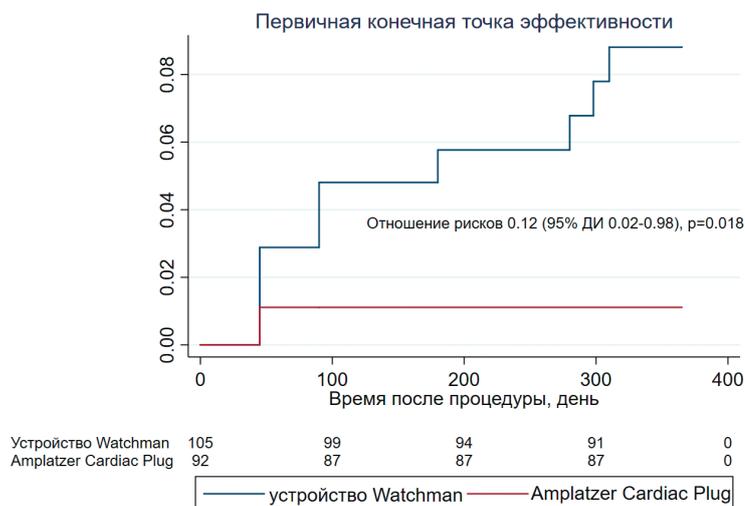


Рис. 2. Риск неблагоприятных событий первичной конечной точки эффективности в зависимости от вида окклюдизирующего устройства ($n=197$).

рованы, а через 180 дней после имплантации ОУЛП тромбов на поверхности устройства не было выявлено ни у одного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После имплантации окклюдера Amplatzer Cardiac Plug возможна отмена оральных антикоагулянтов и назначение любой из допустимых, применяемых в клинической практике, комбинации антитромботических препаратов, что особенно актуально у пациентов с про-

тивопоказаниями к антикоагулянтной терапии и очень высоким риском инсульта, нуждающихся в эффективной немедикаментозной профилактике инсульта.

Пациентам в возрасте 70 лет и старше с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 и инсультом в анамнезе после имплантации окклюдеров Watchman Device рекомендован прием варфарина. При отсутствии возможности приема варфарина данным пациентам не рекомендуется имплантировать устройство Watchman Device.

ЛИТЕРАТУРА

1. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7: 276-281. <https://doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x>.
2. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44: 3357-3364. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.113.001884>.
3. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45: 520-526. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.113.003433>.
4. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Neurology*. 1993;43(1): 32-36. https://doi:10.1212/wnl.43.1_part_1.32.
5. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8(5): e63479. <https://doi:10.1371/journal.pone.0063479>.
6. Анти тромботическая терапия в кардиологии. Под ред. Е.П.Панченко. - М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2019. - 256 с.: ил. [Antithrombotic therapy in cardiology. Ed. E.P.Panchenko.-M.: LLC "REMEDIUM GROUP", 2019.- p.256.: il. (In Russ)].
7. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374(9689): 534-542. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(09\)61343-X](https://doi:10.1016/S0140-6736(09)61343-X).
8. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1): 1-12. <https://doi:10.1016/j.jacc.2014.04.029>.
9. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11(10): 1170-1179. https://doi:10.4244/EIJY15M01_06.
10. Davtyan K, Simonyan G, Topchyan A, et al. Comparative Safety of left atrial appendage occlusion with the Watchman device and Amplatzer Cardiac Plug: Results of the Russian national registry. *Biomedical research international*. 2020. Vol. 2020. Article ID 2352648. <https://doi.org/10.1155/2020/2352648>
11. Holmes DR Jr, Reddy VY, Gordon NT, et al. Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23): 2878-2889. <https://doi:10.1016/j.jacc.2019.09.064>.
12. Alkhouli M, Busu T, Shah K, et al. Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(12): 1629-1637. <https://doi:10.1016/j.jacep.2018.09.007>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-05>

ПОСТОЯННАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО
НАБЛЮДЕНИЯ, АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ

О.Ю.Джаффарова, Л.И.Свинцова, И.В.Плотникова, Б.Н.Дамбаев, Е.О.Картофелева
*Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5.*

Цель. Представить опыт и проанализировать осложнения постоянной кардиостимуляции у детей с брадиаритмиями на основе многолетнего наблюдения.

Материалы исследования. Проанализированы данные 145 детей со структурно-нормальными сердцами с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС) в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Период наблюдения - с 1999 по 2020 гг. Эпикардиальная имплантация ЭКС была выполнена 71 ребенку, эндокардиальная - 74. Средний возраст первичной имплантации ЭКС составил $8,67 \pm 5,2$ лет.

Результаты. Выявлены следующие осложнения: гемодинамические осложнения (увеличение камер сердца в динамике и/или развитие внутрижелудочковой и межжелудочковой диссинхронии, появление и нарастание степени регургитации на атриовентрикулярных клапанах), бактериальный эндокардит, гемоперикард, окклюзия подключичной вены, перикардит, инфицирование стимулятора и его ложа, дислокация ЭКС и нарушение целостности электродов. У пациентов с эпикардиальным способом имплантации ЭКС осложнения были выявлены у 24 (33,8%) обследованных, с эндокардиальным - у 37 (50%). Гемодинамические осложнения при эпикардиальной стимуляции связаны с внутрижелудочковой диссинхронией вследствие имплантации желудочкового электрода на боковую стенку или выходной отдел правого желудочка. У пациентов, которым имплантация эпикардиального электрода выполнена в области верхушки левого желудочка (ЛЖ), гемодинамических осложнений не зарегистрировано.

Заключение. Дети с имплантированными ЭКС требуют тщательного динамического наблюдения. Наиболее рациональным является применение первичной эпикардиальной системы ЭКС с имплантацией электрода на верхушку ЛЖ, это позволяет сохранить вены для эндокардиальной стимуляции в более старшем возрасте, и предотвратить развитие гемодинамических осложнений. Ни эпикардиальный, ни эндокардиальный способы имплантации ЭКС не гарантируют отсутствие осложнений, однако соблюдение вышеперечисленных условий позволит добиться высокой эффективности и безопасности кардиостимуляции у детей.

Ключевые слова: электрокардиостимуляция; способы имплантации электродов; осложнения; дети

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 15.09.2021 **Исправленная версия получена:** 24.12.2021 **Принята к публикации:** 27.12.2021

Ответственный за переписку: Джаффарова Ольга Юрьевна, E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru

О.Ю.Джаффарова - ORCID ID 0000-0002-3947-4903, Л.И.Свинцова - ORCID ID 0000-0002-2056-4060, И.В.Плотникова - ORCID ID 0000-0003-4823-4378, Б.Н.Дамбаев - ORCID ID 0000-0003-4823-4378, Е.О.Картофелева - ORCID ID 0000-0003-2469-8098

Для цитирования: Джаффарова ОЮ, Свинцова ЛИ, Плотникова ИВ, Дамбаев БН, Kartoffелева ЕО. Постоянная электрокардиостимуляция у детей: результаты многолетнего наблюдения, анализ осложнений. *Вестник аритмологии.* 2022;29(1): 32-38. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-05>.

PERMANENT PACING IN CHILDREN: RESULTS OF FOLLOW-UP, ASSESSMENT OF COMPLICATIONS

O.Yu.Dzhaffarova, L.I.Svintsova, I.V.Plotnikova, B.N.Dambaev, E.O.Kartofeleva
*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Russia,
Tomsk, Kooperativnyy lane, 5.*

Aim. To present the experience and assess the complications of permanent pacing in children with bradyarrhythmias based on long-term follow-up.

Methods. Data of 145 children with structurally normal heart with implanted pacemakers at the age from 1 month to 18 years were retrospectively assessed. The follow-up was from 1999 to 2020 years. Epicardial pacemaker was implanted in 71 children, endocardial - in 74. The mean age of the primary implantation was 8.67 ± 5.2 years.

Results. The following complications were disclosed: hemodynamic complications (heart chamber enlargement in dynamics and/or development of dyssynchrony, the appearance and increase in the regurgitation degree on the atrioventricular valves), bacterial endocarditis, hemopericardium, subclavian vein occlusion, pericarditis, infection of the pacer.

maker and its pocket, leads dislocation and fracture. With epicardial pacing various complications were detected in 24 (33.8%) examined patients, with endocardial - in 37 (50%). Hemodynamic complications with epicardial permanent pacing are associated with intraventricular dyssynchrony due to implantation of a ventricular lead on the lateral wall or the right ventricular outflow tract. Hemodynamic complications were not recorded in patients that performed the implantation of an epicardial lead at the left ventricular (LV) apex.

Conclusion. Children with pacemakers require careful follow-up. The most rational is the use of a primary epicardial pacemaker system with lead implantation on the apex of the LV. Such approach allows the veins to be preserved for endocardial stimulation at an older age, and to prevent hemodynamic complications. Neither epicardial nor endocardial pacemaker implantation guarantee the absence of complications. However, compliance with the above conditions will allow achieving high efficiency and safety of cardiac stimulation in children.

Key words: pacing; methods of lead implantation; complications; children

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 15.09.2021 **Revision Received:** 24.12.2021 **Accepted:** 27.12.2021

Corresponding author: Dzhaffarova Olga, E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru

O.Yu.Dzhaffarova - ORCID ID 0000-0002-3947-4903, L.I.Svintsova - ORCID ID 0000-0002-2056-4060, I.V.Plotnikova - ORCID ID 0000-0003-4823-4378, B.N.Dambayev - ORCID ID 0000-0003-4823-4378, E.O.Kartofeleva - ORCID ID 0000-0003-2469-8098

For citation: Dzhaffarova OYu, Svintsova LI, Plotnikova IV, Dambayev BN, Kartofeleva EO. Permanent pacing in children: results of follow-up, assessment of complications. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 32-38. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-05>.

В настоящее время электрокардиостимуляция (ЭКС) является единственным вариантом лечения брадиаритмий. Использование ЭКС в педиатрической практике требует высокого профессионализма специалистов, особенно у детей раннего возраста с учетом перспективы пожизненной стимуляции.

Постоянные технические усовершенствования стимулирующих устройств, привели к появлению современных физиологических систем ЭКС, которые по своим размерам и функциональным возможностям достаточно безопасно могут применяться у детей любого возраста [1]. При принятии решения о выборе оптимальной системы ЭКС должны быть рассмотрены показания к постоянной стимуляции, преимущества и недостатки различных режимов стимуляции и способов имплантации систем ЭКС. Факторами, определяющими специфику имплантации устройств в детском возрасте являются: антропометрические данные ребенка и соответствие их размерам стимулятора и электродов, необходимость длительной (пожизненной) кардиостимуляции, высокий уровень активности ребенка, интенсивное физическое развитие (необходимость имплантации электродов «с запасом» и их замены), в ряде случаев сопутствующие врожденные пороки сердца, особенно при наличии внутрисердечных шунтов, риски возможных осложнений, развивающихся на фоне постоянной ЭКС [2-4].

Показания к имплантации ЭКС изменялись по мере поступления новых сведений об эффективности и безопасности постоянной ЭКС и в связи с усовершенствованием медицинских технологий [5, 6]. На сегодняшний день многие специалисты используют показания к имплантации ЭКС у детей, которые были обобщены и опубликованы в обзоре рабочей группы Европейской ассоциации аритмологов и Ассоциации

европейских детских кардиологов в 2013 году [7]. Однако следует помнить, что уровень доказательности этих рекомендаций невысокий. Большинство рекомендаций для детей, нуждающихся в постоянной кардиостимуляции, не подтверждены проспективными исследованиями и основываются только на мнении экспертов. Обобщение опыта в области педиатрической кардиостимуляции позволит специалистам принимать более взвешенные решения при выборе способа имплантации у конкретного пациента с учетом возможных осложнений, планированию динамического наблюдения, а также уточнению показаний к имплантации ЭКС.

Цель данной публикации - представить опыт и проанализировать осложнения постоянной кардиостимуляции у детей с брадиаритмиями на основе многолетнего наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ осложнений электрокардиостимуляции у детей со структурно-нормальными сердцами. Период наблюдения - с 1999 по 2020 гг. В исследование было включено 145 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет, из них 103 пациента с полной атриовентрикулярной блокадой (АВБ), 25 детей с синдромом слабости синусового узла (СССУ) и 17 - с бинодальной болезнью. Средний возраст пациентов на момент первичной имплантации ЭКС $8,67 \pm 5,2$ лет. Распределение по возрастам было следующим: дети до года - 12 (8,3%) человек, от одного года до трех лет - 28 (19,3%) пациентов, от 3-х до 10 лет - 37 (25,5%) детей. Большинство обследованных 68 (46,9%) - дети старше 10 лет. Деление на возрастные периоды детства обусловлено целесообразностью в рамках данного исследования более подробной оценки показателей в связи

с особенностями морфофункционального состояния органов и систем в процессе роста и развития ребенка.

Критерии включения пациентов:

- наличие АВБ, CCCУ или бинодальной патологии по данным ЭКГ и холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ;
- отсутствие признаков текущего воспалительного процесса по данным общего и биохимического анализов крови;
- отсутствие врожденного порока сердца.

При поступлении всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза, жалоб, объективное обследование ребенка, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, регистрация ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография органов грудной клетки.

Всем пациентам выполнена первичная имплантация ЭКС. В послеоперационном периоде проводилось повторное исследование, включающее ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки в 2-х проекциях, а также контроль параметров ЭКС в сроки 5-7 дней после вмешательства. Контрольное обследование, включающее ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ, контроль параметров ЭКС проводилось спустя 6 и 12 месяцев и далее ежегодно. Рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях проводилась 1 раз в 3 года после первичной имплантации ЭКС или чаще по показаниям.

Показания к имплантации ЭКС определялись с учетом национальных рекомендаций, разработанных на основе рекомендаций Европейской ассоциации аритмологов и детских кардиологов [7]. Способы имплантации и режимы стимуляции в зависимости от возраста пациентов представлены в табл. 1. У 5 пациентов с однокамерной предсердной стимуляцией (ААИ) стимулятор был имплантирован в связи CCCУ, ассоциированным с симптомной брадикардией, 118 пациентам с полной АВБ и бинодальной патологией имплантированы двухкамерные системы ЭКС. Одному пациенту с полной АВБ и блокадой левой ножки пучка Гиса имплантирована трехкамерная система ЭКС. Однокамерные желудочковые системы ЭКС имплантированы 21 пациенту, 3 из них в возрасте до 1 года. При выборе VVI - режима стимуляции при первичной имплантации ЭКС мы руководствовались целью минимизировать риск осложнений, связанных с избыточной длиной электродов как при эндо-, так и при эпикардиальном подходе, избежать стернотомии и использовать субкисфоидаальный доступ при эпикардиальной стимуляции. Кроме того, VVI стимуляция с минимальной частотой не подавляет функцию АВ соединения у пациентов с частично сохраненным АВ-проведением.

У большинства пациентов при эпикардиальной двухкамерной стимуляции применялась частичная стернотомия, у пациентов с однокамерной эпикардиальной стимуляцией - субкисфоидаальный доступ без стернотомии.

Эпикардиальная имплантация ЭКС была выполнена 71 ребенку, эндокардиальная - 74. Средний воз-

раст пациентов с эпикардиальной системой ЭКС на момент первичной имплантации составил $3,86 \pm 3,35$ лет, средний возраст пациентов с эндокардиальной системой ЭКС на момент первичной имплантации составил $13,28 \pm 3,39$ лет. Средняя продолжительность стимуляции от момента первичной имплантации до выявления осложнений составила $2,10 \pm 2,7$ лет.

Статистические методы исследования

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, где M - среднее арифметическое, σ - среднее квадратичное отклонение. Различия качественных показателей оценивали по критерию χ^2 . Различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с эпикардиальным способом имплантации ЭКС различные осложнения были выявлены у 24 (33,8%) обследованных, с эндокардиальным - у 37 (50%) детей (табл. 2). Выявлены следующие осложнения: гемодинамические осложнения (увеличение камер сердца в динамике и/или развитие внутривентрикулярной и межжелудочковой диссинхронии, появление и нарастание степени регургитации на атриовентрикулярных клапанах), бактериальный эндокардит, гемоперикард, преимущественно связанный с перфорацией правого предсердия, окклюзия подключичной вены, перикардит, инфицирование стимулятора и его ложа, дислокация ЭКС и нарушение целостности электродов.

При эндокардиальном способе имплантации желудочковый электрод преимущественно локализовался в области верхушки правого желудочка (ПЖ). При эпикардиальной ЭКС желудочковый электрод у 27 (38%) пациентов локализовался в области верхушки левого желудочка (ЛЖ) и верхушки ПЖ, у 44 (62%) пациентов - в зоне свободной стенки ПЖ. Следует отметить, что в «старую эру» (до 2013 года) при имплантации эпикардиальной системы ЭКС желудочковый электрод локализовался в зоне свободной стенки ПЖ. Большинство Российских клиник до сих пор руководствуются этим подходом. В последние годы в нашей клинике при первичной эпикардиальной стимуляции желудочковый электрод локализуется в области верхушки ЛЖ, либо верхушки ПЖ.

При эпикардиальном способе имплантации наиболее частые осложнения были связаны с развитием гемодинамических изменений в виде признаков пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии, обусловленных стимуляцией свободной стенки ПЖ. Стимуляция вышеназванной зоны приводит к развитию электрической и механической диссинхронии и дисфункции ЛЖ. Следует отметить тот факт, что у тех пациентов, которым была проведена первичная имплантация эпикардиального электрода в области верхушки ЛЖ ($n=27$, 38%), гемодинамических осложнений зарегистрировано не было.

В раннем послеоперационном периоде после имплантации эпикардиальной системы ЭКС у 2-х пациентов был диагностирован перикардит и у одного

пациента выявлен гемоперикард. В отдаленном послеоперационном периоде у 4-х пациентов выявлены дислокации ЭКС и электродов и нарушение их целостности, в том числе сердечная странгуляция у пациентки с врожденной АВБ. Данное осложнение выявлено через 2 года после первичной имплантации эпикардиальной системы ЭКС, выполненной в возрасте 1 года.

При режиме однокамерной эпикардиальной VVI стимуляции отмечались только гемодинамические осложнения, связанные с диссинхронией ЛЖ. При двухкамерном режиме стимуляции (DDD) наряду с гемодинамическими осложнениями, зафиксированы осложнения, связанные непосредственно с электродами эпикардиальной системы (табл. 2).

При трансвенозном (эндокардиальном) способе стимуляции осложнения, связанные с нарушением гемодинамики были зарегистрированы у такого же количества пациентов, что и в группе эпикардиальной стимуляции (табл. 2). Однако, по качеству гемодинамических осложнений был выявлен ряд отличий. Если в группе с эпикардиальной стимуляцией все пациенты с гемодинамическими осложнениями имели признаки пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии, то в группе детей с эндокардиальной стимуляцией гемодинамические осложнения только у 8 (47%) пациентов

представлены пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатией, а у 9 (53%) пациентов - недостаточностью трикуспидального клапана (ТК). Более частая встречаемость пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии у детей с эпикардиальной стимуляцией по сравнению с пациентами с эндокардиальной стимуляцией оказалась статистически значимой ($p=0,047$) и отмечалась только у пациентов с эпикардиальной имплантацией желудочкового электрода в область свободной стенки ПЖ.

В группе пациентов с эндокардиальной стимуляцией ранний послеоперационный период у 3-х пациентов осложнился гемоперикардом, ассоциированным с перфорацией правого предсердия. У одного пациента отмечен перикардит. В отдаленном послеоперационном периоде было зарегистрировано одно из самых грозных осложнений эндокардиальной кардиостимуляции - развитие инфекционного эндокардита. Данное осложнение возникло через 10 лет после первичной имплантации ЭКС и потребовало проведения операции на открытом сердце с применением искусственного кровообращения, деимплантации всей эндокардиальной системы, пластики ТК с последующей имплантацией эпикардиальной системы ЭКС. Кроме того отдаленные послеоперационные осложнения эндокардиальной стимуляции отмечены ещё у двух паци-

Таблица 1.

Режимы стимуляции и способы имплантации системы ЭКС у детей со структурно нормальным сердцем в зависимости от возраста, n (%)

	Способ имплантации							
	Эндокардиальный, n=74 (51,03%)				Эпикардиальный, n=71 (48,97%)			
	AAI n=5 (3,45%)	DDD n=57 (39,31%)	VVI n=12 (8,27%)	Всего n=74 (51,03%)	DDD n=61 (42,07%)	DDD-biV n=1 (0,69%)	VVI n=9 (6,21%)	Всего n=71 (48,97%)
До 1 года					9 (6,21)		3 (2,07)	12 (8,28)
1-3 года		1 (0,69)		1 (0,69)	23 (15,86)	1 (0,69)	3 (2,07)	27 (18,62)
3-7 лет	1 (0,69)		1 (0,69)	2 (1,38)	16 (11,03)		3 (2,07)	19 (13,1)
7-10 лет	1 (0,69)	6 (4,14)	2 (1,38)	9 (6,21)	7 (4,83)			7 (4,83)
Старше 10 лет	3 (2,07)	50 (34,48)	9 (6,2)	62 (42,75)	6 (4,14)			6 (4,14)

Таблица 2.

Осложнения при эпикардиальной и эндокардиальной стимуляции в зависимости от режима стимуляции, n (%)

	Способ имплантации					
	Эндокардиальный, n=74 (51,03%)			Эпикардиальный, n=71 (48,97%)		
	AAI n=5 (3,45%)	DDD n=57 (39,31%)	VVI n=12 (8,27%)	DDD n=61 (42,07%)	DDD-biV n=1 (0,69%)	VVI n=9 (6,21%)
Гемодинамические		12 (21,05)	5 (41,6)	14 (22,58)		3 (33,3)
Дислокация ЭКС*		11 (19,29)	2 (16,6)	4 (6,45)		
Перикардит		1 (1,75)		2 (3,22)		
Гемоперикард		3 (5,26)		1 (1,61)		
БЭ			1 (8,33)			
Инфицирование ЭКС		1 (1,75)				
Окклюзия вены			1 (8,33)			
Всего		28 (49,12)	9 (75)	21 (33,87)		3 (33,3)

Примечание: * - и нарушение целостности электродов, БЭ - бактериальный эндокардит

ентов: в одном случае - окклюзия подключичной вены, в другом - инфицирование ложа ЭКС.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из спорных и нерешенных вопросов детской ЭКС остается выбор способа имплантации: эпикардиального или эндокардиального в зависимости от возраста пациента. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки [8, 9]. Проведенный нами анализ подтверждает это и демонстрирует, что ни эпи-, ни эндокардиальный подход не гарантирует отсутствие осложнений.

Для эндокардиальной стимуляции характерны такие осложнения, как нарушение изоляции, дислокации электродов, перфорация сердца, недостаточность ТК, развитие бактериального эндокардита. Эндокардиальные системы ЭКС имеют высокий риск развития венозной окклюзии и венозного тромбоза у детей, что является причиной отсутствия возможности повторного применения венозного доступа в будущем и приводит к более сложному ведению пациента [10, 11]. Нарастание степени регургитации ТК связано как с избыточными петлями электродов, запас которых необходим в связи ростом пациента, так и с количеством электродов, проходящих через его отверстие вследствие трансвенозных реимплантаций в течение жизни пациента. А поскольку ЭКС необходима на протяжении нескольких десятилетий, то большое количество электродов, проходя через трансвенозный клапан, лишь усугубляет нарушения внутрисердечной гемодинамики. Осложнения, связанные с инфицированием имплантированных устройств, по данным разных авторов составляют от 1% до 19% [12]. При этом окончательное излечение пациента возможно только при полном удалении инфицированных электродов и электрокардиостимулятора, что актуализирует нерешенную на сегодняшний день проблему экстракции эндокардиальных электродов у детей.

