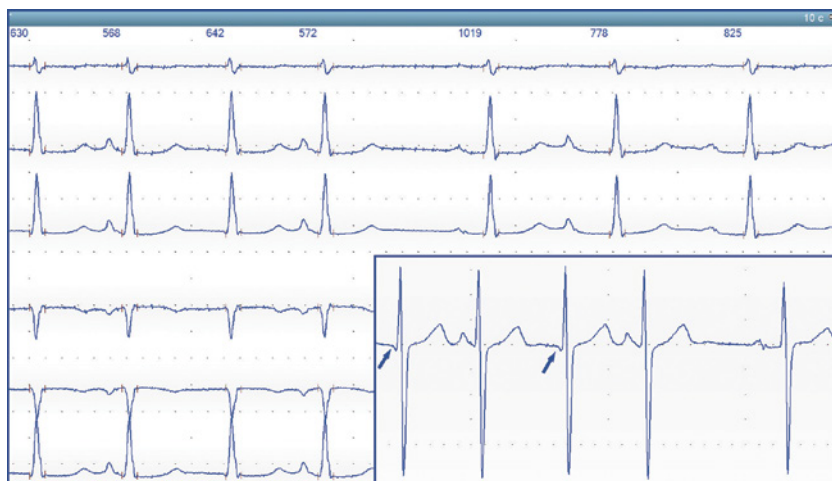




ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕРОССИЙСКОГО
НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ,
АРИТМОЛОГИИ И КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

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

2 2022



*Рисунок к статье М.М.Медведева, Э.И.Кондори Леандро и
Е.Н.Михайлова*

Journal of Arrhythmology

ВЕЩНИК
АРИТМОЛОГИИ

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

Надежная технология при переосмысленном дизайне

Консоль внутрисердечной криоабляции SMARTFREEZE™

- Полный контроль управления системой оператором с помощью педали
- Совместимость с датчиком движения диафрагмы и датчиком измерения температуры пищевода для контроля безопасности операции
- Автоматическая регулировка длительности воздействия на основе критерия «время до изоляции»

Катетер баллонный для криоабляции POLARx™

- Лучшая комплаентность баллона и отсутствие эффекта «Pop-out»
- Более короткое расстояние от кончика катетера до баллона 5 мм

Катетер интродьюсерный POLARSHEATH™

- Гладкая переходная зона «кончик интродьюсера – дилататор»
- Угол кривизны кончика 155 градусов

Катетер для циркулярного картирования POLARMAP™

- Визуализация потенциалов более чем в 90% случаев за счёт дополнительной электрической изоляции катетера



на правах рекламы

© Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

Cardiomedics

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

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

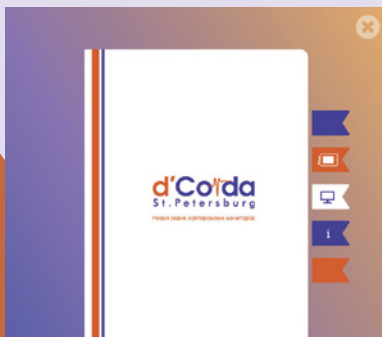


- уникальный съемный монокабель
- длительность мониторинга от 1 до 7 суток (без замены элементов питания)
- регистрация 3 или 12 отведений ЭКГ (по выбору)
- запись реопневмограммы
- запись положения тела и двигательной активности пациента
- размер 70x48x24, разъем ЭКГ не выступает за габариты прибора
- 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 Р
- расчет величины и дисперсии QT-интервала, выявление микроальтернции Т-зубца
- расчет физической активности и толерантности к нагрузкам
- оценка динамики при повторных наблюдениях
- дистанционная обработка данных
- совместимость с комплексом «КАРДИОТЕХНИКА-07»

ООО «ТД»ИНКАРТ»
Санкт-Петербург, Выборгское шоссе, 22 А
тел.: 8-800-550-19-91, 8-921-956-55-77
e-mail: incart@incart.ru; www.incart.ru

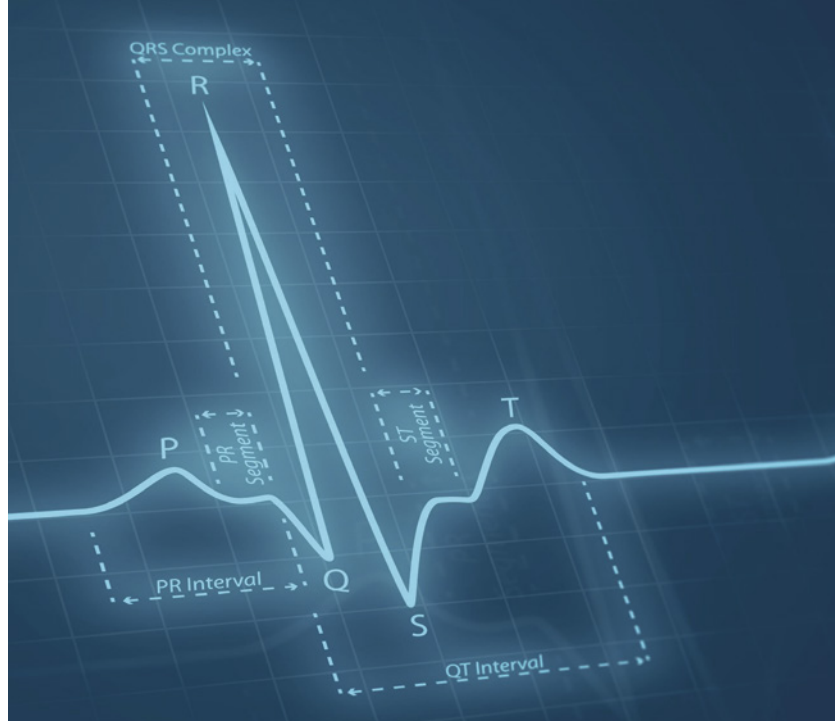
РЕФРАЛОН®

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, гипомagneмизм; 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-проводение (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 аспартат- 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. Влодзяновский, 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

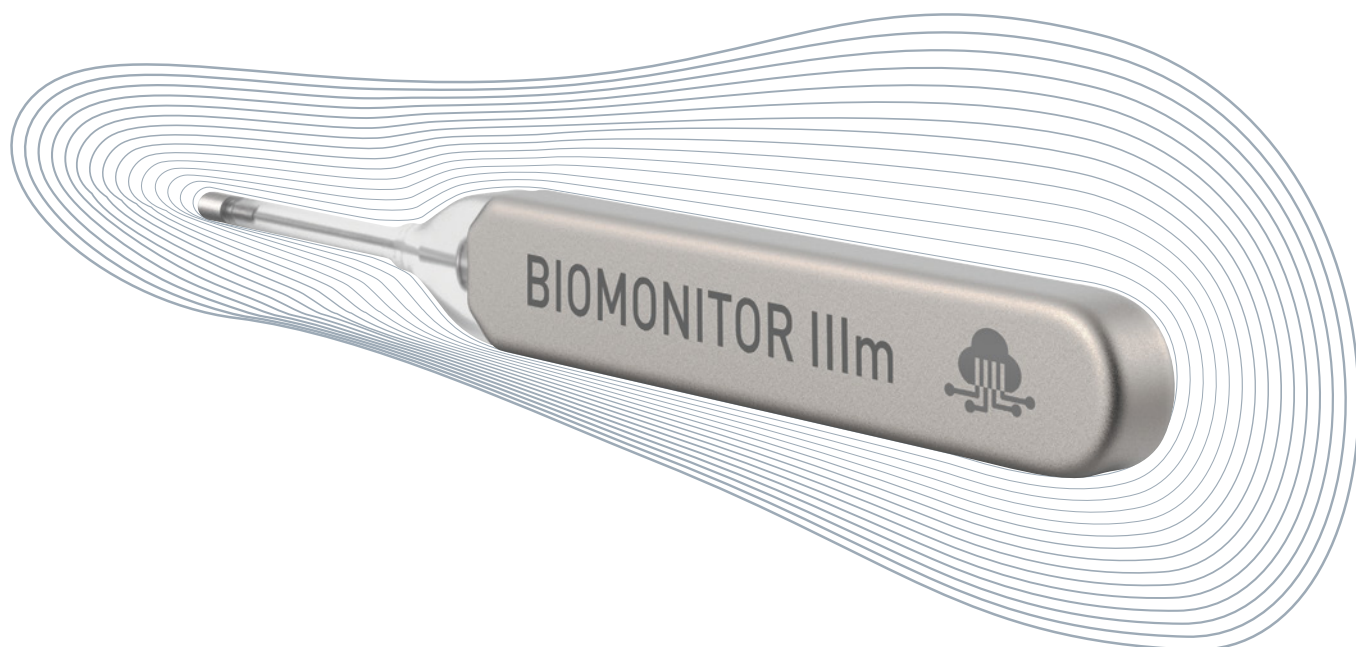


Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

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



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.

Медицинское изделие находится в процессе государственной
регистрации.



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»

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.

Медицинское изделие находится в процессе государственной регистрации



BIOTRONIK
excellence for life

АЛЛАФОРТЕ®

таблетки

новая пролонгированная форма лаппаконитина
гидробромида с уменьшенным количеством
побочных неврологических действий

ПОКАЗАНИЯ:

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



АО «Фармцентр ВИЛАР»

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

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

Здоровье в гармонии с природой®

Rhythmia HDx™

Современный подход к диагностике и лечению сложных нарушений ритма сердца

Модуль DIRECTSENSE™

- Контроль контакта с тканью
- Оценка жизнеспособности Миокарда
- Контроль РЧА воздействия с помощью локального импеданса
- Дополнительный контроль безопасности воздействия



Модуль LUMIPOINT™

- Автоматический поиск и отображения зон с фрагментированными и двойными потенциалами
- Автоматическая реаннотация поздних потенциалов при картировании ишемической ЖТ
- Визуализация истинного пути активации
- Автоматическое обнаружение участков замедленного проведения

Модуль AUTOTAG™

Автоматическая регистрация точек радиочастотного воздействия по заданным критериям, включая локальный импеданс

© Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.
на правах рекламы

Cardiomedics

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

ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ VESTNIK ARITMOLOGII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 29 № 2 (108) 2022

Издается с 1993 года

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ*:

А.Ш. Ревитшвили
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	E. 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. Школьников	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. Купцов	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. Гасимова

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

Рецензенты журнала: Артюхина Е.А., Баталов Р.Е., Базаев В.А., Гизатулина Т.П., Гуреев С.В., Колбасова Е.В., Криволапов С.Н., Лясникова Е.А., Мамчур С.Е., Мацонашвили Г.Р., Неминуций Н.М., Полякова Е.А., Попова П.В., Успенский В.Е., Шубик Ю.В.

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 25.05.2022 г. Подписано в печать 16.06.2022 г. Отпечатано в ООО «Аргус СПб».

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

Бумага мелованная 110 г/м², формат 60х90 1/8. Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,5. Заказ 68. 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 2 (108) 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: Artyukhina E.A., Batalov R.E., Bazaev V.A., Gizatulina T.P., Gureev S.V., Kolbasova E.V., Krivolapov S.N., Lyasnikova E.A., Mamchur S.E., Matsonashvili G.R., Neminschii N.M., Polyakova E.A., Popova P.V., Shubik Yu.V., Uspenskiy V.E.

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 25/05/2022. Signed in print 16/06/2022.

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.Н.Енина, Н.Е.Широков, Т.И.Петелина

АССОЦИАЦИЯ ДИНАМИКИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ С 10-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ МУЖЧИН С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ ДЛЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ 5

К.А.Симонова, В.С.Оршанская, В.К.Лебедева, С.В.Гарькина,

Т.А.Любимцева, М.А.Вандер, Ю.В.Миллер, Р.Б.Татарский,

А.В.Каменев, М.А.Наймушин, Д.С.Лебедев, Е.Н.Михайлов

ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ЭНДО-ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЦА 17

Л.В.Колоцей, В.А.Снежицкий

ТРАДИЦИОННЫЕ И НОВЫЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕУСТОЙЧИВОЙ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ НА ФОНЕ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT 30

Н.В.Макарова, С.С.Дурманов, П.А.Батраков, В.В.Базылев

АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ОЗАКИ..... 41

ОБЗОРЫ

С.А.Айвазян, О.В.Сапельников, И.Р.Гришин, И.Н.Сорокин

ШКАЛЫ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКОВ ЭКСТРАКЦИИ ЭЛЕКТРОДОВ СЕРДЕЧНЫХ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ УСТРОЙСТВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 50

Н.Н.Илов, А.А.Нечепуренко, Р.Н.Шварц

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 58

ИЗОБРАЖЕНИЯ НОМЕРА

М.М.Медведев, Э.И.Кондори Леандро, Е.Н.Михайлов

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ТАХИКАРДИИ, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С ПРЕДСЕРДНОЙ ЭКТОПИЕЙ..... 70

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

T.N.Enina, N.E.Shirokov, T.I.Petelina

ASSOCIATION OF SEX HORMONE DYNAMICS WITH 10-YEAR SURVIVAL IN MEN WITH IMPLANTED CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY DEVICES 5

K.A.Simonova, V.S.Orshanskaya, V.K.Lebedeva, S.V.Garkina, T.A.Lyubimtseva, M.A.Vander, Yu.V.Miller, R.B.Tatarsky, A.V.Kamenev, M.A.Naymushin, D.S.Lebedev, E.N.Mikhaylov

PREDICTORS OF LONG-TERM VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA RECURRENCE AFTER COMBINED ENDO-EPICARDIAL ABLATION IN PATIENTS WITH STRUCTURAL HEART DISEASE 17

L.V.Kalatsei, V.A.Snezhitskiy

TRADITIONAL AND NEW ELECTROCARDIOGRAPHIC PREDICTORS OF NON-SUSTAINED POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA CAUSED BY DRUG-INDUCED LONG QT SYNDROME 30

N.V.Makarova, S.S.Durmanov, P.A.Batrakov, V.V.Bazylev

ANALYSIS OF CARDIAC CONDUCTION DISORDERS IN ADULT PATIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER OZAKI SURGERY 41

REVIEWS

S.A.Aivazian, O.V.Sapelnikov, I.R.Grishin, I.N.Sorokin

LEAD EXTRACTION RISK SCORES AND PRACTICAL USE: LITERATURE REVIEW 50

N.N.Ilov, A.A.Nechepurenko, R.N.Shvartz

PREDICTIVE POTENTIAL OF BLOOD BIOMARKERS FOR SUBSEQUENT VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION: REVIEW 58

IMAGES

M.M.Medvedev, H.I.Condori Leandro, E.N.Mikhaylov

SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA AND ATRIAL ECTOPIC BEATS: ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS IN A PATIENT AFTER PREVIOUS SLOW PATHWAY ABLATION 70

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01><https://elibrary.ru/aejxb>

АССОЦИАЦИЯ ДИНАМИКИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ С 10-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ МУЖЧИН С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ ДЛЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Т.Н.Енина, Н.Е.Широков, Т.И.Петелина***Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень, Россия, ул. Мельникайте, д. 111.***

Цель. Оценить ассоциацию различной динамики половых гормонов с 10-летней выживаемостью мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и имплантированными устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Методы исследования. 157 мужчин с СРТ (средний возраст $58,7 \pm 9,7$ года; 95 (60,5%) ХСН ишемического генеза) по тертилю тестостерона в конце исследования (TESend) были разделены на 3 группы: I (n=52) - TESend <13,3 нмоль/л; II (n=53) - TESend >13,3<19,2 нмоль/л; III (n=52) - TESend >19,2 нмоль/л. Были исследованы в динамике параметры эхокардиографии (ЭхоКГ), в плазме N-концевой фрагмент натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкин-6 (ИЛ-6), общий и свободный тестостерон (TES), эстрадиол (E2), глобулин связывающий половые гормоны (SHBG), прогестерон (PGN), дегидроэпиандростерона сульфат (DHEAS), соотношение E2/TES. Методом Каплан-Майера была оценена выживаемость в группах.

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту, наличию ишемической ХСН, артериальной гипертонии, операциям реваскуляризации миокарда. В I группе в сравнении с III группой выявлена большая частота встречаемости фибрилляции предсердий, ожирения, полной блокады левой ножки пучка Гиса, тенденции к большей частоте сахарного диабета и большему индексу массы тела. Исходно: между группами не выявлено различий параметров ЭхоКГ, отмечены наибольшие уровни TES в III группе. На фоне СРТ: в I группе выявлено меньшее обратное ремоделирование сердца, снижение уровня TES ($p < 0,001$) vs повышения во II ($p = 0,041$) и III ($p < 0,001$) группах; только в III группе увеличился уровень E2 ($p = 0,008$) и уменьшились уровни NT-proBNP, ИЛ-6. При отсутствии в группах динамики индекса E2/TES и уровня DHEAS, в I группе на фоне СРТ индекс E2/TES был наибольшим, уровень DHEAS наименьшим. Во всех группах выявлено снижение концентрации PGN. 10-летняя выживаемость составила в группах 17,6%, 42,8%, 46,2% (Log Rank test I-II=0,016; Log Rank test I-III=0,004; Log Rank test II-III=0,528).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о различной динамике половых стероидов на фоне СРТ. Паттерн изменения половых гормонов, сопровождающийся увеличением уровня тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата и снижения соотношения эстрадиол/тестостерон, ассоциирован с лучшей 10-летней выживаемостью мужчин с имплантированными СРТ-устройствами на фоне большего обратного ремоделирования сердца и снижения активности системного иммунного воспаления.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия; половые гормоны; тестостерон; биомаркеры; сердечная недостаточность; выживаемость

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 10.11.2021 **Исправленная версия получена:** 11.02.2022 **Принята к публикации:** 15.02.2022

Ответственный автор: Енина Татьяна Николаевна, E-mail: enina@infarkta.net

Т.Н.Енина - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, Н.Е.Широков - ORCID ID 0000-0002-4325-2633, Т.И.Петелина - ORCID ID 0000-0001-6251-4179

Для цитирования: Енина ТН, Широков НЕ, Петелина ТИ. Ассоциация динамики половых гормонов с 10-летней выживаемостью мужчин с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 5-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01>. <https://elibrary.ru/aejxb>.

ASSOCIATION OF SEX HORMONE DYNAMICS WITH 10-YEAR SURVIVAL IN MEN WITH IMPLANTED CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY DEVICES

T.N.Enina, N.E.Shirokov, T.I.Petelina***Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tyumen, Russia, 111 Melnikayte str.***

Aim. To assess association of different dynamics of sex hormones with 10-year survival in men with congestive heart failure (CHF) and implanted cardiac resynchronization therapy (CRT) devices.

Methods. Based on tercile of testosterone at the end of the study (TESend), 157 men with CRT (mean age 58.7 ± 9.7 years old; 95 men (60.5%) w/ ischemic CHF) were divided into 3 groups: gr. I (n=52) - TESend <13.3 nmol/l; gr. II (n=53) -

TESend>13.3<19.2 nmol/l; gr. III (n=52) - TESend>19.2 nmol/l. Parameters of echocardiography (Echo) were investigated in dynamics, N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide (NT-proBNP), interleukin-6 (IL-6), total and free testosterone (TES), estradiol (E2), sex hormone-binding globulin (SHBG), progesterone (PGN), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), E2/TES ratio were tested in plasma. Survival in groups was assessed using Kaplan-Meier method.

Results. Groups were comparable in age, presence of ischemic CHF, arterial hypertension and surgeries on myocardial revascularization. Higher incidence of atrial fibrillation, obesity, complete left bundle branch block, tendency to higher incidence of diabetes mellitus and higher body mass index was revealed in gr. I compared to gr. III. At baseline, groups didn't differ in Echo parameters; the highest TES levels were found in gr. III. After CRT, there was less reverse cardiac remodeling, decrease of TES level ($p<0.001$) in gr. I vs increase of TES level in gr. II ($p=0.041$) and gr. III (<0.001); E2 level increased ($p=0.008$), levels of NT-proBNP and IL-6 decreased only in gr. III. In absence of dynamics of E2/TES index and DHEAS level in groups, E2/TES index was the highest and DHEAS level was the lowest in gr. I after CRT. 10-year survival of groups was 17.6%, 42.8%, 46.2% (Log Rank test I-II=0.016; Log Rank test I-III=0.004; Log Rank test II-III=0.528).

Conclusion. Obtained results indicated different dynamics of sex steroids after CRT. Sex hormones variation pattern, interrelated with increase in levels of testosterone, estradiol, dehydroepiandrosterone sulfate and decrease in testosterone to estradiol ratio, was associated with better 10-year survival in men with implantable CRT devices with greater reverse cardiac remodeling and reduction in activity of systemic immune inflammation.

Key words: cardiac resynchronization therapy; sex hormones; testosterone; biomarkers; heart failure; survival

Conflict of Interests: none

Funding: none

Received: 10.11.2021 **Revision received:** 11.02.2022 **Accepted:** 15.02.2022

Corresponding author: Tatyana Enina, E-mail: enina@infarkta.net

T.N.Enina - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, N.E.Shirokov - ORCID ID 0000-0002-4325-2633, T.I.Petelina - ORCID ID 0000-0001-6251-4179

For citation: Enina TN, Shirokov NE, Petelina TI. Association of sex hormone dynamics with 10-year survival in men with implanted cardiac resynchronization therapy devices. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 5-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01>.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой заболевание с множественными гормональными нарушениями, среди которых обсуждается роль дефицита тестостерона (TES) [1]. Низкий уровень TES у мужчин с ХСН является предиктором повторных госпитализаций в течение 90 дней и общей смертности [2]. Ранее нами было показано влияние уровня TES на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [3], являющейся современным стандартом лечения больных с ХСН и широким комплексом QRS. Не изучена ассоциация динамики половых гормонов с выживаемостью мужчин с имплантированными СРТ-устройствами, что обуславливает актуальность нашего исследования.

Цель исследования - оценить ассоциацию различной динамики половых гормонов с 10-летней выживаемостью мужчин с ХСН и имплантированными СРТ-устройствами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было последовательно включено 157 мужчин с имплантированными СРТ-устройствами с 2006 г. по 2017 г. из «Регистра проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 г.), которым проводилось обследование исходно и в динамике через 1, 3, 6 месяцев после имплантации СРТ-устрой-

ства, в последующем через каждые 6 месяцев. В представленный нами анализ ретроспективно были включены данные исходного и последнего визита - был сделан срез исследований в ноябре 2020 г. В случае смерти больного до ноября 2020 г. были оценены результаты последнего перед смертью визита. С целью оценки максимальной динамики исследуемых клинических, инструментальных и лабораторных параметров были включены данные наиболее отдаленные от исходных. По динамике конечно-систолического объема левого желудочка (КСОЛЖ) в конечной точке исследования пациенты были классифицированы на нереспондеров (уменьшение КСОЛЖ менее 15% от исходного), респондеров (уменьшение КСОЛЖ более 15%, но менее 30%) и суперреспондеров (уменьшение КСОЛЖ более 30%). Средний возраст мужчин составил 58,7±9,7 года.

Диагноз ХСН выставляли на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН [4]. Кардиомиопатия ишемического генеза была диагностирована у 95 (60,5%) мужчин. СРТ-устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора были имплантированы 110 (70,1%) больным. Для направления больных на имплантацию СРТ был использован протокол госпиталя Св. Марии (Лондон) [5], в котором наряду с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 35%, измеренной по Симпсону, учитывались признаки внутри- и/или межжелудочковой диссинхронии, функциональный класс (ФК) II-IV (NYHA), а также

длительность комплекса QRS > 130 мс. ФК определялся с учетом теста 6-минутной ходьбы и клинических критериев классификации NYHA. Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате Philips IE-33 (США) с

оценкой параметров согласно стандартным критериям: размер левого предсердия, объем правого предсердия, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размеры (КДР) левого желудочка (ЛЖ), КСОЛЖ

Таблица 1.

Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	I группа (n=52)	II группа (n=53)	III группа (n=52)	P
Средний период наблюдения, месяцы	51,0 [22,5;93,5]	72,0 [36,5;111,0]	67,0 [35,3;105,8]	н.д.
Средний возраст, годы	59,5±9,2	58,7±10,2	57,4±10,1	н.д.
ИБС, n (%)	33 (63,5)	30 (56,6)	32 (61,5)	н.д.
ПИКС, n (%)	18 (34,6)	20 (37,7)	20 (38,5)	н.д.
АКШ, n (%)	4 (7,7)	3 (5,7)	3 (5,8)	н.д.
ЧКВ, n (%)	14 (26,9)	15 (28,3)	14 (26,9)	н.д.
II ФК ХСН, n (%)	26 (50,0)	32 (60,4)	31 (59,6)	н.д.
III ФК ХСН, n (%)	22 (42,3)	17 (32,1)	19 (36,5)	
IV ФК ХСН, n (%)	4 (7,7)	4 (7,5)	2 (3,9)	
АГ, n (%)	38 (73,1)	38 (71,7)	34 (65,4)	н.д.
ФП, n (%)	37 (75,0)	31 (60,4)	26 (50,0)	I-III=0,011
РЧА АВ, n (%)	19 (36,5)	19 (35,8)	16 (30,8)	н.д.
СД, n (%)	12 (23,1)	6 (11,3)	4 (7,7)	I-III=0,062
Ожирение, n (%)	31 (59,6)	24 (45,3)	19 (36,5)	I-III=0,026
Индекс массы тела, кг/м ²	31,6±5,5	29,5±5,6	29,5±6,8	I-II=0,054 I-III=0,096
Длительность QRS, мс	136,5±36,0	145,1±41,7	139,9±36,4	н.д.
ПБЛНПГ, n (%)	29 (55,8)	28 (52,8)	18 (34,6)	I-III=0,042
ААП, %	22 (42,3)	16 (30,2)	15 (28,8)	н.д.
АМКР, n (%)	46 (88,5)	41 (77,4)	42 (80,8)	н.д.
Диуретики, n (%)	24 (46,2)	30 (56,6)	28 (53,8)	н.д.
БКК, n (%)	7 (13,5)	13 (24,5)	6 (11,5)	н.д.
БАБ, n (%)	49 (94,2)	49 (92,5)	44 (84,6)	н.д.
Дигоксин, n (%)	10 (19,5)	16 (30,2)	11 (21,2)	н.д.
Антикоагулянты, n (%)	23 (44,2)	30 (56,6)	21 (40,4)	н.д.
Дезагреганты, n (%)	24 (46,2)	22 (41,5)	24 (46,2)	н.д.
ИАПФ или БРА, n (%)	50 (96,2)	51 (96,2)	47 (90,4)	н.д.
Статины, n (%)	15 (28,8)	23 (43,4)	18 (34,6)	н.д.
Нереспондер, n (%)	32 (61,5)	26 (49,1)	25 (48,1)	н.д.
Респондер, n (%)	6 (11,5)	6 (11,3)	7 (13,5)	
Суперреспондер, n (%)	14 (26,9)	21 (39,6)	20 (38,5)	

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; АКШ - аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA; АГ - артериальная гипертензия; ФП - фибрилляция предсердий; РЧА АВ-соединения - радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения; СД - сахарный диабет; ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса; ААП - антиаритмические препараты (амиодарон, сотагексал); АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК - блокаторы Са-каналов (амлодипин, фелодипин); БАБ - β-адреноблокаторы; ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА - блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов; н.д. - недостаточно (p>0,05).

и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, ФВЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Плазменные уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкина-6 (ИЛ-6), общего и свободного тестостерона (TES), прогестерона (PGN), дегидроэпиандростерона-сульфата (DHEAS), эстрадиола (E2), глобулина связывающего половые гормоны (SHBG) были исследованы методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты были представлены как M±sd, где M - среднее значение, sd - стандартное отклонение, в случае распределения отличного от нормального как Me (медиана) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й процентилей. При анализе качественных показателей был использован показатель χ² Пирсона. Для сравнения количественных данных в несвязанных группах при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении отличного от нормального - критерий Манна-Уитни. Исследование взаимосвязей между изучаемыми параметрами оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Анализ выживаемости был проведен методом Каплан-Майера. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень p<0,05. Для множественных сравнений была использована поправка Бонферрони, значимый уровень различий составил p<0,017.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По тертилю общего TES в конечной точке исследования на фоне CRT (TESend) было выделено 3 группы: I группа (n=52) - I тертиль TESend (<13,3 нмоль/л); II группа (n=53) - II тертиль TESend (>13,3<19,2

нмоль/л); III группа (n=52) - III тертиль TESend (>19,2 нмоль/л). Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, среднему периоду наблюдения, наличию ишемической ХСН, артериальной гипертензии, перенесенным операциям реваскуляризации миокарда.

Таблица 2.

Динамика параметров эхокардиографии в исследуемых группах

Показатель		I группа (n=52)	II группа (n=53)	III группа (n=52)	Р между группами
ЛП, мм	исходно	52,4±6,3	50,8±4,9	50,5±6,5	
	в динамике	52,1±8,9	49,0±8,6	48,9±8,2	I-II=0,071, I-III=0,060
	Δ	-0,4±7,2	-1,9±8,7	-0,9±5,1	н.д.
	р в группе	0,720	0,151	0,249	
ПП, мл	исходно	87,7±38,0	83,0±24,3	85,1±38,0	
	в динамике	99,2±47,5	73,0±23,8	84,1±38,5	I-II=0,001, I-III=0,092, II-III=0,094
	Δ	6,1±44,9	-9,8±27,6	0,6±31,2	I-II=0,073
	р в группе	0,418	0,039	0,908	
ПЖ, мм	исходно	31,4±4,9	29,9±4,8	30,9±4,2	н.д.
	в динамике	31,2±5,1	29,8±3,6	31,2±5,2	н.д.
	Δ	-0,1±5,7	-0,1±4,3	0,2±4,5	н.д.
	р в группе	0,894	0,920	0,716	
КСРЛЖ, мм	исходно	59,1±8,3	58,8±7,1	55,0±9,3	I-III=0,084, II-III=0,078
	в динамике	52,6±11,1	50,4±10,9	50,1±11,8	н.д.
	Δ	-5,9±8,2	-6,6±8,5	-4,2±10,5	н.д.
	р в группе	0,011	0,013	0,081	
КДРЛЖ, мм	исходно	68,4±8,3	67,6±7,1	65,7±7,4	н.д.
	в динамике	67,0±10,0	62,8±8,9	63,0±9,5	I-II=0,028, I-III=0,041
	Δ	-1,1±5,9	-5,1±8,1	-2,6±6,4	I-II=0,008, II-III=0,095
	р в группе	0,233	<0,001	0,009	
КСОЛЖ, мл	исходно	171,9±54,6	165,0±48,1	152,7±47,1	I-III=0,075
	в динамике	154,3±66,7	124,5±58,3	126,7±65,8	I-II=0,019, I-III=0,039
	Δ	-18,1±41,4	-43,2±52,2	-27,1±47,8	
	р в группе	0,006	<0,001	<0,001	
КДОЛЖ, мл	исходно	247,1±69,7	239,2±56,0	224,6±56,0	I-III=0,093
	в динамике	237,9±77,9	204,6±64,9	206,9±71,2	I-II=0,023
	Δ	-8,1±46,3	-36,5±60,0	-16,8±47,7	I-II=0,013, II-III=0,083
	р в группе	0,255	<0,001	0,022	
ФВЛЖ, %	исходно	31,1±5,6	31,9±6,8	33,0±7,9	
	в динамике	37,6±10,5		41,4±12,6	I-II=0,043
	Δ	6,4±9,3	10,8±9,9	8,9±11,2	I-II=0,031
	р в группе	<0,001		<0,001	
СДЛА, мм рт.ст.	исходно	45,2±13,3	44,1±11,7	44,1±11,8	
	в динамике	46,0±13,4	35,4±11,2	37,3±13,4	I-II=0,001 I-III=0,005
	Δ	-2,0±16,6	-10,1±13,6	-5,1±14,7	I-II=0,051
	р в группе	0,523	0,001	0,066	

Примечание: здесь и далее ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек; КСРЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка; КСОЛЖ - конечно-систолический объем левого желудочка; КДОЛЖ - конечно-диастолический объем левого желудочка; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии.

В I группе в сравнении с III группой была отмечена значимо большая частота встречаемости фибрилляции предсердий, ожирения и полной блокады левой ножки пучка Гиса, а также тенденции к большей частоте сахарного диабета и большему индексу массы тела.

Анализируемые группы не различались по исходным параметрам ЭхоКГ. Во всех группах была отмечена на фоне СРТ положительная динамика показателей ЭхоКГ. Однако в динамике в I группе было отмечено меньшее обратное ремоделирование сердца - в сравне-

нии со II и III группами отсутствовала значимая динамика КДРЛЖ, КДОЛЖ, СДЛА. На фоне СРТ размер левого предсердия и объем правого предсердия, КДРЛЖ, КСОЛЖ, КДОЛЖ, СДЛА были значимо большими, а ФВЛЖ меньшей в I группе в сравнении со II и III группами. Степень изменения (Δ) ФВЛЖ, КДРЛЖ, КДОЛЖ, СДЛА были значимо менее выражены в I группе. Динамика параметров ЭхоКГ представлена в табл. 2.

В табл. 3 представлена динамика половых гормонов в группах. Исходно во всех группах средние

Таблица 3.

Динамика половых гормонов, NT-proBNP, ИЛ-6 в исследуемых группах

Показатель		РЗ	I группа (n=52)	II группа (n=53)	III группа (n=52)	Р между группами
TES, нмоль/л	исходно	7,35-25,7	14,7 [11,3;17,0]	12,3 [10,4;16,2]	17,0 [12,3;21,5]	I-III<0,001, II-III=0,050
	динамика		9,8 [7,2;11,5]	16,4 [15,2;17,4]	23,8 [21,8;29,5]	I-II<0,001, I-III<0,001, II-III<0,001
	Δ		-5,1 [-7,3;-2,3]	3,6 [-0,3;6,1]	7,8 [2,1;16,0]	I-II<0,001, I-III<0,001, II-III=0,016
	р в группе		<0,001	0,041	<0,001	
Индекс TES свободный, %	динамика	19,3-118,4	34,2 [20,2;45,5]	38,8 [31,1;57,4]	64,2 [42,0;100,9]	I-II=0,005, I-III<0,001, II-III<0,001
SHBG нмоль/л	динамика	13-71	28,0 [19,7;46,3]	43,0 [28,4;53,3]	38,7 [23,6;61,4]	I-II=0,048
E2, нг/мл	исходно	0-56,0	34,6 [24,4;51,6]	32,6 [22,2;42,1]	38,3 [28,9;50,3]	н.д.
	динамика		30,1 [23,4;41,0]	25,0 [20,0;38,5]	57,2 [46,7;64,9]	I-III=0,002, II-III=0,007
	Р в группе		0,692	0,497	0,008	
PGN, нмоль/л	исходно	0-2,39	1,5 [0,8;2,4]	1,0 [0,6;1,7]	1,3 [1,0;2,1]	н.д.
	динамика		0,8 [0,6;1,2]	0,7 [0,6;1,0]	0,8 [0,7;1,2]	II-III=0,031
	Р в группе		0,011	0,055	0,001	
DHEAS, мкг/дл	исходно	80,0-560	72,4 [36,0;126,3]	70,8 [48,2;117,0]	39,3 [23,2;127,0]	н.д.
	динамика		49,9 [25,9;79,9]	90,8 [50,6;138,8]	65,9 [32,6;134,5]	I-II<0,001, I-III=0,022
	Δ		-11,6 [-48,6;10,1]	-3, [-19,1;40,0]	3,5 [23,8;54,1]	I-II=0,076, I-III=0,042
	Р в группе		0,066	0,475	0,295	
E2/TES	исходно		2,6 [1,9;3,5]	3,0 [1,6;3,8]	2,2 [1,5;4,2]	н.д.
	динамика		3,8 [2,4;5,1]	1,8 [1,3;2,6]	2,1 [1,8;2,9]	I-II=0,005, I-III=0,004
	Р в группе		0,110	0,351	0,180	
NT-proBNP, пг/мл	исходно	До 125	3292,5 [880,5; 6929,8]	1751,0 [1020,8;3518,8]	2521,0 [1140,5;5461,8]	I-II=0,034, II-III=0,058
	динамика		2082,0 [654,8;5289,8]	863,0 [355,5;2155,0]	934,1 [324,5; 2361,8]	I-II=0,011, I-III=0,012
	Δ		313,8 [-492,0;1716,3]	-75,4 [-1396,8;898,8]	-985,0 [-3876,5;150,0]	I-III=0,067 II-III=0,034
	р в группе		0,145	0,816	0,003	
ИЛ-6, пг/мл	исходно	0-9,7	3,1 [2,1;3,7]	2,7 [2,3;4,3]	3,5 [2,5;7,4]	II-III=0,081
	динамика		2,9 [2,1;3,8]	2,6 [2,2;4,6]	2,2 [2,0;3,5]	I-III=0,067, II-III=0,016
	Δ		0,1 [-1,2;1,2]	0,1 [-1,5;1,4]	-1,3 [-5,3;0,5]	I-III=0,053, II-III=0,067
	р в группе		0,422	0,404	0,019	

Примечание: здесь и далее РЗ - референтные значения (для мужчин старше 50 лет); TES - тестостерон; SHBG - глобулин связывающий половые гормоны; E2 - эстрадиол; PGN - прогестерон; DHEAS - дегидроэпиандростерон-сульфат; NT-proBNP - N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; ИЛ-6 - интерлейкин 6.

уровни TES были в пределах референтных значений. На фоне СРТ в I группе уровень общего TES соответствовал дефициту - средний уровень TES был меньше нормы (12,1 нмоль/л) согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [6] и Европейской ассоциации урологов [7] и составил 9,8 [7,2;11,5] нмоль/л. На фоне СРТ в I группе было выявлено высоко значимое снижение уровня общего TES, в то время как во II и III группах наблюдалось достоверное повышение его уровня. Уровень свободного TES в динамике в I группе был в пределах референтных зна-

чений, однако, значимо в более низкой концентрации в сравнении со II и III группами. Степень изменения общего TES в I группе была противоположной в сравнении со II и III группами. Как исходно, так и в динамике большие уровни общего и свободного TES были выявлены в III группе.

Только в III группе наряду с увеличением уровня общего TES было отмечено высоко значимое повышение уровня E2 в динамике. Уровень E2 на фоне СРТ в III группе был достоверно большим в сравнении с I и II группами. При отсутствии исходных различий индекса

Таблица 4.

Корреляции уровня половых гормонов с параметрами ЭхоКГ, NT-proBNP, ИЛ-6 в конечной точке исследования (см. продолжение)

		TES	PGN	DHEAS	E2	E2/TES	ИЛ-6
Общая группа	ЛП	$r=-0,159$; $p=0,049$		$r=-0,242$; $p=0,003$			$r=0,207$; $p=0,009$
	ПП			$r=-0,444$; $p<0,001$			$r=0,227$; $p=0,006$
	ПЖ			$r=-0,373$; $p<0,001$			
	КДРЛЖ	$r=-0,233$; $p=0,003$		$r=-0,200$; $p=0,013$		$r=0,413$; $p=0,007$	
	КСРЛЖ			$r=-0,189$; $p=0,058$			
	КДОЛЖ	$r=-0,251$; $p=0,002$				$r=0,413$; $p=0,007$	
	КСОЛЖ	$r=-0,243$; $p=0,002$		$r=-0,244$; $p=0,002$		$r=0,389$; $p=0,012$	
	ФВЛЖ	$r=0,169$; $p=0,035$		$r=0,257$; $p=0,001$			
	СДЛА	$r=-0,260$; $p=0,004$		$r=-0,391$; $p<0,001$			$r=0,329$; $p<0,001$
	ИЛ-6	$r=-0,151$; $p=0,059$			$r=-0,154$; $p=0,056$		
	NT-proBNP	$r=-0,192$; $p=0,016$		$r=-0,462$; $p<0,001$			$r=0,190$; $p=0,017$
I группа	ЛП						$r=0,324$; $p=0,020$
	ПП			$r=0,365$; $p=0,011$			$r=0,454$; $p=0,001$
	ПЖ			$r=0,358$; $p=0,009$			$r=0,321$; $p=0,020$
	КДРЛЖ	$r=-0,333$; $p=0,016$		$r=-0,270$; $p=0,053$		$r=0,456$; $p=0,022$	
	КСРЛЖ			$r=-0,389$; $p=0,025$	$r=0,413$; $p=0,017$		$r=0,312$; $p=0,077$
	КДОЛЖ	$r=-0,327$; $p=0,018$		$r=-0,255$; $p=0,068$		$r=0,456$; $p=0,022$	
	КСОЛЖ	$r=-0,291$; $p=0,036$		$r=-0,261$; $p=0,062$		$r=0,444$; $p=0,026$	
	СДЛА			$r=-0,564$; $p<0,001$			
	NT-proBNP			$r=-0,391$; $p=0,004$			

E2/TES, его значения на фоне СРТ были достоверно большими в динамике в I группе.

Не выявлено различий исходного уровня DHEAS и его достоверной динамики на фоне СРТ в группах. Однако его значения в динамике были наименьшими в I группе. Кроме того, степень изменения уровня DHEAS в I и III группах имела значимо противоположный характер - уменьшалась в I группе и увеличивалась в III группе. Динамика PGN в группах была однонаправленна - на фоне СРТ уровень PGN снижался. Уровни NT-proBNP и ИЛ-6 на фоне СРТ высоко значимо снижались только в III группе. Концентрация NT-proBNP и ИЛ-6 в динамике в I группе была наибольшей.

Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 4. Как в общей группе исследуемых, так и в группах по тертилю TESend были отмечены статистически значимые, но слабые и средние корреляции половых гормонов с параметрами ЭхоКГ. Обращает на себя внимание наибольшее количество отрицательных корреляций с уровнем DHEAS. Из анализируемых половых гормонов только DHEAS высоко значимо отрицательно коррелировал с уровнем NT-proBNP. В общей группе была выявлена лишь одна положительная корреляция E2 с КСРЛЖ. Только положительные связи

коэффициента E2/TES с показателями ЭхоКГ были отмечены во всех группах. Положительные связи PGN с КДРЛЖ, КСРЛЖ, КДОЛЖ и КСОЛЖ были выявлены в группе III тертиля TES.

Методом Каплан-Майера была оценена 10-летняя выживаемость в исследуемых группах (см. рис. 1). В I группе была отмечена самая низкая выживаемость мужчин - 17,6%, в сравнении со II (42,8%) и III (46,2%) группами (Log Rank test I-II=0,016; Log Rank test I-III=0,004; Log Rank test II-III=0,528). 10-летняя выживаемость мужчин II и III групп была сопоставима.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным литературы у мужчин с ХСН дефицит TES встречается приблизительно в 25% случаев [8]. В исследовании E.A.Jankowska et al. (2014) у мужчин с ХСН не выявлено четкой связи дефицита TES с возрастом: в возрасте 45 лет или моложе низкий уровень TES был выявлен у 62%, в возрасте от 46 до 55 лет у 22% и в возрасте 66 лет и старше у 36%. Дефицит TES был отмечен во всех ФК (NYHA). Была установлена связь снижения уровня TES пропорционально тяжести ХСН [9]. В нашей работе у мужчин I группы в сравнении с III

Таблица 4.

Корреляции уровня половых гормонов с параметрами ЭхоКГ, NT-proBNP, ИЛ-6 в конечной точке исследования (продолжение)

		TES	PGN	DHEAS	E2	E2/TES	ИЛ-6
II группа	ПП			r=-0,421; p=0,003			
	ПЖ			r=-0,318; p=0,024			
	ФВЛЖ			r=0,280; p=0,046			
	СДЛА			r=-0,348; p=0,038			
	NT-proBNP			r=-0,351; p=0,011			
	ИЛ-6	r=-0,320; p=0,019			r=-0,292; p=0,037		
III группа	ЛП					r=0,900; p=0,037	
	ПП			r=-0,420; p=0,002			
	ПЖ			r=-0,418; p=0,002			
	КДРЛЖ	r=-0,300; p=0,031	r=0,395; p=0,004				
	КСРЛЖ		r=0,434; p=0,005				
	КДОЛЖ	r=-0,328; p=0,018	r=0,435; p=0,001				
	КСОЛЖ	r=-0,322; p=0,020	r=0,359; p=0,009				
	NT-proBNP			r=-0,533; p<0,001			

группой была отмечена большая частота встречаемости фибрилляции предсердий, отягощающей течение ХСН. На фоне СРТ в I группе были выявлены самые высокие уровни NT-proBNP, являющегося признанным маркером тяжести ХСН. Ранее связь низкого уровня TES с частотой фибрилляции предсердий была отмечена во Фремингемском исследовании [10], а также в исследовании FINRISK [11]. Снижению TES в динамике могли способствовать большая частота встречаемости ожирения, сахарного диабета и большой индекс массы тела у мужчин I группы. Связь дефицита TES с ожирением [12] и сахарным диабетом [13] активно обсуждается в научной литературе. В исследовании *in vitro* было показано, что инсулин увеличивает синтез TES [14] при отсутствии резистентности к нему [15]. Различия групп по частоте сахарного диабета подразумевает различный уровень инсулина в группах, и, возможно, наличие резистентности к нему в I гр., что может привести к неспособности инсулина стимулировать синтез TES и способствовать его дефициту.

Снижению уровня свободного TES при ХСН может способствовать застой в большом круге кровообращения (печени), который может сопровождаться увеличением синтеза SHBG и, вследствие этого, дефицитом свободного TES. Мы оценили уровни свободного TES и SHBG только на фоне СРТ и выявили их более низкие значения также у мужчин I группы. Возможной причиной более низкого уровня половых стероидов в I группе может быть более высокая активность системного иммунного воспаления, о чем свидетельствует динамика уровня ИЛ-6 - при отсутствии исходных различий уровня ИЛ-6 между группами, на фоне СРТ его уровень в I группе был значимо более высоким, а степень его изменения была противоположной в сравнении с III группой и практически достигла значимости ($p=0,053$). Полученные нами данные подтверждают результаты экспериментальных исследований *in vitro* с клетками Лейдига [14]. Воздействие на культуру клеток Лейдига ИЛ-6 приводило к высоко значимому ($p<0,001$) снижению концентраций TES и PGN, что доказывает отрицательное влияние воспалительных цитокинов на каскад стероидогенеза посредством прямой модуляции жизнеспособности и функции клеток Лейдига. Выявленные нами корреляции ИЛ-6 с параметрами ЭхоКГ и уровнем NT-proBNP свидетельствуют о его отрицательном влиянии не только на стероидогенез, но и обратное ремоделирование сердца.