В противоположность эндокардиальной имплантации ЭКС, при эпикардиальной стимуляции наиболее часто наблюдаются механические осложнения, связанные с переломом электродов, менее длительная их «выживаемость», а также риски, связанные с торакальной хирургией [13]. Однако проблема «выживаемости» эпикардиальных электродов, наблюдавшаяся на заре ЭКС, в настоящее время становится менее актуальной. Применение стероидного покрытия ограничивает воспалительный ответ в месте соприкосновения электрода и сердечной ткани, что приводит к снижению острого и хронического порогов стимуляции и увеличивает срок службы батареи. При сравнении современных эндокардиальных и эпикардиальных электродов со стероидным покрытием продемонстрировано практическое отсутствие разницы «выживаемости» электродов. Среди механических осложнений эпикардиальной стимуляции редким, но очень серьезным, является сердечная странгуляция, которая ограничена педиатрической популяцией. С ростом ребенка при дислокации петли электрода происходит странгуляция сердца и в зависимости от места максимального сдавления может при-

вести к стенозу коронарных артерий, недостаточности клапана или дисфункции желудочка, с последующим возникновением сердечного приступа, который может закончиться летальным исходом. Особо пристальное внимание следует уделять детям, кому имплантация ЭКС выполнялась в возрасте до 6 месяцев, вследствие более интенсивного физического развития и высокой вероятности формирования сердечной странгуляции из-за наличия избыточной длины электродов в средостении. Для диагностики данного осложнения рекомендовано ежегодное эхокардиографическое исследование и проведение контрольных рентгенографий органов грудной клетки в 2-х проекциях каждые 3 года у асимптомных пациентов [14-16]. На сегодняшний день в мировой литературе описано всего 20 случаев странгуляции сердца [17, 18]. В нашей клинике есть опыт лечения такого осложнения у 2-х пациентов: у одного из них ЭКС имплантирован в возрасте 1,5 месяцев по причине полной АВБ после хирургической коррекции врожденного порока сердца [19], другому пациенту ЭКС имплантирован в возрасте 1 года в связи с врожденной АВБ, дислокация петель электродов выявлена через 2 года после первичной эпикардиальной имплантации ЭКС. В первом клиническом случае выполнена хирургическая коррекция - замена эпикардиальной системы электродов и ЭКС. Во втором клиническом случае планируется аналогичное оперативное вмешательство.

Следует отметить, что верхушка ПЖ является самой частой зоной стимуляции при использовании трансвенозного (эндокардиального) доступа, который обеспечивает стабильное положение электрода и отсутствие его смещения. Однако длительная апикальная эндокардиальная стимуляция ПЖ может приводить к пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии [20]. Перспективной для предотвращения данного осложнения представляется стимуляция пучка Гиса, которая улучшает функцию ЛЖ и нивелирует симптомы сердечной недостаточности, вторичные по отношению к желудочковой диссинхронии. Данная методика в настоящее время набирает популярность у взрослых пациентов, которым требуется сердечная ресинхронизирующая терапия, однако опыт применения её у детей ограничен, но очень перспективен [21].

В последние годы в зарубежных публикациях обсуждаются вопросы о зонах желудочковой стимуляции при обоих вариантах имплантации электродов ЭКС. Стимуляция «оптимального участка» должна быть направлена на профилактику пейсмейкер-индуцированной механической диссинхронии, особенно у детей, которым стимулятор был имплантирован в младшем детском возрасте и имеющих перспективу пожизненной ЭКС. Было показано, что стимуляция верхушки и боковой стенки ЛЖ при эпикардиальной ЭКС имеет наибольший потенциал для предотвращения диссинхронии и снижения сократительной функции ЛЖ, тогда как ЭКС выходного отдела и боковой стенки ПЖ связана с высоким риском дисфункции ЛЖ [22, 23], что согласуется с нашими результатами. Пейсмейкер-индуцированная кардиомиопатия выявлялась только у пациентов с эпикардиальной стимуля-

цией свободной стенки ПЖ, а у пациентов с апикальной ЛЖ стимуляцией гемодинамических осложнений выявлено не было.

В показаниях для имплантации ЭКС у детей нет четких рекомендаций по выбору способа имплантации. Так в рекомендациях консенсуса экспертов Европейской ассоциации аритмологов и Ассоциации европейских детских кардиологов в 2013 году у детей до достижения веса 10 кг предлагается имплантация систем с использованием только эпикардиальных электродов, у остальных пациентов рекомендуется использовать преимущественно трансвенозные системы [7]. Однако с учетом современных мировых тенденций и опыта ведущих зарубежных клиник использование методик эпикардиальной имплантации электродов находит все большее применение как в силу более серьезных осложнений при имплантации трансвенозной системы ЭКС, так и в связи с возможностью выбора гемодинамически оптимальной зоны стимуляции при эпикардиальной методике для предотвращения пейсмейкер-индуцированной диссинхронии [22, 23]. Эпикардиальный способ предпочтителен при любой первой имплантации ЭКС у ребенка так как позволяет максимально отсрочить установку эндокардиальной системы стимуляции, применение которой актуализирует нерешенную на сегодняшний день проблему эндоваскулярной экстракции электродов у детей. В большинстве случаев при возникновении осложнений экстракция эндокардиальных электродов осуществляется в процессе операции на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения, а методики миниинвазивного лазерного или механического удаления электродов у детей пока не получили положительных результатов не только в России, но и в мире [25-28].

ЛИТЕРАТУРА

1. Takeuchi D, Tomizawa Ya. Pacing device therapy in infants and children: a review. *J Artif Organs*. 2013;16: 23-33. <https://doi.org/10.1007/s10047-012-0668-y>.
2. Welisch E, Cherlet E, Crespo-Martinez E, et al. A single institution experience with pacemaker implantation in a pediatric population over 25 years. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33: 1112-8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02781.x>.
3. Silvetti MS, Drago F, Di Carlo D, et al. Cardiac pacing in paediatric patients with congenital heart defects: transvenous or epicardial? *Europace*. 2013;15: 1280-6. <https://doi.org/10.1093/europace/eut029>.
4. Свинцова ЛИ, Ковалёв ИА, Криволапов СН, и др. Клинические и гемодинамические закономерности течения аритмий у детей в возрасте от 0 до 7 лет. Российский кардиологический журнал. 2014;19(12): 31-37. [Svintsova LI, Kovalev IA, Krivolapov SN, et al. Clinical and hemodynamic patterns of arrhythmias in children aged 0 to 7 years. *Rus J Card*. 2014;19(12): 31-37. (In Russ).]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-31-37>.
5. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51: e1-62. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.04.014>.
6. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007;9: 959-98. <https://doi.org/10.1093/europace/eum189>.
7. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15:1337-82. <https://doi.org/10.1093/europace/eut082>.
8. Konta L, Chubb MH, Bostock J, et al. Twenty-Seven Years' Experience With Transvenous Pacemaker Implantation in Children Weighing <10 kg *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9: e003422. <https://doi.org/10.1161/CIR>

Ограничение публикации

В нашей публикации прямое статистическое сравнение пациентов с эпи- и эндокардиальной стимуляцией было затруднено, поскольку исходно эти пациенты несопоставимы по возрасту и характеру осложнений. Данный фактор в исследовании способствовал тому, что различия в количестве осложнений эпи- и эндокардиальной стимуляции в разных возрастных группах не были обнаружены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие постоянного искусственного водителя ритма у детей, в отличие от взрослых пациентов, требует более тщательного динамического наблюдения, включающего ХМ ЭКГ, детальную ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки в 2-х проекциях, оценку параметров ЭКС. В настоящее время в педиатрической кардиостимуляции остаются нерешенные вопросы. Наиболее актуальными из них являются выбор способа имплантации и предотвращение осложнений, развивающихся при постоянной стимуляции.

Согласно исследованиям последних лет и нашему опыту наиболее рациональным является применение первичной эпикардиальной системы ЭКС с имплантацией электрода на верхушку ЛЖ, это позволяет сохранить вены для эндокардиальной стимуляции в более старшем возрасте, и предотвратить развитие гемодинамических осложнений. Следует учитывать, что ни эпикардиальный, ни эндокардиальный способы кардиостимуляции не гарантируют отсутствие осложнений, однако соблюдение вышеперечисленных условий позволят добиться высокой эффективности и безопасности кардиостимуляции у детей. Решение этих вопросов имеет большое значение для развития отечественной педиатрической кардиостимуляции.

CEP.115.003422.

9. Pakarinen S, Oikarinen L, Toivonen L. Short-term implantation-related complications of cardiac rhythm management device therapy: a retrospective single centre 1-year survey. *Europace*. 2010;12: 103-8. <https://doi.org/10.1093/europace/eup361>.
10. Silveti MS, Drago F, Di Carlo D, et al. Cardiac pacing in paediatric patients with congenital heart defects: transvenous or epicardial? *Europace*. 2013;15(9): 1280-6. <https://doi.org/10.1093/europace/eut029>.
11. Celiker A, Baspinar O, Karagöz T.. Transvenous cardiac pacing in children: problems and complications during follow-up. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007;(3):292-7.
12. Campos-Quintero A, García-Montes JA, Cruz-Arias R, et al. Endocardial Pacing in Infants and Young Children Weighing Less Than 10 Kilograms. *Rev Esp Cardiol*. (Engl Ed). 2018 Jan;71(1):48-51. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.02.036>.
13. Silveti MS, Drago F, Di Carlo D, et al. Cardiac pacing in paediatric patients with congenital heart defects: transvenous or epicardial? *Europace*. 2013;15: 280-1286. <https://doi.org/10.1093/europace/eut029>.
14. Mah DY, Prakash A, Porras D, et al. Coronary artery compression from epicardial leads: More common than we think. *Heart Rhythm*. 2018;1-9. doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.038.
15. Carreras EM, Duncan WJ, Djurdjev O, et al. Cardiac strangulation following epicardial pacemaker implantation: a rare pediatric complication. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2015; 149: 522-527 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.10.094>.
16. Takeuchi D, Tomizawa Y. Cardiac strangulation from epicardial pacemaker leads: diagnosis, treatment, and prevention. *Gen Thorac. Cardiovasc Surg*. 2015; 63: 22-29. <https://doi.org/10.1007/s11748-014-0483-x>.
17. Chihiro M, Yoshie O, Yusuke A, et al. A case of cardiac strangulation following epicardial pacemaker implantation. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020; 68: 1499-1502.
18. Janík M, Hejna P, Straka L, et al. Strangulation of the heart presenting as sudden cardiac death: A deadly but forgotten complication of epicardial pacing device. *Legal Medicine*, 32 (2018); 107-112 <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2018.04.001>.
19. Плотникова ИВ, Свинцова ЛИ, Джаффарова ОЮ, и др. Странгуляция левого желудочка у 4-летнего ребенка после эпикардальной стимуляции. Педиатрия журнал им. Г.Н.Сперанского.2018;97(3): 98-102. [Plotnikova IV, Svintsova LI, Dzhaffarova OYu, et al. Left ventricular strangulation in a 4-year-old child after epicardial pacing. *Pediatria*. 2018;97(3): 98-102.(In Russ)].
20. Baruteau A-E, Pass RH, Thambo J-B, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr*. 2016;175(9): 1235-1248. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2748-0>.
21. Lyon S, Dandamudi, Kean AC. Permanent his-bundle pacing in pediatrics and congenital heart disease. *J Innov Cardiac Rhythm Manage*. 2020;11(2): 4005-4012. <https://doi.org/10.19102/icrm.2020.110205>.
22. Janousek J, Kubus P. What's new in cardiac pacing in children? *Curr Opin Cardiol*. 2014; 29:76-82. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000025>.
23. Song MK, Kim NY, Bae EJ, et al. Long-term Follow-up of Epicardial Pacing and Left Ventricular Dysfunction in Children With Congenital Heart Block. *Thorac Surg*. 2020;109(6): 1913-1920. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur>.
24. Kovanda J, Lousek M, Ono S, et al. Left ventricular apical pacing in children: feasibility and long-term effect on ventricular function. *Europace*. 2020;22: 306-313. <https://doi.org/10.1093/europace/euz325>.
25. Dodge-Khatamia A, Kadnera A, Davea H, et al. Left heart atrial and ventricular epicardial pacing through a left lateral thoracotomy in children: a safe approach with excellent functional and cosmetic result. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2005;4: 541-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.06.040>.
26. Fender EA, Killu AM, Cannon BC, et al. Lead extraction outcomes in patients with congenital heart disease. *Europace*. 2017;19(3): 441-446. <https://doi.org/10.1093/europace/euw049>.
27. McCanta AC, Schaffer MS, Collins KK. Pediatric and Adult Congenital Endocardial Lead Extraction or Abandonment Decision (PACELEAD) survey of lead management. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34: 1621-1627.
28. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. MADIT-CRT Investigators. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123: 1061-1072. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-06>

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ДАБИГАТРАНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.О.Рубаненко, О.А.Рубаненко, Ю.В.Щукин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Дабигатран является высокоэффективным пероральным антикоагулянтом, используемым у пациентов с фибрилляцией предсердий, венозными тромбозами, тромбоэмболией легочной артерии, при ортопедических операциях. Наибольшую роль в его активации и транспорте играют печеночная карбоксилэстераза (CES-1) и P-гликопротеин. К настоящему времени изучены различные генетические полиморфизмы вышеуказанных систем, влияющих на фармакокинетику дабигатрана, такие как rs2244613 (C > A), rs8192935 (T > C) и rs71647871 (G > A), rs1128503 (1236 C > T), rs2032582 (2677 G > T), rs1045642 (3435 C > T) и rs4148738 (G > A) и другие. В то же время убедительных данных, доказывающих необходимость рутинного определения фармакогенетики дабигатрана у пациентов, имеющих показания для его использования в клинической практике нет. С другой стороны, данные литературы нередко противоречивы, поэтому, будущие исследования в этом направлении, вероятно, позволят точнее ответить на поставленный вопрос.

Ключевые слова: дабигатран; фармакодинамика; фармакокинетика; фармакогенетика; фибрилляция предсердий

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 23.11.2021 **Исправленная версия получена:** 23.12.2021 **Принята к публикации:** 27.12.2021

Ответственный за переписку: Рубаненко Анатолий Олегович, E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

А.О.Рубаненко - ORCID ID 0000-0002-3996-4689, О.А.Рубаненко - ORCID ID 0000-0001-9351-6177, Ю.В.Щукин - ORCID ID 0000-0003-0387-8356

Для цитирования: Рубаненко АО, Рубаненко ОА, Щукин ЮВ. Особенности фармакогенетики дабигатрана: обзор литературы. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 39-44. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-06>.

PECULIARITIES OF DABIGATRAN PHARMACOGENETICS: LITERATURE REVIEW

A.O.Rubanenko, O.A.Rubanenko, Yu.V.Shchukin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, 89 Chapayevskaya str.

Dabigatran is highly effective oral anticoagulant used in patients with atrial fibrillation, venous thrombosis, pulmonary embolism, orthopedic surgery. The most important role in activation and transport of dabigatran play hepatic carboxyl-esterase-1 (CES-1) and P-glycoprotein. To date were studied different polymorphisms that affect the pharmacokinetics of dabigatran such as rs2244613 (C > A), rs8192935 (T > C) u rs71647871 (G > A), rs1128503 (1236 C > T), rs2032582 (2677 G > T), rs1045642 (3435 C > T) u rs4148738 (G > A) and others. At the same time, there is no need of dabigatran pharmacogenetics testing in routine care. On the other side, existing literature data is often controversial, that's why future studies are needed to answer the above-mentioned question.

Key words: dabigatran; pharmacodynamics; pharmacokinetics; pharmacogenetics; atrial fibrillation

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 23.11.2021 **Revision Received:** 23.12.2021 **Accepted:** 27.12.2021

Corresponding author: Anatoly Rubanenko, E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

А.О.Рубаненко - ORCID ID 0000-0002-3996-4689, О.А.Рубаненко - ORCID ID 0000-0001-9351-6177, Ю.В.Щукин - ORCID ID 0000-0003-0387-8356

For citation: Rubanenko AO, Rubanenko OA, Shchukin YuV. Peculiarities of dabigatran pharmacogenetics: literature review. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 39-44. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-06>.

Дабигатран, как известно, относится к числу прямых пероральных антикоагулянтов, механизм действия которого сводится к непосредственному ингибированию тромбина - IIa фактора свертывания крови [1]. Данный препарат был создан, в первую очередь, как альтернатива непрямому антикоагулянту варфарину, ввиду многочисленных недостатков последнего, затруднявших его использование в реальной клинической практике. Дабигатран впервые был зарегистрирован в Европе, затем в 2010 году - в США, а после - и в России для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [2]. В дальнейшем данный препарат стал использоваться у пациентов с тромбозом глубоких вен, тромбоэмболией легочной артерии, а также в ортопедии [3, 4]. К преимуществам дабигатрана относят хорошую переносимость, простоту применения, эффективный антикоагулянтный эффект, предсказуемую фармакокинетику и отсутствие необходимости в рутинном контроле свертывания крови на фоне его приема [1, 3, 5]. Однако к настоящему моменту имеются сведения об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики данного препарата у различных пациентов, которые могут сопровождаться развитием тромбозов или кровотечений в клинической практике [6-8].

Целью настоящего обзора явилась оценка влияния различных генетических полиморфизмов на фармакодинамику и фармакокинетику дабигатрана.

ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА ДАБИГАТРАНА

Как известно, дабигатран назначается в виде пролекарства - дабигатрана этексилата с биодоступностью около 7% [9]. Дабигатрана этексилат является субстратом для транспортной молекулы Р-гликопротеина, следовательно, он может вступать во взаимодействие с индукторами (например, рифампицин, антиретровирусные препараты, карбамазепин и т.д.), а также с ингибиторами (например, циклоспорин, кларитромицин, дронедазон, амиодарон, верапамил, тикагрелор и т.д.) данной молекулы, тем самым способствуя, соответственно, снижению либо увеличению концентрации данного препарата в плазме крови [10]. В последнем случае риск кровотечений на фоне приема дабигатрана может возрастать [11]. Так, в исследовании M. Bernier et al. (2019), у пациентов, принимавших дабигатран совместно с ингибиторами Р-гликопротеина кровотечения отмечались в 30,4% случаев, по сравнению с 8,6% случаев у пациентов, не принимавших вышеуказанные препараты [12]. Следовательно, назначение дабигатрана в сочетании с вышеуказанными препаратами требует осторожности, а в некоторых случаях противопоказано, например, у пациентов, получающих циклоспорин, дронедазон, интраконазол, кетоконазол для системного применения, а также такролимус [11, 13]. Дабигатрана этексилат активируется кишечной (CES2) и печеночной (CES1) карбоксилэстеразой для формирования короткоживущих метаболитов, B1BR 951 и B1BR 1087 [8, 10]. Вышеуказанные метаболиты гидролизуются с помощью печеночной карбоксилэстеразы CES1 в гепатоцитах с превращением

в дабигатран - активное вещество [4, 10, 14, 15]. По данным литературы процесс образования дабигатрана из пролекарства в большей степени зависит именно от CES1 [8]. В то же время, следует иметь в виду, что дефицит CES1 у пациентов может компенсироваться за счет активации CES2. Дабигатран обладает низкой степенью связывания с белками плазмы - 35% [10, 16], не зависящей от его концентрации, поэтому препарат способен выводиться при проведении гемодиализа. Дабигатран частично конъюгируется с помощью активной глюкуроновой кислоты с формированием четырех изомеров фармакологически активных глюкуронидов [15, 17]. Таким образом, общая концентрация данного препарата в плазме крови включает в себя свободный и находящийся в составе глюкуронидов дабигатран, она достигает своего пика приблизительно через 1,5 часа [17]. Период полувыведения дабигатрана сравнительно долгий и составляет 12-17 часов [9]. Данный препарат не метаболизируется с помощью цитохрома P450, следовательно, никак не влияет на него, за исключением концентраций выше терапевтического диапазона [9, 16]. Также дабигатран не взаимодействует с препаратами, метаболизирующимися с помощью вышеуказанной системы [17]. Выводится препарат главным образом почками на 80-90% [10].

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ДАБИГАТРАНА

К настоящему времени изучены генетические полиморфизмы CES1 и Р-гликопротеина, играющие важную роль в активации и транспорте дабигатрана.

Генетические полиморфизмы CES1

Гены CES1 расположены на 16 хромосоме и содержат 14 экзонов [10]. Для CES1 в настоящее время известно более 2000 различных полиморфизмов [8], однако только для трех из них была доказана взаимосвязь с фармакокинетикой дабигатрана: rs2244613 (C > A), rs8192935 (T > C) и rs71647871 (G > A) [6-7, 18]. По данным G. Pare et al. (2013) минорный аллель rs2244613 ассоциировался с 15% снижением минимальной концентрации дабигатрана, а также с уменьшением относительного риска развития кровотечений на 27%, при этом данный полиморфизм присутствовал у 32,8% пациентов с ФП из исследования RE-LY [6]. Авторы также выявили, что минорный аллель полиморфизма rs8192935 ассоциировался с 12% снижением пиковой концентрации дабигатрана [6]. В исследовании C. Dimatteo et al. (2016), выполненного на 92 пациентах с ФП, было установлено, что аллель T rs8192935 ассоциировался со снижением концентрации дабигатрана, по сравнению с носителями CC генотипа, при этом у гетерозигот остаточная равновесная концентрация данного препарата снижалась на 3%, а у гомозигот - на 11% [7]. При этом, у гетеро- и гомозигот по полиморфизму rs2244613 снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана составило всего 2% и 3% соответственно [7]. По данным D.A. Sychev et al. (2018) не было выявлено значимого влияния генетических полиморфизмов rs2244613 на минимальную концентрацию дабигатрана у 60 пациентов, подвергшихся замене коленного сустава, при этом минорный аллель встречался в 27,5% случаев [18]. В дальнейшем

исследовании этого автора, проведенного у пациентов с ФП и 3 стадией хронической болезни почек, было выявлено, что генотип СС полиморфизма rs2244613 сопровождался 70% снижением соотношения концентрация / доза дабигатрана, по сравнению с пациентами с генотипом АА [19]. Авторы подчеркивают, что у вышеуказанной категории пациентов исследование полиморфизма rs2244613 может помочь в повышении безопасности дабигатрана [19].

В фундаментальном исследовании J. Shi et al. (2016) было выявлено, что активация дабигатрана этексилата зависит от полиморфизма rs71647871, приводящего к нарушению функционирования CES1, сопровождающегося уменьшением трансформации данного пролекарства и его метаболитов в активный дабигатран [8], однако исследований по оценке влияния данного полиморфизма на концентрацию дабигатрана в клинической практике, насколько нам известно, на данный момент не проводилось. В проспективном исследовании, проведенном Qiuyi Ji et al. (2021) и включившем 198 пациентов с ФП, принимавших дабигатран, минорный аллель С полиморфизма *CES1* rs8192935 ассоциировался с увеличением минимальной концентрации этого препарата в плазме крови [20]. Вышеуказанная взаимосвязь была выявлена также и у пациентов, имеющих минорный аллель А полиморфизма *CES1* rs2244613 (увеличение минимальных концентраций дабигатрана в плазме крови), в то же время эти пациенты имели повышенный риск малых кровотечений [20]. Исследование Y. Liu et al. (2021), выполненное на 106 пациентах показало, что полиморфизм *CES1* rs2244613 не оказывал влияния на пиковую концентрацию дабигатрана, а то время как полиморфизм *CES1* rs8192935 ассоциировался с увеличением пиковой концентрации данного препарата [21].

Генетические полиморфизмы

Р-гликопротеина

Р-гликопротеин кодируется геном *ABCB1* (другое название MDR1), который находится на 7 хромосоме и содержит 29 экзонов [10]. В настоящий момент известно более 1200 полиморфизмов данного гена, среди которых наиболее изучены rs1128503 (1236 C > T), rs2032582 (2677 G > T), rs1045642 (3435 C > T) и rs4148738 (G > A). Из различных сочетаний полиморфизмов rs1128503, rs2032582 и rs1045642 образуются различные гаплотипы: *ABCB1*1*, *ABCB1*2*, *ABCB1*13* [22, 23]. Вышеуказанные полиморфизмы оказывают влияние на фармакокинетику многих лекарственных препаратов, являющихся субстратами для Р-гликопротеина [10]. В то же время, только для полиморфизмов rs1045642 и rs4148738 на настоящий момент изучена ассоциация с увеличением пиковой концентрации дабигатрана [6, 18]. В исследовании G. Pare et al. (2013) наличие полиморфизма rs4148738 сопровождалось увеличением пиковой концентрации дабигатрана на 12%, однако не ассоциировалось ни с кровотечениями, ни с ишемическими событиями [6]. В то же время, данное положение не подтвердилось в работах C. Dimatteo (2016), D. A. Sychev et al. (2018), в которых полиморфизм rs4148738 не сопровождался значимыми изменениями пиковой и минимальной

концентраций дабигатрана [7, 18]. В исследовании Q. Xie et al. (2018) полиморфизм rs4148738 также не оказывал значимого влияния на фармакокинетику дабигатрана [24].

Результаты относительно полиморфизма rs1045642 оказались в целом более обнадеживающими. Так, в работе Q. Xie et al. (2018) носители СС генотипа rs1045642 имели более низкую плазменную концентрацию прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с пациентами с генотипом ТТ [24]. Эти данные подтверждаются и в исследовании D. A. Sychev et al., показавшим, что пациенты с ТТ генотипом rs1045642 имели более высокую пиковую концентрацию дабигатрана и, соответственно, более высокий риск кровотечения после замены коленного сустава [18]. В 2021 году проведено исследование J. Lähteenmäki et al. с изучением полиморфизмов *ABCB1* rs1045642, rs2032582, rs4148738, rs1128503 у 1806 пациентов, принимавших дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Для 340 пациентов, принимавших дабигатран, не было выявлено значимого влияния вышеуказанных полиморфизмов на развитие тромбоемболий и кровотечений, в отличие от ривароксабана и апиксабана [25]. Данные сведения нашли подтверждение и в работе Qiuyi Ji et al. (2021), не продемонстрировавшем значимого влияния полиморфизмов *ABCB1* rs4148738 и rs1045642 на фармакокинетику и фармакодинамику дабигатрана у пациентов с ФП [20], а также в работе Y. Liu et al. (2021), не обнаружившим взаимосвязи между полиморфизмами *ABCB1* rs2032582, rs4148738, rs1045642 и фармакокинетикой дабигатрана у здоровых добровольцев [21]. В то же время, при комбинации гаплотипов *ABCB1* rs2032582 и rs1045642 было выявлено, что у пациентов с гетерозиготными и гомозиготными мутациями пиковая концентрация дабигатрана возросла на 13% и 33% соответственно [26]. Одновременный прием кларитромицина приводил к значимому возрастанию концентрации дабигатрана [26].

В литературе имеется описание интересного клинического случая развития тромбоза ушка левого предсердия на фоне непрерываемой терапии дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день. Оказалось, что у пациента были выявлены гетерозиготы по полиморфизмам *ABCB1* rs4148738, rs2235046, rs1128503, rs10276036, rs1202169, rs1202168, rs1202167, а также гомозиготы по полиморфизмам *CES1* rs2244613, rs4122238 и гетерозиготы по полиморфизмам *CES1* rs8192935 и rs4580160. Авторы указывают на то, что вышеуказанные полиморфизмы, наряду с взаимодействием с аторвастатином, который также принимал данный пациент, возрастом (70 лет), а также со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 55 мл/мин) могли послужить причинами неэффективности дабигатрана в этом случае [27]. В то же время, по данным литературы, одновременное назначение дабигатрана и аторвастатина не приводит к их клинически значимым взаимодействиям, а также не сопровождается изменениями фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов [28, 29]. В 2020 году был опубликован еще один случай тромбоза ушка левого предсердия на фоне приема 110 мг дабигатрана в течение 6 месяцев [30]. У пациентки были выявle-

ны 3 гетерозиготных полиморфизма *ABCB1* rs4148738, rs1045642, rs2032582, а также 2 гетерозиготных полиморфизма *CES1* rs2244613, rs4580160. Авторы полагают, что наличие вышеуказанных полиморфизмов в сочетании с приемом амиодарона, который, как известно, может увеличивать плазменную концентрацию дабигатрана на 12–60% [31], могло повлиять на образование тромба в ушке левого предсердия [30]. У данной пациентки была произведена отмена дабигатрана и назначение варфарина, что привело к рассасыванию тромба в ушке левого предсердия после 50 дней приема этого препарата [30].

Генетические полиморфизмы уридин-5-дифосфат (УДФ) глюкозилтрансферазы

Как было указано выше, метаболизм дабигатрана включает в себя конъюгацию с глюконовой кислотой с формированием глюкуроидов, этот процесс катализируется, в том числе, УДФ-глюкозилтрансферазами. Таким образом, можно высказать предположение о том, что различные генетические полиморфизмы этого фермента могут оказывать влияние на действие дабигатрана. В процессе конъюгации дабигатрана участвуют как минимум три УДФ-глюкозилтрансферазы: *UGT1A9*, *UGT2B7* и *UGT2B15* [10]. В соответствии с данными литературы, полученными *in vitro*, *UGT2B15* вносит наибольший вклад в связывании дабигатрана с глюконовой кислотой, по сравнению с двумя другими ферментами [32]. Следовательно, можно предположить, что лекарственные препараты, метаболизирующиеся с помощью вышеуказанного фермента (лоразепам, оксазепам, морфин, лоратадин и другие) при одновременном назначении с дабигатраном могут замедлить метаболизм последнего [33, 34]. В то же время, исследования, посвященные влиянию генетических полиморфизмов *UGT1A9*, *UGT2B7* и *UGT2B15* на фармакокинетику дабигатрана, насколько нам известно, к настоящему моменту не проводились [33]. Однако, можно предположить, что у пациентов с rs1902023 (*UGT2B15**2) полиморфизмом гена *UGT2B15* глюкуронизация ксенобиотиков, в том числе дабигатрана, будет замедлена, что будет сопровождаться увеличением концентрации последнего в плазме крови с увеличением риска развития побочных действий [35]. Это предположение основано на полученных результатах по вышеуказанному полиморфизму для других препаратов, являющихся субстратами *UGT2B15*, таких как оксазепам, ацетоминофен, ципроглитазар и др. [35–38].

В заключении приведем сведения из базы данных по фармакогеномике PharmGKB [39], согласно которым определение полиморфизмов rs2244613 и rs8192935 *CES1*, а также rs1045642, rs2032582 и rs4148738 *ABCB1* у пациентов, принимающих дабигатран имеет 3 (низкий) уровень доказанности, что не позволяют рекомендовать определение данных генетических полиморфизмов *CES1* и *ABCB1* в рутинной клинической практике ввиду недостаточных или противоречивых данных. Для других обсуждаемых в данной статье по-

лиморфизмов *CES1* и *ABCB1* у пациентов, принимающих дабигатран, в базе данных PharmGKB сведения отсутствуют.

В последнее время в литературе появились данные P.Zubiaur et al. (2020), полученные при исследовании 107 пациентов, согласно которым полиморфизмы *CYP2D6* и *CYP3A5* оказывали влияние на фармакокинетику и безопасность дабигатрана [40], что также нашло отражение в базе данных PharmGKB с присвоением 3 уровня доказанности [39]. Интересным также является тот факт, что у авторов не получилось продемонстрировать ассоциацию с фармакокинетикой дабигатрана для наиболее изученных полиморфизмов *CES1* и *ABCB1* [40]. Однако, при интерпретации результатов необходимо учитывать, что пациенты в данном исследовании принимали пантопразол, который, как известно, метаболизируется посредством системы цитохрома P450 и, по мнению авторов, оказывал влияние на фармакокинетику дабигатрана. В свою очередь, дабигатран, как было указано ранее, через систему цитохрома P450 не метаболизируется, поэтому влияние генетических полиморфизмов данной системы на фармакокинетику дабигатрана нам представляется сомнительным и требует уточнения в других исследованиях.

Следует отметить, что в 2021 году в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» был опубликован обзор литературы А.В.Савиновой с соавт., также посвященный фармакогенетике дабигатрана [33]. Несмотря на схожесть по ряду ключевых пунктов статьи, наш обзор содержит следующие отличия: включает в себя анализ источников литературы за 2021 год, анализ базы данных по фармакогеномике PharmGKB; в нашем обзоре имеется обсуждение исследования, посвященного влиянию полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP3A5* на фармакокинетику и безопасность терапии дабигатраном. При появлении других исследований в данном направлении, это может стать новым аспектом фармакогенетики этого препарата.

Безусловно, фармакогенетика является относительно новым и недостаточно изученным направлением, играющим большую роль в развитии персонализированной медицины. Быстрые темпы развития, сопровождающиеся прогрессивным ростом публикационной активности, диктуют необходимость регулярного обновления имеющихся сведений в данном направлении, и послужили причиной подготовки и написания настоящего обзора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время убедительных данных, доказывающих необходимость рутинного определения фармакогенетики дабигатрана у пациентов, имеющих показания для его использования, в клинической практике нет. С другой стороны, данные литературы малочисленны и нередко противоречивы, поэтому, будущие исследования в этом направлении, вероятно, позволят точнее ответить на поставленный вопрос.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hindric Lin S, Wang Y, Zhang L, et al. Dabigatran must be used carefully: literature review and recommendations for management of adverse events. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1527-1533. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S203112>.

2. Ahmed S, Levin V, Malacoff R, et al. Dabigatran: a new chapter in anticoagulation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10(2): 116-23. <https://doi.org/10.2174/187152512800388911>.
3. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017;28;359: j5058. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>.
4. Крюков АВ, Сычев ДА, Терещенко ОВ. Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(3): 416-421 [Kryukov AV, Sychev DA, Tereshchenko OV. Pharmacogenetic aspects of new oral anticoagulants application. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3): 416-421. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421>.
5. Баранова ЕИ, Кобалава ЖД. Дабигатрана этексилат у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: преимущества применения в различных клинических ситуациях. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11): 133-141 [Baranova EI, Kobalava ZhD. Dabigatran etexilate in patients with nonvalvular atrial fibrillation: benefits of application in certain clinical situations. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11): 133-141. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-133-141>.
6. Paré G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13): 1404-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233>.
7. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;144: 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.05.025>.
8. Shi J, Wang X, Nguyen JH, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the *CES1* genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol*. 2016;119: 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.003>.
9. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb. Haemost.* 2010;103: 572-585. <https://doi.org/10.1160/TH09-09-0659>.
10. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021;11: 37. <https://doi.org/10.3390/jpm11010037>.
11. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;318(13): 1250-1259. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13883>.
12. Bernier M, Lancrerot SL, Rocher F, et al. Major bleeding events in octagenarians associated with drug interactions between dabigatran and P-gp inhibitors. *J. Geriatr. Cardiol*. 2019;16: 806-811. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.11.002>.
13. European Medicines Agency. Variation assessment report for Multaq, 2012. Accessed 2021-11-13. Available from https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/multaq-h-c-1043-ii-20-epar-assessment-report-variation_en.pdf
14. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, et al. Dabigatran: Review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol*. 2011;7: 281-287. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0178-y>.
15. Ishiguro N, Kishimoto W, Volz A, et al. Impact of endogenous esterase activity on in vitro p-glycoprotein profiling of dabigatran etexilate in Caco-2 monolayers. *Drug Metab. Dispos*. 2014;42: 250-256. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.053561>.
16. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab. Dispos*. 2008;36: 386-399. <https://doi.org/10.1124/dmd.107.019083>.
17. Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(3): 490-500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04218.x>.
18. Sychev DA, Levanov AN, Shelekhova TV, et al. The impact of *ABCB1* (rs1045642 and rs4148738) and *CES1* (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmgenomics Pers. Med*. 2018;11: 127-137. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S169277>.
19. Sychev D, Skripka A, Ryzhikova K, et al. Effect of *CES1* and *ABCB1* genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;35(1).
20. Ji Q, Zhang C, Xu Q, et al. The impact of *ABCB1* and *CES1* polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5): 2247-2255. <https://doi.org/10.1111/bcp.14646>.
21. Liu Y, Yang C, Qi W, et al. The Impact of *ABCB1* and *CES1* Polymorphisms on Dabigatran Pharmacokinetics in Healthy Chinese Subjects. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021;23;14: 477-485. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S291723>.
22. Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70: 189-199. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.117412>.
23. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human *ABCB1* (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics*. 2003;13: 481-494. <https://doi.org/10.1097/00008571-200308000-00006>
24. Xie Q, Xiang Q, Mu G, et al. Effect of *ABCB1* Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018;24: 3558-3565. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181018153641>.
25. Lahteenmaki J, Vuorinen AL, Pajula J, et al. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users. *Clin Pharmacol Ther*.

- 2021;110(3): 768-776. <https://doi.org/10.1002/cpt.2316>.
26. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of *ABCB1* genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017 Feb;15(2): 273-283. <https://doi.org/10.1111/jth.13577>.
27. Gu ZC, Ma XW, Zheng XY, et al. Left Atrial Appendage Thrombus Formation in a Patient on Dabigatran Therapy Associated With *ABCB1* and CES-1 Genetic Defect. *Front Pharmacol*. 2018;15:9: 491. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00491>
28. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(5): 285-95. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847050-00001>.
29. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(1): 59-68. <https://doi.org/10.1007/BF03256595>.
30. Wu T, Xia X, Fu J, et al. Left atrial appendage thrombus formation in a patient with atrial fibrillation on dabigatran therapy associated with *CES1* and *ABCB1* genetic polymorphisms: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;4;99(36): e22084. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022084>.
31. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;21;39(16): 1330-1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
32. Ebner T, Wagner K, Wiene W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(9): 1567-75. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.033696>.
33. Савинова АВ, Добродеева ВС, Петрова ММ, и др. Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):146-152. [Savinova AV, Dobrodeeva VS, Petrova MM, et al. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Dabigatran. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1): 146-152 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-01-04>.
34. UniProt. UDP-glucuronosyltransferase 2B15. UniProt Knowledgebase Accessed 2021-11-13. Available from: www.uniprot.org/uniprot/P54855.
35. Shnayder NA, Petrova MM, Shesternya PA, et al. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines*. 2021;22;9(5): 451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050451>.
36. He X, Hesse LM, Hazarika S, et al. Evidence for oxazepam as an in vivo probe of *UGT2B15*: Oxazepam clearance is reduced by *UGT2B15D85Y* polymorphism but unaffected by *UGT2B17* deletion. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68: 721-730. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03519.x>.
37. Court MH, Zhu Z, Masse G, et al. Race, Gender, and Genetic Polymorphism Contribute to Variability in Acetaminophen Pharmacokinetics, Metabolism, and Protein-Adduct Concentrations in Healthy African-American and European-American Volunteers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;362: 431-440. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.242107>.
38. Stringer F, Ploeger BA, De Jongh J, et al. Evaluation of the Impact of UGT Polymorphism on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Novel PPAR Agonist Sipoglitazar. *J Clin Pharmacol*. 2013;53: 256-263. <https://doi.org/10.1177/0091270012447121>.
39. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, et al. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021; online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>.
40. Zubiaur P, Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, et al. Effect of Sex, Use of Pantoprazole and Polymorphisms in *SLC22A1*, *ABCB1*, *CES1*, *CYP3A5* and *CYP2D6* on the Pharmacokinetics and Safety of Dabigatran. *Adv Ther*. 2020;37(8): 3537-3550. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01414-x>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-7>

ЧРЕСКОЖНОЕ ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ КАРТИРОВАНИЕ И АБЛАЦИЯ СУБСТРАТА ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ПЕРИКАРДИОТОМИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

К.А.Симонова¹, М.А.Наймушин¹, А.В.Каменев¹, Т.А.Любимцева¹, В.С.Оршанская¹,
Ю.В.Миллер¹, Д.С.Лебедев^{1,2}, Е.Н.Михайлов^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2; ²ФГАОУВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И.Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5.

Мы представляем случай успешного чрескожного эпикардиального доступа у пациента с неишемической кардиомиопатией с ограниченным картированием и аблацией субстрата желудочковой тахикардии на эпикардиальной поверхности.

Ключевые слова: желудочковая тахикардия; эпикардиальное картирование; эпикардиальная аблация; перикардиотомия; перикардиальные спайки

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения России (номер регистрации ЕГИСУ НИОКТР 121031100306-6).

Рукопись получена: 23.10.2021 **Исправленная версия получена:** 01.12.2021 **Принята к публикации:** 09.12.2021

Ответственный за переписку: Ксения Александровна Симонова, E-mail: simonova_elphys@mail.ru

К.А.Симонова - ORCID ID 0000-0003-2423-1041, М.А.Наймушин - ORCID ID 0000-0003-2685-623X, А.В.Каменев - ORCID ID 0000-0001-8780-2601, Т.А.Любимцева - ORCID ID 0000-0002-8651-7777, В.С.Оршанская - ORCID ID 0000-0003-4287-9597, Ю.В.Миллер - ORCID ID 0000-0003-3416-0910, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

Для цитирования: Симонова КА, Наймушин МА, Каменев АВ, Любимцева ТА, Оршанская ВС, Миллер ЮВ, Лебедев ДС, Михайлов ЕН. Чрескожное эпикардиальное картирование и аблация субстрата желудочковой тахикардии у пациента после перикардиотомии: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 45-49. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-07>.

PERCUTANEOUS EPICARDIAL MAPPING AND ABLATION OF THE VENTRICULAR TACHYCARDIA SUBSTRATE IN A PATIENT AFTER PERICARDIOTOMY: CASE REPORT

K.A.Simonova¹, M.A.Naymushin¹, A.V.Kamenev¹, T.A.Lyubimtseva¹, V.S.Orshanskaya¹,
Yu.V.Miller¹, D.S.Lebedev^{1,2}, E.N.Mikhaylov^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str;
²Saint-Petersburg Electrotechnical University, Russia, Saint-Petersburg, 5 Professor Popov str.

We present a case of successful percutaneous epicardial access in patients with non-ischemic cardiomyopathy with limited mapping and ablation of the ventricular tachycardia substrate on the epicardial surface.

Key words: ventricular tachycardia; epicardial mapping; epicardial ablation; pericardiotomy; pericardial adhesions

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: this work was supported by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (registration number 121031100306-6).

Received: 23.10.2021 **Revision Received:** 01.12.2021 **Accepted:** 09.12.2021

Corresponding author: Simonova Kseniia, E-mail: simonova_elphys@mail.ru

К.А.Симонова - ORCID ID 0000-0003-2423-1041, М.А.Наймушин - ORCID ID 0000-0003-2685-623X, А.В.Каменев - ORCID ID 0000-0001-8780-2601, Т.А.Любимцева - ORCID ID 0000-0002-8651-7777, В.С.Оршанская - ORCID ID 0000-0003-4287-9597, Ю.В.Миллер - ORCID ID 0000-0003-3416-0910, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

For citation: Simonova KA, Naymushin MA, Kamenev AV, Lyubimtseva TA, Orshanskaya VS, Miller YuV, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Percutaneous epicardial mapping and ablation of the ventricular tachycardia substrate in a patient after pericardiotomy: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 45-49. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-07>.

Эпикардиальный доступ применяется для картирования и абляции желудочковых тахикардий (ЖТ) после неэффективной эндокардиальной процедуры или первично при наличии признаков субэпикардиального расположения субстрата ЖТ (на что могут указывать этиология заболевания сердца, ЭКГ-критерии клинической ЖТ, субэпикардиальная задержка контраста при магнитно-резонансной томографии, результаты эндокардиального би- и униполярного картирования). У пациентов с перикардиотомией в анамнезе эпикардиальный доступ крайне затруднен и возможности картирования и абляции ограничены за счет спаечного процесса в перикардиальной сумке.

Цель нашей работы представить случай успешного чрескожного эпикардиального доступа у пациента с ишемической кардиомиопатией с ограниченным картированием и абляцией субстрата желудочковой тахикардии на эпикардиальной поверхности.

Пациент 54 лет без анамнеза структурного поражения сердца госпитализирован для повторной катетерной абляции субстрата пароксизмальной ЖТ (рис 1а,б), рефрактерной к медикаментозной терапии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой.

При обследовании не выявлено изменений коронарных артерий, диагностирована дилатация обоих предсердий, нормальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ). По данным ЭКГ обнаружено удлинение PQ интервала, неоднократно на протяжении более одного года амбулаторно регистрировалась фибрилляция предсердий (CHA₂DS₂-VASc - 1 балл, HAS-BLED - 0 баллов), в связи с чем пациент получал антикоагулянтную терапию апиксабаном в дозе 5 мг дважды в сутки. Зарегистрированная на ЭКГ клиническая ЖТ с частотой сокращения желудочков 200 уд/мин не полностью соответствовала критериям эпикардиальной локализации: выполняется 2 критерия из 4-х возможных в пошаговом алгоритме (QS в отведениях II, III, avF, Maximum Deflection Index (MDI), индекс времени внутреннего отклонения - 0,81, ширина псевдо-дельта волны 90 мс, отсутствие q в I отведении) [1]. По данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием подтверждена дилатация обоих предсердий, выявлена повышенная трабекулярность верхушки и срединно-апикальных отделов боковой и задней стенок ЛЖ. Не было получено данных за субэпикардиальную локализацию субстрата аритмии.

Первая попытка абляции субстрата ЖТ проводилась 2 месяца назад. При эндокардиальном картировании миокарда ЛЖ и ПЖ не выявлено зон низкоамплитудной или фрагментированной активности при анализе биполярных и униполярных вольтажсных карт

(система навигации CARTO 3, Biosense Webster; абляционно-картирующий катетер SmartTouch ThermoCool, Biosense Webster; США). Для доступа в ЛЖ была выполнена пункция межпредсердной перегородки и картирование выполнялось антероградно. При программной стимуляции желудочков индуцировалась клиническая ЖТ с циклом 375 мс, сопровождавшаяся снижением артериального давления, что препятствовало подробному активационному картированию. При стимуляционном картировании ЛЖ наибольшее совпадение стимулированного комплекса QRS с клинической ЖТ выявлялось на границе верхушки и боковой стенки ЛЖ (совпадение 95%, использовался модуль PASO, Biosense Webster), что не соответствовало «идеальному» картированию точки выхода тахикардии. С представлением о вероятном субэпикардиальном выходе ЖТ были нанесены радиочастотные аппликации в этой зоне на эндокардиальной поверхности (40 Вт; до 90 с). Во время дальнейших попыток картирования произошла механическая перфорация стенки ЛЖ абляционно-картирующим катетером. Ввиду особенностей перфорации было принято решение о хирургической коррекции, была выполнена срединная стернотомия, перикардиотомия, удаление пенетрированного в миокард абляционно-картирующего катетера и ушивание дефекта ЛЖ. Хирургическая абляция была невозможной во время экстренной стернотомии в связи с отсутствием электрофизиологического оборудования для радиочастотной (РЧ) или криоабляции на открытом сердце. Пациент выписан на фоне насыщающей терапии амиодароном без эпизодов спонтанной ЖТ.

Через два месяца на фоне терапии амиодароном в сочетании с бета-адреноблокатором возобновились пароксизмы ЖТ, и пациент был направлен на повторную катетерную абляцию субстрата аритмии.

После обсуждения тактики вмешательства кардиологами, электрофизиологами, сердечно-сосудистыми хирургами совместно с пациентом, было принято решение о попытке эпикардиальной абляции под общей анестезией через пункционный субксифидальный доступ в присутствии сердечно-сосудисто-

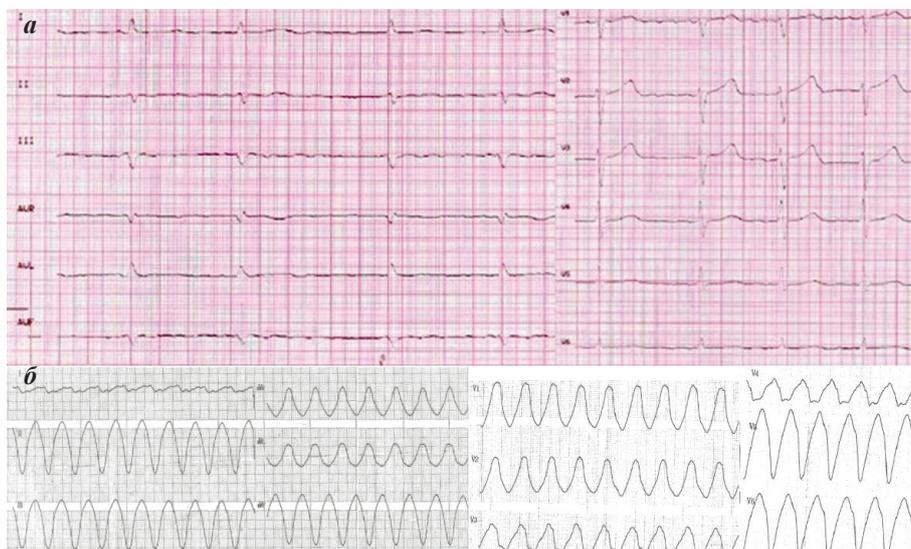


Рис. 1. ЭКГ пациента: а - фибрилляция предсердий, б - желудочковая тахикардия.