Ассоциация низкого уровня TES с неблагоприятным прогнозом у больных с ХСН была отмечена в целом ряде исследований [16, 17]. В исследовании HIMS (The Health In Men Study) у мужчин в возрасте 70-89 лет самая высокая общая смертность и смертность от ишемической болезни сердца была отмечена при самых низких (0,25-9,82 нмоль/л) и самых высоких (15,79-46,5 нмоль/л) уровнях TES. Самый же низкий риск смерти был отмечен при уровне TES равном 12,56-15,75 нмоль/л [18]. В

нашем исследовании у пациентов I группы в динамике средний уровень общего TES был наименьшим (9,8[7,2;11,5] нмоль/л) и был ассоциирован с худшей 10-летней выживаемостью.

Несмотря на активное обсуждение в научной литературе вопроса о роли дефицита TES в развитии и прогрессировании ХСН, полученные данные о механизмах его влияния на сердечно-сосудистую систему довольно противоречивы и остаются не до конца изученными. TES является преобладающим циркулирующим андрогеном с многочисленными геномными и негеномными (быстрыми) эффектами, которые имеют сложную согласованную структуру взаимосвязи и воздействия на различные клеточные функции. Геномные действия TES обусловлены его способностью свободно пересекать плазматическую мембрану клеток-мишеней и связываться с ядерными рецепторами андрогенов, вызывая транскрипцию генов и синтез белков. Негеномные эффекты обладают более быстрым началом и обусловлены взаимодействием с белковыми / рецепторными / ионными каналами плазматической мембраны.

Сложные механизмы негеномных эффектов еще требуют уточнения и дальнейшего изучения. Установлено, что андрогенные рецепторы (AR) высоко экспрессируются в клетках миокарда предсердий и желудочков, обеспечивая действие TES непосредственно на клеточном уровне, что позволяет предполагать возможное активное участие TES в обратном ремоделировании сердца на фоне СРТ. Известно кардиопротективное антиоксидантное действие TES, основанное, вероятно, на его превращении в 17β -эстрадиол путем ароматизации, который повышает уровни антиоксидантных ферментов SOD и GSH-Px и снижает перекисное окисление липидов (маркер окислительного повреждения) в кардиомиоцитах [19]. TES через AR ослабляет действие H_2O_2 , вызывающего гибель клеток посредством активации NF- κ B [20]; вызывает быстрое увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в сердечных миоцитах за

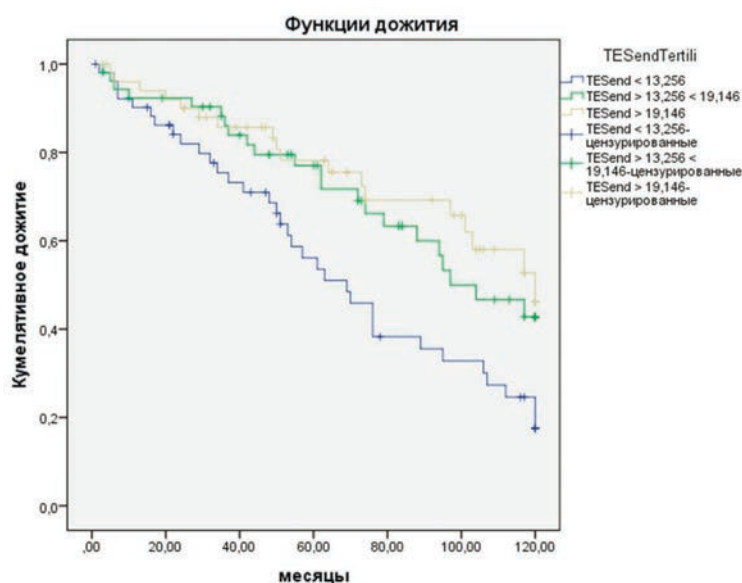


Рис. 1. 10-летняя выживаемость мужчин с разным уровнем TES на фоне СРТ (Log Rank test I-II=0,016; Log Rank test I-III=0,004; Log Rank test II-III=0,528).

счет активации AR плазматической мембраны, связанного с РТХ-чувствительным сигнальным путем G-белок-PLC/IP3; повышает активность Na/K-АТФазы, Ca²⁺-АТФазы [21]; через ядерные и неядерные механизмы обладает вазодилатирующим эффектом путем активации eNOS, модуляции K⁺ и Ca²⁺ - каналов [22]. Известно, что низкие уровни эндогенного TES связаны с повышением риска преждевременного развития ишемической болезни сердца в 3,3 раза в сравнении с субъектами с нормальным уровнем TES [23], вероятно, вследствие способности TES влиять на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [24]. Установлено, что клеточная среда, в частности окислительно-восстановительный статус, влияет на действие TES на сердечно-сосудистую систему.

Высокий уровень окислительного стресса связан с негативными эффектами TES, тогда как низкий окислительный стресс коррелирует с его кардиопротективными эффектами [25]. В эксперименте была установлена способность TES увеличивать выработку активных форм кислорода (ROS) за счет увеличения фосфорилирования c-Src, который является восходящим регулятором экспрессии и активности NADPH-оксидазы [26]. TES усугубил повреждение сердца вследствие механизма, включающего превращение TES в 6 β -гидрокситестостерон с помощью цитохрома P-4501B1 и усиления активности NADPH-оксидазы с образованием ROS [27]. Прооксидантное действие TES в условиях высокой активности оксидативного стресса вследствие повышения уровня ROS приводит к повреждению кардиомиоцитов, воспалению, гибели клеток, сердечной недостаточности.

Мы не встретили в литературе данных о динамике половых гормонов на фоне СРТ. Описаны лишь единичные исследования оценки уровня TES в когорте мужчин с терминальной сердечной недостаточностью (средний возраст 58 лет), требующей имплантации вспомогательного устройства левого желудочка. Дефицит TES в этой группе мужчин был выявлен в 86% случаев [28]. Однако в другом исследовании, несмотря на тяжесть заболевания, не было отмечено снижения уровня TES у больных с дилатационной кардиомиопатией (возраст 24-45 лет) [29]. Вероятно, прогноз определяет совокупность уровня TES с другими половыми стероидами. Свидетельством этому является низкая смертность от ишемической болезни сердца у больных со сниженным уровнем TES и высоким уровнем DHEAS [30]. В нашей работе уровень DHEAS в I группе был достоверно самым низким на фоне СРТ, а степень его изменения значимо уменьшалась в сравнении со II и III группами. Полученные нами результаты подтверждают важность одномоментного анализа в динамике TES и DHEAS.

Биологическая роль DHEAS до сих пор не раскрыта. В процессе его метаболизма образуются TES и дигидротестостерон. Считают, что он является естественным антагонистом кортизола и обладает множественным протекторным действием [31]. Выявленные нами отрицательные связи DHEAS с NT-proBNP и параметрами ЭхоКГ могут свидетельствовать о снижении его уровня пропорционально тяжести ХСН.

Однако его роль в обратном ремоделировании сердца на фоне СРТ исключить нельзя. Необходимы дальнейшие исследования.

Роль PGN в развитии ХСН также не ясна. В научной литературе он, традиционно, рассматривается как несущественный гормон-предшественник для всех стероидных гормонов, включая TES. В шведском исследовании пожилых мужчин и женщин была выявлена ассоциация PGN с увеличением распространенности ХСН [32]. В экспериментальных работах были показаны кардиопротективные эффекты PGN: иммуносупрессивный [33], антиминералокортикоидный [34], антиапоптотический [35], антиаритмогенный [36]. Одним из доказанных важных физиологических свойств PGN является способность усиливать регенеративные процессы в миокарде за счет пролиферации кардиомиоцитов, способствуя восстановлению сердечной функции [37]. В нашем исследовании во всех группах было отмечено снижение уровня PGN в динамике, что можно объяснить уменьшением потребности в регенеративных процессах на фоне обратного ремоделирования сердца, обусловленного СРТ. Положительные корреляции PGN с параметрами ЭхоКГ в III группе выглядят логично - чем больше полости сердца, тем больше потребность в регенерации миокарда.

Большее обратное ремоделирование сердца на фоне СРТ сопряжено со снижением активности иммунного воспаления. Именно в III группе в динамике было отмечено значимое снижение концентрации ИЛ-6, выявлены самые низкие уровни ИЛ-6 в динамике, а степень изменения ИЛ-6 была противоположной в сравнении с I и II группами.

Значение эстрогенов для мужского организма также до конца не исследовано. До 80% эстрогенов у мужчин образуется из TES путем ароматизации, активность которой повышается с возрастом, поэтому пожилые мужчины могут иметь уровни эстрадиола, сопоставимые с женщинами в постменопаузе [38]. Эстрогены у мужчин могут оказывать физиологические и патофизиологические эффекты, зависящие от их абсолютного уровня в плазме и клетках, а также их соотношения с TES (эстрадиол / тестостерон), являющегося важной гормональной константой у мужчин [39]. В научной литературе активно обсуждается иммуносупрессивный эффект E2 [40]. В нашей работе значимое повышение E2 и его более высокая концентрация на фоне СРТ были отмечены только в III группе. Иммуносупрессивные свойства E2 могли способствовать большему снижению активности иммунного воспаления в III группе. Соотношение E2/TES было меньшим в III группе в сравнении с I группой. В эксперименте определенное соотношение E2/TES=5:1 оказывало антиапоптотическое действие, благоприятно влияло на снижение липидных поражений, уменьшая образование пенных клеток, повреждение эндотелия, модулируя функцию системы коагуляции и ингибируя воспаление [41]. Каким это соотношение должно быть у мужчин с ХСН никем не исследовано. В отношении прогностического значения E2 данные литературы противоречивы [42]. Поскольку в нашем исследовании изменения уровня половых гормонов в III группе были ассоциированы с

лучшей выживаемостью, то, вероятно, они имели положительный физиологический смысл.

В представленном нами анализе все пациенты до имплантации СРТ не менее 3-х месяцев применяли оптимальную медикаментозную терапию. В связи с ее неэффективностью пациентам были имплантированы СРТ-устройства. Известен факт снижения уровня TES с возрастом, особенно на фоне хронических заболеваний. Средний возраст наших больных составил $58,7 \pm 9,7$ года, а средний срок их наблюдения $69,8 \pm 45,5$ месяцев. Закономерно предположить, что за более, чем 5 лет наблюдения у больного в возрасте с тяжелым хроническим заболеванием должно произойти снижение уровня TES. Однако у 2/3 наших больных наблюдалось увеличение уровня TES в динамике.

Полученные нами результаты позволяют предположить модулирующее влияние СРТ на стероидогенез подобно эффектам гормонозаместительной терапии, опыт применения которой с целью предотвращения прогрессирования ХСН имеется не только у мужчин, но и у женщин [43]. Влияние СРТ на синтез половых стероидов может быть опосредованным через механизмы иммунной, нейрогормональной регуляции, активности оксидативного стресса. В научной литературе в основном показан положительный опыт использования препаратов TES малыми дозами в короткие сроки ($\frac{1}{2}$ -1 год). Представлены лишь 4 ис-

следования, демонстрирующие отрицательный опыт использования препаратов TES у больных с ХСН с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [44-47]. Все эти работы подверглись серьезной критике в связи с финансовыми интересами фармацевтических компаний, производящих препараты TES. Вопрос о возможности терапии TES у больных с ХСН до сих пор остается открытым и неопределенным. Полученные нами результаты свидетельствуют о безопасности и прогностической значимости повышения уровня эндогенного TES у больных с тяжелой ХСН в течение более 5 лет. Однако установлено, что эффекты эндогенного и экзогенного TES могут отличаться [47]. Необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты исследования свидетельствуют о различной динамике половых стероидов на фоне СРТ. Паттерн изменения половых гормонов, сопровождающийся увеличением уровня тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата и снижения соотношения эстрадиол / тестостерон, ассоциирован с лучшей 10-летней выживаемостью мужчин с имплантированными СРТ-устройствами на фоне большего обратного ремоделирования сердца и снижения активности системного иммунного воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arcopinto M, Salzano A, Bossone E, et al. Multiple hormone deficiencies in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;184: 421-423. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.055>.
2. Santos MR, Sayegh ALK, Groehs RVR, et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3): 256-264. <https://doi.org/5935/abc.20150078>.
3. Енина ТН, Кузнецов В А, Солдатова АМ, и др. Взаимосвязь уровня половых гормонов у мужчин с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Кардиология*. 2018;58(57): 24-35. [Enina TN, Kuznetsov VA, Soldatova AM, et al. Relationship between levels of sex hormones and response to cardiac resynchronisation therapy in men. *Kardiologiya*. 2018;58(57): 24-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2464>.
4. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Профилактика, диагностика и лечение. *Кардиология*. 2018;58 (S6). [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations SSHF-RSC-RSMST. Heart failure: congestive (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S): 8-158. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
5. Whinnett ZI, Davies JER, Lane RE, et al. Echocardiographic methods for selecting patients suitable for biventricular pacing therapy. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53(3): 211-20. PMID:16003255.
6. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Сахарный диабет. 2017;20(2): 151-160. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. *Diabetes*. 2017;20(2): 151-160 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/OMET2017483-92>.
7. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. *European Association of Urology Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020*.
8. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. *Eur Cardiol*. 2019;14(2): 103-110. <https://doi.org/10.15420/ecr.2019.13.1>.
9. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Kalicińska E, et al. Testosterone deficiency in men with heart failure: pathophysiology and its clinical, prognostic and therapeutic implications. *Kardiologia Polska*. 2014;72(5): 403-9. <https://doi.org/10.5603/KP.a2014.0025>.
10. Magnani JW, Moser CB, Murabito JM, et al. Association of sex hormones, aging, and atrial fibrillation in men: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7: 307-312. PMID: 24610804 <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001322>.
11. Zeller T, Schnabel RB, Appelbaum S, et al. Low Testosterone Levels Are Predictive for Incident Atrial Fibrillation and Ischaemic Stroke in Men, but Protective in Women - Results From the FINRISK Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(11): 1133-1139. <https://doi.org/10.1177/2047487318778346>.
12. Caliber M, Saad F. Testosterone Therapy for Prevention and Treatment of Obesity in Men Androgens. *Clinical Research and Therapeutics*. 2020;1(1). <https://doi.org/10.1089/andro.2020.0010>.

13. Zheng R, Cao L, Cao W, et al. Risk Factors for Hypogonadism in Male Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016: 5162167. <https://doi.org/10.1155/2016/5162167>.
14. Leisegang K, Henkel R. The in vitro modulation of steroidogenesis by inflammatory cytokines and insulin in TM3 Leydig cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16: 26. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0341-2>.
15. Kinyua AW, Doan KV, Yang DJ, et al. Insulin Regulates Adrenal Steroidogenesis by Stabilizing SF-1 Activity. *Sci Rep.* 2018 Mar 22;8(1):5025. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23298-2>.
16. Wang W, Jiang T, Li C, et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *J Thorac Dis.* 2016;8: 269-77. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.39>.
17. Yoshihisa A, Suzuki Si, Sato Y, et al. Relation of Testosterone Levels to Mortality in Men With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2018;121(11): 1321-27. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.052>.
18. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SAP, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99: 9-18. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3272>.
19. Zhang L, Wu S, Ruan Y, et al. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Mol. Med. Rep.* 2011;4: 1183-1188. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.539>.
20. Xiao FY, Nheu L, Komesaroff P, et al. Testosterone protects cardiac myocytes from superoxide injury via NF- κ B signalling pathways. *Life Sci.* 2015 Jul 15;133: 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.009>.
21. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic actions of androgens. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29(2): 169-81. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005>.
22. Lorigo M, Melissa MM, Lemos MC, et al. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2020;196: 105496. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2019.105496>.
23. Turhan S, Tulunay C, Gülec S, et al. The association between androgen levels and premature coronary artery disease in men. *Coron Artery Dis.* 2007;18: 159-162. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328012a928>.
24. Thirumalai A, Rubinow KB, Page ST. An update on testosterone, HDL and cardiovascular risk in men. *Clin Lipidol.* 2015;10(3): 251-258. <https://doi.org/10.2217/clp.15.10>.
25. Cruz-Topete D, Dominic P, Stokes KY. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biol.* 2020;31: 101490. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101490>.
26. Chignalia AZ, Schuldt EZ, Camargo LL, et al. Testosterone induces vascular smooth muscle cell migration by NADPH oxidase and c-Src-dependent pathways. *Hypertension.* 2012;59: 1263-1271. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180620>.
27. Pingili AK, Kara M, Khan NS, et al. 6 β -hydroxy-testosterone, a cytochrome P450 1B1 metabolite of testosterone, contributes to angiotensin II-induced hypertension and its pathogenesis in male mice. *Hypertension.* 2015;65: 1279-1287. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05396>.
28. Nguyen AB, Imamura T, Besser S, et al. Metabolic Dysfunction in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices Patients and Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(22): e013278. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013278>.
29. Naderi N, Heidarali M, Barzegari F, et al. Hormonal Profile in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Res Cardiovasc Med.* 2015;4(3): e27631. <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.27631v2>.
30. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, et al. Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med.* 2007;167: 1252-1260. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1252>.
31. Гончаров НП, Кацья ГВ. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия.* 2015;1: 13-22. [Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrology and genital surgery.* 2015;1: 13-22. (In Russ)] <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-1-13-22>.
32. Nilsson SE, Fransson E, Brismar K. Relationship Between Serum Progesterone Concentration and Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality in Elderly Swedish Men and Women: An 8-Year Prospective Study. *Gender Medicine.* 2009;6(3): 433-443. <http://doi.org/10.1016/j.genm.2009.09.011>.
33. Beilei Lei, Brian Mace, Hana N. Dawson et al. Anti-Inflammatory Effects of Progesterone in Lipopolysaccharide-Stimulated BV-2 Microglia. *PLoS One.* 2014; 9(7): e103969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103969>.
34. Quinkler M, Meyer B, Bumke-Vogt C, et al. Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146: 789-800. PMID:12039699.
35. Morrissy S, Xu B, Aguilar D, et al. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes. *Aging Cell.* 2010;9: 799-809. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00619.x>.
36. Ma J, Hong K, Wang HS. Progesterone protects against bisphenol A-induced arrhythmias in female rat cardiac myocytes via rapid signaling. *Endocrinology.* 2017;158: 778-790. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1702>.
37. Cong Lan, Nian Cao, Caiyu Chen, et al. Progesterone, via yes-associated protein, promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac repair. *Cell Prolif.* 2020; 53(11): e12910. <https://doi.org/10.1111/cpr.12910>.
38. Rothman MS, Carlson NE, Xu M, et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids.* 2011;76(1-2): 177-82. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.10.010>.
39. Калиниченко СЮ, Тюзиков ИА. Практическая андрология. М.: Практическая медицина. 2009. 400 с. [Kalinichenko SYu, Tyuzikov IA. Practical andrology. M: Practical medicine 2009. 400 p. (In Russ)].
40. Xing D, Oparil YuH, Gong K, et al. Estrogen mod-

ulates NFkB signaling by enhancing Ikβa levels and blocking p65 binding at the promoters of inflammatory genes via estrogen receptor-β. *PLoS ONE*. 2012;7: e36890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036890>.

41. Dai W, Ming W, Li Y, et al. Synergistic Effect of a Physiological Ratio of Estradiol and Testosterone in the Treatment of Early-stage Atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2015; Nov;46(8): 619-29. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.11.003>.

42. Yeap BB. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men. *Asian J Androl*. 2018;20(2): 109-114. https://doi.org/10.4103/aja.aja_50_17.

43. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, et al. Testosterone Therapy in Women With Chronic Heart Failure. *J Am Col Card*. 2010;56(16): 1310-1316. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.090>.

44. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association

of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17): 1829-36. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280386>.

45. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2): 109-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000485>.

46. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*. 2014;9: e85805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085805>.

47. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med*. 2013;11: 108. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-108>.

ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ЭНДО-ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЦА

К.А.Симонова¹, В.С.Оршанская¹, В.К.Лебедева¹, С.В.Гарькина¹, Т.А.Любимцева¹, М.А.Вандер¹, Ю.В.Миллер¹, Р.Б.Татарский¹, А.В.Каменев¹, М.А.Наймушин¹, 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)», Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5.

Цель. Выявить предикторы рецидива желудочковой тахикардии (ЖТ) у пациентов со структурной патологией сердца после эндо-эпикардиальной аблации.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 39 пациентов со структурными заболеваниями сердца и с показаниями к радиочастотной аблации (РЧА) желудочковых аритмий. Выполнялось эндо- и эпикардиальное электроанатомическое картирование миокарда желудочков и РЧА областей измененной электрической активности. Проводилась оценка вольтажных карт биполярных потенциалов (границы детекции «рубца» <0,5 мВ, нормальной активности >1,5 мВ) и униполярных сигналов (границы <5,0 и >9,0 мВ, соответственно) как на эндо-, так и эпикардиальной поверхностях. В остром периоде процедура считалась эффективной при неиндуцируемости любой ЖТ; частично эффективной - неиндуцируемость клинических ЖТ. Обязательные визиты пациентов или удаленный контроль проводились через 6, 12 и 24 месяца, затем ежегодно.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 49,5±15,7 лет (34 мужчины и 5 женщин). Рецидивы ЖТ к 6 месяцу чаще выявлялись при неишемической кардиомиопатии, при наличии непароксизмальной фибрилляции предсердий (42,9% против 7,4%), при меньшей амплитуде QRS в III отведении на фоне ЖТ (0,6 [0,4;1,07] мВ против 1,28 [0,99; 1,53] мВ) и при преобладании площади «рубца» на эпикардиальной поверхности, P<0,05 для перечисленных параметров. К 12 месяцу рецидивы ЖТ чаще регистрировались у пациентов с частично эффективной (33,3% против 5% у пациентов с эффективной РЧА, P=0,02). Был выявлен один фактор, независимо ассоциированный с рецидивом ЖТ - наличие электрического шторма на момент аблации (ОР 4,32; 95% ДИ: 1,06-17,48; P=0,04).

Заключение. В гетерогенной группе пациентов выявлены клинические и электрофизиологические факторы, ассоциированные с рецидивами ЖТ на различных сроках наблюдения после эндо-эпикардиальной аблации. Наличие электрического шторма является независимым предиктором рецидива ЖТ при наблюдении до 5 лет после аблации.

Ключевые слова: эпикардиальная аблация; рецидив желудочковой тахикардии; субэпикардиальный субстрат; радиочастотная аблация; электрический шторм

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (номер соглашения 075-15-2020-800).

Рукопись получена: 25.02.2022 **Исправленная версия получена:** 28.03.2022 **Принята к публикации:** 08.04.2022

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

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых IV Санкт-Петербургского аритмологического форума, проводимого 18-21 мая 2022 года в Санкт-Петербурге.

К.А.Симонова - ORCID ID 0000-0003-2423-1041, В.С.Оршанская - ORCID ID 0000-0003-4287-9597, В.К.Лебедева - ORCID ID 0000-0002-0507-096X, С.В.Гарькина - ORCID ID 0000-0002-5594-6376, Т.А.Любимцева - ORCID ID 0000-0002-8651-7777, М.А.Вандер - ORCID ID 0000-0001-9708-7541, Ю.В.Миллер - ORCID ID 0000-0003-3416-0910, Р.Б.Татарский - ORCID ID 0000-0001-6752-3306, А.В.Каменев - ORCID ID 0000-0001-8780-2601, М.А.Наймушин - ORCID ID 0000-0003-2685-623X, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

Для цитирования: Симонова КА, Оршанская ВС, Лебедева ВК, Гарькина СВ, Любимцева ТА, Вандер МА, Миллер ЮВ, Татарский РБ, Каменев АВ, Наймушин МА, Лебедев ДС, Михайлов ЕН. Предикторы рецидивирования желудочковых тахикардий в отдаленном периоде после комбинированной эндо-эпикардиальной аблации у пациентов со структурной патологией сердца. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 17-29. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-02>. <https://elibrary.ru/bivvvf>.

PREDICTORS OF LONG-TERM VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA RECURRENCE AFTER COMBINED ENDO-EPICARDIAL ABLATION IN PATIENTS WITH STRUCTURAL HEART DISEASE
K.A.Simonova¹, V.S.Orshanskaya¹, V.K.Lebedeva¹, S.V.Garkina¹, T.A.Lyubimtseva¹, M.A.Vander¹, Yu.V.Miller¹, R.B.Tatarsky¹, A.V.Kamenev¹, M.A.Naymushin¹, D.S.Lebedev^{1,2}, E.N.Mikhaylov^{1,2}
¹*Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str;* ²*Saint-Petersburg Electrotechnical University "LETI", Russia, Saint-Petersburg, 5 Professor Popov str.*

Purpose. To identify predictors of ventricular tachycardia (VT) recurrence after endo-epicardial ablation in patients with structural heart disease.

Methods. A prospective observational study included 39 patients with structural heart disease and indications for catheter ablation of ventricular tachyarrhythmia. Endo- and epicardial electroanatomical mapping of the ventricular myocardium and ablation of abnormal electrical activity areas were performed. Clinical, ECG characteristics, and voltage maps of bipolar potentials (limits of scar detection <0.5 mV, normal activity >1.5 mV) and unipolar signals (limits <5.0 and >9.0 mV, respectively) on endo- and epicardial surfaces were evaluated. Intraprocedurally, the procedure was considered effective when no VT was inducible; partially effective - when only clinical VT(s) was/were non-inducible. Scheduled patient visits or remote monitoring were performed at 6, 12 and 24 months, and then annually.

Results. The mean age of the patients was 49.5±15.7 years (34 men and 5 women). VT recurrences at 6 months were more often detected in non-ischemic cardiomyopathy patients, in subjects with non-paroxysmal atrial fibrillation (42.9% vs. 7.4%), with a lower VT-QRS amplitude in lead III (0.6 [0.4;1.07] versus 1.28 [0.99; 1.53] mV), and when epicardial "scar" area prevailed over endocardial, P<0.05 for all listed parameters. At 12-months, VT recurrence was more common in patients with partially effective ablation (33.3% vs. 5.0% in patients with effective ablation, P=0.02). The presence of electrical storm at the time of ablation was independently associated with recurrences (HR 4.32; 95% CI: 1.06-17.48; P=0.04).

Conclusion. In a heterogeneous group of patients, clinical and electrophysiological factors associated with VT recurrence have been identified at various follow-up periods after endo-epicardial ablation. Electrical storm ablation is an independent predictor of VT recurrence in the long-term, up to 5 years of follow-up.

Key words: epicardial ablation; ventricular tachycardia recurrence; subepicardial substrate; radiofrequency ablation; electrical storm

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: this work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement number 075-15-2020-800).

Received: 25.02.2022 **Revision Received:** 28.03.2022 **Accepted:** 08.04.2022

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

This work was presented as part of the competition for young scientists of the IV Saint-Petersburg Forum of Arrhythmology, held on May 18-21, 2021 in St. Petersburg.

K.A.Simonova - ORCID ID 0000-0003-2423-1041, V.S.Orshanskaya - ORCID ID 0000-0003-4287-9597, V.K.Lebedeva - ORCID ID 0000-0002-0507-096X, S.V.Garkina - ORCID ID 0000-0002-5594-6376, T.A.Lyubimtseva - ORCID ID 0000-0002-8651-7777, M.A.Vander - ORCID ID 0000-0001-9708-7541, Yu.V.Miller - ORCID ID 0000-0003-3416-0910, R.B.Tatarsky - ORCID ID 0000-0001-6752-3306, A.V.Kamenev - ORCID ID 0000-0001-8780-2601, M.A.Naymushin - ORCID ID 0000-0003-2685-623X, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, E.N.Mikhaylov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

For citation: Simonova KA, Orshanskaya VS, Lebedeva VK, Garkina SV, Lyubimtseva TA, Vander MA, Miller YuV, Tatarsky RB, Kamenev AV, Naymushin MA, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Predictors of long-term ventricular tachyarrhythmia recurrence after combined endo-epicardial ablation in patients with structural heart disease. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 17-29. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-02>.

Радиочастотная катетерная абляция (РЧА) является современным высокоэффективным методом лечения желудочковых тахикардий (ЖТ). В исследовании VANISH было продемонстрировано преимущество катетерной абляции в сравнении с расширением медикаментозной терапии для профилактики рецидивов ЖТ [1, 2]. По мере появления новых научных данных об эффективности и результатов применения новых подходов к интервенционному лечению ЖТ пересматриваются классы показаний к катетерной абляции, расширяются возможности ее применения [3]. Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении ЖТ, в ряде случаев эндо-

кардиальная абляция субстрата ЖТ неэффективна, что может быть обусловлено интрамуральным/субэпикардальным расположением аритмогенного субстрата. В таком случае проводится картирование и абляция субстрата тахикардии со стороны эпикардальной поверхности. Эпикардальный доступ актуален у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (АКПЖ) [4-6], при постмиокардитическом кардиосклерозе, постинфарктных рубцах [7]. Тем не менее, несмотря на комбинированную, эндо-эпикардальную модификацию субстрата ЖТ, рецидивы ЖТ встречаются нередко. Вопрос выявления предикторов рецидива ЖТ,

совершенствования подходов к абляции и повышения ее эффективности, несомненно, актуален.

Целью настоящего исследования явилось выявление предикторов рецидива желудочковой тахикардии у пациентов со структурной патологией сердца после эпикардиальной абляции, а также вероятной связи клинических и электрофизиологических факторов с характеристиками мономорфных желудочковых тахикардий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное наблюдательное исследование были включены пациенты с устойчивой ЖТ со струк-

турной патологией сердца (с инфарктом миокарда или миокардитом в анамнезе, АКПЖ) и показаниями к РЧА субстрата аритмии, подписавшие форму информированного согласия на проведение эпикардиального доступа помимо стандартной эндокардиальной абляции.

Критерии включения были следующие: подтвержденный перенесенный инфаркт миокарда или перенесенный миокардит, или определенная/пограничная АКПЖ (изменения миокарда визуализированы с помощью трансторакальной эхокардиографии и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ)), наличие пароксизмов устойчивой ЖТ (или частой симптомной желудочковой экстрасистолии (ЖЭ)), документирован-

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Этиология ЖТ, n	
- ПИКС	15
- АКПЖ	14
- миокардит	6
- неуточненный генез	4
Гипертоническая болезнь, n	21
Сахарный диабет, n	4
ХОБЛ, n	6
Фибрилляция предсердий, n*	6
Электрический шторм, n	11
ИКД/СРТ-Д, n	29
Время наблюдения, мес.	24 [МКД: 6; 33]
Средний возраст, лет**	50±16
Длительность анамнеза аритмии, мес.	19,5 [МКД: 5; 48]
Средняя длина цикла ЖТ, мс	375 [МКД: 332; 471]
Предшествующие процедуры РЧА субстрата	22
- 1 операция	13
- 2 и больше операции	9
«Острый» эффект	32
Частичный эффект	4
Наличие ППЖ на эпикардиальной поверхности	27
Ширина псевдо-дельта волны, мс	72±27
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	45±18
Средняя ФВ ЛЖ, %	46±14
TAPSE, мм	18±5
QTc на синусовом ритме, мс	462 [МКД: 438; 513]
Ширина QRS на синусовом ритме	115±33
Амплитуда QRS ЖТ в III отведении	1,23 [МКД: 0,84; 1,52]

Примечания здесь и далее: ЖТ - желудочковая тахикардия; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; АКПЖ - аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; * - персистирующая/постоянная формы; ИКД - имплантированный кардиовертер-дефибриллятор; СРТ-Д - сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции; ** - на момент оперативного вмешательства; РЧА - радиочастотная абляция; ППЖ - поздние потенциалы желудочков; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка.

ных при помощи ЭКГ и/или при опросе данных имплантированного кардиовертер-дефибриллятора (ИКД), при неэффективности антиаритмической терапии (ААТ). Критериями исключения были следующие: стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, требующий реваскуляризации; острый миокардит; наличие в анамнезе открытых операций со вскрытием перикарда; острые или обострившиеся воспалительные заболевания; наличие трехкомпонентной антитромботической терапии без возможности ее прерывания; инфаркт миокарда менее 3 месяцев назад; наличие острого коронарного синдрома в момент скрининга. Пациентам проводилось стандартное обследование: регистрация ЭКГ в покое, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), коронарография, опрос и настройка имплантированного устройства ИКД/сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибрилляции (СРТ-Д), МРТ сердца.

Эндокардиальный и эпикардиальный доступы, электрофизиологическое исследование и катетерная абляция

В условиях рентген-операционной проводилось электрофизиологическое исследование, картирование субстрата тахикардии и РЧА. Анестезиологическое обеспечение осуществлялось с проведением искусственной вентиляции легких.

Эпикардиальный (ЭПИ) доступ осуществлялся при помощи субкостальной пункции, методика выполнения подробно описана в предыдущей публикации [8]. В перикардиальное пространство вводился интродьюсер Preface Multipurpose (Cordis, США). Эндокардиальный (ЭНДО) доступ к правому желудочку осуществлялся путем пункции бедренной вены. ЭНДО доступ к левому желудочку (ЛЖ) осу-

ществовался ретроградно трансаортально путем пункции бедренной артерии и трансептально. Трансептальная пункция межпредсердной перегородки проводилась под контролем флюороскопии иглой Brockenbrough BKR-1 (St. Jude Medical, США). После позиционирования интродьюсера в левых камерах внутривенно болюсно вводился гепарин в дозе 80-100 МЕ на 1 кг массы тела, с дальнейшим поддержанием гипокоагуляции под контролем активированного времени свертывания крови (целевое значение более 250 с).

Процедура проводилась с применением нефлюороскопической системы навигации CARTO 3. Для картирования и аблации использовался 3,5-миллиметровый аблационно-картирующий орошаемый электрод NaviStar Thermocool или SmartTouch (Biosense Webster, США), у части пациентов для картирования применялся многополюсный навигационный электрод Pentaray (Biosense Webster, США).

Сначала выполнялась трехмерная реконструкция ЭНДО поверхности правого и ЛЖ, затем - рекон-

струкция ЭПИ поверхности сердца. При построении вольтажных карт применялись следующие границы детекции рубцовых и измененных зон: 0,5-1,5 мВ при биполярной регистрации сигналов и 5,0-9,0 мВ при униполярной регистрации сигналов. Электроанатомические карты были построены с границей цветового заполнения 5-10 мм при картировании аблационным катетером NaviStarThermocool или SmartTouch (Biosense Webster, США) и 2 мм при картировании многополюсным катетером PentaRay (Biosense Webster, США). На картах отмечали области регистрации поздних потенциалов, фрагментированных потенциалов. С помощью встроенного модуля «Area Measurement» проводился подсчет площади регистрации измененной электрической активности и низкоамплитудного миокарда как на биполярной, так и на униполярной картах на ЭНДО и ЭПИ поверхностях.

Локализацию ЖТ определяли по результатам активационного и стимуляционного картирования, по положительному эффекту от аблации. Проводился

Таблица 2.

Вольтажное картирование эндокардиальной и эпикардиальной поверхностей (см. продолжение)

№ пациента	Эндокардиальная поверхность		Соотношения S (би- и униполярных) на эндокардиальной поверхности		Эпикардиальная поверхность		Соотношения S (биполярных) на эпикардиальной поверхности	
	% S <0,5мВ*	% S <1,5 мВ	<0,5 мВ и <5 мВ*	<1,5 мВ и <9 мВ**	% S <0,5 мВ*	% S <1,5 мВ	<0,5 мВ †	<1,5мВ ††
1	5	8,4	0,57	0,61	12,3	83	0,73	0,92
2	4,2	4,2	0,06	0,85	23,1	24,1	0,90	0,91
3	3	14,2	0,88	0,62	17,2	70,3	0,85	0,82
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	1	5,4	0,88	0,69	10,9	27,5	0,93	0,78
6	1,4	8,1	0,75	0,63	2,7	4	0,25	0,35
7	8,9	18,6	-0,44	0,12	0	4,3	-1,0	-0,10
8	0	0	1,0	1,0	8,9	14,4	1,0	1,0
9	0	0	1,0	1,0	2,3	8,5	1,0	1,0
10	5,7	6	0,49	0,50	8,4	8,4	0,65	0,63
11	4	87,3	0,73	0,05	3,9	78,1	0,39	0,35
12	14	23,8	0,72	0,61	17,8	25,1	0,14	0,05
13	25,6	50	0,14	0,05	13,9	86,6	0,30	0,71
14	7,9	23,6	-0,62	0,2	11,8	21,8	0,56	0,37
15	3,3	12,2	0,83	0,80	12,9	75,8	0,89	0,91
16	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-
18	1,3	7,4	0,47	0,45	-	-	-	-
19	-	-	-	-	88,3	92,1	-	-
20	10,8	65,4	-	-	-	-	-	-
21	14	50,9	0,42	0,17	22,8	83	0,66	0,66
22	8,4	14,9	0,58	0,71	4,5	13,7	-0,19	0,08
23	13,2	62,1	1,0	1,0	19,2	56,8	1,0	1,0
24	13,1	60,9	0,53	0,17	0,3	2,9	-0,90	-0,82
25	28,8	63,3	0,51	0,20	21,6	26,9	0,27	-0,01

стандартный протокол электрофизиологического исследования для индукции ЖТ: программируемая стимуляция с 1, 2, 3 и 4 экстрастимулами из верхушки правого желудочка и выходного тракта правого желудочка или из ЛЖ, частая залповая стимуляция желудочков. В случае индукции устойчивой и гемодинамически переносимой ЖТ проводилось entrainment-картирование.

Перед нанесением радиочастотного воздействия на эпикардиальной поверхности проводилась селективная коронарография для оценки расположения картируемой зоны относительно коронарных артерий. Радиочастотные аппликации наносились на расстоянии не менее 10 мм от коронарной артерии. Выполнялось стимуляционное картирование зоны анатомической проекции левого диафрагмального нерва с целью профилактики его возможного повреждения во время абляции в области боковой стенки ЛЖ.

Радиочастотное воздействие проводилось со следующими параметрами: мощность 40-50 Вт, длительность до 40 секунд, с орошением электрода раствором NaCl 0,9% со скоростью 30 мл/мин. Радиочастотные воздействия наносились в область регистрации поздних

и фрагментированных потенциалов до их исчезновения или значительного снижения амплитуды потенциалов (больше 85%). При картировании зон входа/выхода ЖТ и каналов замедленного проведения внутри рубца в этих зонах также выполнялась абляция. Если проводилось картирование цикла ЖТ, то РЧ-аппликации наносились в области «критического» истмуса тахикардии.

Воздействие считалось эффективным, если при повторном картировании области абляции отсутствовали поздние и фрагментированные потенциалы, отсутствовал захват стимуляции (амплитуда 10 В, длительность стимула 1 мс, цикл 500 мс). По окончании вмешательства проводился повторный протокол стимуляции для индукции ЖТ. Процедура считалась полностью эффективной при отсутствии индукции любой ЖТ; неэффективной - при продолжающейся индукции клинической ЖТ; отсутствие индукции клинической ЖТ оценивалось как частичный эффект. Индукция фибрилляции желудочков не учитывалась в оценке острого эффекта.

В конце процедуры перикардиальный интродьюсер удалялся или заменялся на дренаж, который удаля-

Таблица 2.

Вольтажное картирование эндокардиальной и эпикардиальной поверхностей (продолжение)

№ пациента	Эндокардиальная поверхность		Соотношения S (би- и униполярных) на эндокардиальной поверхности		Эпикардиальная поверхность		Соотношения S (биполярных) на эпи- и эндокардиальной поверхностях	
	% S <0,5 мВ*	% S <1,5 мВ	<0,5 мВ и <5 мВ*	<1,5 мВ и <9 мВ**	% S <0,5 мВ*	% S <1,5 мВ	<0,5 мВ †	<1,5 мВ ††
26	0	7,6	-	0,27	1,1	8,2	1	0,68
27	0	0	-	-	0	0	-	-
28	6,6	9,3	0,44	0,81	18,5	93	0,76	0,93
29	21,6	24,8	0,44	0,43	12,7	14,9	0,40	0,40
30	-	-	-	-	-	-	-	-
31	0	0,5	0,49	0,52	2,4	74,8	0,71	0,66
32	-	-	0,54	0,44	-	-	-	-
33	0	0	-	1,0	4,7	8,4	1,0	1,0
34	1,2	2,9	0,48	0,48	77,2	86,4	1,0	0,98
35	46,5	98,9	0,39	0,15	12,5	17,6	0,43	0,09
36	22,6	77,6	0,49	-0,03	17,1	18,6	0,31	-0,22
37	34	87,9	0,45	0,05	93,3	96,3	0,79	0,54
38	2,3	5,8	0,85	0,87	88,7	88,7	0,86	0,68
39	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего, %	5,4 [1,3;13,4]	13,2 [5,7; 53,4]	0,51 [0,4; 0,8]	0,5 [0,2;0,8]	12,5 [4,2; 18,9]	25,1 [11,1; 80,6]	0,71 [0,3; 0,9]	0,66 [0,4; 0,9]

Примечание: S - площадь сигналов; * - $P < 0,05$; * - по формуле $(S1_{\text{эндо_би}} - S1_{\text{эндо_уни}}) / (S1_{\text{эндо_уни}} + S1_{\text{эндо_би}})$, где $S1_{\text{эндо_би}}$ - площадь регистрации биполярных сигналов <0,5 мВ на эндокардиальной поверхности, $S1_{\text{эндо_уни}}$ - площадь регистрации униполярных сигналов <5 мВ на эндокардиальной поверхности; ** - по формуле $(S2_{\text{эндо_уни}} - S2_{\text{эндо_би}}) / (S2_{\text{эндо_уни}} + S2_{\text{эндо_би}})$, где $S2_{\text{эндо_би}}$ - площадь регистрации биполярных сигналов <1,5 мВ на эндокардиальной поверхности, $S2_{\text{эндо_уни}}$ - площадь регистрации униполярных сигналов <9 мВ на эндокардиальной поверхности; † - по формуле $(S1_{\text{эпи_би}} - S3_{\text{эндо_би}}) / (S1_{\text{эпи_би}} + S3_{\text{эндо_би}})$, где $S1_{\text{эндо_би}}$ - площадь регистрации биполярных сигналов <0,5 мВ на эндокардиальной поверхности, $S3_{\text{эпи_би}}$ - площадь регистрации биполярных сигналов <0,5 мВ на эпикардиальной поверхности; †† - по формуле $(S2_{\text{эпи_би}} - S4_{\text{эндо_би}}) / (S2_{\text{эпи_би}} + S4_{\text{эндо_би}})$, где $S2_{\text{эндо_би}}$ - площадь регистрации биполярных сигналов <1,5 мВ на эндокардиальной поверхности, $S4_{\text{эпи_би}}$ - площадь регистрации биполярных сигналов <1,5 мВ на эпикардиальной поверхности.

ли через 12-24 часа. Перед удалением перикардiallyного интродьюсера в перикардiallyную полость вводился триамцинолон в дозе 2 мг/кг с целью профилактики образования перикардiallyных спаек.

Анализ вольтажных карт желудочков

Площадь картированной эпикардiallyной поверхности закономерно преобладала на эндокардiallyной, так как картировалась поверхность как левого, так и правого желудочков. При сравнении площади низкоамплитудного миокарда учитывалось не абсолютное значение, а отношение к общей площади соответствующей поверхности. В случае селективного картирования области предполагаемого выхода ЖТ такая вольтажная карта исключалась из обсчета. Оценивалась доля (в %) низкоамплитудного миокарда при би- и униполярном картировании на ЭНДО и ЭПИ поверхностях. В ряде случаев низкоамплитудные зоны обнаруживались изолированно на ЭНДО или ЭПИ поверхности, в связи с чем, соотношение площадей низкоамплитудного миокарда на двух поверхностях оценивали в диапазоне от -1,0 до +1,0 по формуле $(S1-S2)/(S1+S2)$, где S - площадь низкоамплитудной зоны на соответствующей поверхности.

Анализ ЭКГ

Проводился анализ ЭКГ на синусовом ритме и ЖТ. Учитывалась ширина комплекса QRS, продолжительность интервала QTc на синусовом ритме, амплитуда комплекса QRS в стандартных отведениях, ширина псевдо-дельта волны, время внутреннего отклонения в V1, а также длина цикла клинической ЖТ.

Наблюдение и регистрация рецидивов аритмии, критерии эффективности аблации

Регистрация рецидивов ЖТ проводилась при опросе ИКД/СРТ-Д, по результатам суточного мониторингирования ЭКГ, а также при опросе по телефону. Пациенты из удаленных регионов присылали протоколы опроса и настройки имплантированных устройств и результаты СМЭКГ по электронной почте. Опрос и настройка имплантированных устройств проводились планово 1 раз в год или преждевременно при срабатывании ИКД или рецидиве аритмии. В раннем послеоперационном периоде проводилось СМЭКГ в первые трое суток, далее рекомендовалось проведение СМЭКГ через 1 год или ранее при возникновении жалоб.

Оценка эффективности аблации (отсутствие рецидивов устойчивых ЖТ, длительностью более 30 с. и/или отсутствие шоков имплантированного дефибрилятора) проводилась на 6, 12 и 24 месяц наблюдения, также оценивалось отсутствие рецидивов аритмии в течение всего периода наблюдения после катетерной аблации. Эффективной также считалась аблация ЖЭ, если количество экстрасистол доминирующей морфологии в сутки сокращалось на 90% от исходного числа ЖЭ по результатам СМЭКГ.

Статистический анализ

Количественные данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, сравнивались при помощи t-теста при нормальном распределении данных. При распределении данных, отличном от Гауссовского, переменные выражены в виде медианы с межквартильным диапазоном (МКД), сравнивались непараметрическими тестами (Манна-Уитни U, Фише-

ра). Категориальные переменные выражены в процентах и абсолютных значениях. Кривые Каплана-Майера сравнивались с помощью тестов Краскела-Уоллиса или Кокса. Регрессионный пропорциональный анализ рисков Кокса проводился в два этапа: унивариантный - с оценкой каждого из исследуемых клинических и электрофизиологических параметров; затем мультивариантный - в него включались параметры, имеющие значения P, наиболее близкие к статистической значимости ($\leq 0,07$) в унивариантном анализе. Анализ проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft, Tulsa, США).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов

Исследуемую группу составили 39 пациентов, средний возраст $49,5 \pm 15,7$ лет (34 мужчины и 5 женщин). У двух пациентов желудочковые нарушения ритма были представлены клинически значимой ЖЭ.

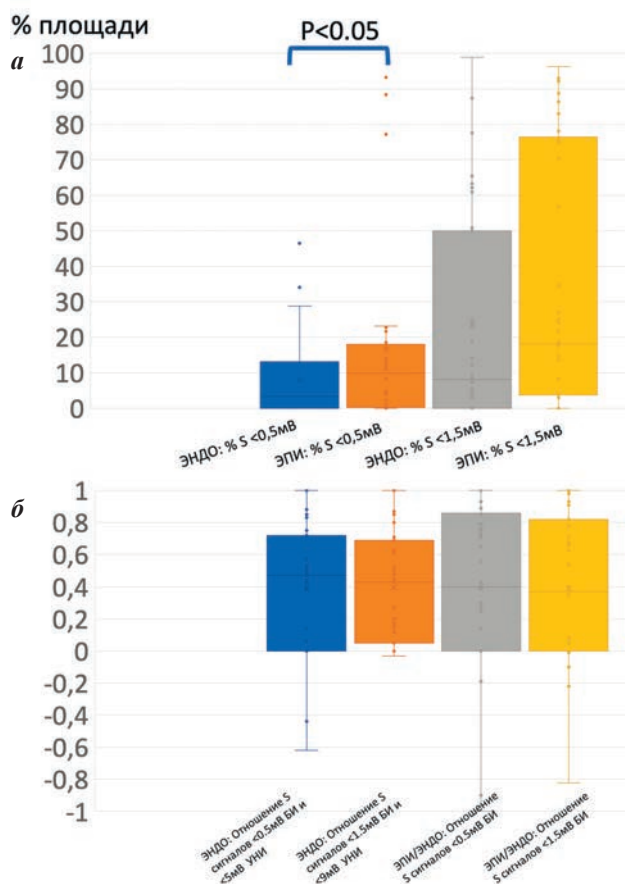


Рис. 1. Гистограммы, характеризующие относительные площади распространения низкоамплитудных электрических сигналов во всей группе пациентов: а - относительная площадь (в процентах от общей площади поверхности) регистрации электрических потенциалов <0,5 мВ и <1,5 мВ на эндо- и эпикардiallyных картах желудочков; б - нормализованное отношение площадей регистрации низкоамплитудных потенциалов на эндокардiallyной и эпикардiallyной поверхностях. Примечание: S - площадь, БИ - биполярные сигналы, УНИ - униполярные сигналы, ЭНДО - эндокардiallyная поверхность, ЭПИ - эпикардiallyная поверхность.

Обоим пациентам проводилась МРТ сердца, не выявившая очагов субэпикардального/интрамурального фиброза. Однако, на основании результатов картирования, неэффективности предшествующих попыток эндокардиальной РЧА, а также наличия ЭКГ признаков эпикардального выхода очага эктопии, был сделан вывод о вероятном субэпикардальном расположении аритмогенного субстрата. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В качестве ААТ амиодарон получали 21 пациент, 15 пациентов - в сочетании с бета-блокаторами; 11 пациентов получали только бета-блокаторы; у 4 больных применялся амиодарон в анамнезе, но был отменен из-за развития побочных эффектов. Все пациенты на момент проведения вмешательства получали бета-блокаторы. У 1 пациента возможность ААТ была ограничена клинически значимой синусовой брадикардией на фоне минимальных доз бета-блокаторов (небиво-

Таблица 3.

Клиническая характеристика и характеристики электрофизиологического субстрата у пациентов с рецидивами и без рецидивов ЖТ после индексной абляции

	Рецидив ЖТ (6 мес. наблюдения)		Рецидив ЖТ (12 мес. наблюдения)		Рецидив ЖТ (24 мес. наблюдения)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
Количество пациентов [@]	7	27	6	14	6	18
Пол (м/ж)	4/3*	25/2*	5/1	11/3	5/1	17/1
ИКМП, n (%)	1 (14)	10 (37)	0	8 (57)	0††	9 (50)††
Гипертоническая болезнь, n (%)	5 (71)	14 (52)	3 (50)	11 (79)	3 (50)	11 (61)
Сахарный диабет, n (%)	2 (29)	2 (7)	1 (17)	3 (21)	1 (17)	2 (11)
ХОБЛ, n (%)	2 (29)	3 (11)	2 (33)	3 (21)	1 (17)	3 (17)
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (43)*	2 (7)*	1 (17)	3 (21)	1 (17)	1 (6)
ЭШ в анамнезе, n (%)	1 (14)	4 (15)	3 (50)	5 (36)	2 (33)	1 (6)
Средний возраст [§] , лет (Ме [МКД])	48 [30;62]	53 [38;61]	34 [25;45]	53 [39; 61]	39 [29; 50]	54 [44;64]
ДАА, мес. (Ме [МКД])	37 [18;73]	20 [5;48]	37 [27;54]	20 [5;61]	61 [55; 78]	9 [3; 25]
ФВ ЛЖ, % (Ме [МКД])	38 [32; 49]	48 [38; 59]	40 [29;50]	52[38;60]	49 [46; 53]	55 [42; 60]
TAPSE, мм (Ме [МКД])	19 [16; 21]	18 [15; 21]	17 [16;21]	18 [14;21]	21 [20; 22]	18 [14; 20]
QRS _{CP} , мс (Ме [МКД])	111 [85;151]	104 [92;126]	106 [89; 138]	97 [88; 117]	93 [81; 152]	98 [90; 121]
QTc _{CP} , мс (Ме [МКД])	484 [436;547]	457 [434;485]	411 [402; 488]	461[443; 518]	488 [425; 557]	460 [438; 487]
QRS _{ЖТ} , мс (Ме [МКД])	250 [223;250]	203 [199;240]	223 [202; 250]	204 [194;243]	200 [195; 214]	208 [202; 250]
Длина цикла ЖТ, мс (Ме [МКД])	399 [398;400]	361 [319;482]	355 [299;426]	379 [356;556]	399 [380; 455]	379 [332; 571]
Ширина ПДВ, мс (Ме [МКД])	76 [67;88]	66 [57;89]	67 [66;76]	65 [56;84]	56 [50; 60]	68 [58; 89]
Частичный острый эффект абляции, n (%)	1 (14)	3 (11)	2 (33)†	1 (7)†	1 (17)	2 (11)
Наличие ППЖ на эпикардиальной поверхности, n (%)	7 (100)	18 (67)	5 (83)	13 (93)	5 (83)	9 (50)
Амплитуда QRS _{ЖТ} в III отведении, (Ме [МКД])	0,6 [0,4;1,1]*	1,3 [1,0;1,5]*	0,8 [0,4;1,5]	1,2 [0,8;1,4]	0,9 [0,5; 1,9]	0,6 [0,4; 0,8]
Соотношение площадей рубца [#] (Ме [МКД])	0,87 [0,8;0,9]*	0,4 [0,2;0,7]*	0,79 [0,65;0,86]	0,5 [0,2;0,8]	0,8 [0,7;0,9]	0,5 [0,3; 0,9]
Доза бета-блокаторов (в % от целевой дозы) (Ме [МКД])	28,1 [25; 100]	25 [6,25; 62,5]	100 [62,5; 106,25] †	25 [15,6; 50,0] †	50 [40,63; 87,5]	43,75 [34,38; 62,5]
РЧА субстрата ЖТ в анамнезе ^{&} (Ме [МКД])	1 [0,5; 1,5]	1 [0; 1]	1 [0,25; 1]	1 [0; 1]	2 [1; 3,8] ††	0 [0; 1] ††

Примечание: [@] - под наблюдением; ИКМП - ишемическая кардиомиопатия; ЭШ - электрический шторм; [§] - на момент оперативного вмешательства; ДАА - длительность анамнеза аритмии; CP - синусовый ритм; ПДВ - псевдодельта-волна; [#] - биполярных сигналов <0,5 мВ на эпи- и эндокардиальных поверхностях (среднее); [&] - количество предшествующих попыток; * - P <0,05 между группой с рецидивом и группой без рецидива к 6 месяцу; † - P <0,05 между группой с рецидивом и группой без рецидива к 12 месяцу; †† - P <0,05 между группой с рецидивом и группой без рецидива к 24 месяцу.

лол 2,5 мг/сутки), у 1 пациента терапия целевой дозой бета-блокатора была ограничена тяжелым течением бронхиальной астмы.

У 11 пациентов в анамнезе был электрический шторм, при этом 5 пациентам РЧА субстрата ЖТ была выполнена в течение 1-6 дней после развития электрического шторма, 4 пациентам - в течение 2 недель и 2 пациентам - через 2 месяца после развития электрического шторма.

У 16 пациентов комбинированный эндо-эпикардиальный подход применялся первично. У 22 пациентов ранее проводилась эндокардиальная катетерная абляция ЖТ с отсутствием эффекта или с наличием временного эффекта (от 1 до 4-х процедур в анамнезе).

ЭПИ доступ был осуществлен у 37 из 39 пациентов, у 2 пациентов субкисфоидальная пункция была неуспешной. Всего у 5 пациентов в связи с техническими сложностями (отсутствие эпикардиальной карты, прицельное картирование области предполагаемой точки выхода тахикардии) не было возможности провести анализ эндо- и эпикардиальных карт желудочков. Таким образом, анализ эндо- или эпикардиальных карт был проведен у 34 пациентов.

Картирование и абляция

У 27 пациентов регистрировались поздние потенциалы при ЭПИ картировании, выполнена абляция этих участков. Эффективная абляция в остром периоде была отмечена у 32 пациентов (отсутствие индукции любой ЖТ), у 4 пациентов процедура была частично успешной. В 1 случае вмешательство было прекращено в связи с развитием тампонады после неудачной транссептальной пункции. Результаты анализа вольтажных карт представлены в табл. 2.

В 6 случаях аритмогенный субстрат располагался изолированно на ЭПИ поверхности и у трех пациентов субстрат был выявлен только на ЭНДО поверхности. Относительная площадь «рубца» (амплитуда $<0,5\text{ мВ}$) на эпикардиальной поверхности преобладала над эндокардиальной: 12,5% [МКД: 4,2 - 18,9] против 5,4% [МКД: 1,3-13,4], $P=0,04$ (рис. 1а). Также отмечено преобладание площади миокарда с амплитудой сигнала менее 0,5 мВ на карте униполярных сигналов по сравнению с картой биполярных сигналов на ЭНДО поверхности: только у 3 пациентов вычисляемый коэффициент был с отрицательным значением (рис. 1б).

Осложнения

Было зарегистрировано 2 тампонады сердца: в одном случае в результате неудачной попытки транссептальной пункции после выполненного эпикардиального картирования (потребовала хирургической коррекции), в другом случае - гемоперикард после проведения эндомиокардиальной биопсии в конце вмешательства (выполнено чрескожное дренирование). Не было осложнений, непосредственно связанных с эпикардиальным доступом или абляцией.

Отдаленные результаты

В отдаленном послеоперационном периоде оценивали ряд факторов и их взаимосвязь с рецидивом ЖТ через 6, 12 и 24 месяца (табл. 3). На рис. 2 представлена кривая Каплана-Майера, характеризующая свободу от желудочковой тахикардии после индек-

ной абляции. Обращает на себя внимание, что к 1200 дню наблюдения (40 месяцев) более чем у половины пациентов возникает повтор желудочковой аритмии.

При анализе риска повторения аритмии у пациентов с различной этиологией ЖТ, отмечается значительно меньшее количество рецидивов у лиц с постинфарктным кардиосклерозом (рис. 3а). Значительно более высокий риск рецидивирования ЖТ отмечался у пациентов с электрическим штормом (рис. 3б).

В течение первых 6 месяцев рецидивы ЖТ были зарегистрированы у 7 (18%) пациентов (6 из них с неишемическими кардиомиопатиями), при этом чаще регистрировались рецидивы ЖТ у пациентов с сопутствующей непароксизмальной формой фибрилляции предсердий (43% рецидивов против 7% рецидивов у пациентов без персистирующей формы, $P=0,03$).

У пациентов с рецидивом ЖТ было более высокое значение нормализованного отношения ЭПИ площади $<0,5\text{ мВ}$ к ЭНДО, чем у пациентов без рецидивов (рис. 4), а также была меньше амплитуда комплекса QRS на фоне ЖТ в III отведении (табл. 3). При этом у пациентов с рецидивами сама по себе относительная площадь «рубца» на ЭПИ поверхности имела тенденцию к превалированию в сравнении с группой без рецидивов (медиана 18% против 12,6%, на границе статистической значимости, $P=0,05$).

К 12-му месяцу наблюдения рецидивы ЖТ чаще регистрировались у пациентов с частичным острым эффектом, чем у лиц с полным эффектом (33% против 7% пациентов с рецидивами, $P=0,02$). Хотя на границе статистической значимости, отмечалась тенденция к более частым рецидивам ЖТ у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ). Была выявлена тенденция ассоциации более высокой дозы бета-адреноблокаторов (в процентах от целевой дозы как в момент включения в исследование, так и на момент 12-месячного наблюдения) с рецидивом ЖТ в течение года. В течение 24 месяцев после операции чаще встречались рецидивы ЖТ у пациентов с наибольшим количеством предшествующих попыток РЧА субстрата в анамнезе (табл. 3). Также была выявлена значимая прямая корреляция между длиной цикла клинической ЖТ и прева-

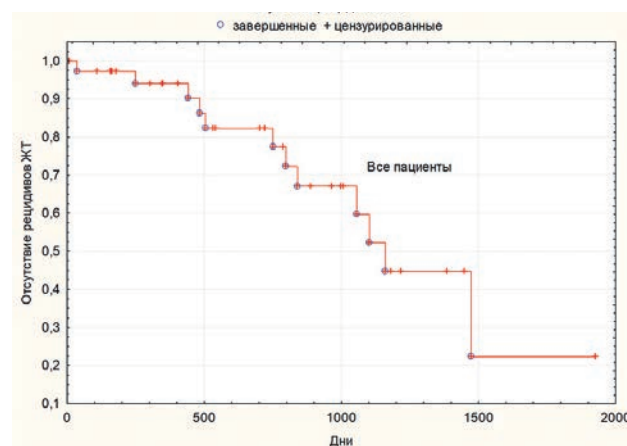


Рис. 2. Кривая выживаемости Kaplan-Meier: свобода от рецидивов желудочковых тахикардий после эндо-эпикардиальной абляции в общей группе пациентов.

лированием рубца на эпикардиальной поверхности по сравнению с эндокардиальной ($p=0,58$).

Группа пациентов с постинфарктной ЖТ

В группе пациентов с ишемическим генезом ЖТ (15 пациентов) средний возраст составил $59,5 \pm 10,0$ лет, ФВ ЛЖ - 38% [МКД: 31-44%], длина цикла ЖТ - 400 мс [МКД: 368-474 мс], индекс объема левого предсердия - 51 мл/м^2 [МКД: 40-63].

Была выявлена прямая корреляция между длиной цикла клинической ЖТ и соотношением площади рубца на униполярной и биполярной картах на ЭНДО поверхности ($p=0,57$), а также заметная обратная связь между шириной комплекса QRS на синусовом ритме и соотношением площади «рубца» на униполярной и биполярной картах на ЭНДО поверхности ($p=0,66$). Определялась заметная прямая связь между ФВ ЛЖ и соотношением площади «рубца» на ЭПИ и ЭНДО поверхностях ($p=0,58$).

Группа пациентов с ЖТ на фоне неишемической кардиомиопатии

В группе пациентов с ЖТ на фоне неишемической кардиомиопатии (15 пациентов) средний возраст на момент операции составил 45 ± 15 лет, средняя ФВ ЛЖ $51 \pm 13\%$, длина цикла ЖТ 360 [МКД: 332-450] мс. Была продемонстрирована заметная прямая корреляция между длиной цикла ЖТ и соотношением площади рубца на ЭПИ и ЭНДО поверхностях ($p=0,57$) и заметная обратная корреляция между шириной комплекса QRS ЖТ и соотношением площади рубца на ЭПИ и ЭНДО поверхностях ($p=0,54$). Также отмечалась прямая корреляция между возрастом на момент операции, шириной псевдо-дельта волны QRS, индексом объема левого предсердия и соотношением площади «рубца» и переходной зоны на уни- и биполярной картах на ЭНДО поверхности ($p=0,67$, $p=0,64$ и $p=0,65$, соответственно). Обращала на себя внимание значимая обратная корреляция между амплитудой комплекса QRS в III отведении на синусовом ритме и соотношением

площади «рубца» уни- и биполярной карт на ЭНДО поверхности ($p=0,7$). Таким образом, чем меньше амплитуда комплекса QRS в III отведении на синусовом ритме, тем больше площадь рубца на униполярной карте по сравнению с биполярной картой на ЭНДО поверхности.

Предикторы рецидивов ЖТ в отдаленном периоде

Средний период времени наблюдения пациентов составил $22,8 \pm 15,2$ месяцев, от 3 месяцев до 5 лет. Унивариантный регрессионный пропорциональный анализ рисков Кокса выявил следующие параметры, ассоциированные с рецидивами ЖТ с наибольшей статистической значимостью: ФВ ЛЖ $<35\%$ (на границе статистической значимости, $P=0,07$) и электрический шторм ($P=0,04$) до абляции. Оба параметра были тестированы в мультивариантной модели, при этом единственным независимо ассоциированным с рецидивом ЖТ фактором был факт электрического шторма на момент абляции (отношение рисков 4,32; 95% ДИ: 1,06-17,48; $P=0,04$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В смешанной группе пациентов, которым выполнялось комбинированное ЭНДО и ЭПИ картирование субстрата ЖТ, рецидивы аритмии возникали преимущественно у лиц с неишемической этиологией заболевания, что может объясняться значимой площадью поражения миокарда и прогрессирующим ремоделированием миокарда при кардиомиопатиях [9]. Важно отметить, что пациенты с электрическим штормом, те у которых наблюдается 3 или более эпизодов ЖТ в течение 24 часов, требующих кардиоверсии или электротерапии ИКД, имеют наибольший риск рецидива тахикардии в течение среднего периода наблюдения 22 месяца. Мы предполагаем, что это может быть связано с экстренной процедурой абляции, часто ограниченной

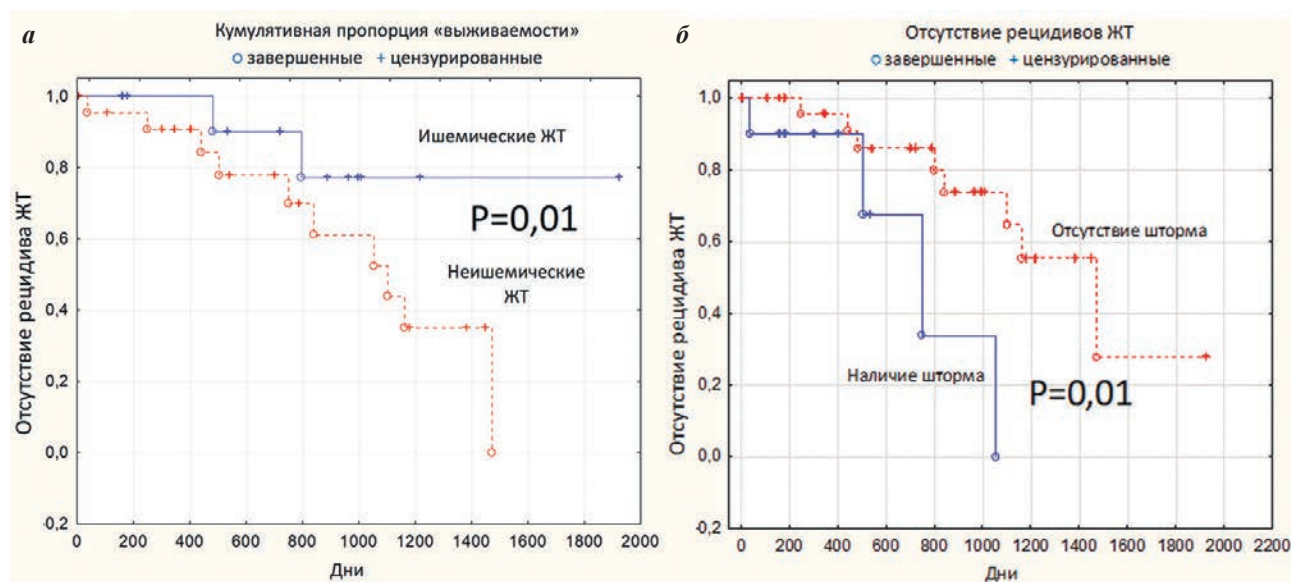


Рис. 3. Кривая выживаемости Kaplan-Meier: а - риск рецидива тахикардии в группе пациентов с ишемическими (постинфарктными) и с неишемическими ЖТ (на фоне неишемической кардиомиопатии), F-тест Кокса - $P=0,01$; б - риск рецидива тахикардии в группе пациентов с наличием электрического шторма и без него на момент абляции ЖТ, F-тест Кокса - $P=0,01$.

модификацией триггера тахикардии или участка субстрата. Впоследствии рецидивы могут быть обусловлены зонами субстрата вне первичной локализации ЖТ. В предыдущих публикациях была показана высокая эффективность катетерной абляции в купировании электрического шторма [10, 11], однако особенности отдаленных рецидивов ЖТ нами показаны в настоящей работе.

Различная эффективность РЧА в лечении «субстратных» ЖТ (при структурном поражении миокарда) во многом обусловлена этиологией субстрата. Так, например, частота рецидивов после абляции субстрата постинфарктной и ишемической ЖТ сопоставима в остром периоде, но значительно отличается спустя 1 год - 57% против 40,7% соответственно [12]. Преимущество комбинированной эндо-эпикардиальной абляции при ишемической кардиомиопатии в сравнении с изолированной эндокардиальной абляцией показано в ряде исследований, однако эффективность абляции все же далека от идеальной и составляет от 59 до 85% [4, 13, 14].

В нашем исследовании выявлена ассоциация наличия персистирующей/постоянной формы фибрилляции предсердий с рецидивом ЖТ в течение первых 6 месяцев. Это может быть обусловлено как более высоким тонусом симпатической нервной системы, так и степенью прогрессирования кардиомиопатии с вовлечением в патологический процесс миокарда предсердий. В литературе имеются данные об ассоциации фибрилляции предсердий и повышенного риска развития ЖТ, как независимом предикторе смерти у пациентов с ЖТ [15, 16].

Интересным представляется более высокий риск рецидивирования ЖТ в течение первых 6 месяцев после операции у пациентов с более низкой амплитудой QRS на фоне ЖТ в III отведении. При анализе других отведений не было выявлено достоверной разницы амплитуды QRS в подгруппах с рецидивом ЖТ и без него. Мы предполагаем, что низкая амплитуда QRS может свидетельствовать о происхождении ЖТ из септальных областей, более рефрактерных к абляции, а также быть результатом распространенного поражения миокарда желудочков, предрасполагая к множественным ЖТ. Ранее было показано наличие ассоциации между шириной QRS ЖТ и ее рецидивом после абляции, что подчеркивает прогностическую важность параметров поверхностной ЭКГ [17] у пациентов со структурным поражением миокарда. Следует отметить, что в соответствии с результатами предыдущих исследований, в нашей когорте пациентов рецидивы ЖТ через 6 месяцев чаще отмечались у пациентов с большей продолжительностью QTc на синусовом ритме [18]. Мы также обнаружили ассоциации между ЭКГ-признаками и характеристиками аритмогенного субстрата. Так, выявлена отрицательная корреляция времени внутреннего отклонения в V5 на синусовом ритме и соотношения площади рубца на ЭНДО поверхности на униполярной и биполярной картах; а также отрицательная связь между амплитудой комплекса QRS в I отведении на фоне ЖТ и соотношением площади рубца и переходной зоны на ЭНДО поверхности. Эта находка, на

наш взгляд, объясняется большей степенью поражения миокарда. В группе пациентов с ишемической кардиомиопатией была заметная прямая связь между шириной псевдо-дельта волны и соотношением площади рубца на ЭНДО поверхности, что соответствует ранее предложенным алгоритмам диагностики ЭПИ ЖТ [19]. Нами отмечена корреляция между длиной цикла ЖТ и шириной комплекса QRS на синусовом ритме, а также площадью аритмогенного субстрата на ЭПИ поверхности. Таким образом, чем больше ширина комплекса QRS, или чем больше субэпикардиальное поражение миокарда, тем меньше длина цикла ЖТ, т.е. тахикардия «быстрее». На основании результатов корреляционного анализа можно сделать предположение, что для пациентов с большей площадью поражения субэпикардиальных слоев миокарда характерна меньшая амплитуда комплекса QRS желудочковой тахикардии и большая вероятность развития рецидива ЖТ в первые 6 месяцев после процедуры.

При этом, в группе пациентов с постинфарктными ЖТ наблюдалось противоположное соотношение: при трансмуральном/субэпикардиальном рубце отмечалась тенденция к большей длине цикла ЖТ, то есть тахикардия была «медленнее», что коррелирует с результатами других исследователей [20]. Такие отличия могут быть обусловлены различной «геометрией» рубца, разницей в его гомогенности, площади «пограничной» зоны, что влияет на длину петли re-entry.

Также на себя обратил внимание тот факт, что в течение 24 месяцев после абляции аритмогенного субстрата чаще регистрировались рецидивы ЖТ у пациентов с большим количеством предшествующих попыток РЧА в анамнезе. Данное наблюдение может быть обусловлено более тяжелым прогрессивным течением заболевания и большей степенью поражения миокарда, что, в свою очередь, неоднократно требовало проведения абляции субстрата аритмии.

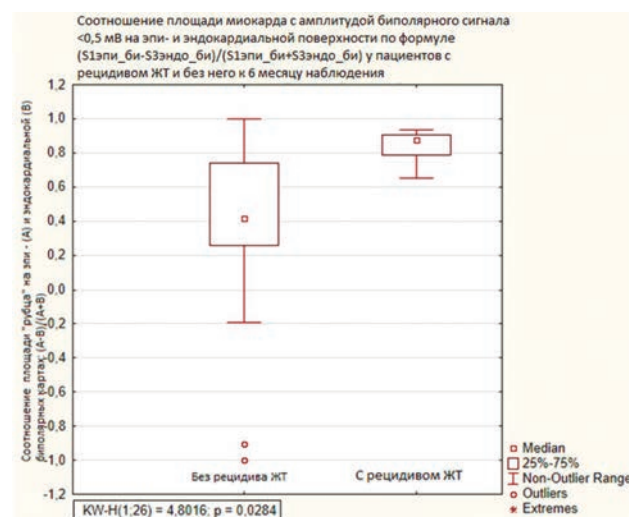


Рис. 4. График, демонстрирующий различия в нормализованном отношении низкоамплитудного сигнала (<0,5 мВ) на эндо- и эндокардиальной поверхности у пациентов с рецидивом ЖТ через 6 месяцев и без него; Median - медиана; Non-outlier range - значения в зоне статистических выбросов; Extremes - экстремумы. Тест Kruskal-Wallis, P=0,02.

Площадь картируемого рубца на биполярной и униполярной карте на ЭНДО поверхности рассматривается как критерий оценки распространенности аритмогенного субстрата и как критерий вероятного более глубокого его расположения. A.Müssigbrodt и соавторы [21] показали, что соотношение площадей низкоамплитудного миокарда на би- и униполярной картах $\geq 0,58$ являлось предиктором рецидива ЖТ; также авторы выявили корреляцию между площадью рубца на униполярной ЭНДО карте и на биполярной ЭПИ карте. A.Berguezo и соавторы [22] в исследовании на большей выборке пациентов показали, что пациенты с соотношением низкоамплитудного миокарда на ЭНДО поверхности на биполярной и униполярной картах $> 0,23$ имеют небольшую площадь субстрата на ЭПИ поверхности и нуждаются преимущественно в эндокардиальной абляции.

Площадь низкоамплитудного миокарда на униполярной ЭНДО карте является сильным независимым предиктором рецидива ЖТ [23], что мы также учитывали при подсчете площадей. В свою очередь, наличие низкоамплитудного миокарда на униполярной ЭНДО карте при одновременном его отсутствии на биполярной карте говорит об интрамуральном/субэпикардиальном расположении аритмогенного субстрата [24]. В своей работе мы использовали оригинальную формулу соотношения площадей, так как наблюдались случаи изолированного ЭНДО или ЭПИ расположения низкоамплитудного миокарда. Простое отношение привело бы к проблеме деления площади на ноль и, следовательно, к выпадению части наблюдений из анализа. В связи с этим, распространенность низкоамплитудных зон оценивалась в нормализованном диапазоне от -1 до +1. В нашем исследовании у пациентов с преобладанием эпикардиального аритмогенного субстрата над эндокардиальным чаще регистрировались рецидивы ЖТ в течение первых 6 месяцев после операции, что коррелирует с результатами вышеупомянутых публикаций.

В проведенном нами исследовании рецидивы ЖТ через 12 месяцев чаще встречались у пациентов с частичным острым эффектом абляции или при его отсутствии, а также у пациентов с неишемической кардиомиопатией, что соответствует результатам опубликованных работ [25, 26, 27]. По результатам мета-анализа 24 наблюдательных исследований было выявлено, что неиндуцируемость ЖТ после операции

является предиктором отсутствия рецидива ЖТ у пациентов с неишемической кардиомиопатией, а также комбинированная эндо-эпикардиальная абляция снижает риск рецидива ЖТ у этой группы пациентов. Таким образом, наши результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные [12, 28, 29].

Мы предполагаем, что выявленная корреляция более высоких доз бета-блокаторов с рецидивами ЖТ через 12 месяцев может быть обусловлена более тяжелым течением заболевания у таких пациентов, частыми рецидивами ЖТ до абляции и после неё.

В группе пациентов с неишемической кардиомиопатией через 12 месяцев после абляции чаще встречались рецидивы у пациентов со снижением ФВ ЛЖ, а также со снижением сократительной способности правого желудочка. В 2017 году были опубликованы результаты проспективного многоцентрового исследования эффективности комбинированной эндо-эпикардиальной абляции у пациентов с АКПЖ, предиктором рецидива ЖТ являлось левожелудочковое поражение миокарда [22].

Ограничения исследования

Проведенное нами наблюдательное исследование, в первую очередь, было ограничено размером исследованной популяции, а также сроком наблюдения пациентов в послеоперационном периоде. Среди скринированных пациентов с ишемическими ЖТ, у части ранее было выполнено аорто-коронарное шунтирование, что исключало возможность выполнения эпикардиального доступа. Еще одним значимым ограничением являлась невозможность выполнения МРТ пациентам до оперативного вмешательства в связи с наличием ранее имплантированных устройств (ИКД/СРТ-Д). Оценка морфологии ЖТ и определение критериев эпикардиального выхода также были не всегда возможны в связи с купированием ЖТ электротерапией ИКД. Другим ограничением работы является тот факт, что часть пациентов не имели ЖТ в анамнезе, клинически значимая аритмия была представлена частой экстрасистолой. При анализе вольтажных карт из обсчетов были исключены карты с неполной реконструкцией поверхности исследуемой камеры. Дополнительным ограничением исследования явилось отсутствие анализа локализации зон низкоамплитудных сигналов, поэтому не проводился анализ связи зональности поражения миокарда с рецидивами ЖТ.

Таблица 4.

Унивариантный и мультивариантный анализ предикторов ЖТ

	Исследуемый эффект	Отношение рисков	Нижний уровень 95% ДИ	Верхний уровень 95% ДИ	Р
Унивариантная модель					
Электрический шторм	Да	4,70	1,20	18,35	0,03
ФВ ЛЖ <35%	Да	3,88	0,87	17,27	0,07
Мультивариантная модель					
Электрический шторм	Да	4,32	1,06	17,48	0,04
ФВ ЛЖ <35%	Да	3,39	0,71	16,02	0,12

Примечание: ДИ - доверительный интервал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в гетерогенной группе пациентов выявлены клинические и электрофизиологические факторы, ассоциированные с рецидивами

желудочковых тахикардий на различных сроках наблюдения после эндо-эпикардальной абляции. Наличие электрического шторма является независимым предиктором рецидива ЖТ при сроках наблюдения до 5 лет после абляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deyell MW, Doucette S, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia characteristics and outcomes with catheter ablation vs. antiarrhythmic therapy: insights from the VANISH trial. *Europace*. 2022; euab328 <https://doi.org/10.1093/europace/euab328>.
2. Anderson RD, Ariyaratna N, Lee G, et al. Catheter ablation versus medical therapy for treatment of ventricular tachycardia associated with structural heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and comparison with observational studies. *Heart Rhythm*. 2019;16(10): 1484-149. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.026>.
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41): 2793-2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
4. Romero J, Patel K, Briceno D, et al. Endo-epicardial ablation vs endocardial ablation for the management of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(8): 2022-2031. <https://doi.org/10.1111/jce.14593>.
5. Romero J, Cerrud-Rodriguez RC, Di Biase L, et al. Combined Endocardial-Epicardial Versus Endocardial Catheter Ablation Alone for Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(1): 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.08.010>.
6. Philips B, te Riele ASJM, Sawant A, et al. Outcomes and ventricular tachycardia recurrence characteristics after epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12(4): 716-25. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.12.018>.
7. Hendriks AA, Khan M, Geller L, et al. Ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy; a combined endo-epicardial ablation as the first procedure versus a step-wise approach (EPILOGUE) - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16: 487. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1005-6>.
8. 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>.
9. Kirubakaran S, Bisceglia C, Silberbauer J, et al. Characterization of the arrhythmogenic substrate in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy undergoing ventricular tachycardia ablation. *Europace*. 2017;19(6): 1049-1062. <https://doi.org/10.1093/europace/euw062>.
10. Татарский РБ, Михайлов ЕН, Лебедева ВК, и др. Экстренная катетерная абляция электрического шторма у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами. *Российский кардиологический журнал*. 2015;11(127): 57-62. Tatarsky RB, Mikhaylov EN, Lebedeva VK, et al. Urgent catheter ablation of the electrical storm in patients with implanted cardioverter-defibrillator. *Russ J Cardiol*. 2015;11(127): 57-62. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-57-62>.
11. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation*. 2014;129(7): 728-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003063>.
12. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминуший НМ, и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 128-189. [Lebedev DS, Mikhaylov EN, Neminushiy NM, et al. Ventricular tachyarrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2021;26(7): 128-189]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
13. Bai R, Di Biase L, Shivkumar K, et al. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4): 478-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.963066>.
14. Shen LS, Liu LM, Zheng LH, et al. Ablation strategies for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2020;17: 694-703. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.11.001>.
15. Kim YG, Choi YY, Han KD, et al. Atrial fibrillation is associated with increased risk of lethal ventricular arrhythmias. *Sci Rep*. 2021;11: 18111. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97335-y>.
16. Behnes M, Rusnak J, Taton G, et al. Atrial Fibrillation Is Associated with Increased Mortality in Patients Presenting with Ventricular Tachyarrhythmias. *Sci Rep*. 2019;9(1): 14291. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49325-4>.
17. Vestal M, Wen MS, Yeh SJ, et al. Electrocardiographic predictors of failure and recurrence in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia and ectopy who underwent radiofrequency catheter ablation.

- Journal of Electrocardiology*. 2003;6(4): 327-332. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2003.0>.
18. Patel SI, Ackerman MJ, Shamoun FE, et al. QT prolongation and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2019;74(1): 53-58. <https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1440905>.
19. Vallès E, Bazan V, Marchlinski FE. ECG criteria to identify epicardial ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1): 63-71. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.859942>.
20. Alexandre J, Saloux E, Lebon A, et al. Scar extent as a predictive factor of ventricular tachycardia cycle length after myocardial infarction: implications for implantable cardioverter-defibrillator programming optimization. *Europace*. 2014;16(2): 220-226. <https://doi.org/10.1093/europace/eut289>.
21. Müssigbrodt A, Bertagnolli L, Efimova E, et al. Myocardial voltage ratio in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*. 2017;28(2): 219-224. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0508-0>.
22. Berruezo A, Acosta J, Fernandez-Armenta J, et al. Safety, long-term outcomes and predictors of recurrence after first-line combined endoepicardial ventricular tachycardia substrate ablation in arrhythmogenic cardiomyopathy. Impact of arrhythmic substrate distribution pattern. A prospective multicentre study. *Europace*. 2017;9(4): 607-616. <https://doi.org/10.1093/europace/euw212>.
23. Dinov B, Schratte A, Schirripa V, et al. Procedural Outcomes and Survival After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Relation to Electroanatomical Substrate in Patients With Nonischemic-Dilated Cardiomyopathy: The Role of Unipolar Voltage Mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(9): 985-993. <https://doi.org/10.1111/jce.12715>.
24. Hutchinson MD, Gerstenfeld EP, Desjardins B, et al. Endocardial unipolar voltage mapping to detect epicardial ventricular tachycardia substrate in patients with non-ischemic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1): 49-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.959957>.
25. Dinov B, Arya A, Schratte A, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia and mortality in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can noninducibility after ablation be a predictor for reduced mortality? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(3): 598-605. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002295>.
26. Yokokawa M, Kim HM, Baser K, et al. Predictive value of programmed ventricular stimulation after catheter ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18): 1954-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.058>.
27. Christiansen MK, Haugaa KH, Svensson A, et al. Incidence, Predictors, and Success of Ventricular Tachycardia Catheter Ablation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (from the Nordic ARVC Registry). *Am J Cardiol*. 2020;125(5): 803-811. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.026>.
28. Piers SRD, Leong DP, van Huls van Taxis CFB, et al. Outcome of ventricular tachycardia ablation in patients with nonischemic cardiomyopathy: the impact of noninducibility. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3): 513-21. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000089>.
29. Hu J, Zeng S, Zhou Q, et al. Can ventricular tachycardia non-inducibility after ablation predict reduced ventricular tachycardia recurrence and mortality in patients with non-ischemic cardiomyopathy? A meta-analysis of twenty-four observational studies. *Int J Cardiol*. 2016;222: 689-695. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.200>.

ТРАДИЦИОННЫЕ И НОВЫЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕУСТОЙЧИВОЙ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ НА ФОНЕ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT

Л.В.Колоцей, В.А.Снежицкий

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80.

Цель. Выявить электрокардиографические (ЭКГ) предикторы развития лекарственно-индуцированной неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии (ПЖТ).

Методы исследования. В исследование включено 110 пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол). В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT), пациенты были разделены на 2 группы: «СУИ QT» (n=64) и «Без СУИ QT» (n=46). По наличию или отсутствию неустойчивой ПЖТ пациенты с лекарственно-индуцированным СУИ QT были дополнительно разделены на группы «СУИ QT с ПЖТ» (n=17) и «СУИ QT без ПЖТ» (n=47). Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальное исследование, эхокардиографическое исследование, холтеровское мониторирование, общеклинические лабораторные исследования, а также запись ЭКГ в 12-ти отведениях до начала и во время приема антиаритмических препаратов.

Результаты исследования. В группе пациентов с СУИ QT было достоверно больше представленности ПЖТ, чем в группе без СУИ QT ($p=0,017$). При анализе исходных показателей стандартной ЭКГ пациентов между исследуемыми группами пациентов не было выявлено достоверных различий, за исключением большей продолжительности скорректированного интервала JT ($p=0,03$) у пациентов с СУИ QT и неустойчивой ПЖТ по сравнению с пациентами без СУИ QT. При сопоставлении показателей, характеризующих реполяризацию миокарда желудочков, было установлено, что у пациентов с СУИ QT и неустойчивой ПЖТ отмечалась достоверно большая продолжительность интервала QT ($p<0,05$) и скорректированных интервалов QT и JT ($p<0,001$) по сравнению с группой без СУИ QT и подгруппой с СУИ QT без неустойчивой ПЖТ. Значения показателей баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (КЭБ) (QT/QRS) и скорректированный индекс КЭБ (QTc/QRS)) были достоверно выше у пациентов с СУИ QT и неустойчивой ПЖТ ($p<0,001$). По итогам проведенного анализа таблиц сопряженности самым информативным предиктором развития неустойчивой ПЖТ было значение скорректированного индекса КЭБ $\geq 5,81$ (ОШ=7,294, 95% ДИ [4,245-11,532]). По результатам однофакторного ROC-анализа значение скорректированного индекса КЭБ $\geq 5,81$ продемонстрировало высокие показатели чувствительности (94,1%) и специфичности (84,9%), а также достаточно высокую площадь под ROC-кривой (0,901).

Выводы. Полученные нами результаты указывают на то, что значение скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса $\geq 5,81$ может использоваться для прогнозирования возникновения неустойчивой ПЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема амиодарона и соталола в дополнение к существующим ЭКГ показателям.

Ключевые слова: интервал QT; лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT; антиаритмические препараты; неустойчивая полиморфная желудочковая тахикардия; электрокардиография; реполяризация; дисперсия интервала QT; фрагментация комплекса QRS; скорректированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса

Конфликт интересов: не заявляется

Финансирование: отсутствует

Рукопись получена: 14.01.2022 **Исправленная версия получена:** 28.02.2022 **Принята к публикации:** 02.03.2022

Ответственный за переписку: Людмила Владимировна Колоцей, E-mail: lkolotsey@mail.ru

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых IV Санкт-Петербургского аритмологического форума, проводимого 18-21 мая 2022 года в Санкт-Петербурге.

Л.В.Колоцей - ORCID ID 0000-0001-5211-709X, В.А.Снежицкий - ORCID ID 0000-0002-1706-1243

Для цитирования: Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА. Традиционные и новые электрокардиографические предикторы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 30-40. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-03>. <https://elibrary.ru/bvhoko>.

TRADITIONAL AND NEW ELECTROCARDIOGRAPHIC PREDICTORS OF NON-SUSTAINED POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA CAUSED BY DRUG-INDUCED LONG QT SYNDROME

L.V.Kalatsei, V.A.Snezhitskiy

Grodno State Medical University, Belarus, Grodno, 80 Gorkogo str.

Aim. To identify electrocardiographic (ECG) predictors of drug-induced non-sustained polymorphic ventricular tachycardia (PVT).

Material and methods. The study included 110 patients with ischemic heart disease and /or arterial hypertension and cardiac arrhythmias who were taking class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalolol). According to the presence or absence of the drug-induced QT interval prolongation (Bazett) (greater than 450 ms in men and greater than 470 ms in women), the patients were divided into 2 groups: «LQTS» (n=64) and «Non LQTS» (n=46). According to the presence or absence of non-sustained PVT, patients with drug-induced LQTS were additionally divided into the «PVT» (n=17) and «Non PVT» (n=47) groups. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental examinations, which included taking anamnesis, physical examination, echocardiography, Holter monitoring, general clinical laboratory examinations, 12-lead ECG recording before and while taking antiarrhythmic drugs.

Results. In the «LQTS» group of patients, PVT was significantly more common than in the «non LQTS» group ($p=0.017$). When analyzing the baseline ECG parameters recorded before the initiation of antiarrhythmic therapy, no significant differences were found between the groups except for a greater QT interval dispersion in the group of patients with LQTS and non-sustained PVT compared with patients without LQTS ($p=0.03$). While receiving antiarrhythmic therapy, patients with LQTS and non-sustained PVT had a longer duration of the QT interval ($p<0.05$), as well as the duration of the corrected QT and JT intervals ($p<0.001$) compared with group of patients without LQTS and subgroup without non-sustained PVT. The values of the parameters of the balance of depolarization and repolarization of the ventricular myocardium (iCEB and iCEBc) were significantly higher in patients with LQTS and non-sustained PVT ($p<0.001$). Based on the results of the analysis of contingency tables, the most effective predictor of non-sustained PVT was an iCEBc value ≥ 5.81 (OR=7.294, 95% CI [4,245-11,532]). According to the results of one-way ROC-analysis, the iCEBc value ≥ 5.81 demonstrated high sensitivity (94.1%) and specificity (84.9%), as well as a fairly high area under the ROC-curve (0.901).

Conclusions. Our results indicate that the value of the corrected index of the cardioelectrophysiological balance ≥ 5.81 can be used in the prediction of non-sustained PVT in patients with QT interval prolongation induced by amiodarone and sotalolol in addition to the existing ECG parameters.

Key words: QT interval; drug-induced long QT syndrome; antiarrhythmic drugs; non-sustained polymorphic ventricular tachycardia; electrocardiography; repolarization; QT interval dispersion; QRS fragmentation; corrected index of cardioelectrophysiological balance

Conflict of Interests: nothing to declare

Funding: none

Received: 14.01.2022 **Revision received:** 28.02.2022 **Accepted:** 02.03.2022

Corresponding author: Liudmila Kalatsei, E-mail: lkolotsey@mail.ru

This work was presented as part of the competition for young scientists of the IV Saint-Petersburg Forum of Arrhythmology, held on May 18-21, 2021 in St. Petersburg.

L.V.Kalatsei - ORCID ID 0000-0001-5211-709X, V.A. Snezhitskiy - ORCID ID 0000-0002-1706-1243

For citation: Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Traditional and new electrocardiographic predictors of non-sustained polymorphic ventricular tachycardia caused by drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 30-40. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-03>.

Синдром удлинённого интервала QT (СУИ QT) - это потенциально жизнеугрожающая канало-патия, сопровождающаяся удлинением интервала QT при 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ), синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (ПЖТ), в том числе, ЖТ типа «пируэт» [1-3]. По своей этиологии СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным. Самой распространенной причиной приобретенного СУИ QT является прием лекарственных средств, способствующих увеличению продолжительности интервала QT, в особенности антиаритми-

ческих препаратов IA и III классов по классификации M.Vaughan-Williams [4-6].

Стратификация риска ВСС при лекарственно-индуцированном СУИ QT остается сложной задачей. На сегодняшний день не существует всеобъемлющего, легко измеряемого и широкодоступного показателя, который обладал бы достаточно высокой способностью прогнозировать возникновение жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у данной категории пациентов.