го хирурга и готовностью к открытой операции при развитии потенциальных осложнений. Несмотря на наличие перикардитомии в анамнезе, малоинвазивный подход для эпикардального картирования представлялся оправданным.

Чрескожный доступ к перикардиальному пространству осуществлялся путем субкифоидальной

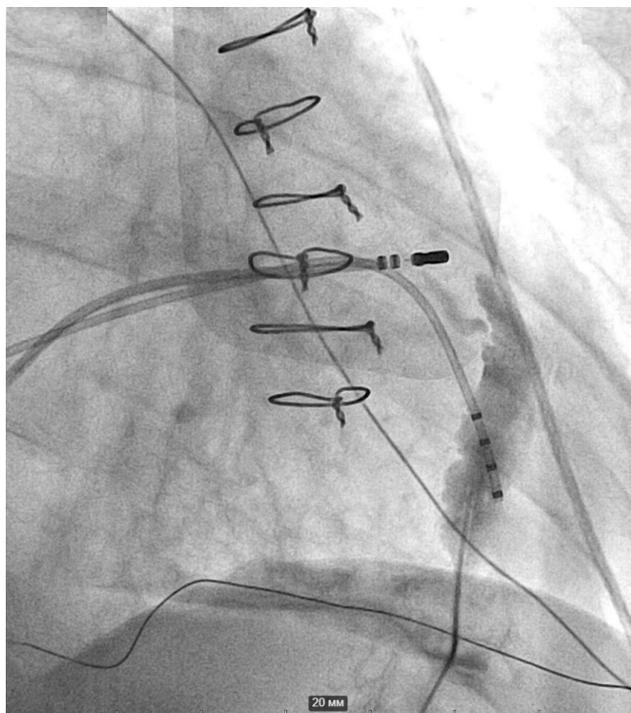


Рис. 2. Субкифоидальный доступ в перикардиальное «пространство». Прямая проекция, 0°. Введен дилататор 6F интродьюсера, и небольшой болюс контрастного вещества через дилататор сепарирует листки перикарда.

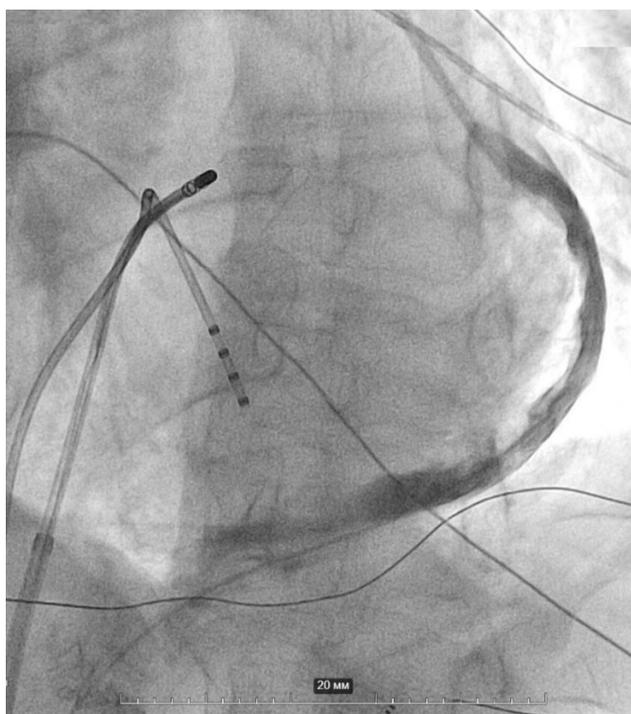


Рис. 3. Контрастирование ограниченного участка между листками перикарда после частичного разделения спаек. Левая косая проекция, 30°.

пункции, методика выполнения доступа подробно представлена в предыдущей публикации [2].

При попытках перикардиальной пункции отмечалось наличие спаек между париетальным и висцеральным листками перикарда, однократно отмечена непреднамеренная пункция ПЖ (без последствий в динамике). При повторных попытках пункции по диафрагмальной поверхности сердца отмечен ограниченный ход проводника диаметром 0,035 дюйма (Emerald, Cordis, США) между листками перикарда на фоне болюсного введения небольшого количества контраста (Омнипак-300, GE Healthcare, Ирландия). Выполнено частичное разделение листков перикарда аккуратными движениями проводника под флюороскопическим контролем, а затем поочередным введением контраста и физиологического раствора болюсами объемом 5-10 мл через мягкий дилататор сосудистого интродьюсера 6F (Avanti+, Cordis, США) (рис. 2, 3). Далее в освобожденную от спаек область введен неуправляемый 8F интродьюсер Multipurpose (Cordis, США), а через него 3,5-миллиметровый абляционно-картирующий орошаемый электрод NaviStar Thermocool (Biosense Webster, США) с выключенным орошением. С помощью абляционного катетера методом сгибания-разгибания и движениями в освобожденном пространстве достигнуто дальнейшее разделение листков перикарда по боковой стенке ЛЖ, частично - нижней стенке и в области верхушки сердца. На фоне разделения спаек возникло ограниченное кровотечение в полость перикарда (около 10 мл), спонтанный гемостаз достигнут в течение 5 минут.

Область эпикардального картирования была ограничена площадью разделения спаек и располагалась напротив области наибольшего соответствия морфологии стимулированных QRS спонтанной клинической ЖТ на предыдущей процедуре.

Эндокардиальное картирование выполнялось через трансартериальный доступ ретроградно. Электроанатомическое картирование проводилось с использованием нефлюороскопической трехмерной навигационной системы CARTO 3 с модулем Confidense (Biosense Webster) со следующими настройками: LAT Stability - 10 ms, Position Stability - 6 ms, Density - 1 mm, Color Threshold - 10 mm. Вольтажное картирование эндо- и эпикардальных поверхностей проводилось с предустановленными границами измененных зон 0,5-1,5 мВ (биполярно) и 5,0-9,0 мВ (униполярно). При картировании эндокардиальной поверхности сердца было набрано 1198 и 638 точек для ЛЖ и ПЖ, соответственно. При эпикардиальном картировании было набрано 682 точки.

Эндокардиально как при биполярном, так и при униполярном вольтажном картировании не выявлено области регистрации сигналов с низкой амплитудой (рубцовых / фиброзных изменений) и измененной электрической активности (фрагментированных, поздних потенциалов). Эпикардиально были выявлены участки миокарда с низкой амплитудой сигнала, располагающиеся на верхушке сердца (рис. 4).

При эндокардиальном стимуляционном и активационном картировании наиболее удовлетворительные критерии локализации субстрата ЖТ определены

в верхушке ПЖ в септальной стенке (морфологическое совпадение стимулированного QRS с клинической ЖТ при оценке модулем PASO - 0,978). При стимуляционном картировании из ЛЖ напротив этой точки - корреляция PASO 0,89. Программированной стимуляцией индуцирована клиническая ЖТ с длиной цикла 470 мс, картирование на фоне ЖТ - наиболее ранняя активация определена в области верхушки ПЖ эндокардиально. В этой области нанесена серия РЧ-аппликаций 40-50 Вт (длительностью до 60 секунд со скоростью орошения электрода 30 мл/мин) с транзиторным купированием ЖТ. На основании перечисленного, было принято решение о необходимости нанесения радиочастотных аппликаций на эпикардиальной поверхности верхушки сердца.

Нанесена серия эпикардиальных РЧ-аппликаций (40-50 Вт, орошение 17 мл/мин., длительность воздействия 40-60 секунд) апикально на верхушке сердца, на границе ПЖ и ЛЖ. Последующая программированная стимуляция из ПЖ и ЛЖ (до 5 экстрасимулов) и учащающаяся стимуляция из разных отделов ПЖ и ЛЖ не индуцировала тахикардию.

Инструмент был удален из бедренных сосудов, в перикардиальной полости оставлен дренаж на 6 часов, затем удален без последствий. Пациент был выписан на продолженной антиаритмической терапии.

С учетом отсутствия данных за структурное поражение миокарда, а также отсутствия эпизодов остановки кровообращения в анамнезе, решение об имплантации кардиовертера-дефибриллятора будет принято после оценки эффективности оперативного вмешательства. В течение года после эпикардиальной абляции у пациента не было рецидивов ЖТ, в том числе после отмены амиодарона.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует успешное эпикардиальное картирование и абляцию субстрата желудочковой тахикардии у пациента с послеоперационными спайками в перикардиальном пространстве.

Вопрос безопасного эпикардиального доступа у пациентов с предшествующим кардиоторакальным вмешательством весьма актуален. Нередко у пациентов с необходимостью эпикардиального картирования / абляции ЖТ имеется анамнез миоперикардита или кардиохирургической операции, что сопровождается образованием спаек и затрудняет доступ и манипуляции между листками перикарда. Разделение спаек может сопровождаться кровотечени-

ем, поскольку они могут содержать новые кровеносные сосуды или плотно срастаться с миокардом или мелкими эпикардиальными сосудами. Разделение спаек может сопровождаться также повреждением коронарных артерий, как показано в литературе [3, 4].

Ранее кардиоторакальные операции в анамнезе рассматривались как абсолютное противопоказание к чрескожному эпикардиальному доступу. Однако, в 2004 г. E.Sosa и соавторы опубликовали первый опыт эпикардиальных абляций у пациентов с предшествующим кардиоторакальным оперативным вмешательством в анамнезе [5].

Позднее, в 2013 году были опубликованы наблюдения эпикардиальной абляции у пациентов с анамнезом перикардита и кардиохирургических операций (без коронарного шунтирования): у 10 пациентов были обнаружены плотные спайки, требовавшие их разделения тупым способом [6].

В настоящее время существуют различные способы сепарации листков перикарда у пациентов со спайками в перикардиальной полости. К ним относятся введение жидкостей (физиологического раствора, рентгенконтрастного препарата), введение углекислого газа, дополнительным инструментом для разделения листков может быть позиционирование катетера-баллона в зоне интереса [7-9].

В нашем клиническом случае доступ в перикардиальное пространство осуществлялся после недавней перикардиотомии (через 2 месяца). Недолгий срок после оперативного вмешательства, с одной стороны,

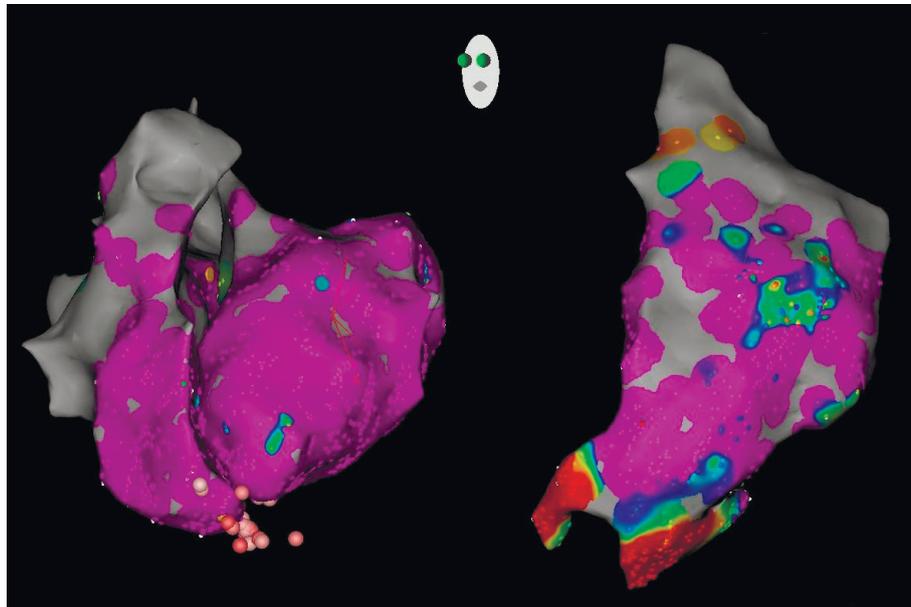


Рис. 4. Электроанатомическое картирование, левая косая проекция 30°. Слева биполярная вольтажная карта эндокардиальной поверхности левого и правого желудочков; справа - биполярная вольтажная карта эпикардиальной поверхности боковой стенки левого желудочка и верхушки сердца. Граница детекции рубцовых зон 0,5-1,5 мВ). Фиолетовым цветом кодирован неизмененный миокард с нормальной амплитудой сигнала, красным - миокард с низкой амплитудой сигнала. Розовые точки - проекции нанесенных РЧ-аппликаций на эпикардиальной поверхности, которые расположены напротив верхушки сердца на эндокардиальной карте, где не выявлено снижения амплитуды сигнала или регистрации измененных потенциалов.

может быть ассоциирован с активным формированием большого количества свежих спаек; с другой стороны, неорганизовавшиеся «мягкие» спайки позволяют выполнить разделение листков перикарда без высокого риска.

Таким образом, у пациентов с недавним кардиоторакальным вмешательством, не связанным с шун-

тированием коронарных артерий при ишемической болезни сердца и перикардитомией, чрескожный эпикардальный доступ может быть осуществим, но его проведение следует выполнять в стационаре с возможностью экстренной кардиохирургической помощи после взвешенного решения о пользе и риске потенциальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Condori Leandro HI, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Discrimination of ventricular tachycardia and localization of its exit site using surface electrocardiography. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(4): 362-377. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.04.008>.
2. Симонова КА, Лебедев ДС, Михайлов ЕН. Роль эпикардального картирования и абляции в лечении желудочковых тахикардий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;6(4): 138-145. [Simonova KA, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Epicardial mapping and ablation in management of ventricular tachycardia. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;6(4): 138-145. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-138-145>.
3. Killu AM, Asirvatham SJ. Percutaneous pericardial access for electrophysiological studies in patients with prior cardiac surgery: approach and understanding the risks. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2018;17(2): 143-150. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1561276>.
4. Yamada T. Transthoracic Epicardial Catheter Ablation. *Circulation Journal.* 2013;77(7): 1672-1680. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-0510>.
5. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, et al. Nonsurgical transthoracic epicardial approach in patients with ventricular tachycardia and previous cardiac surgery. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2004;10(3): 281-288. <https://doi.org/10.1023/B:JICE.0000026925.41543.7c>.
6. Tschabrunn CM, Haqqani HM, Cooper JM, et al. Percutaneous epicardial ventricular tachycardia ablation after noncoronary cardiac surgery or pericarditis. *Heart Rhythm.* 2013;10(2): 165-169. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.10.012>
7. Verrier RL, Waxman S, Lovett EG, et al. Transatrial Access to the Normal Pericardial Space A Novel Approach for Diagnostic Sampling, Pericardiocentesis, and Therapeutic Interventions. *Circulation.* 1998;98: 2331-2333. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.21.2331>.
8. Rogers T, Ratnayaka K, Schenke WH, et al. Intentional Right Atrial Exit for Microcatheter Infusion of Pericardial Carbon Dioxide or Iodinated Contrast to Facilitate Sub-Xiphoid Access. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2015;86: E111-E118. <https://doi.org/10.1002/ccd.25698>.
9. Leyton-Mange JS, Sze EY, Conley C, et al. Epicardial access facilitated by carbon dioxide insufflation for redo ventricular tachycardia ablation in a patient with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and dense adhesions. *Heart Rhythm.* 2021;7 (4): 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.12.008>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-08>

МИКСОФИБРОСАРКОМА СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

И.А.Макаров, Л.Б.Митрофанова, И.В.Антонова, И.А.Данилова, А.О.Хазратов, В.С.Сидорин
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Внутриполостные образования сердца представляют собой гетерогенную группу: от тромбов до злокачественных новообразований. Нозологию этих образований можно определить только путём морфологического исследования. Миксофибросаркома сердца является редкой злокачественной опухолью сердца. По современным представлениям миксофибросаркома относится к группе интимальных сарком, к подгруппе недифференцированной плеоморфной саркомы. Нами описаны 2 случая развития миксофибросаркомы сердца: первый - на фоне ранее существовавшей воспалительной миофибробластической опухоли сердца, второй - у пациентки с анамнезом рака молочной железы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Была предпринята попытка выявить схожие мутации в этих опухолях по данным литературы.

Ключевые слова: миксофибросаркома сердца; воспалительная миофибробластическая опухоль сердца; иммуногистохимическое исследование; опухоль сердца

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 14.10.2021 **Исправленная версия получена:** 29.11.2021 **Принята к публикации:** 30.11.2021

Ответственный за переписку: Любовь Борисовна Митрофанова, E-mail: lubamitr@yandex.ru

И.А.Макаров - ORCID ID 0000-0001-6175-8403, Л.Б.Митрофанова - ORCID ID 0000-0003-0735-7822, И.В.Антонова - ORCID ID 0000-0002-0996-4119, И.А.Данилова - ORCID ID 0000-0003-0865-5936, А.О.Хазратов - ORCID ID 0000-0002-1739-2480, В.С.Сидорин - ORCID ID 0000-0001-5116-1291

Для цитирования: Макаров ИА, Митрофанова ЛБ, Антонова ИВ, Данилова ИА, Хазратов АО, Сидорин ВС. Миксофибросаркома сердца: клинические наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 50-57. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-08>.

MYXOFIBROSARCOMA OF THE HEART: CASE SERIES

I.A.Makarov, L.B.Mitrofanova, I.V.Antonova, I.A.Danilova, A.O.Khazratov, V.S.Sidorin
Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.

Intraluminal formations of the heart are a heterogeneous group: from blood clots to malignant neoplasms. The nosology of these formations can only be determined by morphological research. Myxofibrosarcoma of the heart is a rare malignant tumor. According to modern concepts, myxofibrosarcoma belongs to the group of intimal sarcomas, subgroup of undifferentiated pleomorphic sarcomas. We describe two cases of myxofibrosarcoma of the heart: in one subject against the background of inflammatory myofibroblastic heart tumor; in another subject - with a history of breast cancer and diffuse large B-cell lymphoma. An attempt was made to identify similar mutations in patients with these tumors according to the literature.

Key words: myxofibrosarcoma of the heart; inflammatory myofibroblastic tumor of the heart; immunohistochemical study; tumor of the heart

Conflict of Interests: nothing to declare

Funding: none

Received: 14.10.2021 **Revision received:** 29.11.2021 **Accepted:** 30.11.2021

Corresponding author: Lyubov Mitrofanova, E-mail: lubamitr@yandex.ru

I.A.Makarov - ORCID ID 0000-0001-6175-8403, L.B.Mitrofanova - ORCID ID 0000-0003-0735-7822, I.V.Antonova - ORCID ID 0000-0002-0996-4119, I.A.Danilova - ORCID ID 0000-0003-0865-5936, A.O.Khazratov - ORCID ID 0000-0002-1739-2480, V.S.Sidorin - ORCID ID 0000-0001-5116-1291

For citation: Makarov IA, Mitrofanova LB, Antonova IV, Danilova IA, Khazratov AO, Sidorin VS. Myxofibrosarcoma of the heart: case series. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 50-57. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-08>.



Рис. 1. Макроскопический вид воспалительной миофибробластической опухоли сердца.

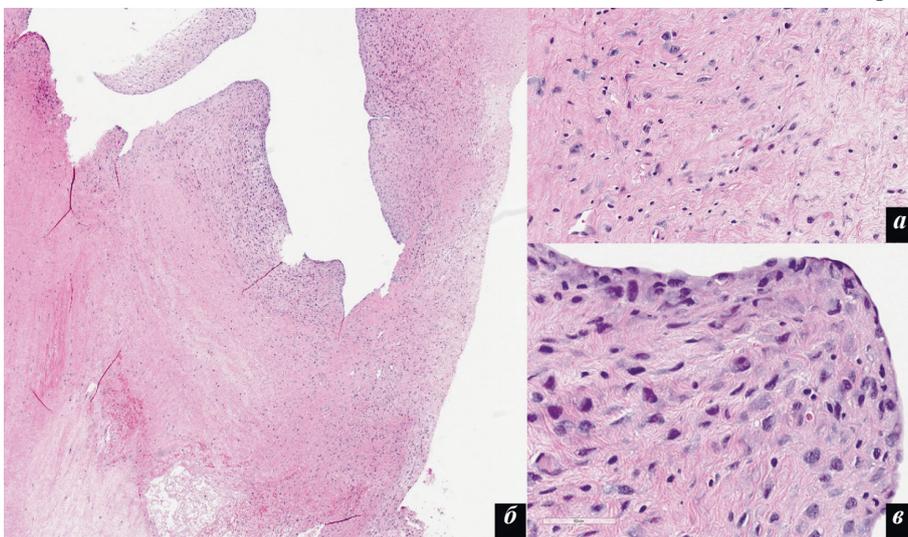


Рис. 2. Воспалительная миофибробластическая опухоль сердца: а - низкоклеточная опухоль, выстланная эндотелием, с распределением клеток преимущественно по периферии опухоли; б, в - округлые, овальные и веретеновидные опухолевые клетки в плотной строме (увеличение 20, 200 и 400 соответственно, окраска - гематоксилин и эозин, далее ГЭ).



Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование воспалительной миофибробластической опухоли сердца с различными антителами (коричневое окрашивание), увеличение 100.

Первичные опухоли сердца встречаются редко и представляют значительные трудности для диагностики. По данным систематического обзора заболеваемость первичными опухолями сердца составляет 0,002-0,3%. Миксомы составляют 90% опухолей сердца, самой частой злокачественной опухолью сердца является саркома. Распространенность миксофибросаркомы (МФС) менее 1% от числа злокачественных опухолей сердца [1].

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО, плазматическая гранулёма, воспалительная псевдоопухоль, ксантоматозная гранулема, воспалительная фибромиксоидная опухоль, псевдосаркоматозная воспалительная пролиферация) была впервые описана в 1939 году Н. Brunn et al. Опухоль зарегистрирована во всех органах и во всех возрастных группах, однако наиболее часто встречается в детском возрасте. Самой частой локализацией опухоли являются лёгкие [2]. В литературе имеются данные о возможности метастазов и ангиоинвазии экстракардиальных ВМО [3]. По данным некоторых авторов, у 8% встречаются реци-

дивиды опухоли, которые объясняются неадекватной резекцией опухоли или неадекватным адьювантным лечением [4]. Всемирная организация здравоохранения относит ВМО к опухолям с неопределённым биологическим потенциалом.

Всемирная организация здравоохранения определяет МФС как злокачественную опухоль, состоящую из фибробластов с различным количеством межклеточного коллагена и обильной миксоидной стромой. По современным представлениям, МФС относится к группе интимальных сарком, к подгруппе недифференцированной плеоморфной саркомы [5]. Молекулярный патогенез МФС остается не до конца изученным.

Цель: представить и обсудить 2 редких случая миксофибросаркомы сердца.

Клинический случай №1

Пациентка 40 лет стала жаловаться на прогрессирующую одышку при физической нагрузке с увеличением функционального класса сердечной недостаточности по NYHA со II до IV за 1 месяц, отеки нижних конечностей, сухой кашель, ночные боли в грудной клетке в положении на спине и левом боку, возможность спать только в положении сидя. Дифференциально-диаг-

ностический поиск включал в себя туберкулез, гипотиреоз, инфекцию нижних дыхательных путей, хроническую сердечную недостаточность. При эхокардиографии (Эхо-КГ) было выявлено образование в полости левого предсердия (ЛП), препятствующее оттоку из ЛП; миксоматозные изменения створок митрального и трикуспидального клапана, дилатация ЛП. Образование флотировало, пролабировало в полость левого желудочка и обтурировало отверстие митрального клапана с формированием критического митрального стеноза. Кровоток на клапане был ускорен, средний градиент повышен. Отмечались ранне-систолическая митральная регургитация двумя эксцентричными узкими струями на 2/3 ЛП вдоль боковой стенки ЛП и межпредсердной перегородки, признаки высокой легочной гипертензии.