Удлинённый интервал QT на 12-канальной ЭКГ, независимо от причин, вызвавших его, является общепринятым фактором риска и самостоятельным

предиктором развития жизнеугрожающих нарушений ритма и ВСС [5,7]. Однако продолжительность интервала QT характеризует только общую длительность деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, не учитывая особенностей баланса этих двух составляющих, степени их гетерогенности, а также имеет выраженную зависимость от частоты сердечных сокращений.

В настоящее время в стратификации риска ВСС предложено использовать ряд других ЭКГ показателей [7-13]. Так, продолжительность и гетерогенность процесса реполяризации помимо продолжительности интервала QT отражают такие показатели как дисперсия интервала QT, продолжительность и дисперсия интервала JT, альтернация зубца T, продолжительность интервала T peak - T end и его дисперсия, а также соотношение интервалов T peak - T end / QT. В число показателей, отражающих особенности деполяризации миокарда входят продолжительность и фрагментация комплекса QRS, а также величина пространственного угла QRS-T [7, 11].

Отдельную группу составляют ЭКГ показатели, характеризующие баланс между желудочковой деполяризацией и реполяризацией, к числу которых относятся индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (КЭБ), определяемый как продолжительность интервала QT, разделенная на продолжительность комплекса QRS, и скорректированный индекс КЭБ, для расчета которого используется продолжительность скорректированного интервала QT [8].

Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса может служить в качестве эквивалента кардиальной волны λ , математически выражаемой как произведение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) на скорость деполяризации. Исследования, проведенные на препаратах миокарда левого желудочка кролика, продемонстрировали, что интервал QT связан с продол-

жительностью ЭРП, а изменения продолжительности комплекса QRS совпадают с изменениями скорости проведения потенциала действия [8]. Полученные в исследованиях на животных моделях результаты позволили предположить, что индекс КЭБ и скорректированный индекс КЭБ могут выступать в качестве потенциальных предикторов возникновения желудочковых аритмий, в том числе вызванных лекарственными пре-

Таблица 1.

Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов

	Группа «СУИ QT» (n=64)	Группа «Без СУИ QT» (n=46)	p
Мужчины, n (%)	27 (42,1)	27 (58,7)	0,544
Возраст, лет (M $\pm$ SD)	57,2 $\pm$ 9,4	56,1 $\pm$ 9,2	0,687
ИМТ, кг/м ² (M $\pm$ SD)	29,8 $\pm$ 4,6	29,5 $\pm$ 4,8	0,739
Курение, n (%)	13 (20,3)	11 (23,9)	0,482
Семейная история ВСС, n (%)	6 (9,3)	4 (8,7)	0,952
Артериальная гипертензия			
Нет, n (%)	8 (12,5)	4 (8,7)	0,729
1 ст., n (%)	10 (15,6)	14 (30,4)	0,176
2 ст., n (%)	44 (68,8)	26 (56,5)	0,271
3 ст., n (%)	2 (3,1)	2 (4,3)	0,907
Ишемическая болезнь сердца			
Нет, n (%)	9 (14,1)	8 (17,4)	0,652
Атеросклеротический кардиосклероз, n (%)	8 (14,5)	3 (7,9)	0,686
Вазоспастическая стенокардия, n (%)	6 (10,9)	6 (15,8)	0,733
ССН ФК 1, n (%)	14 (25,4)	13 (34,2)	0,559
ССН ФК 2, n (%)	26 (47,3)	14 (36,8)	0,359
ССН ФК 3, n (%)	3 (5,4)	2 (4,3)	0,977
ССН ФК 4, n (%)	-	-	-
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (15,6)	7 (15,2)	0,972
ХСН ФК 0, n (%)	3 (5,4)	5 (10,9)	0,566
ХСН ФК I, n (%)	35 (54,7)	20 (43,5)	0,314
ХСН ФК II, n (%)	21 (32,8)	17 (37)	0,706
ХСН ФК III, n (%)	5 (7,8)	4 (8,7)	0,776
ХСН ФК IV, n (%)	-	-	-
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	18 (28,1)	10 (21,7)	0,563
Персистирующая форма ФП, n (%)	19 (29,7)	17 (36,9)	0,508
Частая ЖЭС, n (%)	21 (32,8)	15 (32,6)	0,987
Эпизоды НМЖТ, n (%)	19 (29,7)	16 (34,8)	0,642
Частая НЖЭС, n (%)	5 (7,8)	4 (8,7)	0,776
Ожирение, n (%)	26 (40,6)	19 (41,3)	0,949
Сахарный диабет II типа, n (%)	6 (10,9)	2 (4,3)	0,644
Патология щитовидной железы, n (%)	8 (12,5)	4 (8,7)	0,729

Примечание: СУИ QT - синдром удлиненного интервала QT; ИМТ - индекс массы тела; ВСС - внезапная сердечная смерть; ССН - стабильная стенокардия напряжения; ФК - функциональный класс; ИМ - инфаркт миокарда; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФП - фибрилляция предсердий; ЖЭС - желудочковая экстрасистолия; НМЖТ - неустойчивая мономорфная желудочковая тахикардия; НЖЭС - наджелудочковая экстрасистолия

паратами, а, следовательно, и лекарственно-индуцированной ПЖТ [8, 9].

Целью настоящего исследования является уточнение значения традиционно применяемых и новых ЭКГ показателей, характеризующих деполяризацию и реполяризацию миокарда желудочков сердца у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса по классификации M.Vaughan-Williams, с наличием лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и выявить электрокардиографические предикторы развития лекарственно-индуцированной неустойчивой ПЖТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» было обследовано 110 пациентов, преимущественно с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма

сердца. Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) направлялись в стационар для проведения электрической кардиоверсии либо с целью подбора антиаритмической терапии. Пациенты с желудочковыми нарушениями ритма госпитализировались с целью уточнения диагноза и определения тактики и стратегии дальнейшего лечения. Всем пациентам в стационаре с целью антиаритмической терапии назначались антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол).

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия удлинения интервала QT в ответ на прием антиаритмической терапии. Первую группу («СУИ QT») составили 64 пациента, из них 37 (57,9%) женщин и 27 (42,1%) мужчин, средний возраст - 57,2±9,4 лет, у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение скорректированного интервала QT (Bazett) (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. Во вторую группу («Без СУИ QT») вошли 46 пациентов, из них 19 (41,3%) женщин и 27 (58,7%) мужчин, средний возраст - 56,1±9,2 лет, без наличия лекарственно-индуцированного удлинения скорректированного интервала QT.

Критериями исключения из исследования были: удлинение скорректированного интервала QT свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин до начала приема антиаритмической терапии; генотипированный врожденный СУИ QT; оценка по шкале Шварца более 3 баллов; прием любых лекарственных средств кроме антиаритмических препаратов III класса с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «CredibleMeds» [14]; недавний острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или коронарная ангиопластика (менее чем за 3 месяца до включения в исследование); гипертрофия левого желудочка (индекс Соколова-Лайона >35 мм); увеличение продолжительности комплекса QRS ≥100 мс; постоянная и длительно персистирующая форма ФП; 24 часа после восстановления синусового ритма у пациентов с ФП; нарушения атриовентрикулярного проведения; некорригированная патология эндокринной системы (гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз); патология нервной системы (субарахноидальное кровоизлияние, травма, инфекции, опухоли); декомпенсированный сахарный диабет; активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой ПЖТ по данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне приема антиаритмической терапии, пациенты с лекарствен-

Таблица 2.

Терапия в группах пациентов

	Группа «СУИ QT» (n=64)	Группа «Без СУИ QT» (n=46)	p
Бета-адреноблокаторы, n (%)	39 (61)	33 (71,7)	0,327
Ингибиторы АПФ, n (%)	40 (62,5)	25 (54,3)	0,463
БРА II, n (%)	16 (25)	10 (21,7)	0,769
Статины, n (%)	58 (90,6)	40 (87)	0,738
Антиагреганты, n (%)	25 (39)	16 (34,8)	0,701
Антикоагулянты, n (%)	37 (57,8)	26 (56,5)	0,909
Амиодарон, n (%)	42 (65,6)	32 (69,6)	0,719
Соталол, n (%)	22 (34,4)	14 (30,4)	0,724
Фуросемид, n (%)	6 (10,9)	1 (2,2)	0,507
Торасемид, n (%)	4 (6,3)	1 (2,2)	0,708
Индапамид, n (%)	9 (14,1)	5 (10,9)	0,772
Гидрохлоротиазид, n (%)	4 (6,3)	4 (8,7)	0,818

Примечание: АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина

Таблица 3.

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей пациентов, Ме [25%;75%]

	Группа «СУИ QT с ПЖТ» (n=17)	Группа «СУИ QT без ПЖТ» (n=47)	Группа «Без СУИ QT» (n=46)
ПЗР ЛП, мм	38,6 [36; 40]	39,7 [37; 43]	40,1 [38; 42]
КДР ЛЖ, мм	52,8 [48; 56]	53,5 [49; 55]	53,6 [50; 56]
КСР ЛЖ, мм	35,7 [32; 37]	35,8 [33; 38]	36,4 [33; 38]
ФВ ЛЖ (М-режим), %	60,8 [58; 67]	59,0 [56; 65]	60,0 [56; 65]

Примечание: ПЗР - передне-задний размер; ЛП - левое предсердие; КДР - конечно-диастолический размер; ЛЖ - левый желудочек; КСР - конечно-систолический размер; ФВ - фракция выброса.

но-индуцированным СУИ QT были дополнительно разделены на 2 группы: «СУИ QT с ПЖТ» (17 человек) и «СУИ QT без ПЖТ» (47 человек). Средняя длительность эпизода неустойчивой ПЖТ составила $7,3 \pm 4,1$ секунды, среднее количество эпизодов за сутки - $2,7 \pm 2,3$, средняя ЧСС - 245 ± 32 ударов в минуту.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), 24-часовое холтеровское мониторирование, общеклинические лабораторные исследования.

ЭКГ-исследование проводилось пациентам исходно - до назначения антиаритмической терапии, а затем во время приема антиаритмической терапии. Перед проведением исходного ЭКГ-исследования пациентам отменялись все антиаритмические препараты, в том числе бета-адреноблокаторы, с учетом периодов их полувыведения. ЭКГ на фоне приема антиаритмической терапии записывались ежедневно. Нами учитывались показатели, зарегистрированные перед развитием ПЖТ (группа «СУИ QT с ПЖТ»), либо на фоне впервые возникшего лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT (группа «СУИ QT без ПЖТ»), либо показатели, зарегистрированные на шестые сутки приема антиаритмической терапии (группа «Без СУИ QT»).

Электрокардиографическое исследование проводилось с использованием 12-канального цифрового

компьютерного электрокардиографа для регистрации и анализа ЭКГ в покое «Интекард-3» («Кардиан», Республика Беларусь). ЭКГ были стандартизированы при нормальной скорости 50 миллиметров в секунду с амплитудой 10 мм/мВ. Определение продолжительности зубцов и интервалов проводилось вручную по 12 отведениям стандартной ЭКГ, с записью не менее пяти полных сердечных циклов. Определение окончания зубца Т проводилось с помощью метода наклона, в месте пересечения изолинии с касательной, проведенной из вершины зубца Т вдоль его нисходящей части. Расчет скорректированного интервала QT осуществлялся по формуле Базетта. Корректированный интервал QT считался удлинённым при значении более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин.

Показатели электрической нестабильности миокарда желудочков сердца (дисперсия интервала QT, дисперсия интервала JT, фрагментация комплекса QRS) определялись автоматически с помощью компьютерной программы для диагностики и прогнозирования жизненно опасных нарушений сердечного ритма «Интекард 7.3» («Кардиан», Республика Беларусь). Анализ проводился по 10-секундным записям ЭКГ в 12 отведениях, с последующей мануальной коррекцией автоматических измерений.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 с предварительной проверкой на нормальность распределения с помощью гистограммы распределения. Количественные данные, распределение которых

Таблица 4.

Электрокардиографические показатели пациентов до начала приема антиаритмической терапии, Ме [25%; 75%]

	Группа «СУИ QT с ПЖТ» (n=17)	Группа «СУИ QT без ПЖТ» (n=47)	Группа «Без СУИ QT» (n=46)
Средняя ЧСС, уд/мин	64,3 [60; 67]	61,2 [56; 67]	62,7 [56; 72]
Показатели реполяризации миокарда желудочков			
Продолжительность интервала QT, мс	389,2 [370; 407]	401,6 [378; 427]	389,1 [370; 403]
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	405,1 [395; 417]	403,3 [391; 418]	395,1 [383; 407]
Дисперсия интервала QT, мс	38,5 [30; 44]	33,1 [21; 42]	33,7 [30; 40]
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	319,1 [309; 334]*	313,1 [300; 330]	306,9 [292; 318]
Дисперсия интервала JT, мс	32,1 [25; 40]	26,5 [18; 36]	27,7 [24; 36]
Продолжительность интервала T peak - T end, мс	75 [67; 83]	77,9 [70; 87]	78,1 [67; 90]
Дисперсия интервала T peak - T end, мс	21,5 [20; 22]	18,3 [10; 20]	19,3 [10; 28]
Соотношение интервала T peak - T end / QT	0,19 [0,18; 0,21]	0,19 [0,18; 0,21]	0,20 [0,18; 0,22]
Показатели деполяризации миокарда желудочков			
Продолжительность комплекса QRS, мс	85,3 [80; 90]	88,9 [80; 93]	88,3 [80; 90]
Фрагментация комплекса QRS, n (%)	4 [23,5%]	5 [10,6%]	3 [6,5%]
Показатели баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков			
Индекс КЭБ (QT/QRS)	4,80 [4,44; 5,25]	4,62 [4,22; 4,94]	4,56 [4,25; 4,77]
Корректированный индекс КЭБ (QTc/QRS)	4,80 [4,17; 5,16]	4,52 [4,10; 4,79]	4,51 [4,21; 4,81]

Примечание: здесь и далее ЧСС - частота сердечных сокращений; QTc - скорректированный интервал QT; JTc - скорректированный интервал JT; КЭБ - кардио-электрофизиологический баланс; * - значение $p < 0,05$ по сравнению с группой «Без СУИ QT».

не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовали критерий Манна-Уитни. При уровне значимости p меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия. Корреляционный анализ между дихотомическими величинами проводился с помощью показателя подобия Рассела-Рао, между дихотомическими и интервальными с помощью точечно-бисериального коэффициента корреляции. Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые различия между группами, применяли ROC-анализ с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов представлена в табл. 1, 2. Основной нозологической формой у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT была ИБС, которая выявлена у 55 (85,9%) пациентов. Из них признаки сердечной недостаточности (СН) I-III функционального класса (ФК) были диагностированы у 47 (85,4%) пациентов, при этом большую часть составили пациенты с ФК II - 26 (47,2%). Инфаркт миокарда перенесли 10 (15,6%) пациентов. У большинства пациентов (87,5%) была АГ I-III степени, с нормальными цифрами артериального давления на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Пароксизмальная форма ФП регистрировалась у 18 пациентов (28,1%), персистирующая - у 19 пациентов

(29,7%), пароксизмы неустойчивой мономорфной ЖТ отмечались также у 19 (29,7%) пациентов.

Сопутствующая патология была представлена в основном ожирением I-III степени у 26 (40,6%) пациентов, хроническим гастритом у 40 (62,5%) пациентов и варикозной болезнью вен нижних конечностей у 21 (32,8%) пациента. Сахарный диабет 2 типа определялся у 6 (10,9%) пациентов, Патология щитовидной железы (узловой зоб) определена у 8 (12,5%) пациентов, все они находились в эутиреоидном состоянии. Среди других заболеваний зарегистрированы: хронический пиелонефрит - 17 (26,5%), хронический бронхит - 11 (17,2%), мочекаменная болезнь - 6 (10,9%), подагра и псориаз - по 2 пациента (3,1%).

Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ИБС, АГ и СН. 40 (62,5%) пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 16 (25%) - блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы - 39 (61%), статины - 58 (90,6%), антикоагулянты - 37 (57,8%) и антиагреганты - 25 (39%).

Из антиаритмической терапии пациенты исследуемых групп получали амиодарон либо соталол. В группе «СУИ QT» амиодарон был назначен 42 (65,6%), а соталол - 22 (34,4%) пациентам, что значимо не отличалось от показателей группы «Без СУИ QT», 32 пациентов (69,6%) из которой получали амиодарон ($p=0,719$), а 14 (30,4%) - соталол ($p=0,724$).

Пациенты с наличием и без наличия неустойчивой ПЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT на момент включения в исследование не различались по полу, возрасту, основному заболеванию, ФК СН, наличию в анамнезе инфаркта миокарда, некардиальной сопутствующей патологии. Следует отметить, что до назначения антиаритмической терапии в группе, выделенной впоследствии как группа «СУИ QT с ПЖТ» пароксизмы неустойчивой мономорфной ЖТ регистрировались у 5 (29,4%) пациентов, а в группе, обозначенной впоследствии как группа «СУИ QT без ПЖТ» у 14 (29,8%) пациентов, ($p=0,986$). Пароксизмов неустойчивой ПЖТ до назначения антиаритмической терапии у пациентов всех исследуемых групп зарегистрировано не было. В группе с наличием ПЖТ амиодарон был назначен 10 (58,8%), а соталол - 7

(41,2%) пациентам, что значимо не отличалось от показателей группы без неустойчивой ПЖТ, в которой 32 человека (68,1%) получали амиодарон ($p=0,573$), а 15 (31,9%) - соталол ($p=0,563$).

Сравнительный анализ ЭхоКГ показателей в исследуемых группах пациентов представлен в табл. 3. Пациенты всех трех групп не имели различий в размерах левого желудочка и левого предсердия, а также были сопоставимы по фракции выброса левого желудочка ($p>0,05$).

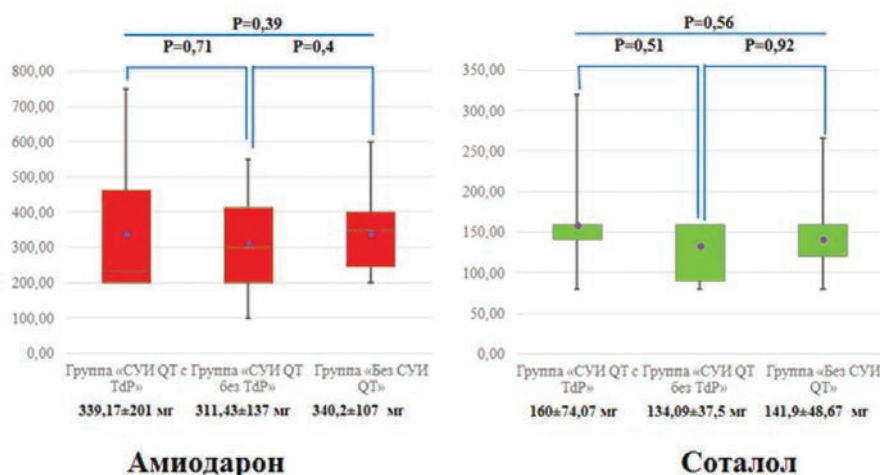


Рис. 1. Диаграммы размаха Тьюки среднесуточных дозировок амиодарона (слева) и соталола (справа) в исследуемых группах пациентов.

При анализе исходных стандартных ЭКГ пациентов, записанных до начала приема антиаритмических препаратов (табл. 4), между всеми тремя группами пациентов не было выявлено статистически достоверных различий, за исключением большей продолжительности скорректированного интервала JT (JTc) у пациентов с неустойчивой ПЖТ по сравнению с пациентами без СУИ QT ($p=0,03$). Продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) у исследуемых пациентов была сопоставима и находилась в пределах нормальных значений.

Общая продолжительность приема антиаритмической терапии III класса у пациентов с СУИ QT составила $3,40 \pm 1,35$ суток, что значимо отличалось от пациентов без СУИ QT ($7,82 \pm 1,6$ суток, $p < 0,001$), что можно объяснить отменой причинного лекарственного препарата при регистрации удлинения интервала QT на ЭКГ. У пациентов с пароксизмами неустойчивой ПЖТ отмечалась тенденция к менее продолжительному приему антиаритмических препаратов III класса ($2,88 \pm 1,22$ суток против $3,58 \pm 1,36$ суток у пациентов без ПЖТ, $p=0,053$). Среднесуточные дозировки употребляемых антиаритмических препаратов во всех группах пациентов были сопоставимы (рис. 1). Значения электрокардиографических показателей, зарегистрированные у пациентов обеих групп на фоне приема антиаритмических препаратов III класса, представлены в табл. 5.

Проведенный статистический анализ продемонстрировал выраженные различия в значениях большинства ЭКГ показателей между пациентами с наличием лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и без его наличия. При сопоставлении показателей, характеризующих реполяризацию миокарда желудочков, было установлено, что у пациентов с СУИ QT и

неустойчивой ПЖТ отмечалась достоверно большая продолжительность интервала QT ($p=0,03$), а также продолжительность интервалов QTc и JTc ($p < 0,001$) по сравнению с группой без СУИ QT и подгруппой с СУИ QT без неустойчивой ПЖТ. Обращала на себя внимание тенденция к большим значениям дисперсии интервалов QT и JT, однако, не достигавшим критериев статистической значимости. У пациентов с СУИ QT и ПЖТ также отмечалась тенденция к более высоким значениям дисперсии интервала T peak - T end с подгруппой с СУИ QT без неустойчивой ПЖТ ($p=0,06$), однако значения продолжительности интервала T peak - T end и его отношения к продолжительности интервала QT были сопоставимы.

Значения показателей, характеризующих деполяризацию миокарда желудочков, у исследуемых пациентов также были сопоставимы, за исключением фрагментации комплекса QRS, которая достоверно чаще встречалась у пациентов с СУИ QT и неустойчивой ПЖТ по сравнению с подгруппой с СУИ QT без неустойчивой ПЖТ (41,2% против 14,9%, $p=0,04$). Значения показателей баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (индекс КЭБ и скорректированный индекс КЭБ) были значительно выше у пациентов с СУИ QT и неустойчивой ПЖТ по сравнению с группой без СУИ QT и подгруппой с СУИ QT без неустойчивой ПЖТ ($p < 0,001$).

Нами проведен сравнительный анализ значений ЭКГ показателей отдельно по подгруппам пациентов, принимающих амиодарон и соталол. При этом, у пациентов с неустойчивой ПЖТ, принимающих амиодарон, была выявлена достоверно большая продолжительность интервалов QTc и JTc, T peak - T end, а также

Таблица 5.

Электрокардиографические показатели пациентов на фоне приема антиаритмической терапии, Ме [25%; 75%].

	Группа «СУИ QT с ПЖТ» (n=17)	Группа «СУИ QT без ПЖТ» (n=47)	Группа «Без СУИ QT» (n=46)
Средняя ЧСС, уд/мин	65,1 [60; 70]	64,2 [58; 69]	60,4 [56; 65]
Показатели реполяризации миокарда желудочков			
Продолжительность интервала QT, мс	492,1 [457; 537]##	461,9 [448; 483]*	416,7 [396; 433]
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	509,7 [479; 542]##	474,4 [458; 488]*	411,9 [396; 427]
Дисперсия интервала QT, мс	83,6 [59; 98]*	69,7 [58; 82]*	60,9 [50; 72]
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	427,9 [395; 462]##	388,1 [372; 398]*	321,1 [306; 337]
Дисперсия интервала JT, мс	77,2 [52; 90]*	65,3 [54; 75]*	56,9 [46; 67]
Продолжительность интервала T peak - T end, мс	131,4 [113; 147]*	123,1 [113; 135]*	98,7 [91; 107]
Дисперсия интервала T peak - T end, мс	35,3 [30; 40]*	31,9 [20; 40]*	19,3 [10; 27,5]
Соотношение интервала T peak - T end / QT	0,26 [0,25; 0,29]*	0,27 [0,25; 0,29]*	0,24 [0,22; 0,25]
Показатели деполяризации миокарда желудочков			
Продолжительность комплекса QRS, мс	82,3 [80; 90]	86,3 [80; 90]	85,4 [80; 90]
Фрагментация комплекса QRS, n (%)	7 [41,2%]##	7 [14,9%]	3 [6,5%]
Показатели баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков			
Индекс КЭБ (QT/QRS)	6,26 [5,88; 6,86]##	5,54 [5,22; 5,65]*	4,76 [4,41; 5,08]
Корректированный индекс КЭБ (QTc/QRS)	6,24 [5,99; 6,55]##	5,54 [5,14; 5,78]*	4,56 [4,31; 4,84]

Примечание: # - значение $p < 0,05$ по сравнению с группой «СУИ QT без ПЖТ»

индекс КЭБ и скорректированный индекс КЭ ($p < 0,001$) по сравнению с остальными группами пациентов. Различий в значениях продолжительности комплекса QRS, наличии фрагментации комплекса QRS и дисперсии интервалов T peak - T end выявлено не было. У пациентов с ПЖТ, принимающих соталол, были выявлены однонаправленные с подгруппой «амиодарона» изменения. При этом, изучаемые показатели ЭКГ в подгруппах «амиодарона» и «соталол» статистически значимо не различались между собой во всех трех группах. Поэтому дальнейший статистический анализ проводился в объединенных группах.

При проведении сравнительного анализа значений ЭКГ показателей у пациентов исследуемых групп до и после начала приема антиаритмической терапии выявлены достоверные различия в динамике прироста большинства из них (рис. 2). При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между развитием неустойчивой ПЖТ и рядом электрокардиографических, клинико-anamnestических и лабораторных показателей (табл. 6). Стоит отметить, что самый высокий коэффициент корреляции был отмечен для скорректированного интервала JT ($R=0,554$). Положительные корреляционные взаимосвязи были установлены между развитием неустойчивой ПЖТ и наличием фрагментации комплекса QRS ($R=0,423$), значениями индекса КЭБ ($R=0,524$) и скорректированного индекса КЭБ ($R=0,529$), а также сопутствующим приемом диуретика ($R=0,423$).

При проведении однофакторного ROC-анализа были выявлены пороговые значения электрокардиографических показателей, ассоциированные с развитием неустойчивой ПЖТ (табл. 7).

Самую большую площадь под ROC-кривой (0,908) из всех исследованных ЭКГ показателей имело значение скорректированного интервала JT $\geq 388,3$ мс. Наибольшую специфичность (93%), однако самую низкую чувствительность (47,1%) имел показатель дисперсии интервала QT ≥ 87 мс. Следует отметить, что значение скорректированного индекса КЭБ $\geq 5,81$ продемонстрировало самую высокую чувствительность (94,1%), а также довольно высокую специфичность (84,9%) и площадь под ROC-кривой (0,901). Прогностическая значимость исследованных ЭКГ показателей в отношении развития лекарственно-индуцированной ПЖТ представлена в табл. 8. Согласно полученным данным, самым информативным предиктором неустойчивой ПЖТ является значение скорректированного индекса КЭБ более 5,81 ($\text{ОШ}=7,294$, 95% ДИ [4,245-11,532]).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стратификации риска ВСС при лекарственно-индуцированном СУИ QT в последние годы посвящено большое количество исследований [10, 12, 15-20]. Наиболее часто с риском возникновения лекарственно-индуцированной неустойчивой ПЖТ связывается удлинение скорректированного интервала QT. Так, удлинение QTc явля-

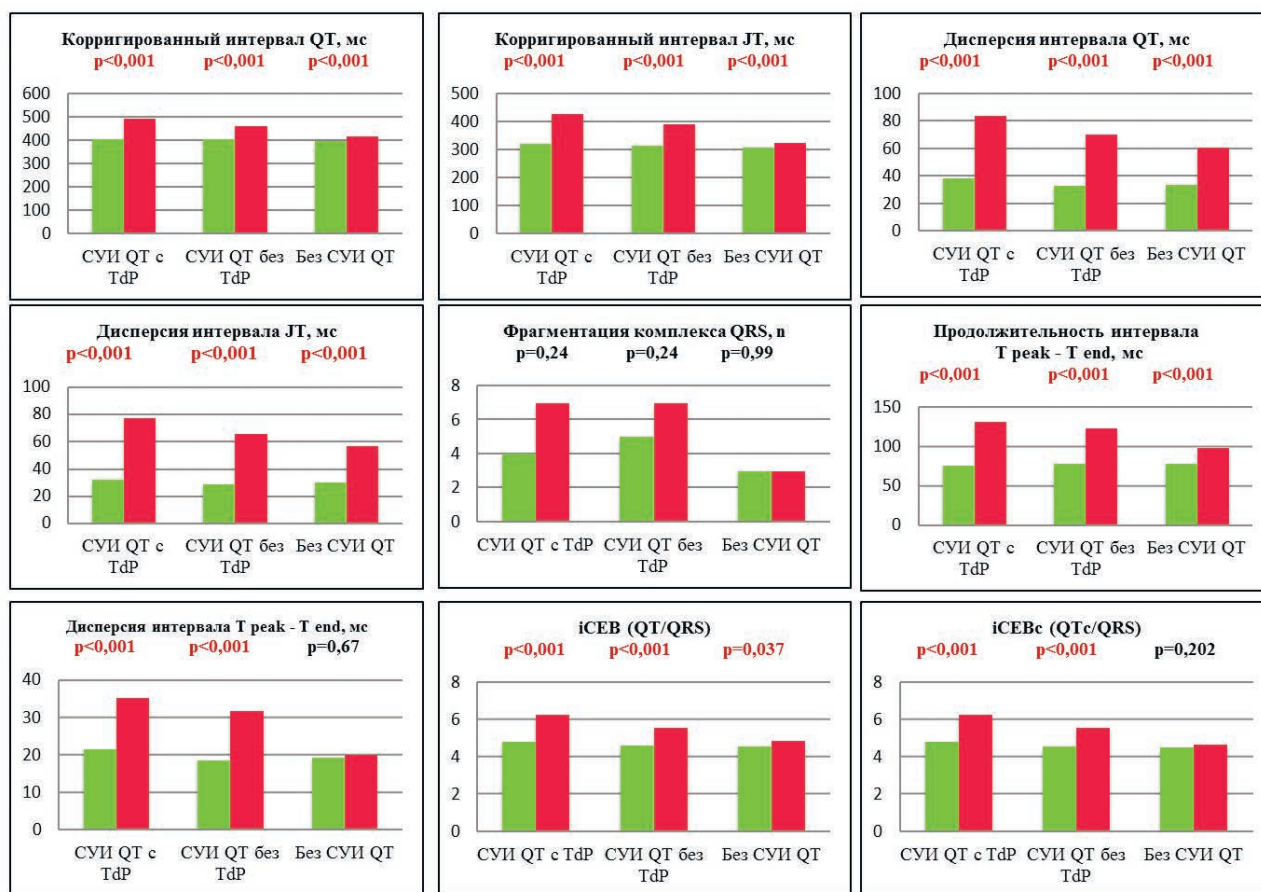


Рис. 2. Гистограммы соотношения электрокардиографических показателей пациентов исследуемых групп до назначения (зеленые столбцы) и во время приема (красные столбцы) антиаритмических препаратов III класса.

ется одним из диагностических критериев врожденного СУИ QT [11]. Удлинение QTc свыше 500 мс ассоциируется с риском синкопе и ВСС у пациентов как с врожденным, так и с приобретенным СУИ QT [12-13]. В исследовании A.Sauer и соавт. лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT также было независимым прогностическим фактором ВСС [ОШ (95% ДИ): 5,53 (3,20-9,57)] [13]. Высокие значения дисперсии интервала QT были ассоциированы с ВСС в крупных популяционных исследованиях [15, 16], но их прямая связь с возникновением неустойчивой ПЖТ не была подтверждена. Так, в недавнем исследовании A.Friedman и соавт., было установлено, что дисперсия интервала QT при приеме терапевтических доз амиодарона была значимо выше, чем при приеме соталола и дофетилида ($p=0,006$), однако это не вызывало увеличения риска возникновения эпизодов ЖТ типа «пируэт» [17]. Результаты нашего исследования продемонстрировали статистически значимые различия в значениях продолжительности интервалов QT и QTc между исследуемыми группами пациентов, однако, отсутствие достоверных различий в значениях величины дисперсии интервала QT.

Связь фрагментации комплекса QRS с возникновением ЖТ типа «пируэт» была изучена в исследовании K.Nagaoka и соавт [18]. Между группами пациентов с наличием и без наличия ЖТ типа «пируэт» не наблюдалось различий в наличии структурной патологии сердца, однако фрагментация QRS чаще встречалась в группе пациентов с перенесенными эпизодами ЖТ типа «пируэт» (81% против 21%) ($p < 0,01$) [18]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами (41,2% в группе с неустойчивой ПЖТ и 14,9% в группе без ЖТ, $p=0,04$).

Интервал JT как маркер желудочковой реполяризации имеет значение, прежде всего, у пациентов с замедлением внутрижелудочкового проведения (при блокадах ножек пучка Гиса, а также при наличии высокого процента желудочковой стимуляции ЭКС). Продолжительность интервала QT у данной категории пациентов увеличена за счет уширения комплекса QRS и удлинения деполяризации, но это не должно автоматически относить их к группе с высоким аритмическим риском [11].

В исследовании M.Zulqarnain и соавт., включавшем более 8025 участников, было изучено влияние продолжительности интервалов QT и JT на общую смертность [19]. Так, удлинение интервала JT [ОШ (95% ДИ): 4,75 (1,86, 12,11)] было связано с повышенным риском смерти в большей степени, чем удлинение интервала QT [ОШ (95% ДИ): 1,50 (1,03, 2,17)] [19]. В нашем исследовании продолжительность скорректированного интервала JT более 388,3 мс имела самую большую площадь под ROC-кривой (0,908) из всех исследованных ЭКГ показателей. Данный показатель также продемонстрировал достаточно высокую прогностическую способность в отношении развития неустойчивой ПЖТ (ОШ=3,567, 95% ДИ [2,404-5,295]).

Литературные данные относительно прогностической значимости показателей трансмуральной дисперсии реполяризации (продолжительность интервала T peak - T end и его дисперсия) носят достаточно противоречивый характер. Так, мета-анализ трех исследований, включавших 144 пациента с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне антиаритмических препаратов, не выявил статистически значимых различий между продолжительностью интервала T peak - T end в группах пациентов с наличием и без наличия ЖТ типа

Таблица 6.

Результаты корреляционного анализа

	НПЖТ	
	R	p
Клинико-anamnestические показатели		
Женский пол	0,254	<0,001
Прием диуретика	0,423	<0,001
Наличие эпизодов мономорфной ЖТ в анамнезе	0,320	<0,001
Электрокардиографические показатели на фоне приема ААТ		
Продолжительность интервала QT	0,444	<0,001
Продолжительность QTc (Bazett)	0,528	<0,001
Продолжительность JTc (Bazett)	0,554	<0,001
Дисперсия интервала QT	0,344	<0,001
Дисперсия интервала JT	0,326	0,004
Фрагментация комплекса QRS	0,423	<0,001
Индекс КЭБ (QT/QRS)	0,524	<0,001
Корректированный индекс КЭБ (QTc/QRS)	0,529	<0,001

Таблица 7.

Результаты однофакторного ROC-анализа

	ПЗ	AUC	ДИ 95%	Se, %	Sp, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
Продолжительность QTc (Bazett), мс	474,7	0,884	[0,77-0,99]	82,3	80,6	44,8	95,1
Продолжительность JTc (Bazett), мс	388,3	0,908	[0,81-1]	88,2	79,6	49,7	96,6
Дисперсия интервала QT, мс	87	0,683	[0,53-0,83]	47,1	93	57,1	91,2
Дисперсия интервала JT, мс	84	0,681	[0,53-0,83]	52,9	86	42,8	91,7
Индекс КЭБ (QT/QRS)	5,75	0,889	[0,78-0,99]	88,2	87,1	57,7	97,6
Корректированный индекс КЭБ (QTc/QRS)	5,81	0,901	[0,80-1,0]	94,1	84,9	57,1	98,7

Примечание: здесь и далее ПЗ - пороговое значение; AUC - площадь под кривой; ДИ - доверительный интервал; Se - чувствительность; Sp - специфичность; ППЗ - положительная прогностическая значимость; ОПЗ - отрицательная прогностическая значимость.

«пируэт» ($p=0,12$) [20]. Однако соотношение интервала T peak - T end / QT было выше у пациентов с ПЖТ ($p<0,001$) [20]. В другом исследовании, включавшем 143 пациента с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT и нарушениями атриовентрикулярной проводимости, напротив, были выявлены достоверные межгрупповые различия в продолжительности скорректированного интервала QT ($p=0,02$) и интервала T peak - T end ($p<0,001$), но не выявлены различия в соотношении интервала T peak - T end / QT ($p=0,27$) [21]. В нашем исследовании значения показателей трансмуральной дисперсии реполяризации достоверно различались между группами пациентов с наличием и без наличия СУИ QT, однако не продемонстрировали прогностического значения в оценке риска возникновения неустойчивой ПЖТ.

В последние годы перспективными в отношении прогнозирования риска возникновения желудочковых нарушений ритма представляются ЭКГ показатели, характеризующие баланс между желудочковой деполяризацией и реполяризацией (индекс КЭБ и скорректированный индекс КЭБ). Так, несколько исследований [8, 9, 22] продемонстрировали взаимосвязь между длиной волны сердца λ , математически выражаемой как произведение ЭРП на скорость проведения, и жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями. Исследование H.Liu и соавт. показало, что интервал QT связан с продолжительностью ЭРП, а изменения продолжительности комплекса QRS совпадают с изменениями скорости проведения потенциала действия [8].

Также H.Liu и соавт. [8] продемонстрировали, что введение блокатора калиевых каналов дофетилида приводит к увеличению интервалов QT, T peak - T end и индекс КЭБ, вызывая ПЖТ в препарате миокарда кролика. T.Robyns и соавт. [9] выявили, что прием соталола увеличивает индекс КЭБ, в то время как использование флекаинида снижает индекс КЭБ у пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми аритмиями. Кроме того, в том же исследовании авторы сравнили значения индекс КЭБ у 70 пациентов с врожденным СУИ QT с положительным генотипом и у 65 членов семьи с отрицательным генотипом. Их данные показали, что индекс КЭБ и скорректированный индекс КЭБ значительно повышены при СУИ QT по сравнению с членами семьи с отрицательным генотипом.

В исследовании I.Ardahanli и соавт. сообщается о статистически значимом приросте значений индекс КЭБ ($p=0,013$) и скорректированный индекс КЭБ ($p=0,023$) у пациентов с инфекцией COVID-19, в течение 5 суток принимающих гидроксихлорохин и азитромицин, в от-

сутствие достоверных изменений интервалов QT и QTc ($p=0,22$) [23]. A.Afsin и соавт. исследовали эффект приема амиодарона на показатели скорректированный индекс КЭБ у пациентов с пароксизмальной формой ФП по сравнению с контрольной группой и выявили, что значения группой и выявили, что значения скорректированного индекса КЭБ в обеих группах были сопоставимы ($4,4 \pm 0,6$ против $4,2 \pm 0,4$; $p>0,05$), а значения iCEBc имели статистически значимые различия ($4,8 \pm 0,6$ против $4,3 \pm 0,6$; $p=0,001$) [24].

В нашем исследовании значения индекса КЭБ и скорректированного индекса КЭБ и их прирост были достоверно выше в группе пациентов с неустойчивой ПЖТ ($p<0,001$). Более того, значение скорректированного индекса КЭБ $\geq 5,81$ было наиболее информативным предиктором развития лекарственно-индуцированной ПЖТ (ОШ=7,294, 95% ДИ [4,245-11,532]) из всех исследованных показателей. По результатам однофакторного ROC-анализа значение скорректированного индекса КЭБ $\geq 5,81$ продемонстрировало самую высокую чувствительность (94,1%), а также довольно высокую специфичность (84,9%) и площадь под ROC-кривой (0,901).

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, была исследована относительно небольшая выборка пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT, и в нее были включены только пациенты, получавшие антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол). Во-вторых, продолжительность комплекса QRS, интервалов QT и T peak - T end может изменяться из-за ремоделирования левого желудочка при СН, АГ, а также других сопутствующих заболеваниях. Эти факторы ограничивали непосредственную оценку эффекта антиаритмических препаратов. Также, достоверность полученных значений индекса КЭБ и скорректированного индекса КЭБ не оценивалась во время выполнения инвазивного электрофизиологического исследования с измерением ЭРП и расчетом длины кардиальной волны λ .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с неустойчивой ПЖТ на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT отмечались более высокие значения продолжительности скорректированного интервала QT и JT, дисперсии интервалов QT и JT, а также индекса КЭБ и скорректированного индекса КЭБ.

Самым информативным предиктором неустойчивой ПЖТ является значение скорректированного индекса КЭБ $\geq 5,81$ (ОШ=7,294, 95% ДИ [4,245-11,532]).

По итогам однофакторного ROC-анализа значение скорректированного индекса КЭБ $\geq 5,81$ продемонстрировало высокие показатели чувствительности (94,1%) и специфичности (84,9%), а также достаточно высокую площадь под ROC-кривой (0,901).

Учитывая полученные нами результаты, значение индекса КЭБ $\geq 5,81$ может использоваться для прогнозирования возникновения неустойчивой ПЖТ у пациентов с

Таблица 8.

Прогностическая значимость электрокардиографических показателей в отношении развития неустойчивой полиморфной ЖТ

	ОШ	95% ДИ
Продолжительность QTc (Bazett) > 474,67 мс	4,444	2,647-7,461
Продолжительность JTc (Bazett) > 376,67 мс	3,567	2,404-5,295
Скорректированный индекс КЭБ (QTc/QRS) > 5,85	6,459	4,171-10,343
Индекс КЭБ (QT/QRS) > 5,75	7,294	4,245-11,532
Дисперсия интервала QT > 87 мс	4,706	2,609-10,210
Дисперсия интервала JT > 76 мс	4,412	2,202-8,837

лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема амиодарона и соталола в дополнение к существующим электрокардиографическим показателям. Принимая во внимание небольшой размер

исследуемой выборки пациентов, возможность применения данного показателя требует проверки на более многочисленной группе пациентов, с учетом проводимой фармакотерапии и структурной патологии сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of Long QT syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2014;10(1): 29-33. <https://doi.org/10.14797/mdcj-10-1-29>.
2. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, et al. Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4): 453-462. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046.
3. Бокерия ОЛ, Санакоев МК. Синдром удлиненного Q-T интервала. *Анналы аритмологии*. 2015;208(2): 114-27. [Bokerija OL, Sanakoev MK. Long QT syndrome. *Annals of Arrhythmology*. 2015;208(2): 114-27. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15275/annaritm.2015>.
4. Головина ГА, Зафираки ВК, Космачева ЕД. Медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3): 42-52. [Golovina GA, Zafiraki VK, Kosmacheva ED. Drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3): 42-52. (In Russ.)]
5. Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;17(1): 99-105. [Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Methodological approaches to measuring and estimating the duration of QT interval of a standard electrocardiogram. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(1): 99-105. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105>.
6. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5): 62-67. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(3): 62-67. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>.
7. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace*. 2017;19(5): 712-721. <http://doi.org/10.1093/europace/euw280>.
8. Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. A new biomarker-index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)-plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and torsades de pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2013;68: 250-259. <http://doi.org/10.1016/j.vascn.2013.01.003>.
9. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(3): 294-304. <http://doi.org/10.1111/anec.12309>.
10. Arunachalam K, Lakshmanan S, Maan A, Kumar N, Dominic P. Impact of Drug Induced Long QT Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med Res*. 2018;10(5): 384-390. <http://doi.org/10.14740/jocmr3338w>.
11. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(41): 2793-2867. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
12. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49: 329-337. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.057>.
13. Sauer AJ, Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. *Circulation*. 2012;125(13): 1684-1694. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080887>.
14. CredibleMeds [Electronic resource]. - Available from: <https://crediblemeds.org>. (accessed 02.12.2021).
15. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47: 362-367. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.067>.
16. Shah RR. Drug-induced QT dispersion: Does it predict the risk of torsade de pointes? *J Electrocardiol*. 2005;38: 10-18.
17. Friedman A, Miles J, Liebelt J, et al. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes. *Cureus*. 2021;13(1): e12895. <http://doi.org/10.7759/cureus.12895>.
18. Haraoka K, Morita H, Saito Y, et al. Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2010;7(12): 1808-14. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.008>.
19. Zulqarnain MA, Qureshi WT, O'Neal WT, et al. Risk of Mortality Associated With QT and JT Intervals at Different Levels of QRS Duration (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol*. 2015;116(1): 74-78. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.03>.
20. Tse G, Gong M, Meng L, et al. Predictive Value of T_{peak} - T_{end} Indices for Adverse Outcomes in Acquired QT Prolongation: A Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018;9: 1226. <http://doi.org/10.3389/fphys.2018.01226>.
21. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49: 320-328. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.058>.
22. Askin L, Tanrıverdi O. Evaluation of index of cardio-electrophysiological balance in patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol*. 2021;5: 1-5. <http://doi.org/10.1080/00015385.2021.1945232>.
23. Ardahanli I, Asoglu R, Kobat M, et al. A new index in the follow-up of arrhythmia of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) patients receiving Hydroxychloroquine and Azithromycin therapy; index of cardiac electrophysiological balance. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2021;43(1): 1-7. <http://doi.org/10.7197/cmj.870158>.
24. Afsin A, Asoglu R, Kobat M, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance in Patients With Atrial Fibrillation on Antiarrhythmic-Drug Therapy. *Cardiology Research North America*. 2021;12: 37-46.

АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ОЗАКИ

Н.В.Макарова, С.С.Дурманов, П.А.Батраков, В.В.Базылев

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Пенза, ул. Стасова, д. 6.

Цель. Оценить нарушения проводящей системы сердца (ПСС), возникшие в раннем послеоперационном периоде после протезирования аортального клапана (АК) по методу Озаки.