По жизненным показаниям было принято решение об операции по удалению образования ЛП. Образование представляло собой округло-овальную дольчатую ткань бело-желтого цвета, мягко-эластической консистенции, размерами 4,0x4,5x3,5 см. На одном из полюсов определялась «ножка» размером 2,0x1,5 см, прикрепленная к задней стенке ЛП. На разрезе ткань была неоднородна: по периферии бело-желтого цвета, центральная часть красно-розового цвета (рис. 1). Образование удалено с прилежащими участками предсердий, достоверно оценить край резекции не представлялось возможным.

Гистологически образование представляло собой низкоклеточную опухоль, выстланную эндотелием, с распределением клеток преимущественно по периферии опухоли и немногочисленных - в центральных отделах, лежащих среди обильной эозинофильной плотной, рыхлой и миксоидной стромы. Клетки веретенообразной формы, без четких границ, ядра округлой и вытянутой формы, с мелкодисперсным хроматином, с единичными мелкими ядрышками в отдельных клетках, заметными при увеличении 200.

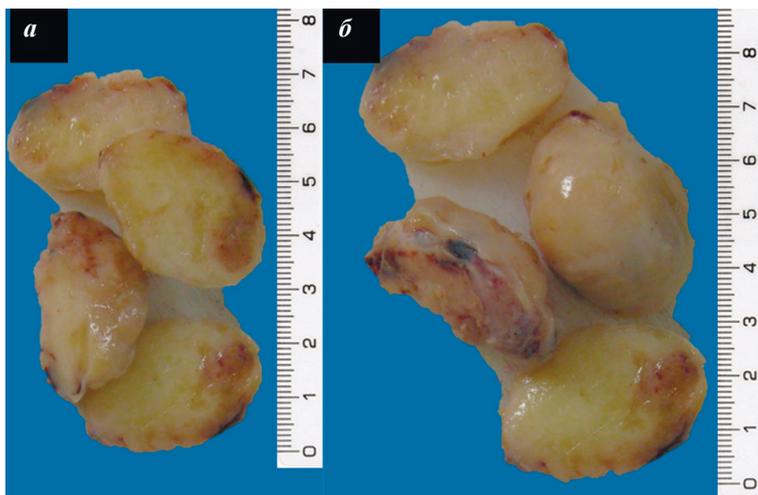


Рис. 4. Макроскопический вид миксофибросаркомы сердца с двух поверхностей а и б, соответственно.

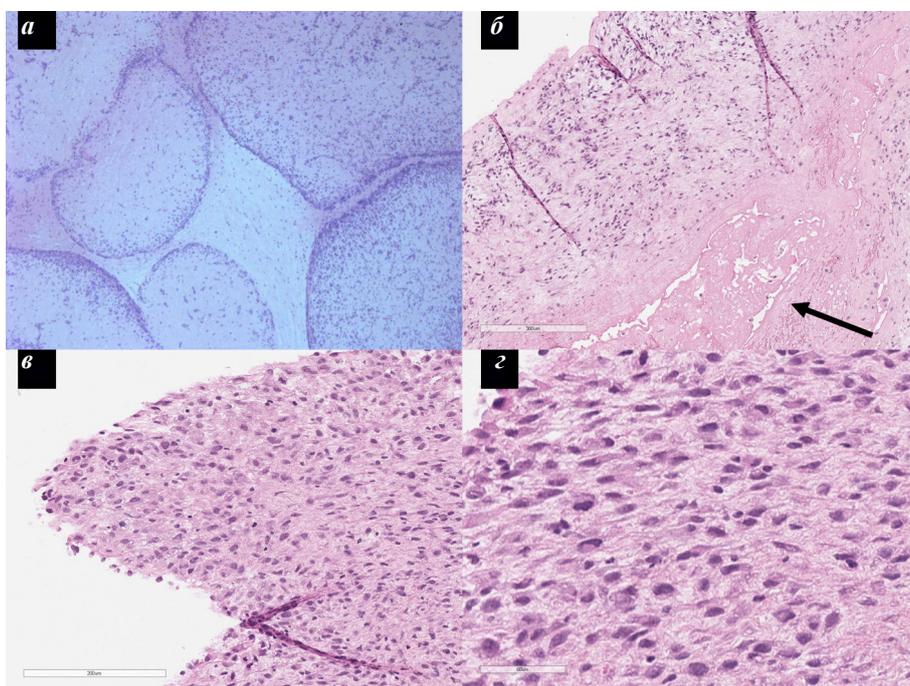


Рис. 5. Миксофибросаркома сердца (окраска ГЭ): а - дольчатое строение опухоли, увеличение 50, б - некроз опухоли (указан стрелкой), увеличение 40, в, г - атипичные веретеновидные и овальные клетки опухоли с полиморфными ядрами, увеличение 200 и 400 соответственно.

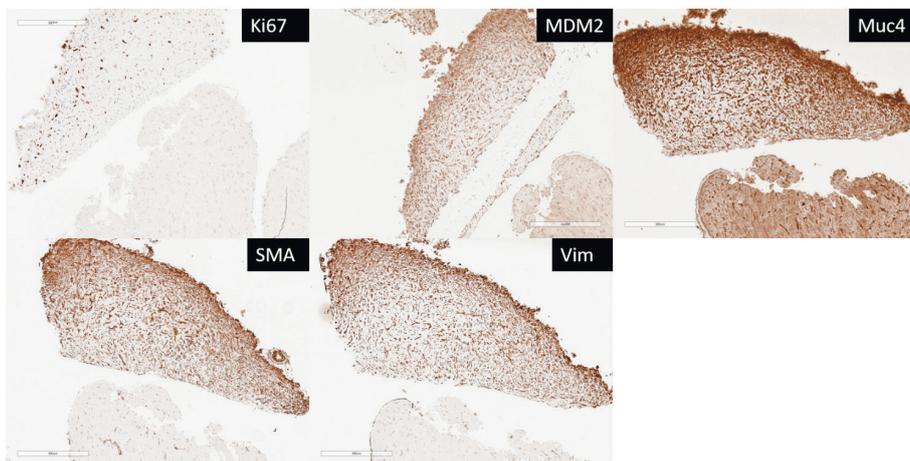


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование миксофибросаркомы сердца с различными антителами (коричневое окрашивание), увеличение 100.

Ядерная атипия не была выражена. Клетки с фигурами митозов единичные. Строма васкуляризирована за счет немногочисленных тонкостенных сосудов. Определялась слабовыраженная диффузная и мелкоочаговая инфильтрация малыми лимфоцитами со зрелой морфологией ядер (рис. 2).

Основным дифференциальным диагнозом были: миксома, фиброэластома, ВМО, миксофибросаркома, миксоидная лейомиосаркома. При иммуногистохимическом исследовании на опухолевых клетках была выявлена цитоплазматическая экспрессия виментина, гладкомышечного актина, десмина и панцитокератина. Экспрессия белка S100 (семейство мультигенной группы неубиквитных цитоплазматических внутриклеточных Ca^{2+} -связывающих белков), киназы



Рис. 7. ЭКГ: трепетание предсердий.

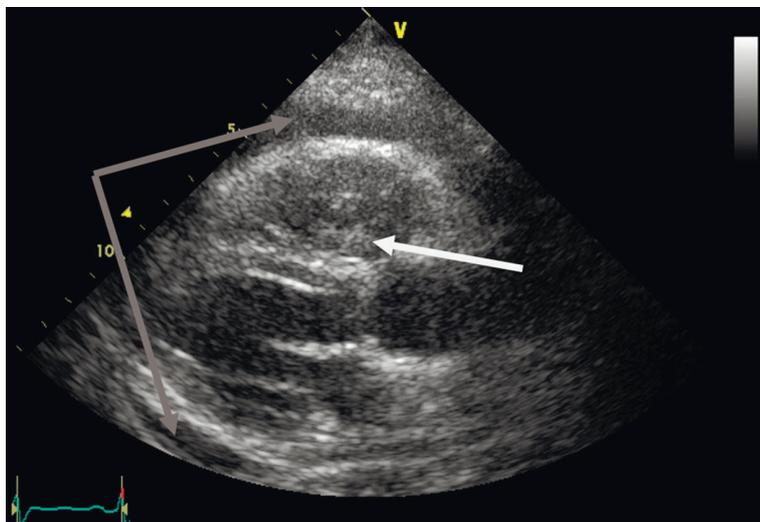


Рис. 8. Эхо-КГ: выпот в полость перикарда (серые стрелки), опухоль в просвете ПЖ (белая стрелка).

анапластической лимфомы и миогенина на опухолевых клетках не была обнаружена. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток по Ki67 был 5-15% (рис. 3). Пациентке был поставлен диагноз воспалительной миофибробластической опухоли сердца и выполнено оперативное вмешательство по ее удалению..

Ранний послеоперационный период осложнился постперикардотомным синдромом, который был успешно купирован. На контрольной Эхо-КГ внутриполостных образований ЛП не было обнаружено. Пациентка в послеоперационном периоде получала продолженный курс нестероидной противовоспалительной терапии, выписана на санаторное лечение.

Через 2 года у пациентки снова появилась одышка при небольшой физической нагрузке и в положении на левом боку. Обследовалась амбулаторно, выявлено образование ЛП. По данным ЭКГ: трепетание предсердий с нерегулярным проведением к желудочкам и частотой сердечных сокращений 130 уд/мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение реполяризации в виде отрицательных и двухфазных зубцов Т в большинстве отведений. По данным Эхо-КГ: выраженная обструкция митрального клапана с формированием высокой легочной гипертензии, образование ЛП.

Учитывая возможность эмболических осложнений, была выполнена экстренная операция по удалению образования левого предсердия через правое предсердие и межпредсердную перегородку. Радикально удалить образование не представлялось возможным из-за видимого прорастания в устье лёгочных вен, в область фиброзного кольца митрального клапана. Выполнена резекция образования в максимально возможном объеме с захватом неизменной ткани предсердия.

Удаленное образование было дольчатое, имело размеры 5,0x4,0x2,5см, частично покрыто гладким эндокардом, на разрезе желтовато-белое, с некрозами и кровоизлияниями (рис. 4). При гистологическом исследовании образование представляло собой дольчатую опухоль из полиморфных, атипичных веретенновидных и округлых клеток в миксоматозной и волокнистой строме. Встречались некрозы и кровоизлияния (рис. 5).

При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессировали белок p53, виментин, гладкомышечный актин, мембраносвязывающий муцин 4-го типа, белок мышечной микрохромосомы 2-го субтипа, наблюдалась очаговая экспрессия CD56 (CD, кластер дифференцировки) (рис. 6). Экспрессия десмина, миогенина, киназы анапластической лимфомы, панцитокератина, эпителиального мембранного антигена, CD99, CD34 отсутствовала. Пациентке был поставлен диагноз миксофибросаркомы. Проллиферативная активность по Ki67 была 20%. Таким образом, у данной пациентки на фоне воспалительной миофибробластической опухоли развилась миксофибросаркома.

В послеоперационном периоде на ЭКГ регистрировались трепетание предсердий (рис. 7). Послеоперационный период проте-

кал без осложнений, больная была выписана на амбулаторное лечение. Состояние и динамика заболевания пациентки на следующих этапах лечения неизвестны.

Клинический случай №2

Пациентка 50 лет с анамнезом инфильтрирующей карциномы левой молочной железы протокового типа, умеренной степени злокачественности T4N1M1, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, с курсами лучевой терапии и химиотерапии в 2010 году через 11 лет обратилась с жалобами на выраженную слабость, одышку, возникающую при минимальной физической нагрузке, в положении лежа, на бессонницу и сухой кашель.

По данным ЭКГ - неполная блокада левой ножки пучка Гиса, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, изменения реполяризации в виде снижения амплитуды Т диффузного характера.

По данным Эхо-КГ в полости правого желудочка (ПЖ) лоцируется объемное образование негетерогенной неоднородной структуры, размером 3,5x3,8 см, исходящее из базальных отделов переднебоковой стенки ПЖ, создающее obstruction кровотоку. Градиент давления выходного тракта ПЖ 48 мм рт.ст., выпот в полости перикарда около 250 мл (рис. 8).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки: картина образования ПЖ с прорастанием в перикард. Перикардальный выпот. Выпот в левую плевральную полость. Образование левой молочной железы. Ателектаз S4 слева.

При позитронно-эмиссионной томографии всего тела в ПЖ визуализировался фокус патологического накопления радиофармпрепарата с неровными контурами; неоднородный, со скитиграфическими размерами 78x73x56,5 мм. Была предположена первично-множественная неоплазия: первичные опухоли сердца и левой молочной железы с вторичным поражением подмышечных лимфоузлов (рис. 9).

При цитологическом анализе жидкости из перикарда данных за наличие лимфопролиферативного заболевания не было получено. Основной дифференциально-диагностический поиск включал: лим-

фому сердца, метастаз карциномы молочной железы, первичного образования сердца. Было принято решение выполнить эндомикардиальную биопсию для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При гистологическом исследовании опухоль была представлена веретеновидными клетками в миксоидном матриксе (рис. 10). При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли не экспрессировали CD20, пролактин-индуцированный белок (PIP), маммоглобин и панцитокератин, пролиферативная активность по Ki-67 была 22%. При иммунофенотипировании саркомы экспрессировались белок мышечной микрохромосомы 2-го субтипа, виментин и гладкомышечный актин, мембраносвязывающий муцин 4-го типа; не было экспрессии миогенина, десмина, белка S100, белка определения миобластов 1, CD34 (рис. 11). Иммунофенотип опухоли соответствовал кардиальной миксофибросаркоме.

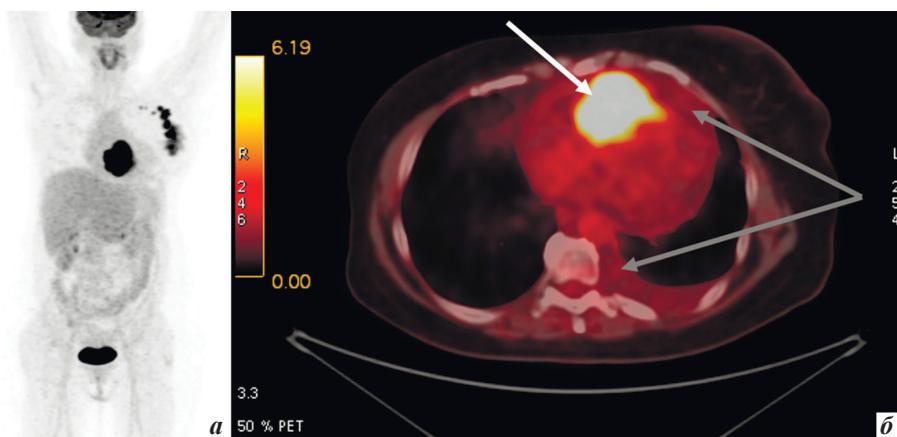


Рис. 9. Позитронно-эмиссионная томография - изображение всего тела (а). Очаги патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в левой молочной железе, левой подмышечной области, гигантский фокус патологического накопления РФП в правом желудочке. РФП накапливается в мочевом пузыре, так как его физиологическая элиминация осуществляется через мочевыводящие пути. В правом желудочке (б) визуализируется объемное образование, занимающее $\frac{3}{4}$ полости, характеризующееся патологическим накоплением РФП (указано белой стрелкой). В полости перикарда и левой плевральной полости определяется жидкость (указано серыми стрелками).

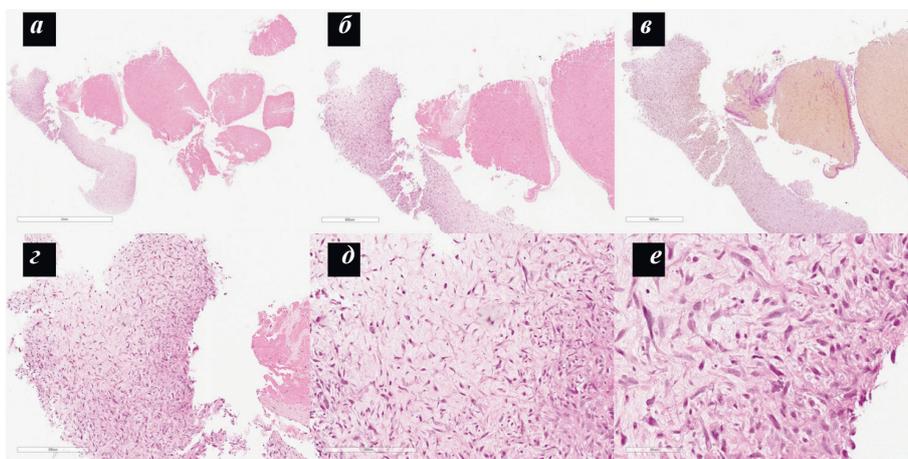


Рис. 10. Эндомикардиальная биопсия, миксофибросаркома сердца в 2 фрагментах биоптата: а - увеличение 20 (окраска ГЭ), б - увеличение 40 (окраска ГЭ), в - увеличение 40, окраска по ван Гизону, г, д, е - увеличение 100, 200 и 400, соответственно (окраска ГЭ).

У пациентки имелось прорастание опухоли передней и боковой стенок правого желудочка. Вследствие этого полное хирургическое удаление опухоли оказалось невозможным. Больной проводилось паллиативное химиотерапевтическое лечение. Состояние и динамика пациентки, а также проводимое лечение на следующих этапах курации неизвестны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез ВМО до конца не ясен. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор представлены только гипотезы о возникновении этой опухоли. Были обнаружены более 21 гена-партнера, участвующих в патогенезе ВМО, при этом каждый год спектр этих генов обновляется [6]. Известно, что от 50 до 70% опухолей имеют перестройку гена ALK, что приводит к образованию химерного белка с тирозинкиназной активностью, который можно определить с помощью иммуногистохимического исследования или FISH. В генетическом плане, более половины ВМО относятся к так называемому семейству «ALKом» (ALK - anaplastic lymphoma kinase, киназа анапластической лимфомы; ALK активируется при некоторых видах солидных опухолей). Так, онкогенная активация ALK имеет значение в патогенезе следующих опухолей: анапластическая крупноклеточная лимфома, немелкоклеточная карцинома легкого, медуллярная карцинома почек, нейробластома и анапластическая карцинома щитовидной железы [7]. В 2011 году управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило первый таргетный препарат Кризотиниб для лечения пациентов с ALK-положительными опухолями [8]. Также в литературе имеются данные о возможности листериозной инфекции как причине развития сердечной ВМО [9].

В сердце ВМО обычно растет как полостное образование на ножке, прикрепленной к эндокарду, однако в литературе есть данные о росте этой опухоли вокруг коронарных артерий, что может привести к острому коронарному синдрому и внезапной сердечной смерти пациента [10].

Клинические проявления ВМО широко варьируют от бессимптомного течения до проявлений сер-

дечной недостаточности, ангинозных болей и транзиторных ишемических атак [11]. Ведущим методом диагностики является ЭхоКГ исследование, которое может определить внутрисердечное образование камеры сердца и провести первичную дифференциальную диагностику с тромботическими массами. При обнаружении полостного образования камеры сердца первичный дифференциальный диагноз включает в себя тромб, миксому и немиксоматозные образования.

ВМО демонстрирует высокую морфологическую вариативность: от преобладания гиалинизированной стромы с небольшим количеством веретенновидных клеток с фоновым воспалительным инфильтратом до высококлеточных миофибробластических пролифератов.

Золотым стандартом лечения считается полное хирургическое удаление опухоли. При неоперабельных новообразованиях и рецидивах успешно применяется лучевая терапия. Когда поражение затрагивает сердце, полное хирургическое удаление может оказаться невозможным из-за прямого распространения опухоли на жизненно важные структуры, такие как коронарные артерии или легочные вены, поэтому необходимо рассмотреть дополнительные методы лечения. Есть множественные литературные данные об успешной регрессии опухоли при пероральной терапии кортикостероидами, на фоне которой у большинства пациентов произошло значительное уменьшение размера остаточного поражения, и не потребовалось дополнительного хирургического вмешательства [12].

В нашем случае остается неясным, произошел рецидив ВМО с трансформацией в МФС, либо же после удаления ВМО МФС развилась de novo, либо МФС развилась из остаточной ткани ВМО. В литературе нет сообщений о трансформации ВМО в МФС, однако описывается быстрый рецидив ВМО у пятимесячного ребенка [13] и быстрый рост МФС у 57-ми летней женщины [14].

МФС имеют очень разнородный кариотип с разными клонами, наблюдаемыми не только у каждого конкретного пациента, но и на отдельных участках одной и той же опухоли. Есть литературные данные о том, что активация пути АКТ/mTORC2 коррелирует с гистологической степенью злокачественности и прогрессированием МФС [15]. Также описывается, что две трети МФС продемонстрировали сверхэкспрессию MET (рецептор тирозинкиназы; после связывания со своим лигандом - фактором роста гепатоцитов, активирует широкий спектр клеточных сигнальных путей, включая участие в пролиферации, подвижности, миграции и инвазии), которая коррелировала с неблагоприятными клинико-патологическими факторами и независимо предсказывала более короткую выживаемость [16].

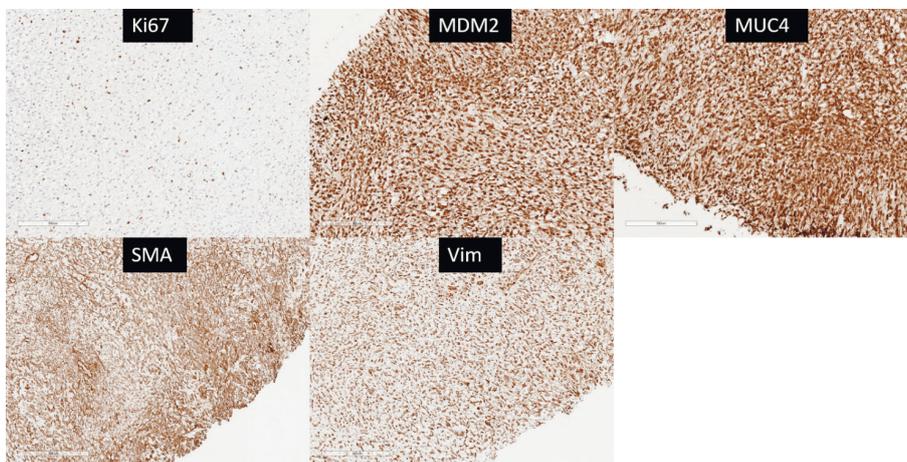


Рис. 11. Иммуногистохимическое исследование миксофибросаркомы сердца с различными антителами (коричневое окрашивание), увеличение 100.

Наиболее частыми жалобами у пациентов с МФС являются одышка и синкопальные состояния. Синдромально у пациентов чаще всего наблюдаются признаки сердечной и клапанной недостаточности. При физикальном обследовании у данных больных чаще всего определяются сердечные шумы, парадоксальный пульс, гипотензия и тахикардия [17]. Описаны изменения на ЭКГ, часть из которых наблюдались и в наших случаях: блокада ножки пучка Гиса и снижение амплитуды зубца Т. Блокада ножек пучка Гиса может быть связана с инвазивным ростом. Снижение амплитуды зубца Т может быть вызвано повреждением миокарда и эндокарда. Метастазы МФС сердца могут проявляться эпилептическими приступами, острым нарушением мозгового кровообращения, внутримозговыми гематомами [18].

Хирургическое лечение является основным в лечении сарком сердца. В зависимости от стадии опухоли и степени её дифференцировки исходы хирургического лечения широко варьируют, однако, в литературе имеются данные, что пациенты, перенесшие резекцию опухоли, имеют достоверно более длительную выживаемость по сравнению с неоперированными [19].

У второй пациентки в анамнезе мы наблюдаем первично-множественный рак и возникновение первичной МФС сердца, что может объясняться общими мутациями в геноме. Как уже описывалось выше, прогрессирование МФС коррелирует с активацией АКТ-пути. Мы нашли данные в литературе о том, что в онкогенезе протоковой карциномы молочной железы также может вовлекаться этот путь. HER2 активирует цитоплазматический домен HER3, который в свою очередь запускает АКТ-путь, а затем проонкогенный каскад [20]. Есть данные о сверхэкспрессии MET в опухолях молочной железы, что ассоциируется с более высокой смертностью. Но у пациентов азиатской расы, а также в HER-2-положительных карциномах молочной железы сверхэкспрессия MET не влияет на прогноз [21]. Имеются сообщения о PIK3CA-мутантных В-крупноклеточных лимфомах, как у нашей пациентки. Мутации в PIK3CA приводят к активации того же АКТ-пути, который запускает дальнейший проонкогенный каскад [22]. Таким образом, у нашей пациентки активация АКТ-пути могла запустить онкогенез множественных опухолей. К сожалению, на данном этапе подтвердить или опровергнуть это предположение мы не можем. Для решения этой цели данной пациентке показано секвенирование генома с целью определения мутантных генов и возможной таргетной терапии.

В настоящее время известно несколько таргетных препаратов, блокирующих АКТ-путь: Ipatasertib (GDC-0068), Capivasertib (AZD5363), Afuresertib (GSK2110183) Uprosertib (GSK2141795), Triciribine (PTX-200), Cenisertib (R763/AS703569). Однако, для клинического применения одобрен только препарат Альпелизиб, показанием к применению которого является совокупность следующих условий: HR+, HER2- распространенный или метастатический рак молочной железы; мутация гена PIK3CA (PIK3CA+); прогрессирование заболевания во время или после проведения режимов гормональной терапии. Теоретически, в случае доказательства мутаций в АКТ-пути, в лечении данной пациентки может оказаться целесообразным применение Альпелизиба «вне официальных показаний» (off label), при отсутствии возможности лечения другими препаратами в рамках клинических исследований.

Последнее время в мире активно обсуждается тенденция к персонализированной медицине. У пациентов с первично-множественным раком, а также с редкими опухолями, этот принцип следует применять в первую очередь. Поскольку хирургическая резекция МФС не является радикальным методом лечения опухоли, пациентам необходима дополнительная химиотерапия. Целесообразно подходить к выбору данной терапии с учетом биологических особенностей опухоли. К сожалению, в настоящее время мы недостаточно знаем обо всех генетических перестройках МФС. В связи с этим пациентам рекомендовано NGS-исследование генома. Дальнейшее лечение пациентов должно в идеале осуществляться таргетной терапией, либо CAR-T-клеточной терапией для достижения максимально хороших отдаленных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миксофибросаркома может развиваться на фоне воспалительной миофибробластической опухоли. Рекомендуются проводить иммуногистохимическое исследование и FISH на ALK-мутации в воспалительной миофибробластической опухоли. При обнаружении ALK-мутаций необходимо клиническое дообследование пациентов с целью исключения других опухолей семейства ALK. Миксофибросаркома может иметь общие генетические поломки с другими опухолями, затрагивающими АКТ-путь и характеризующимися сверхэкспрессией MET, что следует изучать в дальнейшем в целях таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rahouma M, Arisha MJ, Elmously A, et al. Cardiac tumors prevalence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020;76: 178-189. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.039>.
2. Narla LD, Newman B, Spottswood SS, et al. Inflammatory pseudotumor. *Radiographics*. 2003;23(3): 719-29. <https://doi.org/10.1148/rg.233025073>.
3. Maier HC, Sommers SC. Recurrent and metastatic pulmonary fibrous histiocytoma/plasma cell granuloma in a child. *Cancer*. 1987;60(5): 1073-6. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870901\)60:5<1073::aid-cn-cr2820600524>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870901)60:5<1073::aid-cn-cr2820600524>3.0.co;2-o).
4. Kovach, SJ, Fischer, AC, Katzman, PJ et al. Inflammatory myofibroblastic tumors. *J. Surg. Oncol*. 2006;94: 385-391. <https://doi.org/10.1002/jso.20516>.
5. Burke A, Fabio R, Joseph J, et al. *Tumors of the Heart and Great Vessels*. 2015;302-312
6. Сулейманова АМ, Качанов ДЮ, Имянитов ЕН, и др.

- Воспалительные миофибробластические опухоли у детей: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020;7(2): 64-77 [Suleymanova AM, Kachanov DYu, Imyanitov EN, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors in children: literature review. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2): 64-77 (In Russ)].
7. Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L, et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 fusions and rare novel RET gene rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(7): 957-67. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000404>.
8. Wolska-Washer A, Smolewski P, Robak T. Advances in the pharmacotherapeutic options for primary nodal peripheral T-cell lymphoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, (2021): 1-13.
9. Amos A, Fimbres A, Marcinak J, et al. Inflammatory pseudotumor of the heart caused by *Listeria monocytogenes* infection, *Journal of Infection*, 2009; 58(2): 161-163. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.12.007>.
10. Rose AG, McCormick S, Cooper K, et al. Inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the heart. Report of two cases and literature review. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120(6): 549-54.
11. Burke A, Li L, Kling E, et al. Cardiac inflammatory myofibroblastic tumor: a "benign" neoplasm that may result in syncope, myocardial infarction, and sudden death. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(7): 1115-22. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31802d68ff>.
12. Ferbend P, Abramson LP, Backer CL, et al. Cardiac plasma cell granulomas: response to oral steroid treatment. *Pediatr Cardiol*. 2004;25(4): 406-10. <https://doi.org/10.1007/s00246-003-0269-x>.
13. Hartyánszky IL, Kádár K, Hubay M. Rapid recurrence of an inflammatory myofibroblastic tumor in the right ventricular outflow tract. *Cardiol Young*. 2000;10(3): 271-4. <https://doi.org/10.1017/s1047951100009239>.
14. Karazanishvili L, Limonjiani E. Can Primary Cardiac Myxofibrosarcoma Grow Quickly from Zero to a Size Leading to Left-Sided Heart Failure within 9 Months? *Case reports in surgery*. 2020: 4241204. <https://doi.org/10.1155/2020/4241204>.
15. Takahashi Y, Kohashi K, Yamada Y, et al. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin pathway in myxofibrosarcomas. *Hum Pathol*. 2014;45(5): 984-93. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.12.012>.
16. Lee JC, Li CF, Fang FM, et al. Prognostic implication of MET overexpression in myxofibrosarcomas: an integrative array comparative genomic hybridization, real-time quantitative PCR, immunoblotting, and immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 2010;23(10): 1379-92. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.128>.
17. Sun D, Wu Y, Liu Y, et al. Primary cardiac myxofibrosarcoma: case report, literature review and pooled analysis. *BMC Cancer*. 2018;18: 512. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4434-2>
18. Badaloni F, Pozzati E, Marucci G, et al. Primary Cardiac High-grade Myxofibrosarcoma Presenting with Multiple Brain Metastases. *A Case Report. Cureus*. 2017;9(11): e1866. <https://doi.org/10.7759/cureus.1866>.
19. Zhang PJ, Brooks JS, Goldblum JR, et al. Primary cardiac sarcomas: a clinicopathologic analysis of a series with follow-up information in 17 patients and emphasis on long-term survival. *Hum Pathol*. 2008;39(9): 1385-95. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.01.019>.
20. Yan M, Parker BA, Schwab R, et al. HER2 aberrations in cancer: implications for therapy. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(6): 770-80. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.02.008>.
21. Yan S, Jiao X, Zou H, Li K. Prognostic significance of c-Met in breast cancer: a meta-analysis of 6010 cases. *Diagn Pathol*. 2015;10: 62. <https://doi.org/10.1186/s13000-015-0296-y>.
22. Cui W, Zheng S, Liu Z, et al. PIK3CA expression in diffuse large B cell lymphoma tissue and the effect of its knockdown in vitro. *Onco Targets Ther*. 2017;10: 2239-2247. <https://doi.org/10.2147/OTT.S129970>.
23. Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(11): 977-988. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1676726>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-09>

ВРЕМЕННАЯ БАЛЛОННАЯ ОККЛЮЗИЯ ПОДКЛЮЧИЧНОЙ ВЕНЫ ПРИ ЕЕ ПОВРЕЖДЕНИИ
ВО ВРЕМЯ ТРАНСВЕНОЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ У ПАЦИЕНТКИ
С СИНДРОМОМ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С.А.Айвазян, И.Н.Сорокин, В.А.Бельский

*Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр»
Федерального медико-биологического агентства, Россия, Нижний Новгород, Нижневолжская наб., д. 2.*

Описан клинический случай применения баллонного катетера для периферической ангиопластики для временной окклюзии подключичной вены, поврежденной при трансвенозной экстракции электродов, что позволило избежать жизнеугрожающего кровотечения.

Ключевые слова: трансвенозная экстракция электродов; синдром верхней полой вены; постоянная электрокардиостимуляция; кровотечение

Конфликт интересов: отсутствует

Финансирование: отсутствует

Рукопись получена: 20.11.2021 **Исправленная версия получена:** 31.12.2021 **Принята к публикации:** 03.01.2022

Ответственный за переписку: Айвазян Сергей Артемович, E-mail: sergei_aivazyan@mail.ru

С.А.Айвазян - ORCID ID 0000-0002-9642-9754, И.Н.Сорокин - ORCID ID 0000-0002-7350-8353, В.А.Бельский - ORCID ID 0000-0002-6135-5441

Для цитирования: Айвазян СА, Сорокин ИН, Бельский ВА. Временная баллонная окклюзия подключичной вены при ее повреждении во время трансвенозной экстракции эндокардиальных электродов у пациентки с синдромом верхней полой вены: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 58-62. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-09>.

TEMPORARY BALLOON OCCLUSION OF SUBCLAVIAN VEIN IN ITS INJURY DURING
TRANSVENOUS LEADS EXTRACTION IN PATIENT WITH A SUPERIOR VENA CAVA SYNDROME:
CASE REPORT

S.A.Aivazian, I.N.Sorokin, V.A.Belskiy

*Federal Budget Institution of Health Volga regional medical center Federal Bio-Medical Agency, Russia,
Nizhniy Novgorod, 2 Nizhnevolzhskaya emb.*

In this article we have described clinical case of successful balloon catheter for peripheral angioplasty usage for occlusion of subclavian vein which was damaged during transvenous lead extraction of old leads. It helped to prevent life-threatening bleeding.

Key words: transvenous lead extraction; superior vena cava syndrome; permanent pacemaker; bleeding

Conflict of Interests: none

Funding: none

Received: 20.11.2021 **Revision received:** 31.12.2021 **Accepted:** 03.01.2022

Corresponding author: Sergei Aivazian, E-mail: sergei_aivazyan@mail.ru

S.A.Aivazian - ORCID ID 0000-0002-9642-9754, I.N.Sorokin - ORCID ID 0000-0002-7350-8353, V.A.Belskiy - ORCID ID 0000-0002-6135-5441

For citation: Aivazian SA, Sorokin IN, Belskiy VA. Temporary balloon occlusion of subclavian vein in its injury during transvenous leads extraction in patient with a superior vena cava syndrome: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 58-62. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-09>.

У пациентов с сердечными имплантированными электронными устройствами инфекционные осложнения являются наиболее частыми и в случае развития сепсиса и инфекционного эндокардита - жизнеугрожающими [1, 2]. Полное удаление стимулирующей си-

стемы с трансвенозной экстракцией электродов (ТрЭЭ) в большинстве случаев является безальтернативным методом лечения при инфицировании устройства [3].

Наиболее частым осложнением ТрЭЭ является повреждение миокарда и гемоперикард с тампонадой

сердца [4]. Повреждение вен, через которые имплантированы электроды, - редкое осложнение ТрЭЭ. Оно случается в 0,16-0,41% случаев экстракций [5]. Наиболее опасным является повреждение верхней полой вены (ВПВ). Летальность при этом грозном осложнении может достигать более 50% [6]. Для временной остановки кровотечения из ВПВ предложен баллон Bridge (Philips, Нидерланды) (на территории Российской Федерации не зарегистрирован) [7]. Однако повреждение подключичной и подмышечной вены также может сопровождаться массивным кровотечением. Мануальная компрессия для гемостаза может быть неэффективна, а хирургическая реконструкция подключичной вены технически сложна и может сопровождаться большой кровопотерей.



Рис. 1. Электрод-ассоциированная эрозия кожи в области ложа электрокардиостимулятора.

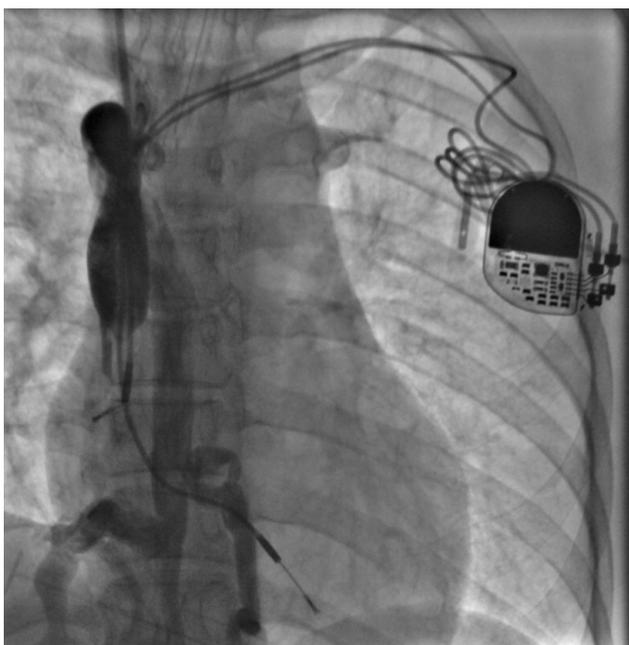


Рис. 2. Флебография: стеноз верхней полой вены в месте впадения в правое предсердие (развитая сеть коллатералей).

В литературе нам встретился лишь один клинический случай применения баллона для контроля кровотечения при повреждении подключичной вены при ТрЭЭ [8]. В описываемом клиническом случае мы также применили баллон для временной остановки кровотечения из поврежденной подключичной / подмышечной вены у пациентки с синдромом верхней полой вены.

Женщина 35 лет, индекс массы тела 18,6 кг/м². Из анамнеза заболевания известно, что ей в 1998 году в 11 лет по поводу врожденной полной атрио-вентрикулярной блокады был имплантирован двух-камерный электрокардиостимулятор (ЭКС) Relay (Intermedics, США) с электродами с пассивной фиксацией. Ложе ЭКС было сформировано в левой подключичной области. Желудочковый электрод был фиксирован в верхушке правого желудочка, предсердный электрод - в ушке правого предсердия. В дальнейшем дважды выполнялись плановые замены ЭКС (2010, 2017 гг.). Электроды не менялись. В 2018 году самостоятельные роды, и пациентка три года кормила ребенка грудью. Женщина отмечала, что при кормлении ребенка и сцеживании молока происходила травматизация области ложа ЭКС. В 2021 году пациентка отметила потемнение кожи в области ложа ЭКС, а в дальнейшем образовался дефект кожи с мутным отделяемым из ложа, через который визуально стало определяться инородное тело. Пациентка не лихорадила.

При осмотре пациентки обращает на себя внимание отек лица и век. При более детальном сборе анамнеза пациентка отметила, что отек лица и верхних конечностей появился около 2-х лет назад. На передней и боковых поверхностях грудной клетки видны расширенные вены. В области ложа ЭКС дефект кожи 2x1 см, с небольшим количеством слизисто-гнойного отделяемого. Через дефект кожи виден участок электрода (рис. 1). По данным ЭКГ и при опросе устройства с программатором нарушений стимуляции не выявлено. Для исключения электрод-ассоциированного эндокардита выполнена чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ): клапаны сердца не изменены, вегетации отсутствовали. Гемоглобин при поступлении 120 г/л. Маркеров воспаления в крови не выявлено. Принято решение о полном удалении стимулирующей системы с трансвенозной экстракцией электродов и имплантации новой системы справа. По шкалам EROS и SAFETY TLE риск экстракции определен как высокий [9, 10].

Описание операции

Операция выполнена в гибридной операционной сердечно-сосудистым хирургом совместно со специалистом по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения под тотальной внутривенной анестезией с искусственной вентиляцией легких. Выполнялся инвазивный мониторинг артериального давления через лучевую артерию. В правую внутреннюю яремную вену установлен гемостатический интродьюсер Prelude 6Fr (Merit Medical Systems, США). Через интродьюсер выполнена флебография. Выявлен стеноз ВПВ более 90-95% по диаметру на

протяжении 20 мм в месте впадения вены в правое предсердие с формированием коллатералей и перетоком в бассейн нижней полой вены через непарную вену (рис. 2). Через интродьюсер с диагностической целью в верхнюю полую вену проведен гидрофильный проводник Roadrunner PC.035 длиной 145 см (Cook, США). Проводник без особых трудностей проведен за стеноз в правое предсердие. Тем самым была определена возможность имплантации новых электродов справа. Катетеризована правая бедренная вена двухпросветным катетером для проведения инфузии, также в правую бедренную вену установлен интродьюсер Prelude 6Fr (Merit Medical Systems, США), через который в правый желудочек проведен электрод для временной стимуляции. В левую бедренную вену установлен интродьюсер Radifocus 10 Fr (Terumo, Japan), через который проведен датчик AcuNav 8Fr (Siemens, Германия) для внутрисердечной ЭхоКГ.

Операционное поле обработано для стернотомии. Иссечен дефект кожи, ЭКС и электроды монополярным коагулятором выделены из рубцовой ткани. Слизеобразное отделяемое из ложа взято для посева на питательную среду и определения чувствительности флоры к антибиотикам. Фиброзная капсула ложа удалена с помощью коагулятора. Через отдельный разрез в левой подключичной области выделены электроды. Обнаружить фиксирующие муфты не удалось. В процессе поиска фиксирующих муфт предсердный электрод выделен до входа в подключичную вену, желудочковый электрод выделен до места входа в подмышечную вену. После отсечения конекторной части электродов в них заведены заpirательные стилеты LLD EZ (Spectranetics, США). Устройством TightRail 11Fr (Spectranetics, США) первым удален предсердный электрод. Участок верхней полой вены в области стеноза был кальцинированный (рис. 3), что вызвало трудности при экстракции. Затем, также ротационным дилатором с техническими трудностями, удален желудочковый электрод. При проведении устройства в подмышечную вену началось интенсивное венозное кровотечение из подмышечной / подключичной вены. Мануальная компрессия в течение 10 минут без эффекта. Продолжена трансвенозная экстракция электрода устройством TightRail 11Fr (Spectranetics, США) с одномоментной мануальной компрессией вены ассистентом. Электрод удален.

По данным внутрисердечной ЭхоКГ жидкости в полости перикарда после экстракции электродов нет. Длительная мануальная компрессия аксиллярной / подключичной вены (около 30 мин) без эффекта, при прекращении прижатия - возобновление кровотечения. Попытка ушивания дефекта вены сопровождалась массивным венозным кровотечением. Решено выполнить временный гемостаз баллонным катетером и ушить дефект вены. Выполнена пункция левой кубитальной вены, в вену установлен гемостатический инт-

родьюсер 5Fr; в подключичную вену на диагностическом катетере Radiofocus OPTITORQUE JR 3,5 см 5Fr (Terumo Europe N.V., Бельгия) заведен гидрофильный проводник V18 (Boston Scientific, США). По проводнику к месту дефекта проведен баллонный катетер Sterling 10 x 60 мм (Boston Scientific, США), баллон раздут до 4 атмосфер (рис. 4а). После этого мануальная компрессия прекращена. Кровотечение остановлено.

В ране визуализирована подмышечная вена с переходом в подключичную. На передней стенке вены дефект 30x6 мм, через дефект в вене виден раздутый баллон (рис. 4б). Вена выделена медиальнее и латеральнее дефекта, взята на турникеты. Дефект в вене ушит проленом 5/0. Пуцzen кровоток. Вена наполнилась, просвет вены оказался сужен на 50%. Решено реконструкцию вены не выполнять. Гемодинамика в ходе операции не нарушалась. После контроля гемостаза раны слева ушиты. Учитывая невыраженную клиническую картину синдрома верхней полой вены и кальциноз вены, решено стентирование вены не выполнять.

На фоне временной стимуляции справа имплантирован новый двухкамерный ЭКС Estella DR-T (Biotronik, Германия). Сформировано новое ложе ЭКС под большой грудной мышцей справа. Дважды выполнена пункция подмышечной вены справа, гидрофильные проводники Roadrunner PC.035 длиной 145 см (Cook, США) проведены за субтотальный стеноз ВПВ и проведены в правое предсердие и далее в нижнюю полую вену. По проводникам установлены интродьюсеры Radifocus 7 Fr длиной 25 см (Terumo, Japan), через которые позиционированы желудочковый и предсердный электроды с активной фиксацией



Рис. 3. Удаленные электроды с участками кальцифицированной фиброзной капсулы.

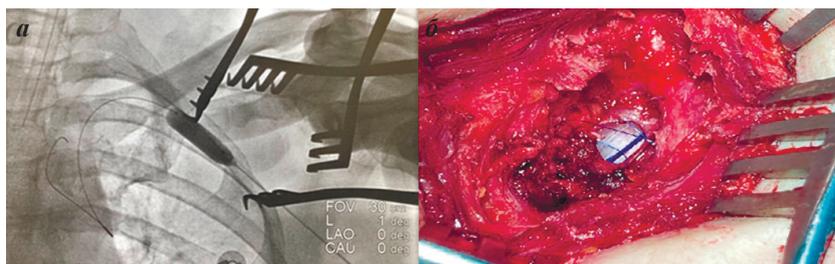


Рис. 4. Баллонный катетер, раздутый в просвете левой подключичной вены: а) рентгенография грудной клетки, б) фотография этапа операции.

с удовлетворительными параметрами стимуляции (рис. 5). В послеоперационный период гемодинамика оставалась стабильной. В анализах крови отмечалось снижение гемоглобина до 88 г/л, гемотрансфузии не проводились. Раны зажили первичным натяжением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждение подключичной или подмышечной вен с массивным кровотечением - редкое осложнение трансвенозной экстракции электродов. В данном случае нашей ошибкой было то, что после того, как была визуализирована выделенная подмышечная/подключичная вена (обычно вены при ТрЭЭ в рубцовых тканях не визуализируются) мы без должного визуального контроля завели в нее ротационный дилатор (11Fr), который по своей сути является фрезой с механическим приводом, при этом повредив переднюю стенку вены на большом протяжении. Возможно, повреждение вызвано также и тем, что место входа желудочкового электрода в вену было кальцинировано (см. рис. 3). Кальциноз фиброзной капсулы электродов - типичная ситуация у пациентов, у которых «возраст» электродов более 15 лет и имплантация была выполнена в детстве или молодом возрасте. Как известно, именно время нахождения электродов в организме является основным фактором риска экстракции по шкалам EROS и SAFETY Score. На наш взгляд, чтобы избежать подобного осложнения, следует предварительно с тща-

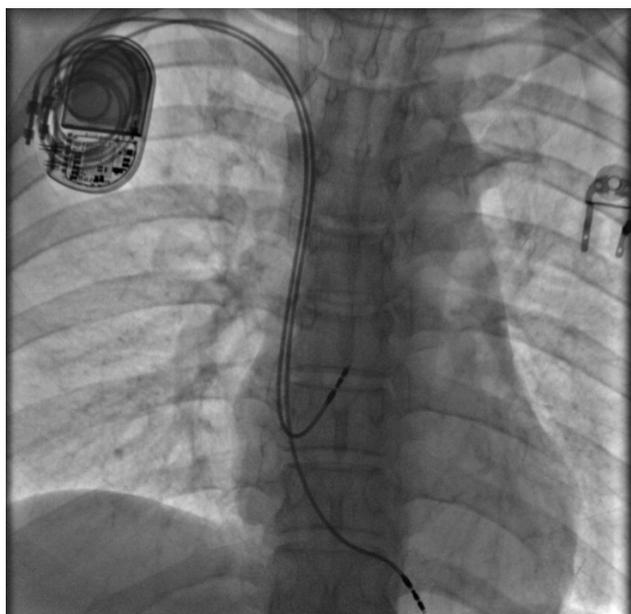


Рис. 5. Рентгенография после имплантации новой стимулирующей системы.

тельным визуальным контролем выполнить вход в вену пропиленовым телескопическим дилатором типа SightRail (Spectranetics, США), с предварительным двойным кистным швом вокруг электрода. Стеноз верхней полой вены более 90% и обусловленная этим венозная гипертензия также способствовали интенсивному кровотечению.