Методы исследования. Исследованы 256 пациентов после процедуры Озаки. Исключены пациенты с анамнезом открытых операций на сердце, с имплантированным электрокардиостимулятором (ЭКС), с постоянной фибрилляцией предсердий, при одномоментной операции Озаки с коррекцией другой патологии, при повторной операции на АК в ближайшие полгода, при гибели пациента, пациенты до 18 лет, при невозможности анализа динамики нарушений ПСС. Средний возраст $57,9 \pm 11,1$ лет, мужской пол 119 человек (46,5%), индекс массы тела $29,7 \pm 5,5$ кг/м², сахарный диабет у 40 (15,6%), анамнез нарушений проводимости у 10 (3,9%), нарушения ПСС на исходной электрокардиограмме (ЭКГ) у 32 (12,5%). Нарушения проводимости оценивались по данным анамнеза и результатам ЭКГ.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде нарушения ПСС зарегистрированы у 35 пациентов (13,7%), из них у 27 (10,6%) впервые возникли, у 8 (3,1%) ранее существовали. К моменту выписки стойкие нарушения ПСС (впервые возникшие и в случае прогрессирования ранее существующих блокад) сохранились у 11 (4,3%): у 8 (3,1%) блокады ножек, у 3 (1,2%) - атриовентрикулярные блокады, потребовавшие имплантации постоянного ЭКС. Пациенты с ЭКС имели исходные нарушения проведения. Наиболее частым нарушением ПСС явилась блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) (45,5%). Анализированы 14 переменных в качестве предикторов возникновения или прогрессирования нарушений ПСС. Выявлено два независимых предиктора - наличие нарушений проведения на исходной ЭКГ и время искусственного кровообращения. У пациентов со стойкими нарушениями проводимости в послеоперационном периоде чаще встречались блокады на исходной ЭКГ - 36,4% по сравнению с пациентами без нарушений ПСС после операции - 11,4% ($p=0,035$) и отмечалась большая продолжительность искусственного кровообращения $140,6 \pm 41,1$ мин. и $122,4 \pm 26,1$ мин. соответственно ($p=0,030$).

Заключение. Наиболее частым нарушением проведения явилась блокада ЛНПГ. Ни одно впервые возникшее нарушение проведения не привело к имплантации ЭКС. Независимыми предикторами возникновения или прогрессирования стойких нарушений ПСС явились наличие исходных нарушений проведения на ЭКГ и время искусственного кровообращения.

Ключевые слова: аортальный клапан; операция Озаки; нарушения проводящей системы сердца; атриовентрикулярная блокада; искусственное кровообращение

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 25.08.2021 **Исправленная версия получена:** 30.01.2022 **Принята к публикации:** 31.01.2022

Ответственный автор: Макарова Наталья Вениаминовна, E-mail: maknatven@mail.ru

Н.В.Макарова - ORCID ID 0000-0001-7141-2262, С.С.Дурманов - ORCID ID 0000-0002-4973-510X, П.А.Батраков - ORCID ID 0000-0002-7270-4977, В.В.Базылев - ORCID ID 0000-0001-6089-9722

Для цитирования: Макарова НВ, Дурманов СС, Батраков ПА, Базылев ВВ. Анализ нарушений проводимости сердца у взрослых пациентов в раннем послеоперационном периоде после операции Озаки. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 41-49. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-04>. <https://elibrary.ru/bzypgp>.

ANALYSIS OF CARDIAC CONDUCTION DISORDERS IN ADULT PATIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER OZAKI SURGERY

N.V.Makarova, S.S.Durmanov, P.A.Batrakov, V.V.Bazylev

FSBI Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Penza, 6 Stasova str.

Purpose. To assess the disorders of the cardiac conduction system (CCS) that occurred in the early postoperative period after aortic valve (AV) replacement by the Ozaki method.

Methods. The study included 256 patients after a successfully performed Ozaki procedure. Patients with a history of open cardiac surgery, with an implanted pacemaker, with permanent atrial fibrillation, with simultaneous Ozaki surgery with correction of another pathology, in case of repeated surgery on AV in the next six months, with lethal

outcome, under the age of 18 years, when it is impossible to analyze the CCS dynamics were excluded. The mean age was 57.9 ± 11.1 years, the male sex was 119 people (46.5%), the body mass index was 29.7 ± 5.5 kg/m², diabetes was observed in 40 patients (15.6%), anamnesis of CCS disorders in 10 (3.9%), CCS disorders on the baseline electrocardiogram (ECG) in 32 (12.5%). Conduction abnormalities were assessed according to the anamnesis and the results of daily ECG recording.

Results. In the early postoperative period, CCS disorders were registered in 35 patients (13.7%), of whom 27 (10.6%) had their first occurrence, and 8 (3.1%) had previously existed. By the time of discharge, persistent CCS disorders (which occurred for the first time and in the case of progression of pre-existing blocks) remained in 11 (4.3%): 8 (3.1%) had bundle branch blocks, 3 (1.2%) had atrioventricular blocks that required implantation of a permanent pacemaker. Patients with pacemaker had initial conduction abnormalities. The most frequent dysfunction of the CCS was the left bundle branch block (LBBB) (45.5%). We analyzed 14 variables as predictors of the onset or progression of persistent CCS disorders. Two independent predictors were identified - the presence of conduction abnormalities on the baseline ECG and the time of cardiopulmonary bypass. In patients with persistent conduction disturbances in the postoperative period, CCS disorders on the baseline ECG were more common - 36.4% compared with patients without CCS disorders after surgery - 11.4% ($p=0.035$) and there was a longer duration of cardiopulmonary bypass 140.6 ± 41.1 min. and 122.4 ± 26.1 min. respectively ($p=0.03$).

Conclusion. The most frequent disorder of the conduction was the LBBB. None of the first dysfunctions of CCS led to the implantation of the pacemaker. The presence of initial ECG conduction disturbances and the time of cardiopulmonary bypass were independent predictors of the occurrence or progression of persistent CCS disorders.

Key words: aortic valve; operation Ozaki; cardiac conduction system disorders; atrioventricular block; time of cardiopulmonary bypass

Conflict of Interests: none

Funding: none

Received: 25.08.2021 **Revision received:** 30.01.2022 **Accepted:** 31.01.2022

Corresponding author: Makarova Natalya, E-mail: maknatven@mail.ru

N.V.Makarova - ORCID ID 0000-0001-7141-2262, S.S.Durmanov - ORCID ID 0000-0002-4973-510X, P.A.Batrakov - ORCID ID 0000-0002-7270-4977, V.V.Bazylev - ORCID ID 0000-0001-6089-9722

For citation: Makarova NV, Durmanov SS, Batrakov PA, Bazylev VV. Analysis of cardiac conduction disorders in adult patients in the early postoperative period after Ozaki surgery. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 41-49. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-04>.

Аортальный стеноз (АС) является одним из наиболее распространенных клапанных пороков сердца взрослого населения. Изолированный АС встречается в 1,5-2% случаев приобретенных пороков клапанов сердца, однако в сочетании с той или иной степенью аортальной недостаточности - гораздо чаще до 23%. Хирургическое протезирование аортального клапана (ПАК) и транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) - наиболее признанные виды оперативного лечения аортальных пороков [1, 2]. В последнее десятилетие все большее распространение приобретает коррекция аортальных пороков с применением аутоперикарда по методу Озаки (Ozaki). Данная методика прекрасно себя продемонстрировала у пациентов с узким фиброзным кольцом аорты, при противопоказаниях к пожизненному приему антикоагулянтов, за счет сохранения вклада корня аорты в сердечную функцию значительно улучшала гемодинамику [3-5]. Нарушения проводящей системы сердца (ПСС), возникающие в раннем послеоперационном периоде, могут усугублять течение послеоперационного периода и исходы любого варианта оперативного лечения пороков аортального клапана. Развитие атриовентрикулярных (АВ) и внутрижелудочковых (ВЖ) блокад относят к наиболее частым нарушениям ПСС после операций на корне аорты. Блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ)

и потребность в постоянной правожелудочковой стимуляции способствуют развитию левожелудочковой диссинхронии, повышают риски развития сердечной недостаточности и смертности (рандомизированные клинические исследования MOST, MADIT II, DAVID). Блокада ЛНПГ после ТИАК встречается в 5-65% случаев, АВ-блокада, требующая имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) в 9-49% в зависимости от конструкции клапана, в среднем 20,8%. После ПАК нарушения ПСС встречаются в 4,5% и 1,5-6,9% случаев соответственно [6-10]. В большинстве работ, посвященных коррекции пороков аортального клапана (АК) по методу Озаки, присутствуют лишь единичные упоминания о послеоперационных нарушениях ПСС, поэтому неизвестно насколько данные осложнения характерны для таких пациентов. Поэтому целью нашего исследования явилась оценка нарушений ПСС в раннем послеоперационном периоде после протезирования АК по методу Озаки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ФЦССХ г. Пенза операция Озаки выполняется с 2015 года. С января 2017 года по декабрь 2020 года было выполнено 607 операций изолированного протезирования АК по методу Озаки, а также протезиро-

вания АК по методу Озаки в сочетании с коррекцией другой сердечной и внесердечной патологией. Из этой когорты пациентов нами отобраны и ретроспективно анализированы пациенты после изолированной процедуры Озаки и после протезирования АК по методу Озаки с протезированием восходящего отдела аорты. Мы исключили из исследования одномоментные комбинированные вмешательства, преследуя цель минимизировать их влияние на внутрисердечное проведение. Методика коррекции пороков АК с использованием аутоперикарда по методу Озаки описана ранее [11]. Показания к операции определялись на консилиуме специалистов кардиоцентра после проведенного обследования, включающего кроме рутинных клинико-лабораторных методов исследования обязательную регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиографию, коронароангиографию, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) в течение 24 часов (по показаниям), компьютерную томографию сердца с контрастным усилением (по показаниям).

Критерии включения: успешно выполненное изолированное протезирование АК по методу Озаки и протезирование АК по методу Озаки с протезированием восходящего отдела аорты.

Критерии исключения:

- анамнез предшествующих открытых хирургических вмешательств на сердце;
- одномоментная операция на АК по методу Озаки с/без протезирования восходящей аорты с коррекцией другой кардиальной или экстракардиальной патологии;
- повторная коррекция аортального порока в течение ближайших 6 месяцев;
- гибель пациента;
- возраст <18 лет;
- ранее имплантированный ЭКС;
- хроническая форма фибрилляции предсердий;
- невозможность анализа динамики нарушений ПСС по тем или иным причинам.

Всего в исследование вошло 256 человек. Нарушения проводимости оценивались по данным анамнеза и по результатам ежедневной регистрации ЭКГ до и после операции, ХМ ЭКГ (при показаниях). Характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Указания на нарушения проводимости в анамнезе имели 10 пациентов: 1 пациент - блокаду ЛНПГ, 2 - блокаду правой ножки пучка Гиса (ПНПГ), 2 - АВ-блокаду I ст., 5 - АВ-блокаду II и III ст. У двух из пяти больных с АВ-блокадой III ст. и II ст. 2:1 имелись дооперационные показания к плановой имплантации ЭКС, им были имплантированы ЭКС в режиме DDDR после операции Озаки вторым этапом. У трех других подтверждений нарушений АВ-проведения во время данной госпитализации не выявлено, показания к имплантации ЭКС не подтверждены, за ними продолжено динамическое наблюдение. У 32 пациентов при поступлении по данным ЭКГ, ХМ ЭКГ (при наличии) обнаружены нарушения ПСС. Виды исходных нарушений проведения представлены в табл. 2.

Статистический анализ

Все клинические данные пациентов были взяты из электронной истории болезни («МедиаЛог» 7.10 B0119). Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы IBM® SPSS® Statistics Version 21 (21.0.0.0). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, графически - с помощью квартильных диаграмм, а также показателей асимметрии и эксцесса. При симметричном распределении результаты выражены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если распределение не являлось симметричным, то значения представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом в виде разности между третьим и первым квартилями. Качественные данные описывали с помощью частот (n) и долей (в процентах). Риски оценивали с использованием пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа. Последний был использован с целью подбора множества независимых предикторов, включенных в статистическую модель, оказывающего влияние на зависимую переменную (стойкие нарушения проводимости в послеоперационном периоде). Данные представлены достигнутым уровнем значимости (p) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Критический уровень значимости принят за $<0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В раннем послеоперационном периоде нарушения проводимости зарегистрированы у 35 пациентов (13,7%), из них у 27 (10,6%) впервые возникли после операции (ЭКГ при поступлении без нарушения ПСС), у 8 (3,1%) ранее существовали. Из впервые возникших («острых») нарушений ПСС у 21 пациента регистрировалась блокада ЛНПГ, у 2 - блокада ПНПГ, у 2 - блокада передней ветви (ПВ) ЛНПГ, у 2 - АВ-блокада I ст. Интересно отметить, что из 27 случаев «острых» нарушений проведения к моменту выписки патология сохранилась у 4 (блокада ЛНПГ), и ни одно впервые возникшее нарушение ПСС не привело к прогрессированию с последующей имплантацией ЭКС. Напротив, у 3 из 8 пациентов с ранее существующими нарушениями проведения развилась АВ-блокада, потребовавшая имплантации ЭКС в эту же госпитализацию (2-ые, 6-ые и 13-ые сутки), у 2 из 8 пациентов отмечалось преходящее ухудшение степени АВ-проведения, не требующее постоянного пейсмекера. Пациенты с ЭКС имели исходные нарушения проводимости на ЭКГ: в первом случае - блокада ПНПГ, во втором - АВ-блокада I ст. + блокада ПНПГ + блокада ПВ ЛНПГ, в третьем - блокада ЛНПГ. Показаниями к имплантации ЭКС послужили полная АВ-блокада в первом случае, АВ-блокада II ст. во втором и третьем случае. К моменту выписки стойкие нарушения ПСС, как впервые возникшие у пациентов с исходно неизменной ЭКГ, так и случаи прогрессирования ранее существующих блокад проведения, сохранились у 11 (4,3%): у 8 (3,1%) блокады ножек, у 3 (1,2%) - АВ-блокады, потребовавшие имплантации постоянного ЭКС. Периперационные параметры представлены в табл. 3.

Следует обратить внимание, что при контрольном осмотре аритмолога, регистрации ЭКГ и опросе ЭКС только в первом случае сохранилась АВ-блокада III ст. и зависимость от ЭКС (VP 100%), во втором случае АВ-блокада разрешилась до I ст., в третьем - на фоне исходной блокады ЛНПГ возникали эпизоды ухудшения АВ-проводения (VP 47,4%). Контрольные осмотры осуществлены в разные сроки (на 1-е, 3-и сутки и через 13 месяцев соответственно). Из 8 пациентов со стойкими послеоперационными нарушениями ВЖ-проводимости данные получены от 5 в сроках от 8 до 13 месяцев после операции. В 3 случаях произошло разрешение блокад проведения (ЛНПГ, ПНПГ, ПВ ЛНПГ), в двух сохранилась блокада ЛНПГ без прогрессирования.

В зависимости от наличия или отсутствия впервые возникших стойких нарушений проведения на ЭКГ в день выписки из стационара пациенты были классифицированы на две группы с целью оценки возможных предикторов нарушения проведения в послеоперационном периоде. Данные представлены табл. 4.

Группы пациентов не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, указаниям в анамнезе на нарушения ПСС, наличию сахарного диабета, вторичного эндокардита, этиологии и типу аортального порока, количеству створок АК, типу операции, euroSCORE II, времени ишемии миокарда. У пациентов со стойкими нарушениями проводимости в послеоперационном периоде чаще встречались нарушения ПСС на исходной ЭКГ - 36,4% по сравнению с пациентами без стойких нарушений ПСС после операции - 11,4% ($p=0,035$) и отмечалась большая продолжительность искусственного кровообращения $140,6 \pm 41,1$ мин. и $122,4 \pm 26,1$ мин. соответственно ($p=0,030$).

Нами проанализированы 14 переменных в качестве предикторов развития впервые возникших стойких нарушений ПСС и прогрессирования существующих блокад проведения в послеоперационном периоде: возраст, пол, индекс массы тела, анамнез нарушений ПСС, нарушения проводимости на исходной ЭКГ, сахарный диабет, вторичный эндокардит, этиология порока АК, тип аортального порока, количество створок АК, тип операции, euroSCORE II, время ишемии миокарда, время искусственного кровообращения. Выявлено два независимых предиктора прогрессирования ранее существующих и возникновения стойких нарушений ПСС после операции Озаки - наличие нарушений проведения на исходной ЭКГ и время искусственного кровообращения. Причем наличие блокад на ЭКГ перед операцией повышает риск прогрессирования нарушений проведения почти в 7 раз. Данные представлены в табл. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Развитие нарушений ПСС является распространенным осложнением вмешательств на АК. К ним относятся стойкие и преходящие блокады ножек пучка Гиса, АВ-блокады разных степеней

[6-10, 12]. По ранее опубликованным данным после ПАК стойкая полная АВ-блокада развивается в 3-6,9% случаев [6-10]. Согласно результатам недавнего исследования SURTAVI ($n=1746$) потребность в ЭКС после ПАК составила 6,6%, после ТИАК с использованием саморасширяемого клапана - 25,9% [9]. В исследовании PARTNER ($n=2032$) развитие АВ-блокады, приведшей к имплантации ЭКС, зарегистрировано в 6,9% случаев после ПАК и в 8,5% после ТИАК с использованием баллонорасширяемого клапана [10]. Впервые возникшая блокада ЛНПГ после ТИАК развивается по данным ряда авторов у 5-85% пациентов, после ПАК - у 4,6-5,7%. У пациентов, с ранее существовавшей блокадой ПНПГ, развитие блокады ЛНПГ несет прогностически неблагоприятную ценность и неизбежно приводит к полной АВ-блокаде [8, 12, 13].

В отличие от изученных в крупных исследованиях нарушениях ПСС после ПАК и ТИАК, анализ нарушений проведения после операции Озаки ранее не проводился. В публикациях в лучшем случае встречаются единичные упоминания об имплантации постоянного ЭКС без анализа предшествующих и послеоперационных нарушений ритма, послуживших показаниями к имплантации. По данным небольшого исследования, включающего 30 пациентов, после выполнения изолированной процедуры Озаки ($n=17$) имплантация ЭКС не требовалась, 3 пациентам (10%) имплантирован ЭКС после одномоментной операции Озаки и вмешательства на митральном клапане и перегородке [3]. В многоцентровом исследовании, включившем 170 пациентов (изолированная процедура Озаки выполнена

Таблица 1.

Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование ($n=256$)

Показатель	Значение
Возраст, лет	$57,9 \pm 11,1$
Мужской пол, n (%)	119 (46,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	$29,7 \pm 5,5$
Сахарный диабет, n (%)	40 (15,6)
Диагноз, n (%)	
Дегенеративный порок	161 (62,9)
Врожденный порок аортального клапана	60 (23,4)
Хроническая ревматическая болезнь сердца	29 (11,4)
Эндокардит	6 (2,3)
Тип порока, n (%)	
Стеноз	198 (77,3)
Недостаточность	30 (11,7)
Стеноз и недостаточность (без преобладания)	28 (11,0)
Морфология аортального клапана, n (%)	
Три створки	169 (66,0)
Другое количество	87 (34,0)
Вторичный эндокардит, n (%)	5 (2,0)
Анамнез нарушений проводимости, n (%)	10 (3,9)
Нарушения проводимости на ЭКГ исходно, n (%)	32 (12,5)

Примечание: здесь и далее ЭКГ - электрокардиограмма.

94 (55%), сочетанная - 76 (45%)), имплантация ЭКС потребовалась 2 (1,2%) пациентам [14]. В ретроспективном обсервационном исследовании, включающем 142 пациента, проводилось сравнение реконструкции АК по методике Ozaki из J-министернотомии и из полной стернотомии. Лишь 1 (3%) пациенту в группе министернотомии потребовалась имплантация ЭКС, в группе полной стернотомии имплантаций не было ($p=1,0$) [15]. В ряде других исследований, инициируемых Озаки ($n=404$, $n=108$) [11, 16], в обзорах литературы [6, 17] отсутствуют какие-либо упоминания о нарушениях проводимости, ассоциированных с про-

цедурой Озаки. В опубликованном в 2020 году отчетном многоцентровом исследовании, изучающим непосредственные результаты операции Озаки, нарушения ритма, потребовавшие в послеоперационном периоде имплантации ЭКС, рассматривались как одна из вторичных конечных точек. В регистр были включены 724 пациента, прооперированных с 2015 по 2019 годы. Изолированное вмешательство выполнено 314 (43,4%) пациентам, комбинированное вмешательство - 410 (56,6%). Доступ к сердцу осуществлялся через срединную стернотомию у 687 (95%) больных, через министернотомию - у 37 (5%). Имплантация постоянного ЭКС потребовалась 13 пациентам (1,8%) [4]. К сожалению, в регистре отсутствуют данные о характере нарушения ритма, по поводу которых установлены ЭКС. Известно, что наряду с АВ-блокадами показаниями вполне могли быть слабость синусового узла, хроническая брадиформя фибрилляции предсердий [12]. Кроме того, пациенты могли иметь дооперационные показания к имплантации ЭКС.

Анализ литературы демонстрирует наряду с данными о меньшей потребности в имплантации постоянного ЭКС после процедуры Озаки, отсутствие сведений о послеоперационных нарушениях ПСС. По данным нашего исследования стойкую блокаду ЛНПГ на ЭКГ в день выписки имели 5 (1,9%) пациентов. Согласно исследованиям у пациентов с блокадой ЛНПГ, так же, как и при постоянной правожелудочковой стимуляции развивается диссинхрония левого желудочка и сердечная недостаточность [18, 19]. Впервые возникшая блокада ЛНПГ у пациентов после ТИАК ассоциировалась с возрастающей потребностью в имплантации ЭКС и отсутствием улучшения фракции выброса левого желу-

дочка через год, а также с повышением риска общей смертности [12]. Впервые возникшая блокада ЛНПГ после ПАК ассоциировалась с ухудшением функционального статуса и увеличением числа случаев сердечной недостаточности, не оказывая существенного влияния на смертность [20]. Неясно насколько корректно экстраполировать полученные данные от пациентов после ТИАК и ПАК на популяцию оперированных по методу Озаки, по крайней мере низкая частота развития ВЖ-блокад у наших пациентов имеет неоспоримые преимущества.

По результатам нашей работы необходимость в постоянном ЭКС возникла у 3 (1,2%) пациентов. Крупные клинические исследования (MOST, MADIT II, DAVID) продемонстрировали корреляцию между бременем стимуляции правого желудочка и развитием сердечной недостаточности, и смертностью. Возможно, селективная стимуляция ЛНПГ или пучка Гиса с электрической и гемодинамической точки

Таблица 2.

Нарушения проводящей системы сердца на электрокардиограмме покоя при поступлении ($n=32$)

Тип нарушения проведения	Значение
БЛНПГ, n (%)	8 (25,0)
Преходящая БЛНПГ, n (%)	3 (9,4)
Стойкая БЛНПГ, n (%)	5 (15,6)
БПНПГ, n (%)	5 (15,6)
БПНПГ+БПВЛНПГ, n (%)	1 (3,1)
АВБ 1 ст.*, n (%)	11 (34,4)
АВБ 1 ст. + БПНПГ, n (%)	2 (6,25)
АВБ 1 ст. + БПНПГ + БПВЛНПГ, n (%)	2 (6,25)
БПВЛНПГ, n (%):	3 (9,4%)

Примечание: здесь и далее БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса; БПНПГ - блокада правой ножки пучка Гиса; БПВЛНПГ - блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса; АВБ - атриовентрикулярная блокада, * - всего.

Таблица 3.

Периоперационные характеристики пациентов ($n=256$)

Периоперационные параметры	Значение
euroSCORE II, %	1,6 [1,1-3,0]
Операция Озаки, n (%)	187 (73,0)
Операция Озаки+Аорта, n (%)	69 (27,0)
Время искусственного кровообращения, мин	123,2±27,1
Время ишемии миокарда, мин	98,9±21,5
Преходящие нарушения проводимости после операции, n (%)	35 (13,7)
Стойкие нарушения проводимости после операции, n (%)	11 (4,3)
Нарушения внутрижелудочковой проводимости, n (%)	8 (3,1)
БЛНПГ, n (%)	5 (1,9)
БПВЛНПГ, n (%)	1 (0,4)
БПНПГ, n (%)	1 (0,4)
БПНПГ + БПВЛНПГ, n (%)	1 (0,4)
АВБ*, n (%)	3 (1,2)
АВБ III ст., n (%)	1 (0,4)
АВБ II ст. 2:1, n (%)	1 (0,4)
АВБ II ст. + БЛНПГ, n (%)	1 (0,4)

Примечание: euroSCORE (European Systematic COronary Risk Evaluation) II - шкала оценки риска летальности при кардиохирургических вмешательствах (обновленная версия).

зрения будет предпочтительна для пациентов со стойкими нарушениями АВ-проводения после процедуры Озаки. Стимуляция ЛНПГ за счет уменьшения межжелудочковой диссинхронии препятствует прогрессированию сердечной недостаточности, возникновению фибрилляции предсердий и может быть рассмотрена как потенциальная альтернатива апикальной правожелудочковой стимуляции [21]. Низкая потребность в имплантации ЭКС после операции Озаки является дополнительным преимуществом данного метода лечения пороков АК. Для оценки долгосрочного влияния правожелудочковой стимуляции на риски развития сердечной недостаточности и смертности после операции Озаки необходимо продолжить дальнейшие исследования.

Риски развития нарушений проведения определены анатомической близостью ПСС к корню аорты. АВ-узел расположен в межпредсердной перегородке, несколько дистальнее корня аорты. Далее пучок Гиса идет к центральному фиброзному телу, которое располагается на уровне треугольника, образованного правым коронарным и некоронарным синусами с прилегающей мембранозной частью межжелудочковой перегородки. На уровне центрального фиброзного тела пучок Гиса пенетрирует мембранозную порцию и выходит на переднюю поверхность гребня мышечной порции межжелудочковой перегородки. На этом уровне происходит деление пучка Гиса на левую ножку, раскидывающуюся веером на стенке левого желудочка, и правую, проникающую через мышечную перегородку и выходящую на поверхности медиальнее папиллярных мышц. Анатомические различия в длине проникающей части пучка Гиса, в уровне пенетрации перегородки, вариации в расположении проксимальной порции левой ножки пучка Гиса ассоциируются с восприимчивостью ПСС к хирургическим травмам во время операций на АК [12, 22]. По данным аутопсийного материала 115 пожилых пациентов описаны три анатомических варианта локализации АВ-соединения: правосторонний (50%), левосторонний (30%) и под мембранозной частью перегородки (20%). При двух последних вариантах чаще возникают нарушения АВ-проводения. На развитие блокады ЛНПГ оказывают

влияние не только уровень пенетрации, но и индивидуальные особенности тесной локализации мембранозной порции межжелудочковой перегородки к створкам АК [23].

При ПАК нарушение проводимости связаны непосредственно с хирургической тактикой: наложением швов, удалением нативного АК, особенно при сочетании с расширенной декальцинацией, компрессией ПСС при использовании клапанов большого размера, развивающимся отеком и/или гематомой парааортальных тканей. Кроме того, значимые коронарные поражения, препятствуют надлежащей кардиопротекции во время остановки сердца, приводя к ишемии и возможным блокадам проведения [6, 22]. В случае ТИАК развитие нарушений ПСС ассоциированы в меньшей степени с оператором, в большей степени с конструкцией клапана и самой процедурой. Постоянная радиальная компрессия на корень аорты, когда кальцинированные ткани и металлический стент под высоким давлением проталкиваются в чувствительные структуры ПСС, может приводить к преходящим или стойким нарушениям проведения [6, 12, 23].

Таблица 4.

Характеристики пациентов в зависимости от наличия или отсутствия стойких нарушений проводящей системы сердца после операции

Показатель	Стойкое нарушение ПСС после операции		p
	Нет (n=245)	Да (n=11)	
Возраст, лет	57,8±11,3	61,3±7,0	0,314
Мужской пол, n (%)	113 (46,1%)	6 (54,5%)	0,404
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7±5,5	28,4±4,5	0,443
Сахарный диабет, n (%)	39 (15,9%)	1 (9,1%)	0,464
Диагноз, n (%)			
Дегенеративный порок	153 (62,5%)	8 (72,7%)	0,611
Врожденный порок аортального клапана	57 (23,3%)	3 (27,3%)	
Хроническая ревматическая болезнь сердца	29 (11,8%)	0 (0%)	
Эндокардит	6 (2,4%)	0 (0%)	
Тип порока, n (%)			
Стеноз	187 (76,3%)	11 (100%)	0,186
Недостаточность	30 (12,3%)	0 (0%)	
Стеноз и недостаточность (без преобладания)	28 (11,4%)	0 (0%)	
Морфология аортального клапана, n (%)			
Три створки	169 (66,0%)	7 (63,6%)	0,468
Другое количество	87 (34,0%)	4 (36,4%)	
Вторичный эндокардит, n (%)	5 (2,0%)	0 (0%)	0,801
Анамнез нарушений проводимости, n (%)	9 (3,7%)	1 (9,1%)	0,361
Нарушения проводимости на исходно, n (%)	28 (11,4%)	4 (36,4%)	0,035
euroSCORE II, Ме[Q25-Q75]	1,6 [1,1-3,0]	1,7 [1,4-3,2]	0,413
Операция Озаки, n (%)	181 (73,9%)	6 (54,5%)	0,144
Операция Озаки+Аорта, n (%)	64 (26,1%)	5 (45,5%)	
Время искусственного кровообращения, мин	122,4±26,1	140,6±41,1	0,030
Время ишемии миокарда, мин	98,5±20,9	109,0±32,3	0,114

Примечание: ПСС - проводящая система сердца.

При протезировании АК по методу Озаки используют нативный перикард, предварительно обработанный раствором глутарового альдегида, из которого при помощи оригинального трафарета Озаки вырезают створки согласно произведенным замерам. В проекцию ранее иссеченного клапана производят имплантацию створок, начиная с правой коронарной створки, затем левой и некоронарной. Для имплантации створок у нас используется непрерывный обвивной шов нитью Premilene 4/0. Формирование комиссур выполняется отдельными П-швами на фетровых прокладках нитями Premilene 4/0 [15]. Такой дизайн операции предусматривает отсутствие механической компрессии протеза АК в проекции проводящей системы. А использование менее травматичного шовного материала с отсутствием необходимости «глубокой» фиксации створок к фиброзному кольцу минимизирует риск повреждения системы проведения. Поэтому на наш взгляд развитие преходящих нарушений ПСС связано с возникновением травматического отека/гематомы, а стойких - с индивидуальной анатомической близостью комплекса корня аорты к АВ-узлу и его дистальным проводящим волокнам и с расширенной декальцинацией корня аорты.

В нашем исследовании ранее существующие нарушения ПСС являлись предикторами развития новых стойких или прогрессирования имеющихся блокад в послеоперационном периоде. Это характерно не только для операций по методу Озаки, но и для ПАК и ТИАК. Анамнез блокады ПНПГ, ЛНПГ, АВ-блокады I ст. являлись предикторами имплантации ЭКС в раннем послеоперационном периоде после ПАК и ТИАК [7, 9, 12, 13, 20, 24, 25]. Блокада ЛНПГ является наиболее частым нарушением ВЖ-проводимости после операции на АК, при существующей блокаде ПНПГ безусловно приводит к АВ-блокаде III ст. дистального типа. У 2 из трех пациентов с имплантированными ЭКС из нашего исследования исходно имелась блокада ПНПГ, у одного блокада ЛНПГ с медленным прогрессированием нарушения АВ-проведения до блокады II ст, с отсроченной имплантацией ЭКС на 13-е сутки. Длительность искусственного кровообращения являлась еще одним предиктором возникновения стойких послеоперационных нарушений ПСС в нашем исследовании. Увеличение продолжительности искусственного кровообращения часто связано с более тяжелой дегенерацией АК, требующей интенсивной декальцификации, ассоциированной с травмой ПСС. Аналогичные данные были получены в ряде исследований при ПАК и ТИАК: выраженный кальциноз и увеличенное время искусственного кро-

вообращения являлись предикторами развития стойких АВ-блокад, потребовавших имплантацию ЭКС [6, 12, 26, 27].

Как минимум у 3 из 8 пациентов нашего исследования, выписанных после операции с впервые возникшей ВЖ-блокадой, во время контрольных осмотров на ЭКГ нарушений ПСС не выявлено. Из трех случаев имплантации ЭКС при контрольном follow up абсолютная потребность в ЭКС сохранилась у одного пациента, в связи с этим остается вопрос: насколько нарушения ПСС являются стойкими на самом деле? С учетом малой выборки пациентов ответа на этот вопрос у нас пока нет. В ряде исследований было продемонстрировано восстановление АВ-проведения и разрешение ВЖ-блокад после ПАК и ТИАК. У 30-50% пациентов с блокадой ЛНПГ после ТИАК уже через месяц нарушения ПСС не фиксировались [12], и только 44% пациентов оставались зависимыми от ЭКС через 1-40 месяцев наблюдения [7]. Из 10 пациентов после ПАК с имплантированными ЭКС по поводу АВ-блокады III ст. у 4 пациентов отсутствовала потребность в стимуляции правого желудочка (длительность наблюдения 36-48 мес.) [6]. Рассматривать вопрос о постоянной стимуляции необходимо по истечении как минимум 10 дней после операции. На деле повышение порога стимуляции эпикардального электрода и опасения медперсонала за жизнь пациента порой заставляют принять слишком поспешное решение.

Кроме того, интересные факты о дооперационных нарушениях ПСС были обнаружены M. Urena et al. (2015). За сутки до планируемой операции ТИАК всем пациентам с тяжелым АС проводилось 24-часовое ХМ ЭКГ. У 16,1% пациентов были выявлены значимые нарушения ритма, в том числе и АВ-блокады высоких степеней [12]. Это подтверждают ранее полученные данные электрофизиологического исследования об ассоциации АС с аномалиями ПСС: удлинением интервалов PR, AN и HV и более высокой степени АВ-блокады [13]. Вероятно то, что мы считаем впервые возникшими нарушениями ПСС в послеоперационном периоде на самом деле вовсе и не новые. В нашем исследовании дооперационное ХМ ЭКГ рутинно не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стойкие нарушения проведения в раннем послеоперационном периоде после операции Озаки выявлены у 11 (4,3%) пациентов. Наиболее частыми явились блокада ЛНПГ (45,5%) и АВ-блокада II, III ст. (27,3%). Потребность в постоянном ЭКС составила 1,2%. Независимыми предикторами возникновения или прогрессирования стойких нарушений проводящей системы сердца явились наличие исходных нарушений проведения на ЭКГ и время искусственного кровообращения. Регистрация блокад на исходных ЭКГ увеличивала риск прогрессирования нарушения проведения почти в 7 раз.

Таблица 5.

Оценка факторов риска развития стойких нарушений проводящей системы сердца в раннем послеоперационном периоде (n = 256)

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Нарушения проводимости на ЭКГ исходно	6,813	1,168-39,724	0,030
Время искусственного кровообращения	1,080	1,015-1,148	0,014

Примечание: ОШ - отношение шансов; 95%ДИ - 95% доверительный интервал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Аортальный стеноз. 2016;1-41 [Clinical recommendations. Aortic stenosis. 2016;1-41. (In Russ)].
2. Baumgartner H, Falk V, Bax J, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. The task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2017(38): 2739-791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
3. Аскадинов МН, Кадыралиев БК, Кучеренко СВ, и др. Протезирование створок аортального клапана с использованием аутоперикада, как альтернативный способ устранения стеноза аортального отверстия. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2020;3-2(15): 10-14 [Askadinov MN, Kadyraliev BK, Kucherenko SV et al. Prosthetic of the valves of the aortal valve using the autopericard by processing with glutary aldehyde as an alternative approach to treating aortal valve stenosis. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;3-2(15): 10-14. (In Russ)]. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.47.11.002>
4. Чернов ИИ, Энгиноев СТ, Комаров РН, и др. Непосредственные результаты операции Ozaki: многоцентровое исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S): 4157 [Chernov II, Enginoev ST, Komarov RN, et al. Short-term outcomes of Ozaki procedure: a multicenter study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S): 4157. (In Russ)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4157>.
5. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for aortic stenosis. *Circ J*. 2015;79(7): 1504-10. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1092>.
6. Klaskowski A, Pawlaczyk R, Kempa M, et al. Complete atrioventricular block after isolated aortic valve replacement. *Kardiol Pol*. 2016;74(9): 985-93. <https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0038>.
7. Van der Boon RM, Houthuizen P, Urena M, et al. Trends in the occurrence of new conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(5): E144-52. <https://doi.org/10.1002/ccd.25765>.
8. Hamandi M, Tabachnick D, Lanfear AT, et al. Effect of new and persistent left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement on long-term need for pacemaker implantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020;33(2): 157-162. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1717906>.
9. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376: 1321-1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456>.
10. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17): 1609-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>.
11. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1): 301-6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.012>.
12. Lee MY, Yeshwant SC, Chava S, et al. Mechanisms of heart block after transcatheter aortic valve replacement - cardiac anatomy, clinical predictors and mechanical factors that contribute to permanent pacemaker implantation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2015;4(2): 81-5. <https://doi.org/10.15420/aer.2015.04.02.81>.
13. Karyofilis P, Kostopoulou A, Thomopoulou S, et al. Conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(1): 105-112. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.004>.
14. Arutyunyan V, Chernov I, Komarov R, et al. Immediate outcomes of aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium: a multicenter study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(3): 241-248. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0019>.
15. Россейкин ЕВ, Кобзев ЕЕ, Базылев ВВ. Операция Ozaki из мини-доступа. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019; 25(3):142-148 [Rosseikin EV, Kobzev EE, Bazylev VV. Minimally invasive Ozaki technique. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(3): 142-148. (In Russ)]. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019319>.
16. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for patients aged less than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(3): 934-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.041>.
17. Wang K, Zhang H, Jia B. Current surgical strategies and techniques of aortic valve diseases in children. *Transl Pediatr*. 2018;7(2): 83-90. <https://doi.org/10.21037/tp.2018.02.03>.
18. Глумсков АБ, Дурманов СС, Базылев ВВ. Постоянный правожелудочковый электрод и его влияние на функцию трикуспидального клапана. *Вестник аритмологии*. 2018;(93): 17-23 [Glumskov AB, Durmanov SS, Bazylev VV. Permanent right-ventricular electrode and its effects on the tricuspid valve function. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(93): 17-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25760/VA-2018-93-17-23>.
19. Макарова НВ, Дурманов СС, Базылев ВВ. Трикуспидальная регургитация ассоциированная с эндокардиальными правожелудочковыми электродами. *Вестник аритмологии*. 2016;(85): 40-47 [Makarova NV, Durmanov SS, Bazylev VV. Tricuspid regurgitation associated with endocardial right-ventricular electrodes. *Journal of Arrhythmology*. 2016;(85): 40-47. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25760/VA-2018-93-17-23>.
20. Khounlaboud M, Flécher E, Fournet M, et al. Predictors and prognostic impact of new left bundle branch block after surgical aortic valve replacement. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017; 110(12): 667-675. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.03.007>.
21. Vijayaraman P, Cano Ó, Koruth JS, et al. His-purkinje conduction system pacing following transcatheter aortic valve replacement: feasibility and safety. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020; 6(6):649-657. doi: 10.1016/j.jacep.2020.02.010.
22. Белов ЮВ, Комаров РН, Россейкин ЕВ, и др. Ана-

томические особенности корня аорты с хирургических позиций. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(3): 4-8 [Belov YuV, Komarov RN, Rosseykin EV, et al. Anatomic features of aortic root from surgical point of view. *Russian journal of cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;5(3): 4-8. (In Russ.)].

23. Попылькова ОВ, Дурманов СС, Базылев ВВ, и др. Первые результаты изучения нарушений в проводящей системе сердца после трансапикальной имплантации клапана «МедЛаб-КТ» в раннем послеоперационном периоде. *Вестник аритмологии*. 2019;26(2): 14-18 [Popylkova OV, Durmanov SS, Bazylev VV, et al. Cardiac conduction disturbances following transapical «Med-Lab-KT» aortic valve implantation: first results. *Journal of Arrhythmology*. 2019; 26(2): 14-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VF-2019-2-14-18>.

24. Hwang YM, Kim J, Lee JH, et al. Conduction disturbance after isolated surgical aortic valve replacement

in degenerative aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(5): 1556-1565.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.05.101>.

25. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;(8): 60-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.07.022>.

26. Khan MH, Ahmad HA, Iwai S. AV block and PPM implantation in TAVR. Expert analysis. *American college of cardiology*. 2017. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/06/13/07/13/av-block-and-ppm-implantation-in-tavr>.

27. Sharma E, McCauley B, Ghosalkar DS, et al. Aortic valve calcification as a predictor of post-transcatheter aortic valve replacement pacemaker dependence. *Cardiol Res*. 2020;11(3): 155-167. <https://doi.org/10.14740/cr1011>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-05>

<https://elibrary.ru/cqlhfhq>

ШКАЛЫ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКОВ ЭКСТРАКЦИИ ЭЛЕКТРОДОВ СЕРДЕЧНЫХ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ УСТРОЙСТВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ:

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.А.Айвазян¹, О.В.Сапельников², И.Р.Гришин², И.Н.Сорокин¹

¹Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства, Россия, Нижний Новгород, Нижневолжская наб., д. 2;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а.

Число имплантаций сердечных электронных устройств растет. Наряду с этим наблюдается рост числа осложнений, требующих удаления электродов. Как известно, удаление электродов сопряжено с рисками осложнений, в том числе фатальных. В настоящем обзоре рассмотрены семь шкал стратификации рисков трансвенозной экстракции электродов. Обсуждаются их преимущества, недостатки и значение их практического применения.

Ключевые слова: трансвенозная экстракция электродов; осложнения; шкалы стратификации рисков; имплантируемые антиаритмические устройства

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 07.02.2022 **Исправленная версия получена:** 09.03.2022 **Принята к публикации:** 21.03.2022

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

С.А.Айвазян - ORCID ID 0000-0002-9642-9754, О.В.Сапельников - ORCID ID 0000-0002-5186-2474, И.Р.Гришин - ORCID ID 0000-0002-2689-2751, И.Н.Сорокин - ORCID ID 0000-0002-7350-8353

Для цитирования: Айвазян СА, Сапельников ОВ, Гришин ИР, Сорокин ИН. Шкалы стратификации рисков экстракции электродов сердечных имплантируемых электронных устройств и перспективы их практического применения: обзор литературы. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 50-57. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-05>. <https://elibrary.ru/cqlhfhq>

LEAD EXTRACTION RISK SCORES AND PRACTICAL USE: LITERATURE REVIEW

S.A.Aivazian¹, O.V.Sapelnikov², I.R.Grishin², I.N.Sorokin¹

¹Volga regional medical center of the Federal Medico-Biological Agency, Russia, Nizhniy Novgorod, 2 Nizhnevolzhskaya emb; ²Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Cardiology Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 15a 3rd Cherepkovskaya str.

The number of implantations of cardiac electronic devices is increasing. Along with this, there is an increase in complications requiring lead extraction. As we know, lead extraction is associated with the risk of complications, including fatal ones. This review considers seven risk stratification scores for transvenous lead extraction. Their advantages and disadvantages and importance of their use in practice are discussed in this article.

Key words: transvenous lead extraction; complications; risk stratification score; cardiac implanted electronic devices

Conflict of Interests: none.

Funding: none.

Received: 07.02.2022 **Revision Received:** 09.03.2022 **Accepted:** 21.03.2022

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

S.A.Aivazian - ORCID ID 0000-0002-9642-9754, O.V.Sapelnikov - ORCID ID 0000-0002-5186-2474, I.R.Grishin - ORCID ID 0000-0002-2689-2751, I.N.Sorokin - ORCID ID 0000-0002-7350-8353

For citation: Aivazian SA, Sapelnikov OV, Grishin IR, Sorokin IN. Lead extraction risk scores and practical use: literature review. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 50-57. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-05>.

Количество имплантаций электрокардиостимуляторов, кардиовертеров-дефибрилляторов, кардиоресинхронизирующих устройств и модуляторов сердечной сократимости увеличивается с каждым годом. За последние десять лет число имплантаций сердечных электронных устройств в России увеличилось с 26,5 тысяч до 50 тысяч в год и продолжает расти [1, 2]. Следует отметить, что рост числа имплантаций происходит в том числе и за счет пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией в результате старения населения и улучшения качества медицинской помощи [3]. Соответственно растет число осложнений, в том числе инфекционных и неинфекционных, связанных с нарушением функции электродов [3-5].

Основным методом лечения инфекции, ассоциированной с имплантированными сердечными устройствами, является полное удаление системы с экстракцией электродов. В большинстве случаев неинфекционных осложнений, связанных с электродами, экстракция скомпрометированных электродов также должна быть рассмотрена и обсуждена [6].

Как известно, в 1,4-2% случаев экстракция электродов сопровождается большими осложнениями, и наиболее частыми из них являются повреждение миокарда и вен (включая верхнюю полую вену). Летальность при них достигает более 50% [6]. Чтобы избежать интраоперационной смертности при повреждении сердца и сосудов во время трансвенозной экстракции электродов (ТЭЭ), экстренное хирургическое вмешательство требуется в течение 5-10 минут [6]. Идут интенсивные дискуссии по поводу того, где, как и кем должна выполняться экстракция (интервенционными аритмологами в рентгенооперационной или кардиохирургами в гибридной операционной) [7].

С целью предотвращения и адекватной своевременной хирургической коррекции этих жизнеугрожающих осложнений становится актуальной оценка риска ТЭЭ. Стратификация рисков принципиально важна у пациентов с неинфекционными осложнениями, у которых обсуждается целесообразность удаления скомпрометированных электродов. В настоящее время предложено несколько шкал, позволяющих спрогнозировать трудности вмешательства и серьезные периоперационные осложнения, а также предусмотреть наличие необходимого инструментария.

С целью выявления и изучения предложенных шкал рисков ТЭЭ в поисковых системах MEDLINE/PubMed, Google scholar, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) был проведен поиск, по ключевым словам, на английском языке: «transvenous lead extraction», «risk stratification», «risk score». Для того чтобы сбалансировать специфичность и чувствительность поисковой стратегии, группы ключевых слов объединялись между собой с помощью оператора AND (И). Поиск выполнялся одним исследователем и включал источники, опубликованные на английском языке до 24.01.2022 года. Первичный отбор исследований осуществлялся исходя из названия и абстракта. Отобранные работы подвергались детальному изучению для определения соответствия их содержания кри-

териям приемлемости. Отбирались работы, в которых предлагалось использовать ту или иную шкалу стратификации рисков ТЭЭ. Глубина поиска публикаций составила 10 лет. В ходе исследования было найдено 320 релевантных статей. После прочтения названия и абстракта были исключены 313 статей. После анализа результатов осуществленного поиска были выявлены семь статей, в которых предложена та или иная шкала стратификации рисков ТЭЭ (табл. 1).