Серьезной проблемой остается вопрос имплантации нового устройства после удаления инфицированной системы, особенно у пациентов с проблемами венозного доступа. Методами решения этой задачи являются: эпикардиальная имплантация системы, имплантация через подвздошную / бедренную вену, реканализация и эндоваскулярная пластика окклюзированной / стенозированной вены. Небольшой группе пациентов с инфекционными осложнениями кардиостимуляции и окклюзией верхней полой вены в дальнейшем возможно рассмотреть имплантацию безэлектродного кардиостимулятора (на территории Российской Федерации не зарегистрированы) [11, 12]. Согласно существующим рекомендациям, имплантация безэлектродного ЭКС показана при отсутствии венозного доступа в бассейне верхней полой вены или при высоком риске инфицирования устройства (инфекционные осложнения в анамнезе, пациент на гемодиализе) [13].

В данной клинической ситуации считаем, что безэлектродный стимулятор не показан по ряду причин: 1) пациентке показана имплантация устройства в режиме DDD; 2) у пациентки низкий риск повторного инфицирования стимулирующей системы; 3) имплантация этого устройства не рекомендована молодым пациентам с прогнозируемой продолжительностью жизни более 20 лет [13].

Мы выбрали вариант эндокардиальной имплантации электродов через длинные интродьюсеры, проведенные через стеноз верхней полой вены, как наиболее целесообразный, простой и малотравматичный вариант вмешательства. Следует отметить, что современное оснащение операционной, где выполняются имплантации сердечных электронных устройств и ТрЭЭ, должно включать гидрофильные проводники длиной 140-200 см, интродьюсеры длиной 23-25 см и баллонные катетеры. В ряде случаев для лечения пациентов с осложнениями после имплантации сердечных имплантируемых электронных устройств необходимо рассмотреть мультидисциплинарный подход. В нашем случае временная окклюзия вены баллонным катетером позволила избежать жизнеугрожающей кровопотери и выполнить ушивание дефекта вены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Han HC, Hawkins NM, Pearman CM, et al. Epidemiology of cardiac implantable electronic device infections: incidence and risk factors. *Europace*. 2021;23(23 Suppl 4):iv3-iv10. <https://doi.org/10.1093/europace/euab042>.
2. Johansen JB, Jorgensen D, Moller M, et al. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J*. 2011;32:991-998. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq497>.
3. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious

- Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace*. 2020;22(4): v515-549. <https://doi.org/10.1093/europace/euz246>.
4. Сапельников ОВ. Осложнения экстракции электродов. В кн. Экстракция электродов сердечных имплантируемых электронных устройств: показания, методики, оснащение, ведение пациентов (Ред. Ревишвили АШ.). 2021: 103-109 [Sapelnikov OV. Complication of lead extraction. In. Cardiac implantable electronic device lead extraction: indications, methods, equipment, patient management (Ed. Revishvili ASH). Moscow 2021: 103-109. (In Russ)] ISBN 978-5-88429-268-0.
 5. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017;14(12): e503-e551. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.001>.
 6. Bongiorni MG, Burri H, Deharo JC, et al. 2018 EHRA expert consensus statement on lead extraction: recommendations on definitions, endpoints, research trial design, and data collection requirements for clinical scientific studies and registries: endorsed by APHRS/HRS/LAHRs. *Europace*. 2018;00: 1-11. <https://doi.org/10.1093/europace/euy050>.
 7. Azarrafiy R, Tsang DC, Wilkoff BL, et al. Endovascular Occlusion Balloon for treatment of superior vena cava tears during transvenous lead extraction. A multiyear analysis and an update to best practice protocol. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007266>.
 8. Bhullar A, Alcantara S, Yu PJ, et al. It works there too! Use of the endovascular occlusion balloon to rescue left subclavian vein injury during lead extraction. *HeartRhythm Case Rep*. 2021;7(6): 395-397. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2021.03.012>.
 9. Sidhu BS, Ayis S, Gould J, et al. ELECTRa Investigators Group. Risk stratification of patients undergoing transvenous lead extraction with the ELECTRa Registry Outcome Score (EROS): An ESC EHRA EORP European lead extraction ConTRolled, E.L.ECTRa registry analysis. *Europace*. 2021: euab037. <https://doi.org/10.1093/europace/euab037>.
 10. Jacheć W, Polewczyk A, Polewczyk M, et al. Transvenous Lead Extraction SAFeTY Score for Risk Stratification and Proper Patient Selection for Removal Procedures Using Mechanical Tools. *J Clin Med*. 2020;9: 361. <https://doi.org/10.3390/jcm9020361>.
 11. Абдрахманов АС, Пя ЮВ, Алимбаев СА, и др. Имплантация безэлектродного электрокардиостимулятора после удаления инфицированных электродов. *Вестник аритмологии*. 2018;(91): 57-59. [Abdrakhmanov AS, Pya YuV, Alimbaev SA, et al. Implantation of electrodeless pacemaker after removal of infected electrodes. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(91): 57-59. (In Russ.)]
 12. El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A, et al. Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: results from the Micra postapproval registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30(4): 569-574. <http://doi.org/10.1111/jce.13851>.
 13. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-3520. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-10>

КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОЦУБО ПОСЛЕ КРИОИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У БОЛЬНОЙ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.С.Новиков, И.А.Новиков, Н.Ю.Миронов, М.А.Саидова, Л.О.Дулаев, Е.Б.Майков
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А.

В статье представлен клинический случай развития кардиомиопатии такоцубо, характеризующейся острой транзиторной дисфункцией левого желудочка у пациентки с персистирующей фибрилляцией предсердий после операции баллонной криоизоляции легочных вен.

Ключевые слова: кардиомиопатия такоцубо; систолическая дисфункция левого желудочка; эхокардиография; баллонная криоабляция легочных вен; фибрилляция предсердий

Конфликт интересов: не заявляется

Финансирование: отсутствует

Рукопись получена: 08.12.2021 **Исправленная версия получена:** 21.01.2022 **Принята к публикации:** 26.01.2022

Ответственный автор: Петр Сергеевич Новиков, E-mail: cardionov@mail.ru

П.С.Новиков - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, И.А.Новиков - ORCID ID 0000-0002-0716-728X, Н.Ю.Миронов - ORCID ID 0000-0002-6086-6784, М.А.Саидова - ORCID ID 0000-0002-3233-1862, Л.О.Дулаев - ORCID ID 0000-0001-8875-0145, Е.Б.Майков - ORCID ID 0000-0003-2989-9366

Для цитирования: Новиков ПС, Новиков ИА, Миронов НЮ, Саидова МА, Дулаев ЛО, Майков ЕБ. Кардиомиопатия такоцубо после криоизоляции легочных вен у больной с персистирующей фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии.* 2022;29(1): 63-68. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-10>.

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY AFTER CRYOBALLOON PULMONARY VEIN ABLATION IN A PATIENT WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION: CLINICAL CASE

P.S.Novikov, I.A.Novikov, N.Yu.Mironov, M.A.Saidova, L.O.Dulaev, E.B.Maykov
National Medical Research Center of Cardiology, Russian Federation, Moscow, 15A 3rd Cherepkovskaya str.

We present a case of takotsubo cardiomyopathy characterized as acute transient left ventricular systolic dysfunction in a patient with persistent atrial fibrillation, that occurred after cryoballoon pulmonary vein ablation procedure.

Keywords: takotsubo cardiomyopathy; left ventricular systolic dysfunction; echocardiography; cryoballoon pulmonary vein ablation; atrial fibrillation

Conflict of interest: nothing to declare

Funding: none

Received: 08.12.2021 **Revision received:** 21.01.2022 **Accepted:** 26.01.2022

Corresponding author: Pyotr Novikov, E-mail: cardionov@mail.ru

P.S.Novikov - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, I.A.Novikov - ORCID ID 0000-0002-0716-728X, N.Yu.Mironov - ORCID ID 0000-0002-6086-6784, M.A.Saidova - ORCID ID 0000-0002-3233-1862, L.O.Dulaev - ORCID ID 0000-0001-8875-0145, E.B.Maykov - ORCID ID 0000-0003-2989-9366

For citation: Novikov PS, Novikov IA, Mironov NYu, Saidova MA, Dulaev LO, Maykov EB. Takotsubo cardiomyopathy after cryoballoon pulmonary vein ablation in a patient with persistent atrial fibrillation: clinical case. *Journal of Arrhythmology.* 2022;29(1): 63-68. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-10>.

Кардиомиопатия такоцубо (КТ) или стресс-индуцированная кардиомиопатия представляет собой клинический синдром, характеризующийся острой транзиторной систолической дисфункцией верхушки левого желудочка (ЛЖ) на фоне относительно сохраненной сократимости или гиперкинеза базальных сегментов. Синдром впервые описан в 1990 г. Н.Т.Sato

в Японии у женщин, преимущественно в постменопаузе [1]. Синдром назван японскими исследователями ввиду схожести конфигурации ЛЖ в систолу с формой традиционного японского кувшина для ловли осьминогов «tako-tsubo». Характерными особенностями заболевания является баллонированная форма ЛЖ, формирующаяся за счет акинеза верхушки и су-

женного базального отдела за счет гиперкинеза. За 30 лет с момента описания первого случая заболевания, количество публикаций о больных с КТ неуклонно растет, однако механизмы его развития остаются до сих пор малоизученными.

Принято считать, что наиболее частыми провоцирующими факторами развития КТ являются ярко выраженный эмоциональный стресс или депрессия, физическая боль, тяжелые соматические болезни, а также разного рода оперативные вмешательства [2]. Наличие данной взаимосвязи нашло отражение в таких синонимах заболевания, как синдром «разбитого сердца» и стресс-индуцированная кардиомиопатия.

Преходящий характер нарушений сократительной функции ЛЖ и отсутствие необратимого повреждения миокарда первоначально предполагали благоприятный прогноз заболевания. Однако по современным данным длительного наблюдения и регистров смертность и частота осложнений в острый период КТ и острого коронарного синдрома (ОКС) сопоставимы. Факторами,

ухудшающими прогноз КТ, являются возраст, мужской пол, физический стресс, сахарный диабет 2 типа, кардиогенный шок, снижение фракции выброса (ФВ) [2]. Согласно консенсусному документу по КТ наличие нарушений ритма сердца является одним из главных факторов, определяющих клинический исход этого синдрома [3]. По данным недавних публикаций наличие фибрилляции предсердий (ФП) у больных с КТ может выступать в роли независимого предиктора госпитальной смертности и худшего прогноза заболевания в долгосрочном периоде [4, 5]. В настоящей статье представлен клинический случай развития КТ у пациентки после плановой криоизоляции легочных вен по поводу персистирующей формы ФП.

Пациентка П. 66 лет поступила в стационар с жалобами на приступы учащенного неритмичного сердцебиения, сопровождающиеся выраженной одышкой и слабостью. Из анамнеза известно, что приступы неритмичного сердцебиения стали возникать с 2016 года и являлись поводом для неоднократных медикаментозных кардиоверсий с использованием амиодарона. В качестве профилактической антиаритмической терапии

без значимого клинического эффекта назначался аллапинин, пропафенон и бисопролол. С 2019 года больная принимала амиодарон в дозе 200 мг/сут с положительным эффектом. Однако через 1,5 года был диагностирован аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, препарат был отменен. Проводилась терапия преднизолоном, тиамазолом с последующей нормализацией уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина в течение 6 месяцев анти тиреоидной терапии. Учитывая симптомное течение ФП (EHRA III балла), неэффективность медикаментозной антиаритмической терапии и развитие побочных эффектов на фоне приема антиаритмических препаратов, пациентке было показано проведение интервенционного лечения - криоизоляции легочных вен.

В ходе предоперационного обследования выявлены дислипидемия (уровень общего холестерина 6,93 ммоль/л, ЛПНП - 4,87 ммоль/л, ЛПВП - 1,45 ммоль/л),

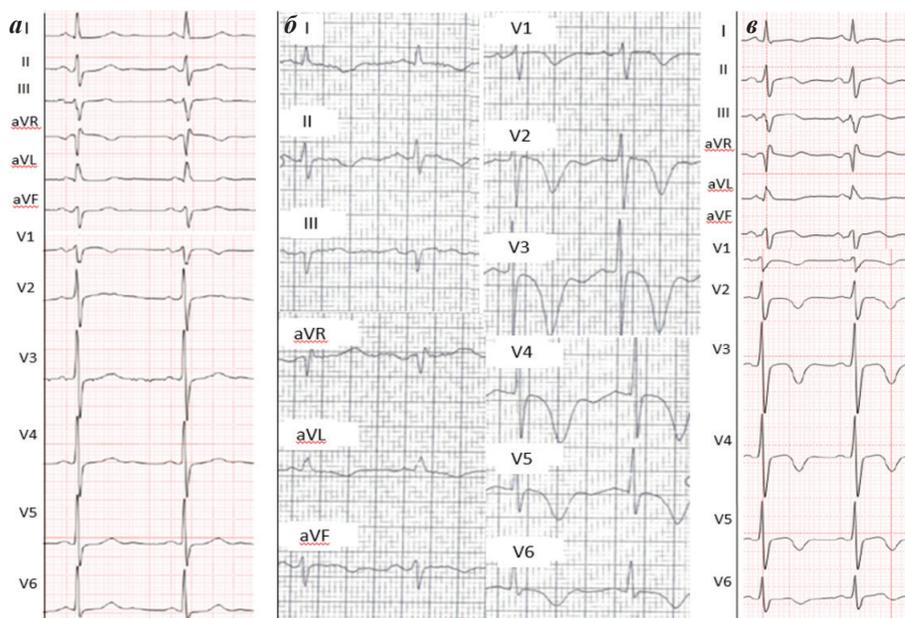


Рис. 1. ЭКГ пациентки П.: а - при поступлении в стационар; б - на вторые сутки после баллонной криоабляции ЛВ (на фоне синусового ритма с ЧСС=78 уд/мин выявлена инверсия зубцов Т в отведениях I, II, aVL, aVF, V1-V6, удлинение интервала QTc до 540 мс); в - на седьмые сутки после криоабляции ЛВ (сохраняется инверсия зубцов Т в отведениях I, II, V1-V6 меньшей амплитуды чем на вторые сутки, укорочение интервала QTc до 470 мс).

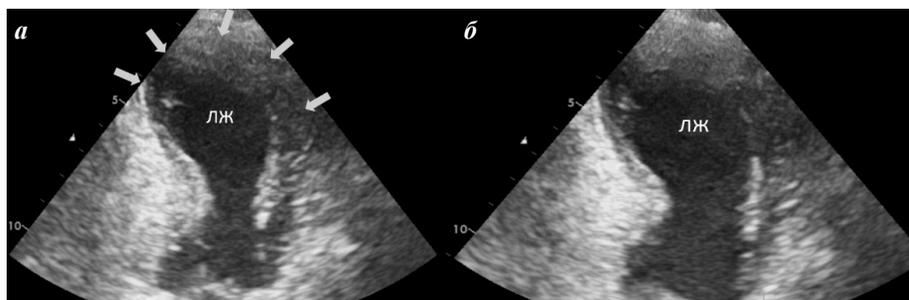


Рис. 2. Двухмерная ЭхоКГ пациентки П. после баллонной криоабляции (выявленная зона дискинезии (отмечена стрелками) соответствует верхушечным сегментам ЛЖ со стороны всех его стенок с выраженной деформацией полости ЛЖ, гиперкинезом базальных сегментов): а - двухкамерная позиция в верхушечном доступе, систола ЛЖ; б - двухкамерная позиция в верхушечном доступе, диастола ЛЖ.

а также субклинический медикаментозный гипотиреоз (тиреотропный гормон 7,6 мМЕ/мл, свободный тироксин в норме) на фоне приема тиамазола. На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд в мин, отклонение электрическая ось сердца отклонена влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, патологических изменений сегмента ST-T не выявлено (рис. 1).

По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) левое предсердие не расширено (передне-задний размер 4,0 см, объем 58 мл), индекс объема левого предсердия 30,9 мл/м², сократимость ЛЖ сохранена, зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено, признаков легочной гипертензии и повышения центрального венозного давления не выявлено. При поступлении в стационар больная принимала апиксабан 10 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, тиамазол 10 мг/сут. Был сформулирован предварительный диагноз «Нарушение ритма сердца: персистирующая форма ФП, тахисистолический вариант. Аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием, медикаментозный субклинический гипотиреоз».

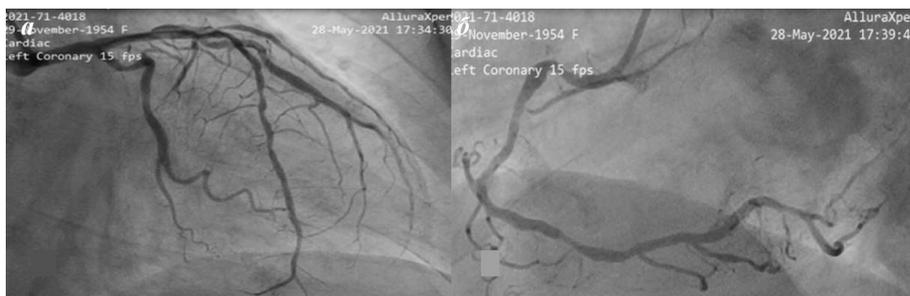


Рис. 3. Коронароангиография пациентки П. после баллонной криоабляции, определяется диффузное атеросклеротическое поражение коронарного русла: а - передняя нисходящая артерия стенозирована на 50% в устье, на 60% в проксимальном сегменте, на 70% в среднем сегменте артерии, огибающая артерия стенозирована в проксимальной трети до 60% (правая каудальная проекция); б - в проксимальном сегменте правой коронарной артерии ряд стенозов с сужением до 70%, в среднем сегменте стенозирована на 40%, в дистальном сегменте стенозирована на 65-70% (левая каудальная проекция).

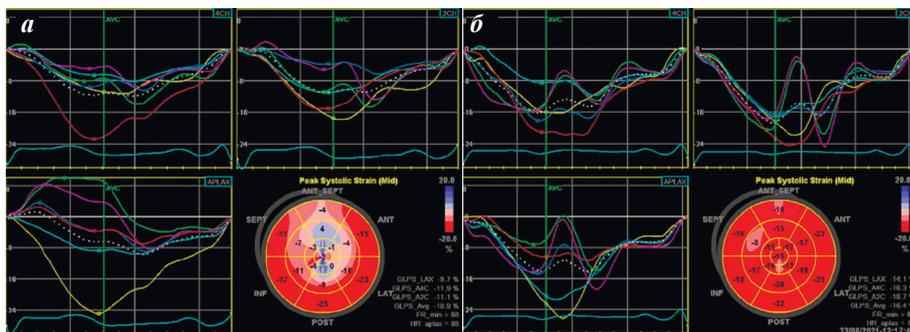


Рис. 4. Применение технологии спекл-трекинг эхокардиографии с оценкой кривых и показателей продольной деформации миокарда в 17 сегментах, максимальной систолической деформации для каждого из 17 сегментов ЛЖ в виде «бычьего глаза»: а - оценка показателей на 4-е сутки после баллонной криоабляции ЛВ (значительное снижение сегментарной продольной деформации в области верхушки ЛЖ со стороны всех ее стенок, типичная для апикальной формы КТ, GLPS avg -10,9%); б - в динамике через 1 месяц после баллонной криоабляции ЛВ (определяется явное уменьшение зоны снижения сегментарной продольной деформации в области верхушки ЛЖ, GLPS avg -16,4%).

Криоабляция (изоляция) легочных вен

Учитывая наличие показаний, больной выполнена криоабляция легочных вен (ЛВ) [6]. Вмешательство проводилось после предварительной седации сибазоном 5 мг и промедолом 20 мг однократно, при применении комбинированной анестезии с болюсным в/в введением пропофола и эндотрахеального наркоза. Дважды пунктирована правая бедренная вена. Под флюороскопическим контролем в коронарный синус установлен диагностический многополюсный электрод, доступ в левое предсердие выполнен посредством пункции межпредсердной перегородки под контролем чреспищеводной ЭхоКГ. При проведении картирования ЛВ с использованием циркулярного многополюсного электрода потенциалы ЛВ зарегистрированы во всех ЛВ. В антральной части каждой из ЛВ выполнена абляция криобаллоном однократно с длительностью воздействия по 240 секунд и достижением температуры в пределах от -40 до -55 °С. С целью предупреждения холодового повреждения иннервации диафрагмы, воздействия в области правых ЛВ проводились под контролем стимуляции *p.phrenicus*. После криоизоляции при повторном картировании подтверждены признаки изоляции всех ЛВ

(блок входа и выхода импульса). В ходе всего вмешательства с использованием в/в гепарина поддерживалась гипокоагуляция под контролем времени активированного свертывания не менее 350 секунд.

После окончания оперативного вмешательства больная в гемодинамически стабильном состоянии переведена в палату интенсивного наблюдения (ПИН), где наблюдалась в течение 24 часов. Сразу при переводе в ПИН у больной отмечался умеренный болевой синдром в грудной клетке, усиливающийся на левом боку. Однако, на снятой через 10 минут от начала болевого синдрома ЭКГ ишемической динамики в виде элевации / депрессии сегмента ST-T не определялось. По данным двухмерной прикроватной ЭхоКГ в условиях ПИН снижения локальной и глобальной сократимости ЛЖ не выявлено. Болевой синдром частично купирован нестероидными противовоспалительными препаратами.

На утро вторых суток после операции у больной сохранялись вышеуказанные жалобы. По данным ЭКГ зарегистрирована инверсия зубцов T в отведениях I, II, aVL, aVF, V1-V6, удлинение интервала

QTc до 540 мс. (рис. 1). По данным двухмерной ЭхоКГ на утро вторых суток после операции отмечено появление зоны дискинезии с деформацией в области верхушечных сегментов ЛЖ с одновременным гиперкинезом базальных и средних сегментов ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ до 42-43%. (рис. 2). В анализах крови зарегистрировано умеренное повышение тропонина Т до 821 нг/мл, С-реактивного белка до 97 мг/л, ЛДГ до 422 Ед/л.

Учитывая болевой синдром, наличие потенциальных факторов риска ишемической болезни сердца, дифференциального диагноза и исключения острого миокардиального повреждения при ОКС и визуализации коронарного сосудистого русла выполнена коронароангиография (КАГ). В ходе КАГ выявлены «пограничные» стенозы коронарных артерий: 70% стеноз передней нисходящей артерии, 70% стеноз правой коронарной артерии, 60% стеноз огибающей артерии (рис. 3).

Принимая во внимание изменения на ЭКГ (инверсия зубцов Т во всех грудных отведениях), характерную деформацию ЛЖ в систолу (апикальное «баллонирование» ЛЖ в сочетании с гиперкинезом базальных отделов) по данным ЭхоКГ, несоответствие ангиографической и ЭхоКГ картины (отсутствия обструктивного поражения и тромбоза коронарного русла) был установлен диагноз кардиомиопатии такоцубо апикального типа.

При дальнейшем динамическом наблюдении за больной состояние оставалось гемодинамически стабильным. Сохранялся синусовый ритм с ЧСС 65-80 уд/мин, АД оставалось в пределах 100-110/60-70 мм рт.ст, признаков недостаточности кровообращения не было. Уровень мозгового натрийуретического пептида составил 118,6 нг/мл. При холтеровском мониторировании ЭКГ синусовый ритм со средней / максимальной / минимальной ЧСС равной 78 / 99 / 68 уд/мин., нарушений ритма и проводимости не выявлено. На 3-и сутки у больной полностью регрессировал болевой синдром в грудной клетке. При дальнейшей регистрации ЭКГ отмечено снижение амплитуды инвертированных зубцов Т, интервал QTc составил 470 мс (рис. 1).

На 4-е сутки острого периода развития КТ выполнена повторная ЭхоКГ, где выявлена положительная динамика в виде уменьшения зоны асинергии ЛЖ, увеличение фракции выброса ЛЖ с 42 до 51%. В связи с циркулярным характером нарушения локальной сократимости проведена оценка показателей диссинхронии и деформации миокарда при использовании технологии спекл-трекинг ЭхоКГ (Speckle Tracking Imaging) [7]. По данным метода выявлено снижение индекса глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain Average-GLPS Avg) до -10,9% (норма -21,6±2,3%) (рис. 4).