Цель настоящего обзора - познакомить специалистов, занимающихся имплантацией устройств и ТЭЭ, с существующими шкалами риска, помогающими принять решение в конкретной ситуации: выполнить ТЭЭ самому и сейчас; выполнить вмешательство после дополнительной технической и организационной подготовки и коррекции факторов риска, связанных с пациентом; направить пациента в клинический центр с большим опытом ТЭЭ.

Шкала LED score

Это первая шкала рисков ТЭЭ, которая была разработана и опубликована в 2014 году, и ее основной целью было выявить пациентов, которых необходимо направлять в центры с большим опытом ТЭЭ. Шкала разработана на основе опыта операций у 469 пациентов, которым было удалено 889 электродов [8, 9].

LED (Lead Extraction Difficulty) score рассчитывалась как сумма количества электродов, подлежащих экстракции во время одной процедуры, + «возраст» электрода (количество лет от момента имплантации), + 1, если дефибриллирующий электрод (ДЭ) двухспиральный / - 1, если вегетации на электроде.

Мерой сложности экстракции предложено использовать время флюороскопии (экстракция считалась сложной при времени флюороскопии более 31,2 минут). Медиана индекса в группе исследованных пациентов составила 6, значения ранжировались от 0 до 32. Значение LED score более 10 (а это 35,6% пациентов, по данным авторов) ассоциировалось с более высокой сложностью экстракции и большим временем флюороскопии. Сумма баллов, рассчитанная по LED score, была независимым предиктором длительного времени флюороскопии (отношение шансов (ОШ): 1,22, доверительный интервал (ДИ): 95% 1,15-1,30; $P < 0,0001$). Увеличение индекса на один балл влекло за собой увеличение времени флюороскопии на 12%. Чувствительность индекса, по данным авторов, составила 78,3%, специфичность 76,7%.

Шкала Fu NX et al.

Шкала рисков ТЭЭ, предложенная группой авторов из клиники Мейо (США) [10]. Основной целью шкалы было разделить пациентов на тех, кому можно выполнить ТЭЭ в обычной рентгенооперационной, и на тех, кого надо оперировать в гибридной операционной, а хирургическая бригада, включающая хирурга, ассистента, перфузиолога и медсестру, готовы начать работать в течение нескольких минут. Было сделано предположение, что это разделение позволяет сбалансировать риски операции и ресурсы клиники. В основу шкалы положен опыт операций у 702 пациентов, которым удалили 1378 электродов. В 44% случаев электроды удаляли лазером. Число больших осложнений со-

Таблица 1.

Шкалы стратификации рисков транскатетерной экстракции электродов

Название шкалы	LED score	-	-	RISE protocol	SAFeTY score	MB score	EROS
Авторы	Bontempia L et al. [8]	Fu HX et al. [10]	Kancharla K et al. [11]	Afzal MR et al. [12]	Jacheč W et al. [13]	Bontempi L et al. [14]	Sidhu BS et al. [15]
Год публикации	2014	2015	2019	2019	2020	2020	2021
Число пациентов в исследовании	469	652	187	1200	2049	973	3510
Число удаленных электродов	889	1378	349	1687	3425	1960	6493
СЭ / ДЭ (%)	42 / 58	73 / 27	61,7 / 38,3	61,9 / 38,1	84,9 / 15,1	67 / 33	70,6 / 29,4
Градация риска	Бальная	Сред / Выс	Пром / Выс	Низк / Выс	Низк / Пром / Выс / ОВ	Бальная	Низк / Пром / Выс
Основные факторы риска	ЧЭ, ВЭ, ДЭ с двумя спиралями	ВЭ	ВЭ, ВПС, ВИЭ <15 лет, гемодиализ, данные КТ, сепсис, ХСН IV ФК NYHA	ВЭ, электрод StarFix	Суммарный ВЭ, ВИЭ <30 лет, уровень гемоглобина, женский пол, число предыдущих операций	ЧЭ, ВЭ, электроды с пассивной фиксацией, ДЭ	ВЭ, ВПС, ВИЭ <15 лет, гемодиализ, сепсис, ХСН IV ФК NYHA
Методики экстракции	механика / лазер / бедренный доступ	механика / лазер	механика / лазер	лазер / механика	механика	механика / лазер / бедренный доступ	механика / лазер / бедренный доступ
Медиана возраста электродов (лет)	4,6	4,8	11,2	6,5	11,6	5,8	5,3
Сроки оценки выживаемости	30 дн	30 дн	30 дн	30 дн	до 10 лет, медиана 3 года	30 дн	30 дн
Группа валидации	нет	нет	нет	есть	есть	есть	нет

Примечание: здесь и далее СЭ и ДЭ - стимулирующий и дефибрилирующий электроды; Низк, Сред, Выс и ОВ - низкий, промежуточный, средний, высокий и очень высокий риск, соответственно; ЧЭ - число электродов; ВЭ - возраст электродов; ВВЭ - возраст имплантации электрода; ВПС - врожденный порок сердца; КТ - компьютерная томография; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФК - функциональный класс

ставило 1,9%. Большие осложнения ассоциировались с длительностью нахождения электродов в организме (ОШ: 1,2, 95% ДИ: 1,1-1,3; $P<0,001$). Шкала разделяет пациентов на группы высокого, промежуточного и низкого риска. К группе высокого риска отнесены пациенты со стимулирующими электродами (СЭ) старше 10 лет, ДЭ старше 5 лет. К пациентам промежуточного риска - пациенты со СЭ «возрастом» от года до 10 лет, ДЭ - от года до 5 лет. К группе низкого риска авторы отнесли пациентов с возрастом электродов менее одного года (терминологически правильно определить их как группу деимплантации электродов, если не использовались устройства для экстракции) [6]. Экстренное хирургическое вмешательство потребовалось в 5,3%, 1,2% и 0% соответственно ($P<0,001$). Таким образом, все пациенты разделены на группы высокого и промежуточного риска.

В результате авторы пришли к выводу, что всегда доступная гибридная операционная является оптимальным вариантом обеспечения ТЭЭ. Если такой возможности нет, то ТЭЭ группе пациентов промежуточного риска должна выполняться в хорошо оборудованной рентгенооперационной с применением баллона для временного гемостаза при повреждении верхней полой вены.

Шкала Kancharla K et al.

Шкала также предложена авторами из США в 2019 году. Основная цель этой работы была та же - разделить пациентов на тех, кого можно оперировать в электро-

физиологической лаборатории, и на тех, у которых операция должна выполняться в гибридной операционной. Шкала разработана в результате анализа трансвенозной экстракции 349 электродов 187 пациентам [11].

В этой шкале авторы разделяют все ТЭЭ на вмешательства промежуточного и высокого риска, тем самым указывая, что ТЭЭ без риска не бывает. В данной работе предлагается пациентам со СЭ старше 10 лет и ДЭ старше 5 лет, а также ряд пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и электродами с «возрастом» менее 10/5 лет оперировать в гибридной операционной в присутствии хирурга (табл. 2).

Среди пациентов, стратифицированных по этой шкале, оперированных в электрофизиологической лаборатории, больших осложнений не было. В группе высокого риска (эти пациенты составили 38,5% от общего числа больных), оперированных в гибридной операционной, частота серьезных осложнений была выше 6,9% ($P=0,007$).

Таким образом, авторы делают вывод, что использование новой схемы стратификации риска при выборе гибридной операционной или электрофизиологической лаборатории для ТЭЭ применимо, безопасно и эффективно. Процедуры со средней степенью риска могут быть безопасно выполнены без чрезмерного использования хирургических ресурсов.

RISE протокол

RISE-протокол (RIsk Stratification prior to lead Extraction) предложен группой авторов из США в 2019 году. Авторы разделили экстракции на две группы: высокого риска (High-risk) и низкого риска (Low-risk) [12]. К группе высокого риска они отнесли двуспиральные ДЭ длительностью имплантации ≥ 3 лет, СЭ или ДЭ односпиральные электроды со сроком 5 лет и более, а также все левожелудочковые электроды модели StarFix (Medtronic, USA) (рис. 1). После внедрения протокола операции высокого риска выполнялись уже в гибридной операционной в сотрудничестве с кардиохирургами и подготовленным перфузиологическим и кровосберегающим оборудованием. Исследование включило pre-RISE группу (449 пациентов, которым было удалено 632 электрода) и post-RISE группу (751 пациентов, 1055 электродов). В результате введения протокола авторам удалось более чем в два раза снизить риск развития больших осложнений - с 3,34% до 1,6% ($P=0,04$), а летальности с 0,89% до 0,13% ($P=0,04$) [12].

Шкала SAFETY TLE Score

Шкала разработана польскими авторами в 2020 году в результате анализа результатов лечения 2049 пациентов, которым было удалено 3425 электродов [13]. Для экстракции электродов авторы наиболее часто использовали дилаторы Byrd (Cook Medical, USA) через подключичную вену (1758 процедур (85,8%)). Другие техники включали простую тракцию (360 электродов (10,5%)), комбинированный подход (верхний и нижний доступ, 65 электродов (1,9%)), экстракцию электрода бедренным доступом с использованием различных приспособлений (45 электродов (1,3%)), и экстракцию через яремный доступ (4 электрода (0,1%)). В исследование также включена экстракция 9 электродов (0,26%), удаленных трансвенозно у пациентов, которых исходно

Таблица 2.

Схема стратификации риска трансвенозной экстракции электродов (по Kancharla K. et al.) [11]

Риск трансвенозной экстракции электродов	
Промежуточный риск	СЭ с ВЭ 1-10 лет, ДЭ с ВЭ 1-5 лет
Высокий риск	СЭ с ВЭ > 10 лет, ДЭ с ВЭ > 5 лет или СЭ с ВЭ 1-10 лет, ДЭ с ВЭ 1-5 лет в сочетании с: ВПС, первичной имплантацией в возрасте < 15 лет, гемодиализом, выявленными рентгенографией / КТ кальцинозом верхней полой вены или пенетрацией / перфорацией миокарда, сепсисом, ХСН IV ФК NYHA.

Таблица 3.

Шкала SAFETY TLE

S	Суммарный ВЭ	6,095 баллов
A	Анемия	2,291 баллов
Fe	Женский пол	2,740 баллов
T	Терапия (предыдущие процедуры)	1,364 баллов за каждую процедуру
Y	Молодой возраст (первая имплантация в возрасте до 30 лет)	2,174 баллов
TLE	Трансвенозная экстракция электродов	-

направили на открытую кардиохирургию по причине наличия больших вегетаций или сопутствующей клапанной патологии.

Серьезные осложнения были выявлены у 37 (1,81%) пациентов, включая летальный исход у 8 (0,39%) пациентов. На основе полученных результатов авторами была рассчитана шкала рисков экстракции и была разработана и представлена система баллов с использованием аббревиатуры SAFETY TLE (табл. 3), где сумма баллов риска коррелировала с вероятностью развития серьезных осложнений во время ТЭА, и взаимосвязь была выражена как логистическая функция в следующем уравнении:

$$\text{Риск серьезных осложнений (\%)} = 100 / (1 + 644 / (1,3213^x)), \text{ где } \langle x \rangle - \text{количество набранных баллов.}$$

На основе этой формулы был создан упрощенный калькулятор для прогнозирования риска серьезных осложнений во время процедуры ТЭА. Калькулятор доступен онлайн по адресу <http://usuwanieelektrod.pl/akalkulator/>.

Шкала MB score

Группа авторов из Италии предложила логичную систему стратификации сложности процедуры MB-Score (названую по инициалам основных разработчиков). Шкала рассчитана на основании опыта лечения 973 пациентов, которым было удалено 1960 электродов. Из них группа валидации составила 486 пациентов [14].

Факторами риска в шкале являются возраст электродов (≥ 3 , ≥ 5 и ≥ 10 лет), их количество (операциями высокого риска считается удаление более одного электрода), электроды с пассивной фиксацией и ДЭ (рис. 2). Целью разработанной шкалы является прогнозирование сложности вмешательства и вероятность применения дополнительных инструментов - механических или лазерных дилаторов [14].

При значении MB-Score 0 - возможно удаление электрода простой тракцией с или без использования запирательных стилетов (точность предсказания, по данным авторов, - 100%). В этом случае, по их мнению, возможно выполнение операции в «обычной» электрофизиологической операционной, без участия гибридной группы и дополнительного оборудования. Даже при значении индекса 1 - с вероятностью 75,9% - процедура должна быть простой и не потребовать применения дополнительных устройств (рис. 3). Такие операции (по мнению авторов) возможно выполнять в клиниках с небольшим объемом экстракций и при отсутствии специального оборудования (гибридная операционная, аппарат искусственного кровообращения и т.д.).

Шкала EROS

Шкала рисков ТЭА ELECTRa Registry Outcome Score (EROS) была предложена в 2021 году группой европейских экспертов и применена к регистру ELECTRa с целью определить, возможно ли с помощью этой шкалы стратифицировать риск осложнений ТЭА [15]. Данные регистра ELECTRa были опубликованы в 2017 году и в него вошли 3510 пациентов, прооперированных в 73 центрах в 19 странах [16]. Возраст удаляемых электродов был известен у 3485 пациентов.

Центры, где выполнялись операции, были разделены на две группы: 1) центры с высокой активностью, выполняющие более 30 операций ТЭА в год; 2) центры с низкой активностью, выполняющие менее 30 ТЭА в год.

Данную шкалу хотелось бы рассмотреть подробнее. В основу шкалы EROS легла шкала, предложенная Kancharla K et al. В рассматриваемой шкале пациенты были разделены на группы EROS 1, 2 или 3 в зависимости от того, был ли прогнозируемый риск серьезных осложнений низким, промежуточным или высоким (табл. 4). Для определения риска учитывались характеристики пациента, тяжесть сопутствующей патологии, характеристики удаляемых электродов, длительность их нахождения в пациенте.

Авторы сравнили характеристики и результаты EROS 3 с группой, объединяющей EROS 1 и 2, а также EROS 1 с EROS 2, так как это помогло идентифицировать, может ли оценка риска различать пациентов высокого и промежуточного риска. Ретроспективно пациенты в регистре ELECTRa разделились следующим образом. Пациентов группы EROS 1 было 2004 (57,5%), EROS 2 - 1109 (31,8%) и EROS 3 - 372 (10,7%).

Одной из основных целей данной шкалы, также как и в шкале Kancharla K et al., было определить, в каких условиях выполнять ТЭА. Предполагалось, что

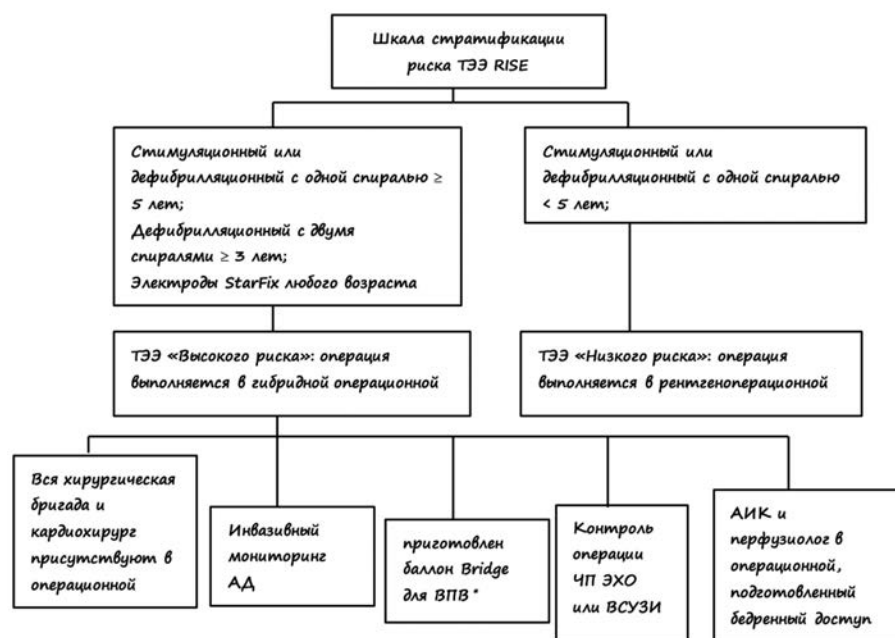


Рис. 1. Алгоритм стратификации риска ТЭА по шкале RISE [12], здесь и далее АД - артериальное давление; ВПВ - верхняя полая вена; ЧП ЭХО - чреспищеводная эхокардиография; ВСУЗИ - внутрисердечное ультразвуковое исследование; АИК - аппарат искусственного кровообращения.

вмешательства повышенного риска должны выполняться в гибридной операционной, так как это в случае необходимости обеспечивает скорейший переход на экстренное хирургическое вмешательство, а выполнение вмешательств низкого риска возможно в обычной рентгенооперационной, в которой выполняются имплантации устройств.

Таблица 4.

Шкала рисков EROS [15]

EROS 1	EROS 2	EROS 3
СЭ ≤ 15 лет, ДЭ ≤ 10 лет	СЭ ≤ 15 лет или ДЭ ≤ 10 лет, а также: (1) ВПС, (2) Первичная имплантация пациенту < 15 лет, (3) ХБП и КС > 2 мг/дл, (4) Инфекционные показания к экстракции и (а) уровень лейкоцитов > $12 \times 10^9/\text{л}$, (б) положительный посев крови, (в) вегетации по данным ЧП ЭХО	СЭ > 15 лет, ДЭ > 10 лет

Примечание: ХБП - хроническая болезнь почек; КС - креатинин сыворотки

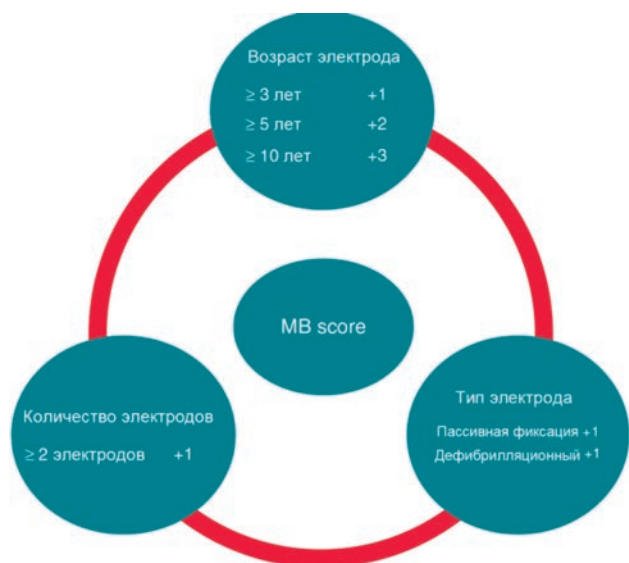


Рис. 2. Схема расчета показателя сложности экстракции MB-Score [14].

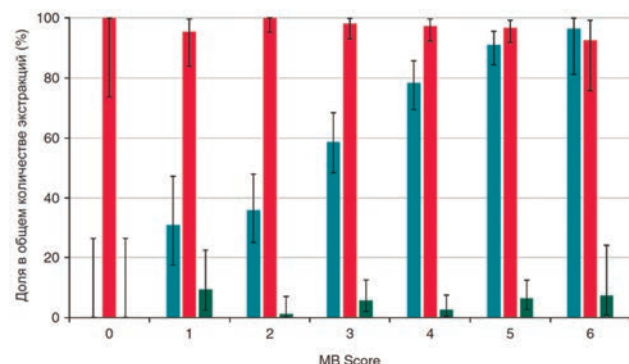


Рис. 3. Валидация шкалы MB score: ■ - экстракция с применением лазера, ротационного дилатора или бедренным доступом, ■ - полная эффективность, ■ - осложнения [14].

В результате анализа было продемонстрировано:

1. Пациенты группы EROS 3 более часто требовали использования бедренного доступа, применения лазера или ротационных дилаторов, вмешательства были дольше, госпитализация была продолжительнее и реже достигался клинический успех.
2. В группе EROS 3 чаще наблюдались связанные с процедурой серьезные осложнения, включая летальный исход, как во время процедуры, так и после нее. Группа EROS 3 была независимо ассоциирована с серьезными осложнениями, включая летальный исход (ОШ: 3,333, ДИ: 95% 1,879-5,914; $P < 0,0001$), повреждениями сердца (ОШ: 7,111, ДИ: 95% 3,382-14,949; $P < 0,0001$) и крупных сосудов, требующими перикардиоцентеза, дренирования плевральных полостей или хирургического вмешательства (ОШ: 3,860, ДИ: 95% 2,095-7,113; $P < 0,0001$).
3. В группе EROS 2 по сравнению с EROS 1 чаще требовалось применение лазера или ротационных дилаторов, чаще применялся бедренный доступ, длительность вмешательства и госпитализации были больше. В обеих группах было одинаковое количество осложнений, непосредственно связанных с операцией (включая смерть), но в группе EROS 2 было значительно больше случаев всех госпитальных осложнений, в том числе летальных исходов [15].

ОБСУЖДЕНИЕ

Для уверенности в безопасности ТЭЭ существует отчетливая потребность в точной оценке риска. Также детальная количественная оценка риска обеспечивает возможность выявлять пациентов высокого риска и отправлять их в опытные центры с большим объемом процедур. Предложенные шкалы, особенно SAFeTY TLE и EROS, основаны на анализе данных большой популяции, оценка потенциального риска серьезных осложнений многофакторная.

Большим преимуществом SAFeTY TLE является простой в использовании калькулятор, доступный онлайн, который может стать полезной опцией для принятия клинического решения относительно ТЭЭ. Шкала SAFeTY TLE показала, что суммарный возраст электродов был наиболее чувствительным параметром, который зависел и от давности имплантации каждого электрода, и от их числа.

У авторов шкалы EROS было желание предложить модель «светофора» для стратификации пациентов по риску на низкий (EROS 1: зеленый), промежуточный (EROS 2: желтый) и высокий (EROS 3: красный). Предлагается пациентам с самым высоким риском (EROS 3) оперировать в гибридной операционной, оснащенной всем необходимым для немедленного выполнения стернотомии, при этом кардиохирург присутствует в операционной.

Пациентам промежуточного риска (EROS 2) ТЭЭ преимущественно должна проводиться в гибридной операционной, без присутствия хирурга непосредственно в операционной (но есть назначенный хирург для выполнения торакотомии/стернотомии). Пациентам низкого риска (EROS 1) операция может быть выполнена в рентгенооперационной, однако хирурги-

ческая поддержка все равно должна быть доступной. Решение о том, где оперировать группы EROS 1 и 2, также должно учитывать сопутствующие заболевания, «хрупкость» пациента, модель электрода (в случае ДЭ с двумя спиралями). На наш взгляд, это несколько усложняет оценку рисков и планирование операции. Доступность кардиохирургической поддержки должна быть немедленной во всех случаях ТЭЭ.

С целью определения места выполнения ТЭЭ, на наш взгляд, более просты в применении шкалы Kancharla K et al. и RISE. Следует отметить, что только в шкале Kancharla K et al. для выявления факторов риска предлагается использовать данные компьютерной томографии. Хочется подчеркнуть важность прогнозирования течения послеоперационного периода, и этот вопрос изучен только авторами шкалы EROS. Примечательно, что среди пациентов с промежуточным риском (EROS 2) по сравнению с группой низкого риска (EROS 1) чаще встречались госпитальные большие осложнения, включая летальные исходы, вызванные сердечной недостаточностью и сепсисом. Эти дополнительные, не связанные с операцией осложнения и летальные исходы могут быть объяснены значительно более частой системной инфекцией у пациентов с EROS 2, что, как известно, приводит к длительной госпитализации и худшим отдаленным результатам [17]. Соответственно, этих пациентов следует тщательно мониторировать после ТЭЭ, чтобы своевременно принимать меры по профилактике и коррекции осложнений.

Следует отметить, что при инфицировании стимулирующей системы необходимость экстракции электродов как правило не обсуждается. Обсуждается лишь выбор стратегии вмешательства: кем, где и каким инструментом оно должно быть выполнено. Другая ситуация при решении вопроса о ТЭЭ в отсутствии инфекции, но при наличии скомпрометированных электродов. Нередко приходится решать вопрос, удалять электрод или нет. Возможно, предложенные шкалы помогут ответить на этот вопрос. Если риск экстракции очень высокий, целесообразно нефункционирующий электрод оставить и добавить новый.

Наш опыт за 10 лет 217 ТЭЭ. Летальность составила 0,9%, умерли 2 пациента. В первом случае пациент погиб в результате экстракции ротационным дилатором стимуляционного желудочкового электрода возрастом 10 лет. Электрод был имплантирован в переднюю стенку выводного отдела правого желу-

дочка, где и произошло повреждение стенки сердца в ходе ТЭЭ. Во втором случае летальный исход наступил также после экстракции ротационным дилатором стимуляционного электрода через девять лет после имплантации. Причем электрод был имплантирован в межжелудочковую перегородку, а операция осложнилась протяженным повреждением (около 2 см) правого предсердия, где была фиксирована петля электрода, с переходом на нижнюю полую вену.

Погибшие пациенты были в группе низкого риска по шкалам EROS, и SAFETY TLE, по шкале LED score 10/11 баллов, по шкале MB score - 3 и 2 балла из 6 соответственно, по шкале Kucharia K. et al - промежуточного риска, и только по шкале RISE оба пациента были высокого риска. Ни одна из приведенных в обзоре шкал не учитывает места фиксации электродов, а именно эти особенности привели к неблагоприятному исходу в обоих случаях в нашей группе пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, все рассмотренные шкалы указывают на то, что основным фактором риска является «возраст» удаляемого электрода. Помимо определения риска больших осложнений, как непосредственно связанных с операцией, так в послеоперационный период, одной из основных целей всех рассмотренных шкал является определить место выполнения ТЭЭ, спрогнозировать необходимость применения лазера, ротационных дилаторов, трансфеморальной ТЭЭ и состав команды, выполняющей вмешательство. В настоящее время рекомендовано проводить процедуру в гибридной или кардиохирургической операционной, оснащенной рентгеновской установкой хорошего качества, в присутствии хирурга (если операция выполняется электрофизиологом).

ТЭЭ с 2021 года включена в перечень высокотехнологичной медицинской помощи. В связи с этим ожидается рост числа таких операций. Учитывая свой опыт, считаем, что на начальном этапе освоения ТЭЭ, который сейчас проходит в Российской Федерации, для стратификации рисков осложнений ТЭЭ оптимальной являются шкалы RISE и Kancharla K et al. Однако, наилучшей стратегией будет определение риска ТЭЭ по нескольким шкалам. На наш взгляд, это шкалы RISE и EROS. Шкала EROS позволяет спрогнозировать послеоперационный период. Не вызывает сомнений, что в дальнейшем потребуются поиск новых факторов риска и разработка новых шкал риска ТЭЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия - 2009. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2010. 180 с. [Bokeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery-2009. Diseases and congenital anomalies of the cardiovascular system. Moscow 2010. 294. (In Russ.)] ISBN 978-5-7982-0272-0.
2. Бокерия ЛА. Сердечно-сосудистая хирургия - 2019. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2020. 294 с. [Bokeria LA. Cardiovascular surgery-2019. Moscow 2020. 294. (In Russ.)] ISBN 978-5-7982-0420-5.
3. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in

the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *JACC*. 2011;58: 1001-1006. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.033>.

4. Айвазян СА, Гамзаев АБ, Палагина АА, и др. Удаление неинфицированных эндокардиальных электродов как эффективный способ предупреждения электрод-ассоциированных осложнений. *Современные технологии в медицине*. 2021;13(1): 66-70. [Ayvazyan SA, Gamzaev AB, Palagina AA et al. The use of tranvenous lead extraction of non-infected leads to prevent long-term lead-related complication. *Modern technologies in medicine*. 2021;13(1): 66-

70. (In Russ.)) <http://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.08>
5. Айвазян СА, Шарабрин ЕГ, Палагина АА, и др. Реканализация окклюзий вен доступа у пациентов с антиаритмическими устройствами. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2019;13(1): 45-49 [Ayvazyan SA, Sharabrin EG, Palagina AA, et al. Recanalisation of veins occlusion in patients after implantation of antiarrhythmic devices. *Diagnostic and intervention radiology*. 2019;13(1): 45-49. (In Russ.)) <https://doi.org/10.25512/DIR.2019.13.1.05>
6. 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): e503-51. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.001>
7. Wazni O, Epstein LM, Carrillo RG, et al. Lead extraction in the contemporary setting: the LEXIcon study: an observational retrospective study of consecutive laser lead extractions. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55: 579-86. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.070>
8. Bontempi L, Vassanelli F, Cerini M, et al. Predicting the difficulty of a lead extraction procedure: The LED index. *J Cardiovasc Med*. 2014;15: 668-673. <http://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000023>
9. Bontempi L, Vassanelli F, Cerini M, et al. Predicting the difficulty of a transvenous lead extraction procedure: Validation of the LED index. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(7): 811-8. <http://doi.org/10.1111/jce.13223>
10. Fu HX, Huang XM, Zhong LI, et al. Outcomes and complications of lead removal: Can we establish a risk stratification schema for a collaborative and effective approach? *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2015;38: 1439-1447. <http://doi.org/10.1111/pace.12736>
11. Kancharla K, Acker NG, Li Z, et al. Efficacy and safety of transvenous lead extraction in the device laboratory and operating room guided by a novel risk stratification scheme. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:174-82. <http://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.01.001>
12. Afzal MR, Daoud EG, Matre N et al. Risk Stratification prior to lead Extraction and impact on major intraprocedural complications (RISE protocol). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11): 2453-2459. <http://doi.org/10.1111/jce.14151>
13. 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(2): 361. <http://doi.org/10.3390/jcm902036>
14. Bontempi L, Curnis A, Della Bella P, et al. The MB score: a new risk stratification index to predict the need for advanced tools in lead extraction procedures. *Europace*. 2020;22: 613-621. <http://doi.org/10.1093/europace/euaa027>
15. Sidhu BS, Ayis S, Gould J, et al. Risk stratification of patients undergoing transvenous lead extraction with the ELECTRa Registry Outcome Score (EROS): An ESC EHRA EORP European lead extraction ConTRolled ELECTRa registry analysis. *EP Eur*. 2021;23: 1462-1471. <http://doi.org/10.1093/europace/euab037>
16. Bongiorno MG, Kennergren C, Butter C, et al. ELECTRa Investigators. The European Lead Extraction ConTRolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) registry of transvenous lead extraction outcomes. *Eur Heart J*. 2017;38: 2995-3005. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx080>
17. Gould J, Klis M, Porter B, et al. Predictors of mortality and outcomes in transvenous lead extraction for systemic and local infection cohorts. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42: 73-84 <http://doi.org/10.1111/pace.13542>

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-06>

<https://elibrary.ru/crzmwe>

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.Н.Илов^{1,2}, А.А.Нечепуренко², Р.Н.Шварц^{1,3}

¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Бакинская ул., д. 121; ²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4; ³ЧУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, Астрахань, ул. Кубанская, д. 5М.

Действующая однофакторная шкала прогноза риска желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, по мнению большинства экспертов, не отвечает требованиям современной медицины и должна быть модифицирована. Такая позиция направляет усилия исследователей на поиск дополнительных прогностических факторов, к которым можно отнести биомаркеры крови, отражающие состояние кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса сердца, а также позволяющие оценить эндогенные и экзогенные влияния, оказываемые на эти структуры. Такие сведения могут оказаться важными для определения вероятности наличия в миокарде проаритмогенного субстрата и электрофизиологических условий, необходимых для реализации его потенциала.

Представленные в данном обзоре данные позволяют сделать вывод о том, что концентрации биомаркеров крови могут предоставить дополнительную информацию для оценки персонализированного аритмического риска, что должно помочь избежать клинической недооценки риска внезапной сердечной смерти и стать определяющим в принятии решения об имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; биомаркеры крови; желудочковые тахикардии; внезапная сердечная смерть.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Финансирование: отсутствует

Рукопись получена: 14.12.2021 **Исправленная версия получена:** 25.02.2022 **Принята к публикации:** 09.03.2022

Ответственный за переписку: Илов Николай Николаевич, E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

Н.Н.Илов - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, А.А.Нечепуренко - ORCID ID 0000-0001-5722-9883, Р.Н.Шварц - ORCID ID 0000-0003-1294-9646

Для цитирования: Илов НН, Нечепуренко АА, Шварц РН. Возможности использования биомаркеров крови для прогнозирования вероятности возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка: обзор литературы. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 58-69. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-06>. <https://elibrary.ru/crzmwe>.

PREDICTIVE POTENTIAL OF BLOOD BIOMARKERS FOR SUBSEQUENT VENTRICULAR
TACHYARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND REDUCED LEFT
VENTRICULAR EJECTION FRACTION: REVIEW

N.N.Ilov^{1,2}, A.A.Nechepurenko², R.N.Shvartz^{1,3}

¹Astrakhan State Medical University, Russia, 121 Bakinskaya str; ²Federal Centre of Cardiovascular Surgery, Russia, Astrakhan, 4 Pokrovskaya Roscha str; ³Private healthcare institution «Medical Care Facility», Russia, Astrakhan, 5M Kubanskaya str.

The current single-factor prognostic scale for the risk of ventricular tachyarrhythmia in patients with chronic heart failure and reduced left ventricle ejection fraction is considered by most experts to be inconsistent with modern medicine and should be modified. This position directs the efforts of researchers to search for additional prognostic factors, such as serum biomarkers. The last may reflect the state of cardiomyocytes and extracellular cardiac matrix, as well as endogenous and exogenous impacts to these structures. Such information may be important in determining the probability of the presence of myocardial pro-arrhythmic substrate and the electrophysiological conditions necessary to realize its potential.

The data presented in this review suggest that concentrations of serum biomarkers may provide additional information for the estimation of personalized arrhythmic risk, which should help to avoid the clinical underestimation of the risk of sudden cardiac death and be a determining factor in the decision to implant a cardioverter-defibrillator.

Key words: chronic heart failure; blood biomarkers; ventricular tachyarrhythmias; sudden cardiac death.

Conflict of Interests: all authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article
Funding: none

Received: 15.12.2021 **Revision received:** 25.02.2022 **Accepted:** 09.03.2022

Corresponding author: Nikolay Ilov, E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

N.N.Ilov - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, A.A.Nechepurenko - ORCID ID 0000-0001-5722-9883, R.N.Shvartz - ORCID ID 0000-0003-1294-9646

For citation: Ilov NN, Nechepurenko AA, Shvartz RN. Predictive potential of blood biomarkers for subsequent ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: review. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 58-69. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-06>.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения заболевания сердечно-сосудистой системы являются главной причиной смерти [1]. Так, в 2016 г. по причине кардиальной патологии умерло около 18 миллионов людей, что составило 30% от всех смертей за этот период. Одним из главных механизмов реализации летального исхода у этой категории больных является возникновение внезапной сердечной смерти (ВСС), как правило, вследствие индукции фатальных желудочковых тахикардий (ЖТ) [2]. В структуре причин, предрасполагающих к ВСС, лидирует ишемическая болезнь сердца и наследственные каналопатии. Между тем, доказано, что важным предиктором такого неблагоприятного исхода служит развитие хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) [3].

Проведенные клинические исследования MADIT и SCD-HeFT продемонстрировали, что использова-

ние имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) у больных ХСН с ФВ левого желудочка (ЛЖ) менее 35%, имеющих высокий риск возникновения ЖТ, позволяет проводить эффективную профилактику ВСС как при ишемическом, так и при неишемическом происхождении сердечной недостаточности [4,5]. Полученные многообещающие данные легли в основу концепции профилактической имплантации ИКД, закрепленную в качестве I класса действующих международных и отечественных клинических рекомендаций [6, 7]. Между тем, реализация такого подхода показала, что ФВ ЛЖ не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью при выборе кандидатов на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС [8]. Так, по данным F.Merchant и соавт., у 67% пациентов с ИКД (16930 больных) устройства не нанесли шоки в течение первых 5 лет после установки [9]. Было показано, что в случае имплантации с целью первичной профилактики ВСС неоправданная электротерапия ИКД наносится в среднем в 22% случаев [10].

В основе возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ могут лежать разные патофизиологические механизмы, включая повышенный автоматизм, триггерную активность и/или формирование re-entry [11, 12]. Электрофизиологические условия, необходимые для реализации этих сценариев, возникают при прогрессировании ХСН, ишемии и наследственных заболеваниях миокарда. Необходимый проаритмогенный субстрат появляется вследствие перестройки внеклеточного матрикса сердца (ВКМ) - соединительнотканного компонента, выполняющего функции информационного центра, накапливающего и транспортирующего сигнальные данные для всех клеток органа [13] (рис. 1). Считается, что

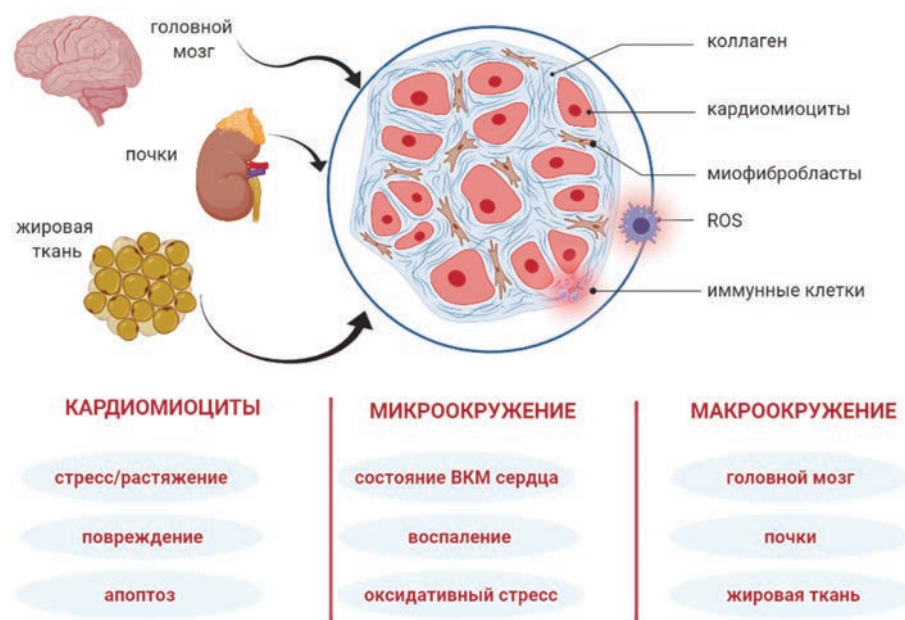


Рис. 1. Возможные механизмы ремоделирования внеклеточного матрикса сердца у больных ХСНнФВ. Модифицировано из [21], создано с помощью BioRender.com. Триггеры, оказывая воздействие на кардиомиоциты, приводят к изменению структуры и функции миокарда (гипертрофии, апоптозу, нарушению внутриклеточного метаболизма, коррекции сократимости). Модификация микро- и макроокружения кардиомиоцитов инициирует возникновение и прогрессирование ХСН, создает идеальные условия для реализации аритмогенного сценария ВСС. Примечание: ROS - активные формы кислорода, ВКМ - внеклеточный матрикс сердца.

этот процесс инициируется миокардиальным стрессом, ишемией, некрозом и воспалением миокарда, протекающих при непосредственном участии различных биологических сигнальных протеинов [14]. Изменение концентрации этих агентов в крови может указывать на анатомо-функциональные преобразования ВКМ сердца, которые могут иметь проаритмогенный потенциал [15], и по этой причине может предоставить дополнительную информацию для проведения стратификации риска возникновения ЖТ [16].

Учитывая несоответствие действующих критериев отбора больных ХСНнФВ на имплантацию ИКД реальному риску возникновения жизнеугрожающих ЖТ [8], исследование прогностических возможностей таких биомаркеров приобретает особую актуальность. Целью данного обзора стало представление доступной информации о возможности использования циркулирующих в крови биомаркеров для прогнозирования вероятности возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ БИОМАРКЕРОВ

Согласно определению, предложенному Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA), «биомаркер - это определенный признак, который может использоваться как индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или реакции на воздействие или вмешательство» [17].

D.A.Morrow и J.A. de Lemos сформулировали 3 критерия, определяющих перспективы клинического применения того или иного биомаркера [18]. В первую очередь, точное и воспроизводимое измерение должно быть доступно для клинициста по разумной стоимости и короткому периоду лабораторного анализа. Во-вторых, биомаркер должен предоставлять информацию, которую нельзя получить при тщательном клиническом осмотре. Наконец, полученные данные об уровне биомаркера должны иметь значение при принятии клинического решения. В реальности многие из биомаркеров, обсуждаемых в данном обзоре, не удовлетворяют всем трем критериям. Вместе с тем, стремительно развивающиеся технологии могут уже в ближайшем будущем изменить методики измерения концентраций, снизив финансовые затраты и продолжительность анализа. Поэтому, на наш взгляд, принципиальным критерием актуальности обсуждения того или иного агента должно быть наличие причинно-следственной связи между изменением его концентрации и наступлением клинически значимого события.

Несмотря на то, что биомаркеры давно привлекают внимание исследователей, единой классификации этих агентов не существует. R.M.Califf предложил в основу классификации положить возможность использования биомаркеров для оценки клинических исходов. В соответствии с этим выделяют диагностические, мониторируемые, фармакодинамические / реагентные, предиктивные, прогностические биомаркеры, а также биомаркеры вероятности / риска и безопасности [19]. По всей видимости, один и тот же агент в разных ситуациях можно отнести к разным категориям. Исходя из

этой позиции, более практичной кажется патофизиологическая классификация, основанная на механизме влияния на конечную точку, согласно которой выделяют биомаркеры воспаления, оксидативного и миокардиального стресса, повреждения миоцитов и фиброза, нейрогормоны [20]. С точки зрения патогенеза сердечного ремоделирования, на наш взгляд, более удобной в использовании является систематизация биомаркеров, основанная на наличии связей с кардиомиоцитами, их микро- и макроокружением [21].

Ежегодно описываются новые агенты, которые тестируются на предмет практического значения и потенциала внедрения в клинику. В этой связи появление единой номенклатуры этих агентов помогло бы систематизировать имеющиеся данные и помочь клиницисту разобраться в многообразии существующих биомаркеров.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ БИОМАРКЕРОВ

Преимуществом использования биомаркеров служит возможность оценить вероятность наступления неблагоприятного клинического события, применительно к обсуждаемому вопросу - возникновению устойчивых ЖТ. Появление высокочувствительных методов определения концентраций биомаркеров у больных ХСНнФВ позволило предположить, что данную информацию можно использовать для расчета персонализированного аритмического риска. Это должно помочь избежать клинической недооценки риска ВСС и стать определяющей в принятии решения об имплантации ИКД.

Биомаркеры, ассоциированные с состоянием кардиомиоцитов

Миокардиальный стресс/растяжение

Одними из первых биомаркеров, нашедших применение у больных ХСН, стали натрийуретические пептиды (НУП), особенно В-тип - мозговой натрийуретический пептид (BNP), который выделяется в желудочках сердца в ответ на увеличение объема и перегрузку в виде предшественника прогормона (проBNP). При его расщеплении образуется биологически активная аминокислота BNP и инертная N-концевая проBNP (NT-proBNP), уровень которых позволяет не только прогнозировать клиническую декомпенсацию ХСН, но и проводить стратификацию риска возникновения нежелательных клинических событий у больных ХСНнФВ [22].

Известно, что под действием НУП происходит расширение приносящих и сужение выносящих артериол, увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, ингибируется реабсорбция натрия и воды. Точка приложения НУП по отношению к структуре ВКМ сердца, по всей видимости, связана с ингибированием секреции ренина и альдостерона, подавлением активности симпатической нервной системы [23]. Таким образом, повышенные концентрации НУП могут указывать на усиление активности процессов пролиферации и гипертрофии миокарда, результатом чего может стать появление проаритмогенного субстрата ЖТ [24].

В исследовании, включавшем 521 пациента с перенесенным инфарктом миокарда, уровень НУП указывал на риск последующих эпизодов ВСС, независимо от клинических показателей и ФВ ЛЖ (ОР-3,39; 95% ДИ=1,22-9,45; $p=0,037$) [25]. Другие авторы доказали, что у больных ХСН с выраженной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ < 20%) повышение уровня НУП ассоциируется с высоким риском ВСС только при исходно увеличенной продолжительности интервала QTc на ЭКГ (ОШ=1,63; 95% ДИ=0,54-5,12; $p<0,001$) [26]. В ряде работ указывается как на наличие ассоциаций между высокими концентрациями НУП и возникающими ЖТ, в том числе у больных ХСНнФВ с ранее имплантированными ИКД (табл. 1), так и приводятся противоположные данные [27, 28]. Большие прогностические надежды, возлагаемые на НУП, оказались во многом переоцененными, в том числе из-за большой вариабельности концентрации этих агентов при разных клинических ситуациях. По этой причине в настоящее время все чаще высказывается мнение о том, что клиническое значение изучения НУП находится в плоскости выявления и оценки степени миокардиального стресса и декомпенсации сердечной недостаточности [29].

Стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (ST-2) принадлежит к семейству интерлейкиновых рецепторов и имеет 2 изоформы: растворимую (sST-2) и рецепторную, встроенную в клеточную мембрану и выполняющую функцию рецептора для интерлейкина-33. Считается, что sST-2 - это биомаркер фиброза, воспаления симпатической гиперактивации и миокардиального стресса, высокие концентрации которого (более 36,3 нг/мл) ассоциируются с неблагоприятными клиническими исходами ХСН. В субанализе исследования MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - Cardiac Resynchronization Therapy) увеличение растворимой формы стимулирующего фактора роста (sST-2) более 35 нг/мл выступало в качестве независимого предиктора ВСС или устойчивого пароксизма ЖТ [30]. К похожим выводам пришли и в исследовании HF-ACTION [31].