В отделении продолжена антикоагулянтная терапия апиксабаном 10 мг/сут, скорректирована гипотензивная терапия аторвастатином до 40 мг/сут. В качестве патогенетической терапии КТ назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Больная выписана в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после криоизоляции ЛВ с рекомендациями приема вышеуказанных лекарственных препаратов.

Спустя 1 месяц выполнена повторная ЭхоКГ, по данным которой ФВ ЛЖ нормализовалась до 60%, от-

существовали зоны нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ. По данным исследования также не выявлено расширения полостей сердца и признаков легочной гипертензии. По данным спекл-трекинг ЭхоКГ отмечено улучшение деформационных свойств миокарда ЛЖ, показатель GLPS Avg составил -16,4 % (рис 4). Принимая во внимание выявленные при КАГ стенозы коронарных артерий, с целью исключения скрытой ишемии миокарда больной выполнена стресс-ЭхоКГ с отрицательным результатом. В течение последующих 6 месяцев наблюдения приступы сердцебиения не рецидивировали. При повторных суточных мониторингах через 3 и 6 месяцев нарушений ритма и проводимости зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленные за последние десятилетия данные о течении КТ позволяют своевременно выявлять заболевание и его потенциальные осложнения. По данным регистра наблюдения за 3265 пациентов, у 1% пациентов, экстренно поступающих в стационар с диагнозом ОКС, обнаруживается КТ. На основании базы данных US Nationwide Inpatient Sample database подавляющее большинство больных КТ составляют женщины (5,2 на 100 000 женщин против 0,6 на 100 000 мужчин) [8].

Основные диагностические критерии КТ, сформулированные специалистами Mayo Clinic в 2008 году, в последующем были неоднократно дополнены и пересмотрены [9]. Согласно консенсусному документу, предложенному Европейским обществом кардиологов в 2018 году, для постановки диагноза были выделены следующие диагностические критерии [3]: 1) транзиторная дисфункция (гипокинез, акинез или дискинез) ЛЖ в апикальных или средних сегментах, не соответствующая зоне кровоснабжения одной коронарной артерии, часто приводящая к циркулярным изменениям сегментов ЛЖ; 2) предшествующий физический или эмоциональный стресс (необязательное условие); 3) значимое поражение коронарных артерий не противоречит наличию КТ; 4) изменения на ЭКГ в виде элевации / снижения сегмента ST, инверсии зубцов Т, удлинения интервала QTc в остром периоде заболевания; 5) умеренное повышение тропонина, повышение уровня натрийуретического пептида в плазме; 6) отсутствие данных за инфекционный миокардит; 7) преимущественная встречаемость у женщин в постменопаузе; 8) восстановление систолической функции ЛЖ при визуализации сердца в динамике.

До сих пор остается неясным, является ли КТ исключительно сердечно-сосудистым заболеванием. У существенной доли больных с КТ выявляется внекардиальная патология, в частности, феохромоцитомы и острые церебральные нарушения. Также проводимые ранее оперативные вмешательства или введение симпатомиметиков, выступающие в качестве триггера КТ, позволяют предполагать полипатогенетический характер заболевания [3, 10].

Понимание патогенетических механизмов развития КТ основано на ряде гипотез, а имеющиеся подходы к лечению синдрома не подтверждены рандомизированными исследованиями. Наличие эмоционального

или физического стресса, как триггера КТ, явилось основой гипотезы о центральной роли катехоламинов в развитие синдрома [10]. Активация симпатической нервной системы может приводить к спазму коронарных артерий и дисфункции микроциркуляторного русла. Характерная форма ЛЖ при КТ, может объясняться различной плотностью бета-адренорецепторов в области ее верхушки и базальных отделов. При стимуляции катехоламинами бета-адренорецепторов возникает отрицательный инотропный эффект, локальная гипертония и дисфункция миокарда, которая в последующем полностью восстанавливается в течение нескольких недель или месяцев [11].

Несмотря на транзиторные нарушения функции ЛЖ при КТ, существует риск развития серьезных и, в том числе, жизнеугрожающих осложнений. Стоит отметить, что исходное представление о благоприятном течении КТ не нашло подтверждение в ряде регистров и исследований. Смертность больных в остром периоде КТ аналогична смертности при остром инфаркте миокарда и составляет 5,6% в течение года наблюдения [2]. Потенциально опасными осложнениями КТ являются кардиогенный шок (до 10% случаев), тромбоз ЛЖ, обструкция выносящего тракта ЛЖ, разрыв стенок ЛЖ [12, 13]. Зарегистрированы жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, включая желудочковую тахикардию по типу Torsade de Pointes (TdP) и фибрилляцию желудочков, возникающие у 3,4-9% пациентов в острой фазе КТ. Нередко наблюдается удлинение интервала QTc более 500 мс в течение нескольких дней (что имело место у нашей больной), также значительно увеличивающее риск развития указанных аритмий [14].

Больные с КТ предрасположены не только к желудочковым тахикардиям, но и к суправентрикулярным нарушениям ритма. Распространенность ФП у больных КТ составляет от 5 до 25%. По данным ретроспективного анализа I.El-Battrawy et al. (2017) больных с КТ, ФП ассоциировалась с повышением риска внутригоспитальной смертности и являлась худшим долгосрочным предиктором неблагоприятного исхода заболевания [4]. Более того, ФП увеличивает риск развития острой сердечной недостаточности и тромбоэмболических событий, что более выражено у пациентов с гипо- и акинезией стенок ЛЖ при КТ. Схожие прогностические результаты были получены в работе L.Jesel et al. (2019), где было показано, что маркеры повреждения миокарда и системного воспалительного ответа (С-реактивного белка, тропонина I, BNP) у больных с ФП достоверно чаще являлись независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности у больных КТ. Таким образом, полученные данные могут указывать на значимую роль воспаления в развитии ФП в когорте больных с КТ [15]. У 10-29% больных с КТ выявляется ишемическая болезнь сердца [16]. Таким образом, наличие стенозирующего поражения коронарных артерий не исключает диагноз КТ у пациента.

Определяемая при ЭхоКГ циркулярная систолическая дисфункция ЛЖ в виде апикального «баллонирования» верхушки ЛЖ, не соответствующая зонам коронарного кровоснабжения ЛЖ, в сочетании с гиперкинезом базальных сегментов, является наиболее

характерным признаком, позволяющим отличить КТ от ОКС и других заболеваний. Данные нарушения локальной сократимости ЛЖ выявляются не только при двухмерной ЭхоКГ, но особенно отчетливо могут быть представлены при оценке деформации ЛЖ с использованием технологии спекл-трекинг и определением диаграмм ЛЖ по типу «бычьего глаза» [7, 17]. В острый период КТ такой циркулярный характер нарушений локальной сократимости ЛЖ чаще всего сопровождается значимым снижением региональной продольной деформации от основания в направлении к верхушке ЛЖ, где определяются наибольшие изменения [17].

Важными методами диагностики также являются КАГ и магнитно-резонансная томография с контрастным усилением. КАГ позволяет исключить наличие тромбоза или «осложненной» бляшки коронарных артерий. При магнитно-резонансной томографии с контрастированием возможно отличить КТ в острой фазе от развития миокардита.

В реальной практике у многих пациентов невозможно полностью исключить ОКС по данным Эхо-КГ и КАГ, в частности, у клинически стабильных больных с КТ и отсутствием элевации сегмента ST-T. Европейским обществом кардиологов в 2018 году предложена шкала InterTAK diagnostic score, позволяющая с высокой специфичностью подтвердить диагноз КТ и определить метод визуализации коронарного русла [3]. У нашей больной по данным указанной шкалы определялся промежуточный риск вероятности КТ (56 баллов), что также являлось основанием к проведению КАГ.

Основными подходами к лечению КТ в остром периоде являются своевременная диагностика и предотвращение потенциально опасных осложнений. Остается нерешенным вопрос о долгосрочной медикаментозной терапии КТ, влияющей на течение и прогноз заболевания. Имеются данные о положительном влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II на прогноз КТ в течение 1 года до момента восстановления функции ЛЖ [2].

Исходное описание КТ как «стресс-индуцированная» кардиомиопатия предполагало возможное участие бета-адренергической системы в развитии синдрома. В экспериментальных моделях сердца *ex vivo* больных КТ, была показана повышенная бета-адренергическая активность кардиомиоцитов в ответ на воздействие катехоламинов [10]. На основании данной работы выдвинуты предположения о возможной пользы от назначения бета-блокаторов больным КТ. Однако, по данным регистра InterTAK 60% больных с рецидивами КТ получали бета-блокаторы, и преимущественно β_1 -специфичные. Также не было получено данных о влиянии бета-блокаторов на смертность больных с КТ. Поэтому рутинное назначение данных препаратов с целью профилактики рецидивов КТ не целесообразно [2, 18].

Рассмотренный нами клинический случай демонстрирует важность ранней диагностики КТ, развившейся в послеоперационном периоде после криоизоляции ЛВ и исключения необратимого повреждения миокарда при ОКС. По данным литературы встречается лишь 2 случая развития КТ после криоизоляции ЛВ

[19, 20]. В описанном нами клиническом случае представлено развитие КТ после вмешательства по поводу персистирующей ФП в сочетании с распространенным атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Взаимосвязь с проведенным оперативным вмешательством, патологические изменения на ЭКГ, апикальная форма дискинеза ЛЖ при ЭхоКГ являются классическими признаками заболевания. В связи с удлинением интервала QTc максимально до 540 мс у нашей больной проводилось непрерывное монитори-

вание ритма сердца в условиях ПИН в острой фазе КТ. Это позволяло при необходимости корригировать потенциальные причины удлинения интервала QTc (брадикардию, гипокалиемию и гипомagneмию) с целью профилактики жизнеугрожающих аритмий. Несмотря на отсутствие серьезных осложнений проявившейся КТ у нашей пациентки, проведенная криобаллонная изоляция легочных вен позволила при последующем наблюдении избавить больную от симптомных рецидивов ФП и улучшить качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sato HT. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. *Clinical aspects of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. 1990; 56-64. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120403>.
2. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10): 929-38. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406761>.
3. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22): 2032-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>.
4. El-Battrawy I, Lang S, Ansari U, et al. Impact of concomitant atrial fibrillation on the prognosis of Takotsubo cardiomyopathy. *Europace*. 2017;19(8): 1288-92. <https://doi.org/10.1093/europace/euw293>.
5. Stiermaier T, Santoro F, Eitel C, et al. Prevalence and prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;245: 156-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.053>.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
7. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1): 1-11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>.
8. Brinjkji W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J*. 2012;164(2): 215-21. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.010>.
9. Prasad A, Lerman A, Rihal CS, et al. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3): 408-17. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.008>.
10. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(15): 1320-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.020>.
11. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352(6): 539-48. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043046>.
12. Певзнер ДВ, Акашева Д, Жукова НС, и др. Синдром «разбитого сердца», или кардиомиопатия такоубо. *Терапевтический архив*. 2010; 82(9):72-7 [Pevzner DV, Akasheva D, Zhukova NS, et al. Broken heart syndrome or takotsubo cardiomyopathy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(9): 72-7. (In Russ.)].
13. Жукова НС, Меркулова ИН, Шахнович РМ, и др. Эндovasкулярное лечение разрыва межжелудочковой перегородки у больной с синдромом такоубо. *Терапевтический архив*. 2019; 91(9): 115-23. [Zhukova NS, Merkulova IN, Shakhnovich RM, et al. Endovascular closure of a ventricular septal defect from Takotsubo Syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(9): 115-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000363>.
14. Madias C, Fitzgibbons TP, Alsheikh-Ali AA, et al. Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes. *Heart Rhythm*. 2011;8(4): 555-61. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.12.012>.
15. Jesel L, Berthon C, Messas N, et al. Atrial arrhythmias in Takotsubo cardiomyopathy: incidence, predictive factors, and prognosis. *Europace*. 2019;21(2): 298-305. <https://doi.org/10.1093/europace/euy147>.
16. Napp LC, Ghadri JR, Bauersachs J, et al. Acute coronary syndrome or takotsubo cardiomyopathy: the suspect may not always be the culprit. *Int J Cardiol*. 2015;187: 116-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.255>.
17. Heggemann F, Weiss C, Hamm K, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(6): 760-4. <https://doi.org/10.1093/ejecho-card/jep062>.
18. Kato K, Di Vece D, Cammann VL, et al. Takotsubo recurrence: morphological types and triggers and identification of risk factors. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8): 982-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.033>.
19. Khan N, Jimenez Restrepo A, Kumar S. Recurrent Takotsubo Cardiomyopathy During Cryoablation Procedure for Atrial Fibrillation: A Case Report. *J Atr Fibrillation*. 2020;13(4):2446. <https://doi.org/10.4022/jafib.2446>.
20. Miyahara K, Miyazaki S, Tada H, et al. Silent takotsubo cardiomyopathy after cryoballoon ablation. *Europace*. 2019;21(11):1662. <https://doi.org/10.1093/europace/euz185>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-11>

ПРЕДСЕРДНАЯ ЭКТОПИЯ НА ФОНЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ТАХИКАРДИИ

М.М.Медведев

Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.

Приводятся фрагменты холтеровского мониторирования 64-летней пациентки с пароксизмами суправентрикулярной тахикардии, на фоне одного из которых регистрируется предсердная эктопическая активность, не прерывающая течения тахикардии, но изменяющая последовательность RR-интервалов. Предоставляется возможность удаленного анализа данных трехсуточного мониторирования электрокардиограммы пациентки в двенадцати общепринятых отведениях.

Ключевые слова: холтеровское мониторирование электрокардиограммы, суправентрикулярная тахикардия, предсердная эктопия, атриовентрикулярное проведение, электрофизиологическое исследование, радиочастотная катетерная абляция.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 26.12.2021 **Принята к публикации:** 30.12.2021

Ответственный автор: Медведев Михаил Маркович, E-mail: mikhmed@mail.ru

М.М.Медведев ORCID ID 0000-0003-4903-5127

Для цитирования: Медведев ММ. Предсердная эктопия на фоне пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. *Вестник аритмологии.* 2022;29(1): 69-72. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-11>.

ATRIAL ECTOPIA ASSOCIATED WITH PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA

М.М.Медведев

Research, Clinical and Educational Center "Cardiology" FSBEI HE "St. Petersburg State University", Russia, St. Petersburg, 7-9 Universitetskaya emb.

Fragments of Holter monitoring of a 64-year-old patient with paroxysms of supraventricular tachycardia are presented, atrial ectopic activity during tachycardia is recorded, which does not interrupt the tachycardia, but changes the sequence of RR intervals. The possibility of remote analysis of the data of 3-day monitoring of the patient's electrocardiogram in 12-channel is provided.

Keywords: Holter monitoring; supraventricular tachycardia; atrial ectopic beats; atrioventricular conduction; electrophysiology study; radiofrequency catheter ablation

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 26.12.2021 **Accepted:** 30.12.2021

Corresponding author: Medvedev Mikhail, E-mail: mikhmed@mail.ru

М.М.Медведев ORCID ID 0000-0003-4903-5127

For citation: Medvedev MM. Atrial ectopia associated with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Journal of Arrhythmology.* 2022;29(1): 69-72. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-11>.

Дифференциальная диагностика суправентрикулярных тахикардий (СВТ) при проведении холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы может вызывать существенные затруднения в отсутствие четко различимых волн предсердной активности, признаков наличия дополнительных путей проведения или диссоциации атриовентрикулярного (АВ) узла на зоны быстрого и медленного проведения. Вместе с тем, наличие волн Р далеко не всегда позволяет однозначно

определить вид СВТ. Если волны Р, положительные в нижних отведениях, характерны для предсердных тахикардий, то при наличии отрицательных волн Р, вектор которых ориентирован снизу-вверх, в зависимости от соотношения интервалов PR и RP, а также от абсолютных величин этих интервалов возможны различные механизмы СВТ.

При выявлении волн Р, отрицательных в отведениях II, III и aVF, расположенных ближе к предыдущим

му комплексу QRS, чем к последующему, мы склонны рассматривать СВТ как пароксизмальную реципрокную ортодромную АВ тахикардию, обусловленную наличием синдрома WPW. Но не стоит забывать, что точно также может выглядеть и предсердная тахикардия при замедленном АВ проведении. Отличить эти тахикардии на основании ЭКГ, зарегистрированной на «высоте» пароксизма, не располагая записями его возникновения и купирования, на наш взгляд, не представляется возможным.

Подобная ситуация складывается и при наличии отрицательных волн Р, расположенных ближе к по-

следующему комплексу QRS, чем к предыдущему. В большинстве случаев за таким паттерном скрывается предсердная тахикардия. Вместе с тем, так может выглядеть и пароксизмальная реципрокная ортодромная АВ тахикардия, если продолжительность интервала RP увеличивается из-за ретроградного проведения по «медленному» дополнительному пути проведения.

Необходимо учитывать также и форму волн Р. Так наличие узких (уже синусовых волн Р), отрицательных в нижних отведениях волн Р может свидетельствовать об охвате предсердий возбуждением от АВ узла

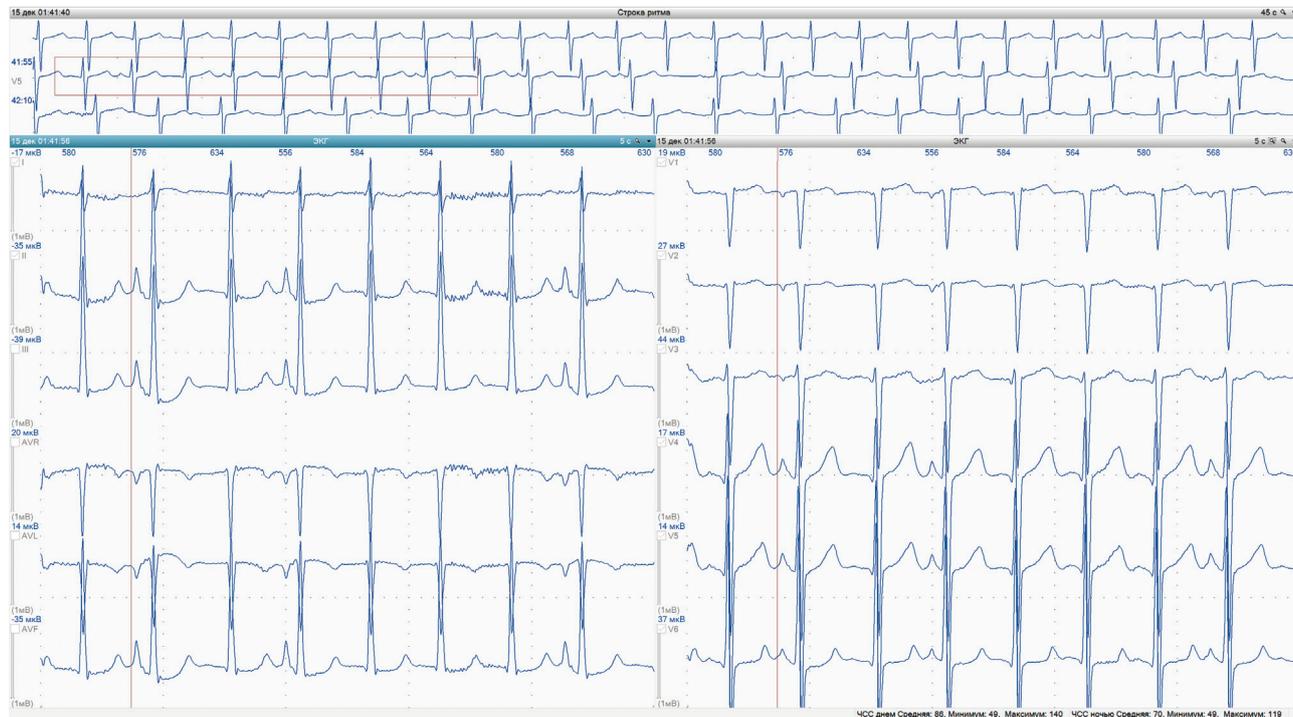


Рис. 2. Фрагмент мониторинга электрокардиограммы больной Б. 64 лет: предсердная эктопическая активность не прерывает пароксизмальную тахикардию, но влияет на величину RR-интервалов.



Рис. 3. Фрагмент мониторинга электрокардиограммы больной Б. 64 лет: окончание пароксизмальной тахикардии с восстановлением синусового ритма.

и облегчать постановку правильного диагноза. Такие волны Р характерны для пароксизмальной реципрокной АВ узловой тахикардии и для пароксизмальной реципрокной антидромной АВ тахикардии, при которой возбуждение распространяется антероградно по дополнительному пути проведения, а ретроградно - по АВ узлу. Такие же волны Р могут фиксироваться при АВ узловых тахикардиях и предсердных тахикардиях, при расположении источника возбуждения в непосредственной близости от АВ узла.

Постановка корректного диагноза существенно облегчается, если при регистрации ЭКГ или ХМ ЭКГ на фоне синусового ритма выявляются признаки синдрома WPW или признаки диссоциации АВ узла на зоны быстрого и медленного проведения. Критерии диагностики синдрома WPW хорошо известны, тогда как признаки диссоциации АВ узла на фоне синусового ритма встречаются не столь часто и, обычно, интерпретируются как АВ блокада первой степени. О диссоциации АВ узла говорят признаки подобные тем, что выявляются при программированной электрокардиостимуляции в виде разрыва кривой АВ проведения. Если при ХМ ЭКГ на фоне синусового ритма мы видим резкое увеличение интервала PQ на 80 мс и более при переходе от одного комплекса P-QRS-T к следующему, а затем столь же резкое его уменьшение можно заподозрить, что заблокировался быстрый канал АВ узла, проведение происходило по медленному, а затем восстановилось исходное положение. Это может подтверждено с помощью графика интервала PQ или гистограммы распределения этого интервала. К сожалению, эти опции имеются далеко не во всех системах ХМ ЭКГ. Впрочем, необходимо подчеркнуть, что наличие признаков синдрома WPW или диссоциации АВ узла не гарантирует, что пароксизмы СВТ у больного будут связаны именно с этим аритмическим субстратом.

Тем не менее, можно констатировать, что ЭКГ и ХМ ЭКГ позволяют в большинстве случаев определить

характер СВТ без проведения ЭФИ, а в ряде случаев сформировать представление о «деталях и подробностях» (по меткому выражению Е.А.Березного) электрофизиологических механизмов аритмии. Поэтому предлагаем вам проанализировать весьма интересные, на наш взгляд, данные ХМ ЭКГ или фрагменты этой записи, представленные в этой публикации. В следующем выпуске журнала будет представлена наша интерпретация электрофизиологических особенностей СВТ, зарегистрированной в ходе этого мониторинга.

Нам прислали на консультацию запись трехсуточного ХМ ЭКГ, проведенного в двенадцати общепринятых отведениях больной Б. 64 лет. На момент анализа записи у нас отсутствовала какая-либо информация о пациентке. Первое «знакомство» с монитором не предполагало чего-то необычно, хотя необходимо сразу отметить, что сочетание постоянной АВ блокады первой степени с пароксизмами СВТ, протекающими со сравнительно низкой частотой не могло не наводить на определенные размышления. Один из пароксизмов СВТ отличался тем, что на его фоне отмечалась предсердная эктопическая активность, не прерывающая течения тахикардии, но вызывающая определенные изменения динамики интервалов (рис. 1-3). Именно это вызвало вполне естественные вопросы у доктора, расшифровывавшего монитор, и послужило основанием для консультации.

Представляется, что определение характера СВТ не вызовет существенных затруднений, но именно «детали и подробности» этой записи, на наш взгляд, представляют несомненный интерес. Нам неоднократно приходилось сталкиваться с желудочковой экстрасистолией, не прерывающей течение СВТ. Запись предсердной эктопии не прерывающей СВТ, но изменяющей последовательность RR-интервалов мы видим впервые. Не удалось найти подобных описаний и в литературе. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что особенности этой СВТ вряд ли окажут существенное влияние на дальнейшую лечебную тактику.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Для удаленного доступа к данным описываемого в статье холтеровского монитора необходимо подать заявку, воспользовавшись ссылкой <https://qrs.page.link/holter>. В течение суток на указанную вами электронную почту будет направлена информация с соответствующими инструкциями. Эта опция будет доступна в течение 2022 года только на русском языке.