В литературных обзорах, посвященных изучению прогностического потенциала sST-2 у пациентов ХСН часто используют данные D.A.Pascual-Figal и соавт., доказавших, что увеличение концентрации этого биомаркера более 15 нг/мл в 4,56 раз повышало вероятность возникновения ВСС (95% ДИ: 1,31-1,59; $p=0,017$), а при сочетании высокого уровня NT-proBNP и sST-2 это фатальное событие возникало у 74% исследованных больных ХСН [32]. При этом не всегда указывается, что исследовались больные с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, в связи с чем полученные результаты с высокой долей вероятности не могут быть распространены на когорту больных ХСНнФВ.

Повреждение кардиомиоцитов

Тропонины - самый часто используемый в клинике маркер некроза миокарда. В большинстве опубликованных работ высказывается мнение о том, что исследование их концентраций у больных ХСН не может предоставить достоверной информации для определения риска будущих аритмических событий (табл. 1).

Апоптоз кардиомиоцитов

После повреждения кардиомиоцитов в кровь выделяются окисленные продукты и белки ВКМ, которые активируют провоспалительные реакции. Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к активации фибробластов и кардиомиоцитов очага воспаления, инициации механизмов апоптоза, одним из маркеров которого является сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (Heart-type fatty acid binding protein; H-FABP). Повышенные концентрации этого биомаркера ассоциируются с высокой вероятностью неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая возникновение ЖТ [14]. Было продемонстрировано, что в соответствии с уровнем H-FABP в крови больных ХСН можно проводить стратификацию риска: концентрации выше 4,3 нг/мл могут выступать в качестве независимого прогностического фактора нанесения оправданной электротерапии ИКД и сердечной смерти [33].

Другие известные биомаркеры миокардиального апоптоза (растворимый FAS-лиганд; ростовой фактор дифференцировки 15), вероятно, могут использоваться для оценки характера течения ХСН, особенно у больных с ишемической болезнью сердца, при этом представленные в литературе данные о прогностическом значении их концентраций в крови в отношении будущих ЖТ противоречивы [21, 34].

Биомаркеры микроокружения

Состояние ВКМ сердца

Проведенные исследования продемонстрировали, что в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями изменяются концентрации ферментов, регулирующих состав ВКМ сердца: нарушается нормальное соотношение матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов [35], повышается количество провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, С-реактивный белок, галектин-3), запускающих синтез металлопротеиназ [36]. Это приводит к прогрессированию фиброза и формированию анатомо-электрофизиологического субстрата для возникновения ЖТ.

Перспективным направлением в отношении биохимических маркеров, обладающих прогностической значимостью для возникновения ЖТ, является определение уровня продуктов обмена коллагена (С-терминальный пропептид коллагена типа 1, С-терминальный телопептид коллагена типа 1, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ), указывающих на структурную перестройку ВКМ. Было продемонстрировано, что уровень этих маркеров в периферической крови коррелирует со степенью фиброза миокарда и имеет ассоциации с вероятностью нанесения оправданной ИКД терапии у больных ХСНнФВ [37].

Известными триггерами, инициирующими фиброз миокарда, являются гипоксия, хроническое воспаление и гемодинамическое перерастяжение миокарда. Под влиянием этих факторов воспалительные клетки миокарда начинают экспрессировать ряд сигнальных протеинов, активирующих фибробласты и инициирующих ремоделирование ВКМ сердца. Одним из таких биомар-

Основные клинические исследования, изучающие возможности использования биомаркеров крови для прогноза ЖТ у больных ХСНнФВ (см. продолжение)

Таблица 1.

Авторы	БК	Число пациентов	Показания к ИКД	АКТ	Дизайн	ДН	РКТ	Результат
Verma и соавт., 2006 [69]	СРБ, BNP	345 (ИКМП 245 - 71%; ДКМП 59 - 11%)	ПП 179 (52%)	ОЭ ИКД	ОП	13±5 мес.	63 (18%)	В составе многофакторной модели BNP (уровень выше 50 перцентиля) прогнозировал риск оправданной электроterapiи ИКД в 2,2 раза (95% ДИ: 1,07-4,71; p =0,04)
Manios и соавт., 2005 [70]	NT-proBNP	35 (ИКМП)	ПП 35 (100%)	ОЭ ИКД	ОП	12 мес.	11 (31%)	Уровень NT-proBNP (отсечка 880 пмоль/л) показал положительный прогностический потенциал в 80%, отрицательный предиктивный потенциал - в 88% случаев (чувствительность 73%, специфичность - 88%)
Klingenberg и соавт., 2006 [71]	NT-proBNP	50 (ИКМП)	ПП 34 (68%)	ОЭ ИКД	ОП	12 мес.	16 (32%)	NT-proBNP - единственный независимый предиктор нанесения электроterapiи ИКД (ОР=7,74; 95% ДИ: 1,81-33,17; p=0,024)
Christ и соавт., 2007 [27]	BNP	123	ПП 111 (31%)	ОЭ ИКД	ОП	25 мес.	16 (13%)	Влияние уровня BNP на вероятность возникновения конечной точки выявлено не было.
Scott и соавт., 2011 [28]	NT-proBNP, sST-2, GDF-15, СРБ, IL-5	156 (ИКМП 119 - 76%; НКМП 28 - 18%)	ПП 58 (37%)	ОЭ ИКД	ОП	15±3 мес.	47 (30%)	При проведении многофакторного анализа концентрации NT-proBNP имели предиктивный потенциал только в подгруппе больных со вторичной профилактикой ВСС (ОШ=2,43; 95% ДИ: 1,09-5,42; p=0,03), но не при первичной профилактике ВСС (ОШ=1,93; 95% ДИ: 0,72-5,20; p = 0,19).
Levine и соавт., 2014 [72]	BNP	403	ПП (100%)	ОЭ ИКД	ДР	Медиана 806 дней	109 (27%)	Была выявлена взаимосвязь между уровнями BNP, NT-proBNP (верхние квартили) и вероятностью возникновения конечной точки (ОШ=4,74; p=0,01 и ОШ=12,9; p<0,001; соответственно).
	NT-proBNP	161				Медиана 635 дней	38 (23,5%)	
Sardu и соавт., 2018 [73]	СРБ, IL-6, сTn I, СК-МВ, BNP, sST-2	206 (ИКМП 135 - 65,5%)	ПП 206 (100%)	ОЭ ИКД	МП	12 мес.	67 (32,5%)	В составе многофакторной модели предиктивные возможности выявлены в отношении ST-2 (ОШ=1,021; 95% ДИ: 1,007-1,260; p=0,001); BNP (ОШ=1,005; 95% ДИ: 1,001-1,160; p=0,028); СРБ (ОШ=1,833; 95% ДИ: 1,678-1,993; p=0,028)
May В.М. и соавт., 2022 [34]	GDF-15	148 (НКМП 148 - 100%)	-	ОЭ ИКД; ВСС	ОП	42 мес.	28 (19%)	Повышенный уровень ассоциировался с риском наступления конечной точки (ОШ=1,14, 95% ДИ: 1,01-1,28; p=0,03)

Таблица 1.
Основные клинические исследования, изучающие возможность использования биомаркеров крови для прогноза ЖТ у больных ХСНнФВ (продолжение)

Авторы	Исследуемые БК	Число пациентов	Показания к ИКД	АКТ	Дизайн	ДН	РКТ	Результат
Daidoji и соавт., 2012 [33]	H-FABP	107 (ИКМП 22 - 21%)	ПП 39 (36%)	ОЭ ИКД; смерть	ОП	Медиана 33,6 мес	33 (30,8%)	Уровень выше 4,3 нг/мл - независимый прогностический фактор нанесения оправданной электротерапии ИКД и сердечной смерти
Zhou и соавт., 2019 [52]	ГГТ	140 (ИКМП 36 - 25,7%)	ПП 25 (17,9%)	ЖТ, ОЭ ИКД	ОР	44±17 мес.	ЖТ - 78 (55,7%); электро-терапия ИКД - 50 (35,7%)	Уровень ГГТ ≥56 Ед/л ассоциировался с ЖТ ($p < 0,001$), и обособленной электротерапией ИКД ($p = 0,006$)
Kapourakis и соавт., 2010 [37]	ММР-1, TIMP-1, C-ТПП-1	70 (НКМП)	ПП 70 (100%)	ОЭ ИКД	ОП	1 год	14 (20%)	Доимплантационные уровни всех изучаемых биомаркеров крови были значительно выше в группе больных с ОЭ ИКД
Akbulut и соавт., 2021 [44]	Галектин-3	92 (НКМП)	н/д	ЖТ, ФЖ	ОП	н/д	н/д	Галектин-3 - независимый предиктор любой желудочковой тахикардии

Примечание: БК - биомаркеры крови; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; АКТ - аритмическая конечная точка; ДН - длительность наблюдения; РКТ - регистрация конечной точки; СРБ - С-реактивный белок; BNP - мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (В-типа); sST-2 - растворимая форма стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2; GDF-15 - ростовой фактор дифференцировки 15; IL - интерлейкин; сГп - кардиоспецифический тропонин; H-FABP - сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты; СК-МВ - кретикиназа МВ; ММР - матриксные металлопротеиназы; TIMP - тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ; C-ТПП-1 - C-терминальный телопептид коллагена-1; ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза; ИКМП - ишемическая кардиомиопатия; НКМП - неишемическая кардиомиопатия; ДКМП - дилатационная кардиомиопатия; ПП - первичная профилактика; н/д - нет данных; ОЭ - оправданная электротерапия; ВСС - внезапная сердечная смерть; ЖТ - желудочковая тахикардия; ФЖ - фибрилляция желудочков; ОП - одностороннее проспективное; ДР - двухстороннее ретроспективное; МП - многоцентровое проспективное; ОР - одностороннее ретроспективное; ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал

кером является галектин-3 - растворимый β -галактозидаза-связывающий гликопротеин, высвобождаемый активированными сердечными макрофагами [38].

В целом, анализ литературы свидетельствует, что уровень галектина-3 повышается при воспалительных и пролиферативных процессах. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об участии этого биомаркера в стимуляции альдостеронассоциированного фиброза и ремоделирования миокарда ЛЖ [39, 40]. Более того, некоторые авторы указывают на существование прямой положительной корреляции между концентрацией галектина-3 в крови и наличием в миокарде аритмогенного субстрата [41], способного манифестировать жизнеугрожающими ЖТ [42] и вызывать аритмический шторм [43].

Отечественные исследователи на относительно небольшой когорте больных ишемической кардиомиопатией (40 пациентов) продемонстрировали, что увеличение концентрации галектина-3 $>10,95$ нг/мл является независимым предиктором будущих устойчивых ЖТ ($p=0,044$) [16]. Похожие результаты были представлены Таууар Акбулут и соавт. При разделении 92 пациентов с неишемической кардиомиопатией в зависимости от концентрации галектина-3 в крови, была выявлена более высокая частота возникновения неустойчивых ЖТ, устойчивых ЖТ и фибрилляции желудочков (ФЖ) в группе с повышенным уровнем изучаемого биомаркера ($p < 0,0001$; $p < 0,002$; $p < 0,026$; соответственно) [44].

Группа авторов из Бразилии представила противоположные результаты, согласно которым повышенный уровень галектина-3 у больных ХСНнФВ неишемического генеза (148 пациентов, медиана наблюдения - 941 день), определяемый сразу после включения в исследование, не выступал в качестве предиктора будущих больших аритмических событий (устойчивых ЖТ, оправданной электротерапии ИКД, эпизода ВСС), хотя и ассоциировался с общей летальностью [45]. Не было выявлено ассоциаций галектина-3 с риском ВСС и в другом исследовании, включившем 1440 больных ХСН [46].

Воспаление

Воспаление является универсальной реакцией на действие различных повреждающих факторов. У больных ХСНнФВ воспалительные реакции участвуют в повреждении кардиомиоцитов, играют важную роль в реализации их апоптоза и перестройке ВКМ сердца. Выраженность воспалительного ответа в каждом конкретном случае определяется взаимодействием про- и противовоспалительных цитокинов, а по изменению их концентрации в крови можно судить о характере течения ХСН [47].

В ходе исследования CAMI-GUIDE, проведенного на 300 больных с ИКД, была исследована прогностическая роль С-реактивного белка в отношении развития ВСС или ЖТ/ФЖ у больных с ишемической болезнью сердца с ФВ ЛЖ менее 30% [48]. По данным двухлетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована в 17,3%. Было доказано, что повышение С-реактивного белка более 3 мг/л не ассоциируется с ВСС или ЖТ/ФЖ, однако эта информация может использоваться для прогнозирования смертности от ХСН.

К похожим выводам пришли и в другом крупном исследовании PROSE-ICD (было включено 1189 пациентов, срок наблюдения составил 4 года): было выявлено, что повышение уровня биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α), равно как и биомаркеров нейрогуморальной активации и повреждения кардиомиоцитов (proBNP и сердечный тропонин Т) увеличивает риск смерти, но не предсказывает развитие электротерапии ИКД [49].

Оксидативный стресс

Кислород является необходимым элементом нормальной жизнедеятельности клетки, который активирует большое число внутриклеточных ферментов. Однако в процессе метаболизма небольшая часть кислорода преобразуется в супероксид анионы (высокотоксичные кислородные радикалы). Активные формы кислорода (reactive oxygen species - ROS) вызывают разрушение внутриклеточных структур, инициируя оксидативный стресс.

В эксперименте было показано, что ROS, оказывая влияние на внутриклеточные ионные каналы, удлиняет продолжительность потенциала действия (ППД), усиливая триггерный потенциал аритмогенного субстрата [50]. Возникающая в разных участках миокарда дисперсия ППД создает условия и для возникновения ЖТ с механизмом re-entry. Помимо описанных механизмов, аритмогенные эффекты оксидативного стресса реализуются через нарушение межклеточных контактов и дезорганизацию ВКМ сердца [51].

В контексте изучаемого вопроса определенный интерес может представлять гамма-глутамилтрансфераза - один из маркеров неэффективности антиоксидантной защиты, повышение концентрации которого в крови указывает на усиление оксидативного стресса. Y.Zhou с соавт. в своем проспективном исследовании пришли к выводам о том, что концентрация гамма-глутамилтрансферазы ≥ 56 Ед/л может предсказывать высокую вероятность будущих ЖТ и оправданной электротерапии ИКД [52].

Биомаркеры макроокружения

Адипокины

Ожирение является известным фактором сердечно-сосудистого риска. Наиболее опасно абдоминальное ожирение, при котором гипертрофия и гиперплазия адипоцитов приводит к повышению количества макрофагов и увеличению секреции веществ с гормоноподобным действием - адипокинов. Молекулярные механизмы, объясняющие связь ожирения с повышенной готовностью к возникновению ЖТ до конца не раскрыты. Предполагается, что прямое влияние связано с жировой инфильтрацией миокарда, инициирующей фибротическое ремоделирование. Повышенная секреция адипокинов приводит к вегетативной дисфункции, усиливает локальное воспаление, оксидативный стресс и стимулирует апоптоз кардиомиоцитов [53].

В литературе имеются данные о связи повышенного уровня адипонектина с патологическим удлинением скорректированного интервала QT на электрокардиограмме - признака электрической нестабильности миокарда [54]. В эксперименте был доказан вклад лептина в возникновение и поддержание ишемической ЖТ [55].

Нейрогормоны

Прогрессирование ХСН приводит к гиперактивности нейрогуморальных систем как компенсаторный ответ на ухудшающуюся систолическую функцию ЛЖ. Выделяющиеся в кровь нейрогормоны (адреналин, норадреналин, адреномедуллин, копептин, ренин, ангиотензин II, альдостерон) усиливают сократимость миокарда, но, вместе с тем, повышают ЧСС и ППД, удлиняют рефрактерный период желудочков, меняют физиологическое направление распространения реполяризации, формируя региональную электрическую неоднородность [56].

Несмотря на то, что при подготовке данного обзора, мы не смогли обнаружить работы, указывающие на корреляцию между концентрацией этих биомаркеров в крови и риском возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ, имеющиеся крупные клинические исследования, показавшие эффективность медикаментозной нейрогормональной блокады в профилактике ЖТ [57], могут свидетельствовать о наличии такой взаимосвязи.

В эксперименте было показано, что при повышенном уровне ангиотензина II у мышей отмечались выраженная гипертрофия миокарда, брадикардия, обусловленная нарушением атриовентрикулярной проводимости и повышенной склонностью к внезапной аритмической смерти [58].

Повышенная секреция альдостерона у больных ХСН в первую очередь является причиной электролитного дисбаланса, помимо этого, в лабораторных исследованиях было доказано, что повышенные концентрации альдостерона способствуют фиброзу миокарда, дисфункции эндотелия и периваскулярному фиброзу, а также повышению активности симпатической части вегетативной нервной системы [59].

Маркеры функции почек

Пациенты с хронической болезнью почек относятся к группе высокого риска ЖТ [60]. Возникающая при почечной дисфункции электрическая нестабильность миокарда объясняется, главным образом, стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышенной секреции альдостерона, который способствует раскрытию натриевых каналов в собирательных трубках. Запускающийся патофизиологический каскад формирует стойкую артериальную гипертензию и вызывает гипертрофию миокарда - анатомический субстрат для возникновения ЖТ. R.Deo и соавт. исследовали гипотезу о наличии связи между уровнем почечных маркеров и риском ВСС. Проанализировав результаты длительного наблюдения (10 лет) авторы установили, что почечная дисфункция, оцененная по концентрации цистатина С (но не по уровню креатинина либо скорости клубочковой фильтрации), имела связь с эпизодом ВСС в будущем [61].

Почки являются важным органом, участвующим в поддержании постоянного электролитного состава крови. Соответственно, при нарушении функции почек физиологический баланс электролитов нарушается, что вызывает деполяризацию мембранного потенциала покоя, снижение активности натриевых каналов, укорочение потенциала действия. Тем не менее, эффективный рефрактерный период удлиняется, продолжаясь после

завершения реполяризации (постреполяризационная рефрактерность). Гиперкалиемия и гипокальциемия, развивающиеся при хронической болезни почек, на ЭКГ могут манифестировать удлинением интервала QT, клинически проявляться брадисистолой, ускоренным узловым ритмом и даже фибрилляцией желудочков [62].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ВСС

Несомненный интерес к новым предикторам ВСС, среди которых часто упоминают биомаркеры крови, объясняется несовершенством действующей системы стратификации аритмического риска, регламентирующей показания к имплантации ИКД как к самому эффективному средству профилактики этого исхода ХСН. Представленный в данном обзоре материал позволяет с оптимизмом относиться к этой перспективе, особенно в случае использования для решения задачи комбинации клинических, инструментальных и лабораторных прогностических факторов. К примеру, известная модель Seattle Heart Failure Model, созданная для оценки выживаемости больных ХСН и валидированная для прогнозирования ВСС у этой категории пациентов [63], предлагает клиницисту использовать для этого целый комплекс показателей, включая уровень гемоглобина, натрия и холестерина. В другую прогностическую модель помимо пола, расы, ряда анамнестических данных и ЭКГ признаков была добавлена информация о содержании в крови биомаркера NT-proBNP [64].

Вероятно, сочетание нескольких лабораторных показателей повышает диагностическую ценность прогностического алгоритма. Так, авторы исследования MUSIC в соответствии с полученными результатами создали модель, позволяющую рассчитать индивидуальный риск ВСС у больного ХСН. Для расчета риска использовались клиренс креатинина, NT-proBNP и тропонин, прогнозируемая и реальная частота ВСС составили 91,7% и 89,6% соответственно [65]. В то же время при проверке гипотезы о возможном прогностическом значении уровней калия, натрия, креатинина и гемоглобина в крови пациентов с ХСН в ходе международного многоцентрового исследования ATLAS было установлено, что только величина креатинина может выступать в качестве независимого предиктора ВСС ($p < 0,05$) [66]. P.A.Scott и соавт, исследовав сразу 5 разных биомаркеров сделали вывод о том, что концентрации NT-proBNP и sST2 могут в будущем оказаться полезными для определения вероятности выживания после нанесенной электротерапии ИКД [28], при этом достоверных результатов о наличии связи между уровнем биомаркеров в крови и риском первичного возникновения ЖТ авторами получено не было (табл. 1).

Большие надежды можно возлагать на изучение биомаркеров крови в сочетании с исследованием инструментальных предикторов ЖТ, самым важным из которых в настоящее время считается отсроченное накопление методика хелатных солей гадолиния во время контрастной МРТ сердца (late gadolinium enhancement, LGE) [67]. Было доказано наличие прочных ассоциаций

между концентрациями N-терминального пропептида I и 3 типа проколлагена, галектина-3, ST-2 и наличием очагов накопления контраста в миокарде, что, по мнению исследователей, указывает на возможности совместного использования данных маркеров для более точной диагностики миокардиального фиброза [68].

На наш взгляд, существенным недостатком разработанных в ближайшие годы многофакторных прогностических моделей, использующих данные клинических, лабораторных и инструментальных методик, является относительно небольшое число участников. Представленные в литературе крупные клинические исследования, посвященные рассматриваемому вопросу, как правило, носят ретроспективный характер и не позволяют включить в многофакторный анализ результаты современных методик кардиовизуализации, которые можно выполнить в настоящее время. Немаловажно, что во многих из них регистрация конечных точек проводилась без использования средств длительного мониторинга ритма. По этой причине, с одной стороны, часть летальных эпизодов могла быть неверно интерпретирована как ВСС, с другой стороны, возникающие ЖТ при отсутствии влияния на гемодинамику могли быть не диагностированы. Приведенные доводы в лишний раз подчеркивают актуальность выполнения исследовательских работ в условиях запроса

на модификацию существующей системы стратификации аритмического риска больных ХСНнФВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основой первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является точная стратификация риска. Действующая однофакторная шкала прогноза риска ЖТ у больных ХСН, по мнению большинства экспертов, не отвечает требованиям современной медицины и должна быть модифицирована. Представленные в данном обзоре данные позволяют рассматривать возможность использования биомаркеров крови в будущих прогностических алгоритмах.

На сегодняшний день перспектива обнаружения единственного биомаркера крови, обладающего достаточной чувствительностью и специфичностью для решения этих задач, кажется маловероятной. Это направляет исследовательский поиск в сторону создания диагностических панелей биомаркеров, способных дать оценку разным патофизиологическим механизмам ЖТ. По всей видимости, информация о биомаркерах крови может дополнить результаты инструментального поиска субстрата желудочковых аритмий (ультразвуковые методики, контрастная магнитно-резонансная томография сердца) и повысить диагностическую ценность многофакторных прогностических моделей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, et al. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Heal*. 2019;7: e1332-45. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30318-3).
2. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J*. 2020;41: 1757-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz553>.
3. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Reduced Ejection Fraction, Sudden Cardiac Death, and Heart Failure Death in the Mode Selection Trial (MOST): Implications for Device Selection in Elderly Patients with Sinus Node Disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19(11): 1160-1166. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01209.x>.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002;346: 877-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474>.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352: 225-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>.
6. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11): 4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42: 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
8. Илов НН, Пальникова ОВ, Стомпель ДР, и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1): 3959. [Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 3959. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>.
9. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of Defibrillator Shocks After Elective Generator Exchange Following Uneventful First Battery Life. *J Am Heart Assoc*. 2014;3. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001289>.
10. Amara N, Boveda S, Defaye P, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. *EP Eur*. 2017;20: 65-72. <https://doi.org/10.1093/europace/euw379>.
11. Paar V, Jirak P, Larbig R, et al. Pathophysiology of Calcium Mediated Ventricular Arrhythmias and Novel Therapeutic Options with Focus on Gene Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20: 5304. <https://doi.org/10.3390/ijms20215304>.
12. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden car-

- diac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36: 2793-2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
13. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure. *Circ Res*. 2019;125: 117-46. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.311148>.
14. Shomanova Z, Ohnewein B, Scherthaner C, et al. Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *J Clin Med*. 2020;9: 578. <https://doi.org/10.3390/jcm9020578>.
15. Tsu-Juey W, J.C OJ, Chun H, et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1 87-96. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00184-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00184-3).
16. Атабеков ТА, Баталов РЕ, Сазонова СИ, и др. Роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3): 2676. [Atabekov TA, Batalov RE, Sazonova SI, et al. Role of stimulating growth factor 2 and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3): 2676. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2676>.
17. FDA-NIH Biomarker Working Group et al. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. - 2016. PMID 27010052
18. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation*. 2007;115: 949-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110>.
19. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243: 213-21. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>.
20. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358: 2148-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0800239>.
21. Gopal DM, Sam F. New and Emerging Biomarkers in Left Ventricular Systolic Dysfunction—Insight into Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6: 516-27. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9462-3>.
22. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14: 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.002>.
23. Burger AJ. A Review of the Renal and Neurohormonal Effects of B-Type Natriuretic Peptide. *Congest Hear Fail*. 2005;11: 30-8. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2005.03794.x>.
24. Tada H, Ito S, Shinbo G, et al. Significance and Utility of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentrations in Patients with Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29: 1395-403. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00553.x>.
25. Tapanainen JM, Lindgren KS, Mäkilä TH, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5): 757-763. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.048>.
26. Vrtovec B, Knezevic I, Poglajen G, et al. Relation of B-Type Natriuretic Peptide Level in Heart Failure to Sudden Cardiac Death in Patients With and Without QT Interval Prolongation. *Am J Cardiol*. 2013;111: 886-90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.041>.
27. Christ M, Sharkova J, Bayrakcioglu S, et al. B-type natriuretic peptide levels predict event-free survival in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur J Heart Fail*. 2007;9: 272-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.07.004>.
28. Scott PA, Townsend PA, Ng LL, et al. Defining potential to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: The role of biomarkers. *Europace*. 2011;13: 1419-27. <https://doi.org/10.1093/europace/eur147>.
29. Shah NN, Ayyadurai P, Saad M, et al. Galectin-3 and soluble ST2 as complementary tools to cardiac MRI for sudden cardiac death risk stratification in heart failure: A review. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2020;9: 204800402095784. <https://doi.org/10.1177/2048004020957840>.
30. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, et al. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. *J Cardiovasc Transl Res*. 2016;9: 421-8. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9713-1>.
31. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, et al. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2014;2: 260-8. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.12.004>.
32. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 2174-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.041>.
33. Daidoji H, Arimoto T, Nitobe J, et al. Circulating Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Levels Predict the Occurrence of Appropriate Shocks and Cardiac Death in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Card Fail*. 2012;18: 556-63. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.04.006>.
34. May BMM, Kochi ANN, Magalhães APAPA, et al. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15) as a predictor of serious arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2022;70: 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.10.002>.
35. Kwon JS, Kim YS, Cho AS, et al. Regulation of MMP/TIMP by HUVEC transplantation attenuates ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Life Sci*. 2014;101: 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.02.009>.
36. Stanciu AE. Cytokines in heart failure. *Adv Clin Chem*. 2019;93: 63-113. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.002>.
37. Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, et al. Serum Markers of Collagen Turnover Predict Future Shocks in Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients With Dilated Cardiomyopathy on Optimal Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55: 2753-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.040>.
38. Шаленкова МА, Требунский КС, Колосова КС. Новый биомаркер галектин-3: возможности применения для диагностики и прогноза течения сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек. *Лечение и профилактика*. 2019;9 (3): 47-52. [Shalenkova M.A., Tre-

- bunskii K.S., Kolosova K.S. Novyi biomarker galektin-3: vozmozhnosti primeneniya dlya diagnostiki i prognoza techeniya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i boleznei pochk. *Lechenie i profilaktika*. 2019;9(3): 47-52].
39. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7: 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11897-010-0004-x>.
 40. Vergaro G, Del Franco A, Giannoni A, et al. Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015;184: 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.008>.
 41. Barman HA, Durmaz E, Atici A, et al. The relationship between galectin-3 levels and fragmented QRS (fQRS) in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24. <https://doi.org/10.1111/anec.12671>.
 42. Oz F, Onur I, Elitok A, et al. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Acta Cardiol*. 2017;72: 453-9. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1335371>.
 43. Erdogan O, Karaayvaz E, Erdogan T, et al. A new biomarker that predicts ventricular arrhythmia in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: Galectin-3. *Rev Port Cardiol*. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.REPC.2020.12.013>.
 44. Akbulut T, Saylik F, Sipal A. The association of galectin-3 level with ventricular arrhythmias and left ventricular strain in heart failure patients with implantable cardioverter defibrillator. *Acta Cardiol*. 2021: 1-7. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1968155>.
 45. Kochi AN, Pimentel M, Andrades M, et al. Predictors of total mortality and serious arrhythmic events in non-ischemic heart failure patients: The role of galectin-3. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117: 531-41. <https://doi.org/10.36660/abc.20200353>.
 46. Zhang Y, Zhang R, An T, et al. The Utility of Galectin-3 for Predicting Cause-Specific Death in Hospitalized Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2015;21: 51-9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.10.006>.
 47. Гаспарян АЖ, Шлевков НБ, Скворцов АА. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4): 101-108. [Gasparyan AZ, Shlevkov NB, Skvortsov AA. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60: 101-8. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n478>.
 48. Biasucci LM, Bellocci F, Landolina M, et al. Risk stratification of ischaemic patients with implantable cardioverter defibrillators by C-reactive protein and a multi-markers strategy: results of the CAMI-GUIDE study. *Eur Heart J*. 2012;33: 1344-50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr487>.
 49. Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E, et al. Protein Biomarkers Identify Patients Unlikely to Benefit From Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7: 1084-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001705>.
 50. Beresewicz A. Alterations in electrical and contractile behavior of isolated cardiomyocytes by hydrogen peroxide: Possible ionic mechanisms. *J Mol Cell Cardiol*. 1991;23: 899-918. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(91\)90133-7](https://doi.org/10.1016/0022-2828(91)90133-7).
 51. Sovari AA. Cellular and Molecular Mechanisms of Arrhythmia by Oxidative Stress. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016: 1-7. <https://doi.org/10.1155/2016/9656078>.
 52. Zhou Y, Zhao S, Chen K, et al. Predictive value of gamma-glutamyltransferase for ventricular arrhythmias and cardiovascular mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19: 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1114-3>.
 53. Pabon MA, Manocha K, Cheung JW, et al. Linking Arrhythmias and Adipocytes: Insights, Mechanisms, and Future Directions. *Front Physiol*. 2018;9: 1-12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01752>.
 54. Wu CC, Chang CS, Hsu CC, et al. Elevated plasma adiponectin levels are associated with abnormal corrected QT interval in patients with stable angina. *Int Heart J*. 2020;61: 29-38. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-270>.
 55. Yuhong W, Lilei Y, Huang HB. GW28-e1210 Leptin promotes acute ischemia-induced ventricular arrhythmia by increasing nerve activity of left stellate ganglion. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70: C49-C49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.167>.
 56. Kiuchi MG, Nolde JM, Villacorta H, et al. New Approaches in the Management of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure-Targeting the Sympathetic Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20102430>.
 57. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377: 41-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal609758>.
 58. Caron KMI, James LR, Kim H-S, et al. Cardiac hypertrophy and sudden death in mice with a genetically clamped renin transgene. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101: 3106-11.
 59. Сокольская МА. Антагонисты альдостерона в профилактике внезапной сердечной смерти. *Анналы Аритмологии*. 2006;4: 49-56. [Sokol'skaya MA. Aldosterone antagonists at prevention of sudden cardiac death. *Annali arrhythmologii*. 2006;4: 49-56. (In Russ.)]
 60. Weidner K, Behnes M, Weiß C, et al. Impact of chronic kidney disease on recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients. *Heart Vessels*. 2019;34: 1811-22. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01415-z>.
 61. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, et al. Cystatin C and Sudden Cardiac Death Risk in the Elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3: 159-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.875369>.
 62. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, et al. Hyperkalemia revisited. *Texas Hear Inst J*. 2006;33(1): 40-47.
 63. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of Mode of Death in Heart Failure. *Circulation*. 2007;116: 392-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103>.
 64. Shen L, Claggett BL, Jhund PS, et al. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HFREF from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Clin Res Car-*

- diol.* 2021;110: 1334-49. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01888-x>.
65. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30: 1088-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp032>.
66. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart.* 2003;89(1): 42-48. <https://doi.org/10.1136/heart.89.1.42>
67. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9: 1046-55. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.033>.
68. Lepojärvi ES, Piira O-P, Pääkkö E, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Front Physiol.* 2015;6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00200>.
69. Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, et al. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart.* 2006;92: 190-5. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.058198>.
70. Manios EG, Kallergis EM, Kanoupakis EM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts ventricular arrhythmogenesis in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Chest.* 2005;128: 2604-10. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2604>.
71. Klingenberg R, Zugck C, Becker R, et al. Raised B-type natriuretic peptide predicts implantable cardioverter- defibrillator therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Heart.* 2006;92: 1323-4. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.076117>.
72. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm.* 2014;11: 1109-16. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.024>.
73. Sardu C, Marfella R, Santamaria M, et al. Stretch, injury and inflammation markers evaluation to predict clinical outcomes after implantable cardioverter defibrillator therapy in heart failure patients with metabolic syndrome. *Front Physiol.* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00758>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-07>

<https://elibrary.ru/dcbmiw>

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ТАХИКАРДИИ, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С ПРЕДСЕРДНОЙ ЭКТОПИЕЙ

М.М.Медведев¹, Э.И.Кондори Леандро², Е.Н.Михайлов²

¹Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9;

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

Обсуждаются электрофизиологические особенности суправентрикулярной тахикардии 64-летней пациентки, выявленные при проведении трехсуточного мониторирования электрокардиограммы в двенадцати общепринятых отведениях; приводятся результаты эндокардиального электрофизиологического исследования и радиочастотной катетерной абляции.

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

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 10.04.2021 **Исправленная версия получена:** 11.05.2022 **Принята к публикации:** 15.05.2022

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

М.М.Медведев - ORCID ID 0000-0003-4903-5127, Э.И.Кондори Леандро - ORCID ID 0000-0003-3246-5948, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

Для цитирования: Медведев М.М., Кондори Леандро Э.И., Михайлов Е.Н. Электрофизиологические особенности пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, сочетающейся с предсердной эктопией. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 70-72. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-07>. <https://elibrary.ru/dcbmiw>

SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA AND ATRIAL ECTOPIC BEATS: ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS IN A PATIENT AFTER PREVIOUS SLOW PATHWAY ABLATION

М.М.Медведев¹, Э.И.Кондори Леандро², Е.Н.Михайлов²

¹Research, Clinical and Educational Center "Cardiology" FSBEI HE "St. Petersburg State University", Russia, St. Petersburg, 7-9 Universitetskaya emb;

²Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str;

In this case report we present electrophysiological features of supraventricular tachycardia in a 64-year-old patient after previous slow pathway catheter ablation; ECG features of the tachycardia and results of electrophysiological testing are discussed.

Keywords: Holter monitoring of electrocardiogram, supraventricular tachycardia, atrial ectopia, atrioventricular conduction, electrophysiological study, radiofrequency catheter ablation.

Conflict of Interests: none.

Funding: none.

Received: 10.04.2021 **Revision received:** 11.05.2022 **Accepted:** 15.05.2022

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

М.М.Медведев - ORCID ID 0000-0003-4903-5127, Э.И.Кондори Леандро - ORCID ID 0000-0003-3246-5948, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

For citation: Medvedev MM, Condori Leandro HI, Mikhaylov EN. Supraventricular tachycardia and atrial ectopic beats: electrophysiological findings in a patient after previous slow pathway ablation. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 70-72. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-07>. <https://elibrary.ru/dcbmiw>

В первом выпуске журнала «Вестник аритмологии» за 2022 год была опубликована статья «Предсердная эктопия на фоне пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии». Читателям журнала был предоставлен доступ для удаленного анализа обсуждаемых в ней данных холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) 64-летней пациентки. В ходе трехсуточного ХМ ЭКГ у больной регистрировались пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, которые, на наш взгляд, имели ряд интересных электрофизиологических (ЭФ) особенностей.

Инициация тахикардий предсердными экстрасистолами (ПЭС) с выраженным удлинением интервала PQ позволяла предположить их проведение по медленному каналу в атриовентрикулярном (АВ) узле и расценить тахикардию как пароксизмальную АВ узловую реципрокную (ПРАВУТ). Вместе с тем, нельзя было не учитывать, что на фоне синусового ритма у больной превалировала АВ блокада I степени, причем величина интервала PQ достигала значений в 380 мс. Интересно, что частота тахикардии вне физической активности не превышала 115 уд/мин. Это, несомненно, требовало объяснения. Очевидно, что наличие АВ блокады I степени и длинный цикл тахикардии могут быть связаны как с действием антиаритмических препаратов, так и с выполненной ранее радиочастотной катетерной аблацией (РЧА).

После соответствующего запроса удалось выяснить, что больной проводилась РЧА субстрата ПРАВУТ. Вероятно, именно с этой процедурой связана как относительно низкая скорость проведения в медленном канале АВ узла, а, следовательно, и невысокая частота ПРАВУТ, так и наличие АВ блокады I степени на фоне синусового ритма, обусловленной наличием зоны замедленного проведения, расположенной ниже петли re-entry.

При ХМ ЭКГ у больных с ПРАВУТ и на фоне синусового ритма в ряде случаев удается выявить признаки диссоциации АВ узла на зоны быстрого и медленного проведения. Для этих целей можно использовать гистограмму распределения интервалов

PQ, скатерограмму зависимости интервала PQ от RR, график интервала PQ. В этом случае, несмотря на выраженное удлинение интервала PQ признаков дуализма АВ проведения выявлено не было, что, разумеется, не исключает его наличия. Эти признаки можно было обнаружить при анализе интервалов PQ ПЭС (рис. 1).

На рис. 1а представлена одиночная ПЭС с последующим эхо-сокращением желудочков, что не соответствует данным автоматического анализа. Комплексу QRS ПЭС предшествует интервал RR 840, а не 654 мс. На волну Р указывает красная стрелочка, интервал PQ порядка 470 мс вследствие проведения возбуждения по медленному каналу в АВ узле. Комплексы QRS начинаются с псевдо-q-зубцов (синие стрелочки), которые на самом деле отображают начало возбуждения предсердий в результате ретроградного проведения возбуждения по быстрому каналу в АВ узле. Из-за выраженного снижения скорости проведения ниже петли re-entry возбуждение распространяется на предсердия раньше, чем на желудочки (интервал RP' отрицательный). На рис 1б проведение ПЭС происходит по быстрому каналу в АВ узле. Тем не менее, величина интервала PQ превышает 260 мс, что связано с замедлением АВ проведения ниже петли re-entry.

Наиболее интересной особенностью ПРАВУТ пациентки является наличие предсердной эктопической активности, не прерывающей течения тахикардии, но влияющей на продолжительность RR интервалов (рис. 2). Очевидно, что эти волны Р не проводятся на желудочки, так как величина минимального интервала PQ ПЭС не превышает 130 мс, что существенно меньше интервалов PQ, зарегистрированных на фоне синусового ритма, и противоречит представлению о наличии зоны замедленного проведения, расположенной ниже петли re-entry. На рис. 2а хорошо видно, что интервалы RR, включающие эктопические волны Р, существенно короче следующих за ними интервалов RR. Максимальная разница в их величине превышает 70 мс. Предсердные экстрасистолы, проводящиеся к АВ узлу вне периода его полной рефрактерности (возника-



Рис. 1. Предсердные экстрасистолы с проведением по медленному (а) и быстрому (б) каналам в АВ узле. Объяснения в тексте.

ют достаточно поздно в цикле тахикардии), вызывают «перезагрузку» (resetting) тахикардии с удлинением времени активации по зоне медленного проведения. Замедление активации связано с тем, что зона медленного проведения уже вышла из периода абсолютной рефрактерности, но еще находится в периоде функционального рефрактерного периода. С другой стороны, за счет деполяризации предсердий ПЭС ретроградное проведение возбуждения на предсердия блокируется: перед комплексами QRS, следующими после эктопических волн Р, отсутствуют псевдо-q-зубцы (рис. 2б). Механизм этого явления вполне очевиден. После ПЭС предсердия находятся в состоянии рефрактерности, что препятствует их охвату в результате ретроградного проведения. Важно, что при этом не прерывается цепь re-entry и тахикардия продолжается. Впрочем и окончанию пароксизма предшествует появление ПЭС. Судить о том, сыграло ли это какую-то роль в восстановлении синусового ритма, на наш взгляд, не представляется

возможным. Перечисленные особенности ПРАВУТ иллюстрирует схема, представленная на рис. 2в.

Пациентка была направлена по повторную катетерную абляцию зоны медленного АВ-проведения. Во время электрофизиологического исследования программируемая стимуляция предсердий подтвердила наличие медленного АВ-проведения, тахикардия запускалась одиночными предсердными экстрасистолами (рис. 3). Одиночные предсердные экстрасистолы, нанесенные во время тахикардии вне рефрактерности пучка Гиса приводили к «перезагрузке» тахикардии с удлинением последующего RR-интервала, в то время как экстрасистолы во время рефрактерности п. Гиса не отражались на изменении цикла (отсутствие «перезагрузки» - no resetting). Однократная радиочастотная аппликация в задне-септальной области правого предсердия привела к купированию медленного АВ проведения и неиндуцируемости узловых эхо-ответов и тахикардии.

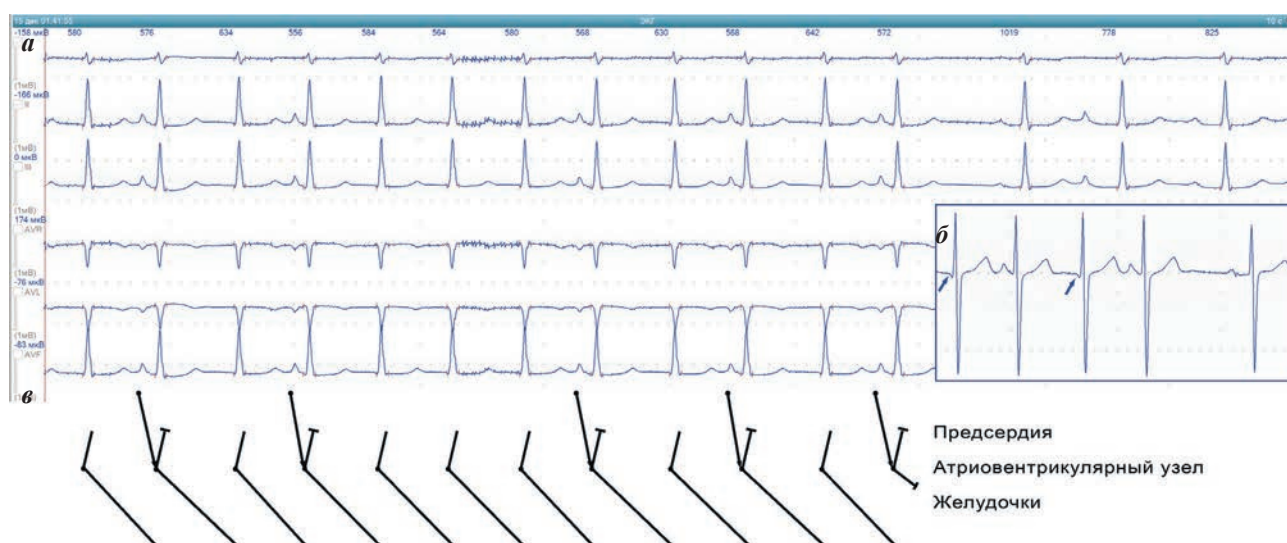


Рис. 2. Предсердная эктопия на фон ПРАВУТ: а – фрагмент ХМ ЭКГ (представлены отведения «от конечностей»), б – отведение V5 (хорошо видны псевдо-q-зубцы – синие стрелочки), в - схема проведения при ПРАВУТ, сочетающейся с предсердной эктопией. Объяснения в тексте.



Рис. 3. Внутрисердечное электрофизиологическое исследование. CS – электрограммы декаполярного катетера в коронарном синусе; RVa d – электрограмма с катетера в верхушке правого желудочка. (а) - индукция типичной ПРАВУТ одиночным предсердным экстрасимулом; (б) одиночный экстрасимул во время тахикардии в период рефрактерности п.Гиса не вызывает «перезагрузки» тахикардии, свидетельствуя об отсутствии участия предсердий в тахикардии; (в) - парная желудочковая экстрасистолия, вызванная колебанием катетера в правом желудочке, первый экстрасистолический комплекс приходится на период рефрактерности п.Гиса, свидетельствуя об отсутствии участия желудочков в тахикардии; таким образом, цикл тахикардии целиком находится внутри АВ соединения, что подтверждает механизм - ПРАВУТ. Обращают на себя внимание «псевдо-q» зубцы в отведении III в комплексах 3, 5 и 6 на панели (а), а также на панелях (б) и (в).

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01>

ASSOCIATION OF SEX HORMONE DYNAMICS WITH 10-YEAR SURVIVAL IN MEN WITH IMPLANTED CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY DEVICES

T.N.Enina, N.E.Shirokov, T.I.Petelina

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tyumen, Russia, 111 Melnikayte str.

Aim. To assess association of different dynamics of sex hormones with 10-year survival in men with congestive heart failure (CHF) and implanted cardiac resynchronization therapy (CRT) devices.

Methods. Based on tercile of testosterone at the end of the study (TESend), 157 men with CRT (mean age 58.7±9.7 years old; 95 men (60.5%) w/ ischemic CHF) were divided into 3 groups: gr. I (n=52) - TESend<13.3 nmol/l; gr. II (n=53) - TESend>13.3<19.2 nmol/l; gr. III (n=52) - TESend>19.2 nmol/l. Parameters of echocardiography (Echo) were investigated in dynamics, N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide (NT-proBNP), interleukin-6 (IL-6), total and free testosterone (TES), estradiol (E2), sex hormone-binding globulin (SHBG), progesterone (PGN), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), E2/TES ratio were tested in plasma. Survival in groups was assessed using Kaplan-Meier method.

Results. Groups were comparable in age, presence of ischemic CHF, arterial hypertension and surgeries on myocardial revascularization. Higher incidence of atrial fibrillation, obesity, complete left bundle branch block, tendency to higher incidence of diabetes mellitus and higher body mass index was revealed in gr. I compared to gr. III. At baseline, groups didn't differ in Echo parameters; the highest TES levels were found in gr. III. After CRT, there was less reverse cardiac remodeling, decrease of TES level ($p<0.001$) in gr. I vs increase of TES level in gr. II ($p=0.041$) and gr. III (<0.001); E2 level increased ($p=0.008$), levels of NT-proBNP and IL-6 decreased only in gr. III. In absence of dynamics of E2/TES index and DHEAS level in groups, E2/TES index was the highest and DHEAS level was the lowest in gr. I after CRT. 10-year survival of groups was 17.6%, 42.8%, 46.2% (Log Rank test I-II=0.016; Log Rank test I-III=0.004; Log Rank test II-III=0.528).

Conclusion. Obtained results indicated different dynamics of sex steroids after CRT. Sex hormones variation pattern, interrelated with increase in levels of testosterone, estradiol, dehydroepiandrosterone sulfate and decrease in testosterone to estradiol ratio, was associated with better 10-year survival in men with implantable CRT devices with greater reverse cardiac remodeling and reduction in activity of systemic immune inflammation.

Key words: cardiac resynchronization therapy; sex hormones; testosterone; biomarkers; heart failure; survival

Conflict of Interests: none

Funding: none

Received: 10.11.2021 **Revision received:** 11.02.2022 **Accepted:** 15.02.2022

Corresponding author: Tatyana Enina, E-mail: enina@infarkta.net

T.N.Enina - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, N.E.Shirokov - ORCID ID 0000-0002-4325-2633, T.I.Petelina - ORCID ID 0000-0001-6251-4179

For citation: Enina TN, Shirokov NE, Petelina TI. Association of sex hormone dynamics with 10-year survival in men with implanted cardiac resynchronization therapy devices. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 5-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01>.

Chronic heart failure (CHF) is a disease with numerous hormonal abnormalities, among which testosterone (TES) deficiency has been discussed [1]. Low TES in men with CHF is a predictor of 90-day rehospitalisation and all-cause mortality [2]. We have previously shown the influence of TES levels on the efficacy of cardiac resynchronisation therapy (CRT) [3], which is the modern standard of care for patients with heart failure and a broad QRS complex. The relationship between hormonal dynamics and survival in men with implanted CRT devices has not been investigated, making our study urgent.

The aim of the study was to investigate the association between the dynamics of different sex hormones and 10-year survival in men with heart failure and implanted CRT devices.

MATERIAL AND METHODS

The study consecutively included 157 men with implanted CRT devices from 2006 to 2017 from the "Registry of performed cardiac resynchronisation therapy operations" (Certificate of state registration of database No. 2010620077 dated 1 February 2010), who were examined at baseline and in dynamics 1, 3, 6 months after CRT device implantation, then every 6 months. Data from the first and last examinations were retrospectively included in our analysis, a cross-sectional study was performed in November 2020. If the patient died before November 2020, the results of the last visit before death were analysed. To assess the maximum dynamics of the clinical, instrumental and laboratory parameters studied, the data furthest from

baseline were included. According to the dynamics of left ventricular end-systolic volume (LVESV) at the endpoint of the study, patients were divided into non-responders (reduced LVESV of less than 15% of baseline), responders (reduced LVESV of more than 15% but less than 30%) and super-responders (reduced LVESV of more than 30%). The mean age of the men was 58.7 ± 9.7 years.

The diagnosis of CHF was based on the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure [4]. Cardiomyopathy of ischemic origin was diagnosed in 95 (60.5%) men. CRT devices with cardioverter defibrillator function were implanted in 110 (70.1%) patients. The St Mary's Hospital (London) protocol [5] was used to refer patients for CRT implantation, which, together with left ventricular ejection fraction (LVESV) $\leq 35\%$ according to Simpson, signs of intra- and/or interventricular dyssynchrony, functional class (FC) II-IV (NYHA) and duration of the QRS complex > 130 ms were considered. FC was determined using the 6-minute walk test and the clinical criteria of the NYHA classification.

Echocardiography (Echo) was performed with a Philips IE -33 (USA), with parameters assessed according to standard criteria: left atrial size, right atrial volume, left ventricular end-systolic and left ventricular (LV) end-diastolic size (LVESS, LVEDS), LVESV and left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular (LV) ejection fraction (EF), systolic pulmonary artery pressure (SPAP). Plasma levels of N-terminal fragment of natriuretic peptide (NT-proBNP), interleukin-6 (IL-6), total and free TES, progesterone (PGN), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), oestradiol (E2), sex hormone binding globulin (SHBG) were analysed by solid phase chemiluminescence immunoassay (sandwich method) on an IMMULITE 1000 analyser (Siemens Diagnostics, USA).

Statistical analysis was performed using the application software package IBM SPSS Statistics 23. The normality of the distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov method. In case of normal distribution, results were presented as $M \pm sd$, where

M is the mean and sd is the standard deviation; in case of non-normal distribution, results were presented as Me (median) with interquartile range as 25th and 75th. Pearson's χ^2 was used for qualitative analysis. For comparison of quantitative data in unrelated groups, Student's t-test was used in case of normal distribution and Mann-Whitney test in case of non-normal distribution.

Table 1.

Clinical characteristics of the study groups

Parameter	Group I (n=52)	Group II (n=53)	Group III (n=52)	p
Average observation period, months	51.0 [22.5;93.5]	72.0 [36.5;111.0]	67.0 [35.3;105.8]	un.
Average age, years	59.5 ± 9.2	58.7 ± 10.2	57.4 ± 10.1	un.
CHD, n (%)	33 (63.5)	30 (56.6)	32 (61.5)	un.
PICS, n (%)	18 (34.6)	20 (37.7)	20 (38.5)	un.
CABG, n (%)	4 (7.7)	3 (5.7)	3 (5.8)	un.
PCI, n (%)	14 (26.9)	15 (28.3)	14 (26.9)	un.
II FC CHF, n (%)	26 (50.0)	32 (60.4)	31 (59.6)	un.
III FC CHF, n (%)	22 (42.3)	17 (32.1)	19 (36.5)	
IV FC CHF, n (%)	4 (7.7)	4 (7.5)	2 (3.9)	
AH, n (%)	38 (73.1)	38 (71.7)	34 (65.4)	un.
AF, n (%)	37 (75.0)	31 (60.4)	26 (50.0)	I-III=0,011
RFAVA, n (%)	19 (36.5)	19 (35.8)	16 (30.8)	un.
DM, n (%)	12 (23.1)	6 (11.3)	4 (7.7)	I-III=0,062
Obesity, n (%)	31 (59.6)	24 (45.3)	19 (36.5)	I-III=0,026
Body mass index, kg/m ²	31.6 ± 5.5	29.5 ± 5.6	29.5 ± 6.8	I-II=0,054 I-III=0,096
QRS duration, ms	136.5 ± 36.0	145.1 ± 41.7	139.9 ± 36.4	un.
LBBB, n (%)	29 (55.8)	28 (52.8)	18 (34.6)	I-III=0,042
AAD, %	22 (42.3)	16 (30.2)	15 (28.8)	un.
MRA, n (%)	46 (88.5)	41 (77.4)	42 (80.8)	un.
Diuretics, n (%)	24 (46.2)	30 (56.6)	28 (53.8)	un.
CCB, n (%)	7 (13.5)	13 (24.5)	6 (11.5)	un.
BAB, n (%)	49 (94.2)	49 (92.5)	44 (84.6)	un.
Digoxin, n (%)	10 (19.5)	16 (30.2)	11 (21.2)	un.
Anticoagulants, n (%)	23 (44.2)	30 (56.6)	21 (40.4)	un.
Antiplatelets, n (%)	24 (46.2)	22 (41.5)	24 (46.2)	un.
ACEI and ARB, n (%)	50 (96.2)	51 (96.2)	47 (90.4)	un.
Statins, n (%)	15 (28.8)	23 (43.4)	18 (34.6)	un.
Non-responder, n (%)	32 (61.5)	26 (49.1)	25 (48.1)	
Responder, n (%)	6 (11.5)	6 (11.3)	7 (13.5)	
Super-responder, n (%)	14 (26.9)	21 (39.6)	20 (38.5)	un.

Note: CHD - coronary heart disease; PICS - postinfarction cardiosclerosis; CABG - coronary artery bypass grafting; PCI - percutaneous coronary intervention; FC CHF - functional class of chronic heart failure according to NYHA classification; AH - arterial hypertension; AF - atrial fibrillation; RFAVA - radiofrequency atrioventricular ablation; DM - diabetes mellitus; LBBB - left bundle branch block; AAD - antiarrhythmic drugs (amiodarone, sotalolol); MRA - mineralocorticoid receptor antagonists; CCB - Ca-channel blockers (amlodipine, felodipine); BAB - β -adrenoblockers; ACEI - angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB - angiotensin receptor blockers; un. - underestimated ($p > 0.05$).

The relationships between the parameters studied were investigated using Spearman's correlation analysis. Survival analysis was performed by the Kaplan-Meier method. The significance of differences in the studied parameters was taken as $p < 0.05$. For multiple comparisons, Bonferroni correction was used, the significant level of difference was $p < 0.017$.

RESULTS

Three groups were distinguished according to the tertile of total TES at the CRT endpoint of the study (TESend): group I ($n=52$) - TESend tertile I (< 13.3 nmol/L); group II ($n=53$) - TESend tertile II ($> 13.3 < 19.2$ nmol/L); group III ($n=52$) - TESend tertile III (> 19.2 nmol/L). The clinical

Table 2.

Dynamics of echocardiography parameters in the study groups

Parameter		Group I ($n=52$)	Group II ($n=53$)	Group III ($n=52$)	P between groups
LA, mm	baseline	52.4±6.3	50.8±4.9	50.5±6.5	
	dynamically	52.1±8.9	49.0±8.6	48.9±8.2	I-II=0.071, I-III=0.060
	Δ	-0.4±7.2	-1.9±8.7	-0.9±5.1	un.
	p in the group	0.720	0.151	0.249	
RA, ml	baseline	87.7±38.0	83.0±24.3	85.1±38.0	
	in dynamics	99.2±47.5	73.0±23.8	84.1±38.5	I-II=0.001, I-III=0.92, II-III=0.094
	Δ	6.1±44.9	-9.8±27.6	0.6±31.2	I-II=0.073
	p at the group	0.418	0.039	0.908	
LV, mm	baseline	31.4±4.9	29.9±4.8	30.9±4.2	un.
	in dynamics	31.2±5.1	29.8±3.6	31.2±5.2	un.
	Δ	-0.1±5.7	-0.1±4.3	0.2±4.5	un.
	p at the group	0.894	0.920	0.716	
LVESS, mm	baseline	59.1±8.3	58.8±7.1	55.0±9.3	I-III=0.084, II-III=0.078
	in dynamics	52.6±11.1	50.4±10.9	50.1±11.8	un.
	Δ	-5.9±8.2	-6.6±8.5	-4.2±10.5	un.
	p at the group	0.011	0.013	0.081	
LVEDS, mm	baseline	68.4±8.3	67.6±7.1	65.7±7.4	un.
	in dynamics	67.0±10.0	62.8±8.9	63.0±9.5	I-II=0.028, I-III=0.041
	Δ	-1.1±5.9	-5.1±8.1	-2.6±6.4	I-II=0.008, II-III=0.095
	p at the group	0.233	<0.001	0.009	
LVESV, ml	baseline	171.9±54.6	165.0±48.1	152.7±47.1	I-III=0.075
	in dynamics	154.3±66.7	124.5±58.3	126.7±65.8	I-II=0.019, I-III=0.039
	Δ	-18.1±41.4	-43.2±52.2	-27.1±47.8	
	p at the group	0.006	<0.001	<0.001	
LVEDV, ml	baseline	247.1±69.7	239.2±56.0	224.6±56.0	I-III=0.093
	in dynamics	237.9±77.9	204.6±64.9	206.9±71.2	I-II=0.023
	Δ	-8.1±46.3	-36.5±60.0	-16.8±47.7	I-II=0.013, II-III=0.083
	p at the group	0.255	<0.001	0.022	
LV EF, %	baseline	31.1±5.6	31.9±6.8	33.0±7.9	
	in dynamics	37.6±10.5		41.4±12.6	I-II=0.043
	Δ	6.4±9.3	10.8±9.9	8.9±11.2	I-II=0.031
	p at the group	<0.001		<0.001	
SPAP, mm Hg	baseline	45.2±13.3	44.1±11.7	44.1±11.8	
	in dynamics	46.0±13.4	35.4±11.2	37.3±13.4	I-II=0.001 I-III=0.005
	Δ	-2.0±16.6	-10.1±13.6	-5.1±14.7	I-II=0.051
	p in group	0.523	0.001	0.066	

Note: hereafter LA - left atrium; RA - right atrium; RV - right ventricle; LVESS - left ventricular end-systolic size; LVEDS - left ventricular end-dystolic size; LVESV - left ventricular end-systolic volume; LVEDV - left ventricular end-dystolic volume; LV EF - left ventricular ejection fraction; SPAP- systolic pulmonary artery pressure; un. - underestimated ($p > 0.05$).

characteristics of the groups studied are shown in Table 1. The groups were comparable in terms of age, mean follow-up time, presence of coronary artery disease, arterial hypertension, myocardial revascularization surgery.

The incidence of atrial fibrillation, obesity and complete left bundle branch block was significantly higher in

group I than in group III, as was the tendency towards a higher incidence of diabetes mellitus and a higher body mass index.

The groups studied did not differ in terms of baseline Echo parameters. In all groups, a positive dynamic of Echo parameters was observed against the background of CRT.

Table 3.

Dynamics of sex hormones, NT-proBNP, and IL-6 in the study groups

Parameter		RV	Group I (n=52)	Group II (n=53)	Group III (n=52)	P between groups
TES, nmol/L	baseline	7.35-25.7	14.7 [11.3;17.0]	12.3 [10.4;16.2]	17.0 [12.3;21.5]	I-III<0.001, II-III=0.050
	dynamics		9.8 [7.2;11.5]	16.4 [15.2;17.4]	23.8 [21.8;29.5]	I-II<0.001, I-III<0.001, II-III<0.001
	Δ		-5.1 [-7.3;-2.3]	3.6 [-0.3;6.1]	7.8 [2.1;16.0]	I-II<0.001, I-III<0.001, II-III=0.016
	p in the group		<0.001	0.041	<0.001	
TES free index, %	dynamics	19.3-118.4	34.2 [20.2;45.5]	38.8 [31.1;57.4]	64.2	I-II=0.005, I-III<0.001, II-III<0.001
SHBG, nmol/L	dynamics	13-71	28.0 [19.7;46.3]	43.0 [28.4;53.3]	[42.0;100.9]	I-II=0.048
E2, ng/ml	baseline	0-56.0	34.6 [24.4;51.6]	32.6 [22.2;42.1]	38.7 [23.6;61.4]	Un.
	dynamics		30.1 [23.4;41.0]	25.0 [20.0;38.5]	38.3 [28.9;50.3]	I-III=0.002, II-III=0.007
	P in the group		0.692	0.497	57.2 [46.7;64.9]	
PGN, nmol/L	baseline	0-2.39	1.5 [0.8;2.4]	1.0 [0.6;1.7]	0.008	Un.
	dynamics		0.8 [0.6;1.2]	0.7 [0.6;1.0]	1.3 [1.0;2.1]	II-III=0.031
	P in the group		0.011	0.055	0.8 [0.7;1.2]	
DHEAS, μg/dL	baseline	80.0-560	72.4	70.8	0.001	Un.
	dynamics		[36.0;126.3]	[48.2;117.0]	39.3	I-II<0.001, I-III=0.022
	Δ		49.9 [25.9;79.9]	90.8	[23.2;127.0]	I-II=0.076, I-III=0.042
	P in the group		-11.6 [-48.6;10.1]	[50.6;138.8]	65.9	
E2/TES	baseline		0.066	-3, [-19.1;40.0]	[32.6;134.5]	Un.
	dynamics		2.6 [1.9;3.5]	0.475	3.5 [23.8;54.1]	I-II=0.005, I-III=0.004
	P at the group		3.8 [2.4;5.1]	3.0 [1.6;3.8]	0.295	
NT-proBNP, pg/ml	baseline	Up to 125	0.110	1.8 [1.3;2.6]	2.2 [1.5;4.2]	I-II=0.034, II-III=0.058
	dynamics		3292.5 [880.5;	0.351	2.1 [1.8;2.9]	I-II=0.011, I-III=0.012
	Δ		6929.8]	1751.0	0.180	I-III=0.067 II-III=0.034
	p in the group		2082.0	[1020.8;3518.8]	2521.0	
IL-6, pg/ml	baseline	0-9.7	[654.8;5289.8]	863.0	[1140.5;5461.8]	II-III=0.081
	dynamics		313.8	[355.5;2155.0]	934.1 [324.5;	I-III=0.067, II-III=0.016
	Δ		[-492.0;1716.3]	-75.4	2361.8]	I-III=0.053, II-III=0.067
	p in the group		0.145	[-1396.8;898.8]	-985.0	

Note: hereafter RV, reference values (for men over 50 years of age); TES, testosterone; SHBG, sex hormone binding globulin; E2, estradiol; PGN, progesterone; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulphate; NT-proBNP, N-terminal fragment of natriuretic peptide; IL-6, interleukin 6.

However, group I showed less inverse cardiac remodelling compared to groups II and III, and there were no significant dynamics of LVEDS, LVEDV and SPAP. During CRT, left atrial size and right atrial volume, LVEDS, LVESV, LVEDV and SPAP were significantly larger in group I compared with groups II and III, and LV EF was smaller. The degree of change (Δ) of LV EF, LVEDS, LVEDV, SPAP was significantly smaller in group I. The dynamics of the Echo parameters are shown in Table 2.

Table 3 shows the dynamics of sex hormones in the groups. At baseline, mean TES levels were within reference values in all groups. Against the background of

CRT, the total TES level in group I was correspondingly deficient - the mean TES level was below the norm (12.1 nmol/L) according to the recommendations of the Russian Association of Endocrinologists [6] and the European Association of Urologists [7], and was 9.8 [7.2;11.5] nmol/L. A highly significant decrease in total TES level was observed in group I, while groups II and III showed a significant increase in TES level. The level of free TES in the dynamics was within the reference values in group I, but at a significantly lower concentration than in the groups II and III. The degree of change in total TES in group I was reversed compared to groups II and III. Both at base-

Table 4.

Correlations of sex hormone levels with EchoCG, NT-prpBNP, and IL-6 parameters at study endpoint (start)

	TES	PGN	DHEAS	E2	E2/TES	IL-6	
Common group	LA	r=-0.159; p=0.049		r=-0.242; p=0.003			r=0.207; p=0.009
	RA			r=-0.444; p<0.001			r=0.227; p=0.006
	PV			r=-0.373; p<0.001			
	LVEDS	r=-0.233; p=0.003		r=-0.200; p=0.013		r=0,413; p=0,007	
	LVESV			r=-0.189; p=0.058			
	LVEDV	r=-0.251; p=0.002				r=0,413; p=0,007	
	LVESV	r=-0.243; p=0.002		r=-0.244; p=0.002		r=0,389; p=0,012	
	LV EF	r=0.169; p=0.035		r=0.257; p=0.001			
	SPP	r=-0.260; p=0.004		r=-0.391; p<0.001			r=0.329; p<0.001
	IL-6	r=-0.151; p=0.059			r=-0,154; p=0,056		
Group I	NT-proBNP	r=-0.192; p=0.016		r=-0.462; p<0.001			r=0.190; p=0.017
	LA						r=0.324; p=0.020
	RA			r=0.365; p=0.011			r=0.454; p=0.001
	PV			r=0.358; p=0.009			r=0.321; p=0.020
	LVEDS	r=-0.333; p=0.016		r=-0.270; p=0.053		r=0,456; p=0,022	
	LVESV			r=-0.389; p=0.025	r=0,413; p=0,017		r=0.312; p=0.077
	LVEDV	r=-0.327; p=0.018		r=-0.255; p=0.068		r=0,456; p=0,022	r=0.207; p=0.009
	LVESV	r=-0.291; p=0.036		r=-0.261; p=0.062		r=0,444; p=0,026	r=0.227; p=0.006
	LV EF			r=-0.564; p<0.001			
	SPP			r=-0.391; p=0.004			

line and over time, higher levels of total TES and free TES were found in the III group.

Only in the III group was a highly significant increase in E2 level observed along with an increase in total TES. The E2 level against the background of CRT was significantly higher in the group III than in groups I and II.

In the absence of initial differences in the E2/TES index, its values were significantly higher in group I against the background of CRT.

There were no differences in the initial level of DHEAS and its reliable dynamics against the background of CRT in the groups. However, the values in the dynamics were lowest in group I. Moreover, the degree of change in DHEAS level in groups I and III was significantly opposite, decreasing in group I and increasing in group III. PGN dynamics in the groups were unidirectional - PGN levels decreased against the background of CRT. The levels of NT-proBNP and IL-6 decreased significantly against the background of CRT only in the III group. The concentration of NT-proBNP and IL-6 in dynamics was highest in group I.

The results of the correlation analysis are shown in Table 4. There were statistically significant but weak and medium correlations of sex hormones with Echo parameters both in the total group and in the TESend tertile

groups. The highest number of negative correlations with the DHEAS value is remarkable. Of the sex hormones studied, only DHEAS was highly significantly negatively correlated with NT-proBNP level. There was only one positive correlation of E2 with LVESS in the total group. Only positive correlations of E2/TES with Echo levels were observed in all groups. Positive correlations of PGN with LVEDS, LVESS, LVEDV, LVESV were observed in the group with the TES tertile III.

The Kaplan-Meier method was used to assess 10-year survival in the study groups (see figure 1). Group I had the lowest male survival rate, 17.6%, compared to groups II (42.8%) and III (46.2%) (Log Rank test I- II =0.016; Log Rank test I- III =0.004; Log Rank test II-III =0.528). The 10-year survival rates of the men in the groups II and III were comparable.

DISCUSSION

According to the literature, TES deficiency occurs in about 25% of men with heart failure [8]. A study by E.A. Jankowska et al. (2014) found no clear association between TES deficiency and age in men with heart failure: Low TES was found in 62% aged 45 years or younger, 22% aged 46-55 years, and 36% aged 66 years or older. TES deficiency was found in all FC (NYHA). A decrease

Table 4.

Correlations of sex hormone levels with EchoCG, NT-prpBNP, and IL-6 parameters at study endpoint (end)

		TES	PGN	DHEAS	E2	E2/TES	ИЛ-6
Group II	RA			r=-0.421; p=0.003			
	RV			r=-0.318; p=0.024			
	LV EF			r=0.280; p=0.046			
	SPP			r=-0.348; p=0.038			
	NT-proBNP			r=-0.351; p=0.011			
	IL-6	r=-0.320; p=0.019			r=-0.292; p=0.037		
Group III	LA					r=0.900; p=0.037	
	RA			r=-0.420; p=0.002			
	PV			r=-0.418; p=0.002			
	LVEDS	r=-0.300; p=0.031	r=0.395; p=0.004				
	LVESS		r=0.434; p=0.005				
	LVEDV	r=-0.328; p=0.018	r=0.435; p=0.001				
	LVESV	r=-0.322; p=0.020	r=0.359; p=0.009				
	LV EF			r=-0.533; p<0.001			

in TES level was found to be related to the severity of heart failure [9].

In our work, a higher incidence of atrial fibrillation exacerbating the course of heart failure was observed in men in group I compared to group III. The highest levels of NT-proBNP, a recognized marker of heart failure severity, were seen in group I before the background of CRT. Previously, the Freminegem study [10] and the FINRISK study [11] found an association between low TES and the incidence of AF. A higher incidence of obesity, diabetes mellitus and a higher body mass index in group I men may have contributed to the decline in TES over time. The association between TES deficiency and obesity [12] and diabetes mellitus [13] has been discussed extensively in the scientific literature. In an in vitro study, insulin was shown to increase TES synthesis [14] without resistance to it [15]. The different incidence of diabetes implies different insulin levels in the groups and possibly the presence of insulin resistance in Ig, which may lead to an inability of insulin to stimulate TES synthesis and contribute to its deficiency.

A decrease in free TES in heart failure may be due to congestion in the great circulation (liver), which may be associated with an increase in SHBG synthesis and consequent deficiency of free TES. We measured the levels of free TES and SHBG only during the CRT and found that they were also lower in the group I men. A possible reason for the lower level of sex steroids in group I could be the higher activity of systemic immune inflammation, as shown by the dynamics of IL-6 level: the IL-6 level was significantly higher in group I against the background of CRT, while the magnitude of its change was opposite compared to group III, reaching almost significance ($p=0.053$). Our data confirm the results of experimental in vitro studies with Leydig cells [14]. -Exposure of Leydig cell culture to IL-6 resulted in a highly significant ($p<0.001$) decrease of TES and PGN concentrations, which proves the negative effect of inflammatory cytokines on the steroidogenesis cascade through direct modulation of Leydig cell vi-

ability and function. Our correlations of IL-6 with Echo parameters and NT-proBNP levels indicate its negative effect not only on steroidogenesis but also on reverse cardiac remodeling. The association of low TES with poor prognosis in patients with CHF has been noted in a number of studies [16, 17]. In the HIMS (The Health In Men Study) men aged 70-89 years had the highest overall mortality and coronary heart disease mortality at the lowest (0.25-9.82 nmol/L) and highest (15,79-46.5 nmol/L) TES levels. The lowest risk of death was observed at TES levels of 12.56-15.75 nmol/L [18]. In our study, group I patients had the lowest mean total TES level (9.8[7.2;11.5] nmol/L) and was associated with a worse 10-year survival rate.

Although there is a lively debate in the scientific literature about the role of TES deficiency in the development and progression of heart failure, the evidence on the mechanisms of its effects on the cardiovascular system is quite controversial and remains incompletely understood. TES is a predominant circulating androgen with multiple genomic and non-genomic (rapid) effects that have a complex coordinated pattern of interactions and effects on various cellular functions. The genomic effects of TES are due to its ability to cross the plasma membrane of target cells unimpeded and bind to nuclear androgen receptors, inducing gene transcription and protein synthesis. The non-genomic effects are more rapid in onset and are due to interaction with protein/receptor/ion channels at the plasma membrane.

The complex mechanisms of non-genomic effects remain to be clarified and further investigated. Androgen receptors (AR) were found to be highly expressed in atrial and ventricular cardiac myocytes, so that TES acts directly at the cellular level, indicating a possible active involvement of TES in reverse cardiac remodelling in the setting of CRT. The cardioprotective antioxidant effect of TES is well known and is probably due to its conversion to 17 β -oestradiol by aromatisation, which increases the levels of the antioxidant enzymes SOD and GSH-Px and reduces

lipid peroxidation (a marker of oxidative damage) in cardiomyocytes [19]. TES attenuates the effects of H₂O₂, which causes cell death by activating NF- κ B, via AR [20]; causes a rapid increase in [Ca²⁺] in cardiac myocytes due to activation of the plasma membrane AR, which is associated with the PTX-sensitive G-protein PLC/IP3 pathway; increases Na/K-ATPase and Ca²⁺-ATPase activity [21]; via nuclear and non-nuclear mechanisms, it has a vasodilatory effect through activation of eNOS, modulation of K⁺ and Ca²⁺ channels [22]. Low endogenous TES levels are known to be associated with a 3.3-fold increased risk of premature coronary heart disease compared to individuals with normal TES levels [23], likely due to the ability of TES to affect high-density lipoprotein cholesterol levels [24]. The cellular environment, particularly oxidative stress status, has been found to influence the cardiovascular effects of TES.

High levels of oxidative stress are associated with negative effects of TES, whereas low

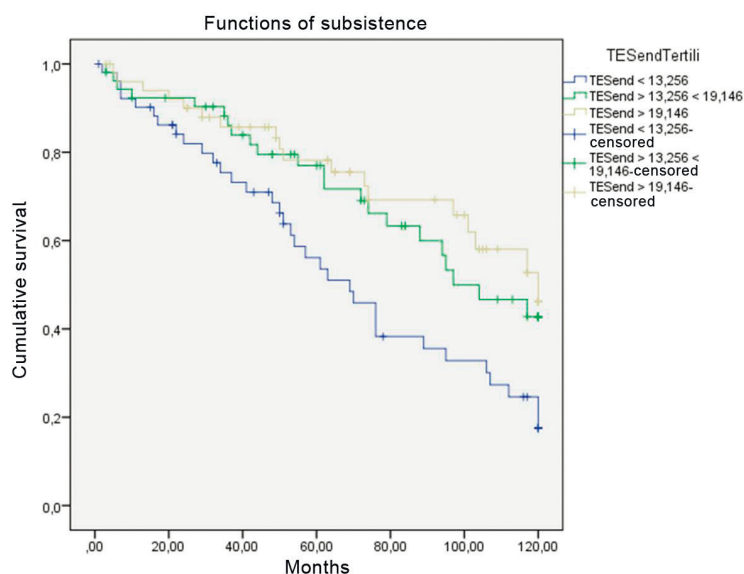


Fig. 1. 10-year survival rate of men with different TES levels on SRT background (Log Rank test I-II=0.016; Log Rank test I-III=0.004; Log Rank test II-III=0.528).

oxidative stress correlates with the cardioprotective effects of TES [25]. One experiment demonstrated that TES can increase the production of reactive oxygen species (ROS) by increasing phosphorylation of c-Src, an upstream regulator of NADPH oxidase expression and activity [26]. TES exacerbated cardiac injury through a mechanism involving conversion of TES to 6 β -hydroxytestosterone via cytochrome P-4501B1 and increased NADPH oxidase activity to form ROS [27]. The prooxidant effect of TES under conditions of high oxidative stress due to an increase in ROS levels leads to cardiomyocyte damage, inflammation, cell death and heart failure.

We have found no data in the literature on sex hormone dynamics against a background of CRT. Only sporadic studies of TES levels in a cohort of men with end-stage heart failure (mean age 58 years) who required implantation of a left ventricular assist device are described. TES deficiency was found in 86% of cases in this group of men [28]. However, another study found no reduction in TES levels in patients with dilated cardiomyopathy (age 24-45 years) despite the severity of the disease [29]. It is likely that prognosis is determined by the combination of TES and other sex steroids. Evidence for this is the low mortality from coronary heart disease in patients with reduced TES levels and high DHEAS levels [30]. In our study, DHEAS levels were significantly lower in group I against a background of CRT, and the magnitude of its change decreased significantly compared to groups II and III. Our results confirm the importance of single moment analysis for the dynamics of TES and DHEAS.

The biological role of DHEAS is still unclear. It is metabolised to TES and dihydrotestosterone. It is thought to be a natural cortisol antagonist and to have several protective effects [31]. The negative associations we found of DHEAS with the parameters NT-proBNP and Echo may indicate a decrease in its level in relation to the severity of heart failure. However, its role in reversing cardiac remodelling in the setting of CRT cannot be ruled out. Further studies are needed.

The role of PGN in the development of heart failure is also unclear. In the scientific literature, it is traditionally considered an irrelevant precursor hormone for all steroid hormones, including TES. In a Swedish study of elderly men and women, PGN was found to be associated with an increased prevalence of heart failure [32]. Experimental studies showed cardioprotective effects of PGN: immunosuppressive [33], anti-mineralocorticoid, anti-inflammatory [34], anti-apoptotic [35] and antiarrhythmogenic [36]. One of the proven important physiological properties of PGN is its ability to promote regenerative processes in the myocardium through the proliferation of cardiomyocytes, thus contributing to the restoration of cardiac function [37]. In our study, there was a decrease in PGN levels in the dynamics in all groups, which can be explained by a reduced need for regenerative processes against the background of reverse cardiac remodelling by CRT. Positive correlations of PGN with Echo parameters in the III group seem logical - the larger the cardiac cavity, the greater the need for myocardial regeneration.

Greater inverse cardiac remodelling on the background of CRT is associated with reduced immunance in-

flammation activity. It was the III group that showed a significant decrease in IL-6 concentration, the lowest levels of IL-6 were found in dynamics, and the magnitude of IL-6 change was opposite compared to groups I and II.

The importance of oestrogen in the male body has also not been fully explored. Up to 80% of oestrogen in men is formed by aromatisation from TES, the activity of which increases with age, so that older men may have oestradiol levels comparable to those of postmenopausal women [38]. Oestrogens can have physiological and pathophysiological effects in men that depend on their absolute plasma and cellular levels, as well as their ratio to TES (oestradiol/testosterone), which is an important hormonal constant in men [39]. The immunosuppressive effect of E2 has been extensively discussed in the scientific literature [40]. In our work, a significant increase in E2 and its higher concentration against the background of CRT were observed only in the III group. The immunosuppressive properties of E2 may have contributed to a greater decrease in the activity of immune inflammation in the III group. The ratio of E2/TES was lower in the III group than in the I group. In the experiment, a certain ratio of E2/TES=5:1 had an anti-apoptotic effect, which was beneficial in reducing lipid lesions, reducing foam cell formation and endothelial damage, modulating coagulation system function and inhibiting inflammation [41]. How high this ratio should be in men with heart failure has not been studied. The prognostic value of E2 is controversial in the literature [42].

Since in our study the changes in sex hormone levels in the III group were associated with better survival, they probably had a positive physiological meaning.

In this analysis, all patients received optimal drug therapy for at least 3 months before CRT implantation. Due to drug ineffectiveness, patients were implanted with CRT devices. TES levels are known to decrease with age, especially in the setting of chronic disease. The mean age of our patients was 58.7 $\pm$ 9.7 years, and the mean follow-up time was 69.8 $\pm$ 45.5 months. It is reasonable to assume that TES levels should decrease over 5 years in patients with severe chronic diseases. However, an increase in TES levels was observed in 2/3 of our patients.

Our results suggest a modulating effect of CRT on steroidogenesis, similar to hormone replacement therapy used to prevent the progression of heart failure not only in men but also in women [43]. The effect of HRT on sex steroid synthesis may be mediated via the immune system, neurohormonal regulation and oxidative stress activity. In the scientific literature, there are mainly positive experiences with the use of TES preparations in low doses over a short period of time ($\frac{1}{2}$ -1 year). There are only 4 studies showing negative experiences with the use of TES preparations in patients with heart failure with severe concomitant diseases [44-47]. All of these studies have been heavily criticised due to financial interests of pharmaceutical companies producing TES drugs. The question of the feasibility of TES therapy in patients with heart failure remains open and uncertain. Our results indicate the safety and prognostic significance of endogenous TES elevation in patients with severe heart failure for more than 5 years. Howev-

er, evidence suggests that the effect of endogenous and exogenous TES may be different [47]. Further studies are needed.

CONCLUSION

Thus, the results of our study indicate different dynamics of sex steroids in the patients with CRT CRT. The

pattern of sex hormone changes associated with an increase in testosterone, oestradiol, dehydroepiandrosterone sulphate and a decrease in the oestradiol/testosterone ratio is associated with better 10-year survival in men with implanted CRT devices against a background of greater reverse heart remodelling and lower systemic immune inflammation activity.

REFERENCES

1. Arcopinto M, Salzano A, Bossone E, et al. Multiple hormone deficiencies in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;184: 421-423. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.055>.
2. Santos MR, Sayegh ALK, Groehs RVR, et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3): 256-264. <https://doi.org/5935/abc.20150078>.
3. Enina TN, Kuznetsov VA, Soldatova AM, et al. Relationship between levels of sex hormones and response to cardiac resynchronisation therapy in men. *Kardiologiya*. 2018;58(S7): 24-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2464>.
4. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations SSHF-RSC-RSMST. Heart failure: congestive (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S): 8-158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
5. Whinnett ZI, Davies JER, Lane RE, et al. Echocardiographic methods for selecting patients suitable for biventricular pacing therapy. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53(3): 211-20. PMID:16003255.
6. Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. *Diabetes*. 2017;20(2): 151-160 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/OMET2017483-92>.
7. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. *European Association of Urology Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
8. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. *Eur Cardiol*. 2019;14(2): 103-110. <https://doi.org/10.15420/ecr.2019.13.1>.
9. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Kalicińska E, et al. Testosterone deficiency in men with heart failure: pathophysiology and its clinical, prognostic and therapeutic implications. *Kardiologia Polska*. 2014;72(5): 403-9. <https://doi.org/10.5603/KP.a2014.0025>.
10. Magnani JW, Moser CB, Murabito JM, et al. Association of sex hormones, aging, and atrial fibrillation in men: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7: 307-312. PMID: 24610804 <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001322>.
11. Zeller T, Schnabel RB, Appelbaum S, et al. Low Testosterone Levels Are Predictive for Incident Atrial Fibrillation and Ischaemic Stroke in Men, but Protective in Women - Results From the FINRISK Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(11): 1133-1139. <https://doi.org/10.1177/2047487318778346>.
12. Caliber M, Saad F. Testosterone Therapy for Prevention and Treatment of Obesity in Men Androgens. *Clinical Research and Therapeutics*. 2020;1(1). <https://doi.org/10.1089/andro.2020.0010>.
13. Zheng R, Cao L, Cao W, et al. Risk Factors for Hypogonadism in Male Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016: 5162167. <https://doi.org/10.1155/2016/5162167>.
14. Leisegang K, Henkel R. The in vitro modulation of steroidogenesis by inflammatory cytokines and insulin in TM3 Leydig cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16: 26. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0341-2>.
15. Kinyua AW, Doan KV, Yang DJ, et al. Insulin Regulates Adrenal Steroidogenesis by Stabilizing SF-1 Activity. *Sci Rep*. 2018 Mar 22;8(1):5025. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23298-2>.
16. Wang W, Jiang T, Li C, et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *J Thorac Dis*. 2016;8: 269-77. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.39>.
17. Yoshihisa A, Suzuki Si, Sato Y, et al. Relation of Testosterone Levels to Mortality in Men With Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2018;121(11): 1321-27. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.052>.
18. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SAP, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99: 9-18. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3272>.
19. Zhang L, Wu S, Ruan Y, et al. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Mol. Med. Rep*. 2011;4: 1183-1188. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.539>.
20. Xiao FY, Nheu L, Komesaroff P, et al. Testosterone protects cardiac myocytes from superoxide injury via NF- κ B signalling pathways. *Life Sci*. 2015 Jul 15;133: 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.009>.
21. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic actions of androgens. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29(2): 169-81. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005>.
22. Lorigo M, Melissa MM, Lemos MC, et al. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020;196: 105496. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105496>.
23. Turhan S, Tulunay C, Gülec S, et al. The association between androgen levels and premature coronary artery disease in men. *Coron Artery Dis*. 2007;18: 159-162. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328012a928>.
24. Thirumalai A, Rubinow KB, Page ST. An update on testosterone, HDL and cardiovascular risk in men. *Clin Lipidol*. 2015;10(3): 251-258. <https://doi.org/10.2217/clp.15.10>.
25. Cruz-Topete D, Dominic P, Stokes KY. Uncovering

- sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biol.* 2020;31: 101490. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101490>.
26. Chignalia AZ, Schuldt EZ, Camargo LL, et al. Testosterone induces vascular smooth muscle cell migration by NADPH oxidase and c-Src-dependent pathways. *Hypertension.* 2012;59: 1263-1271. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180620>.
 27. Pingili AK, Kara M, Khan NS, et al. 6beta-hydroxy-testosterone, a cytochrome P450 1B1 metabolite of testosterone, contributes to angiotensin II-induced hypertension and its pathogenesis in male mice. *Hypertension.* 2015;65: 1279-1287. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05396>.
 28. Nguyen AB, Imamura T, Besser S, et al. Metabolic Dysfunction in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices Patients and Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(22): e013278. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013278>.
 29. Naderi N, Heidarali M, Barzegari F, et al. Hormonal Profile in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Res Cardiovasc Med.* 2015;4(3): e27631. <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.27631v2>.
 30. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, et al. Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med.* 2007;167: 1252-1260. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1252>.
 31. Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrology and genital surgery.* 2015;1: 13-22. (In Russ) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-1-13-22>.
 32. Nilsson SE, Fransson E, Brismar K. Relationship Between Serum Progesterone Concentration and Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality in Elderly Swedish Men and Women: An 8-Year Prospective Study. *Gender Medicine.* 2009;6(3): 433-443. <http://doi.org/10.1016/j.genm.2009.09.011>.
 33. Beilei Lei, Brian Mace, Hana N. Dawson et al. Anti-Inflammatory Effects of Progesterone in Lipopolysaccharide-Stimulated BV-2 Microglia. *PLoS One.* 2014; 9(7): e103969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103969>.
 34. Quinkler M, Meyer B, Bumke-Vogt C, et al. Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146: 789-800. PMID:12039699.
 35. Morrissy S, Xu B, Aguilar D, et al. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes. *Aging Cell.* 2010;9: 799-809. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00619.x>.
 36. Ma J, Hong K, Wang HS. Progesterone protects against bisphenol A-induced arrhythmias in female rat cardiac myocytes via rapid signaling. *Endocrinology.* 2017;158: 778-790. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1702>.
 37. Cong Lan, Nian Cao, Caiyu Chen, et al. Progesterone, via yes-associated protein, promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac repair. *Cell Prolif.* 2020; 53(11): e12910. <https://doi.org/10.1111/cpr.12910>.
 38. Rothman MS, Carlson NE, Xu M, et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids.* 2011;76(1-2): 177-82. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.10.010>.
 39. Калиниченко СЮ, Тюзиков ИА. Практическая андрология. М.: Практическая медицина. 2009. 400 с. [Kalinichenko SYu, Tyuzikov IA. Practical andrology. M.: Practical medicine 2009. 400 p. (In Russ)].
 40. Xing D, Oparil YuH, Gong K, et al. Estrogen modulates NFkB signaling by enhancing Ikbα levels and blocking p65 binding at the promoters of inflammatory genes via estrogen receptor-β. *PLoS ONE.* 2012;7: e36890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036890>.
 41. Dai W, Ming W, Li Y, et al. Synergistic Effect of a Physiological Ratio of Estradiol and Testosterone in the Treatment of Early-stage Atherosclerosis. *Arch Med Res.* 2015; Nov;46(8): 619-29. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.11.003>.
 42. Yeap BB. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men. *Asian J Androl.* 2018;20(2): 109-114. https://doi.org/10.4103/aja.aja_50_17.
 43. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, et al. Testosterone Therapy in Women With Chronic Heart Failure. *J Am Col Card.* 2010;56(16): 1310-1316. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.090>.
 44. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013;310(17): 1829-36. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280386>.
 45. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363(2): 109-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal000485>.
 46. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One.* 2014;9: e85805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085805>.
 47. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 2013;11: 108. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-108>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-02>

PREDICTORS OF LONG-TERM VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA RECURRENCE AFTER COMBINED ENDO-EPICARDIAL ABLATION IN PATIENTS WITH STRUCTURAL HEART DISEASE

K.A.Simonova¹, V.S.Orshanskaya¹, V.K.Lebedeva¹, S.V.Garkina¹, T.A.Lyubimtseva¹, M.A.Vander¹, Yu.V.Miller¹, R.B.Tatarsky¹, A.V.Kamenev¹, M.A.Naymushin¹, 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 "LETI", Russia, Saint-Petersburg, 5 Professor Popov str.

Purpose. To identify predictors of ventricular tachycardia (VT) recurrence after endo-epicardial ablation in patients with structural heart disease.

Methods. A prospective observational study included 39 patients with structural heart disease and indications for catheter ablation of ventricular tachyarrhythmia. Endo- and epicardial electroanatomical mapping of the ventricular myocardium and ablation of abnormal electrical activity areas were performed. Clinical, ECG characteristics, and voltage maps of bipolar potentials (limits of scar detection <0.5 mV, normal activity >1.5 mV) and unipolar signals (limits <5.0 and >9.0 mV, respectively) on endo- and epicardial surfaces were evaluated. Intraprocedurally, the procedure was considered effective when no VT was inducible; partially effective - when only clinical VT(s) was/were non-inducible. Scheduled patient visits or remote monitoring were performed at 6, 12 and 24 months, and then annually.

Results. The mean age of the patients was 49.5±15.7 years (34 men and 5 women). VT recurrences at 6 months were more often detected in non-ischemic cardiomyopathy patients, in subjects with non-paroxysmal atrial fibrillation (42.9% vs. 7.4%), with a lower VT-QRS amplitude in lead III (0.6 [0.4;1.07] versus 1.28 [0.99; 1.53] mV), and when epicardial "scar" area prevailed over endocardial, P<0.05 for all listed parameters. At 12-months, VT recurrence was more common in patients with partially effective ablation (33.3% vs. 5.0% in patients with effective ablation, P=0.02). The presence of electrical storm at the time of ablation was independently associated with recurrences (HR 4.32; 95% CI: 1.06-17.48; P=0.04).

Conclusion. In a heterogeneous group of patients, clinical and electrophysiological factors associated with VT recurrence have been identified at various follow-up periods after endo-epicardial ablation. Electrical storm ablation is an independent predictor of VT recurrence in the long-term, up to 5 years of follow-up.

Key words: epicardial ablation; ventricular tachycardia recurrence; subepicardial substrate; radiofrequency ablation; electrical storm

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: this work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement number 075-15-2020-800).

Received: 25.02.2022 **Revision Received:** 28.03.2022 **Accepted:** 08.04.2022

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

This work was presented as part of the competition for young scientists of the IV Saint-Petersburg Forum of Arrhythmology, held on May 18-21, 2021 in St. Petersburg.

K.A.Simonova - ORCID ID 0000-0003-2423-1041, V.S.Orshanskaya - ORCID ID 0000-0003-4287-9597, V.K.Lebedeva - ORCID ID 0000-0002-0507-096X, S.V.Garkina - ORCID ID 0000-0002-5594-6376, T.A.Lyubimtseva - ORCID ID 0000-0002-8651-7777, M.A.Vander - ORCID ID 0000-0001-9708-7541, Yu.V.Miller - ORCID ID 0000-0003-3416-0910, R.B.Tatarsky - ORCID ID 0000-0001-6752-3306, A.V.Kamenev - ORCID ID 0000-0001-8780-2601, M.A.Naymushin - ORCID ID 0000-0003-2685-623X, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, E.N.Mikhaylov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

For citation: Simonova KA, Orshanskaya VS, Lebedeva VK, Garkina SV, Lyubimtseva TA, Vander MA, Miller YuV, Tatarsky RB, Kamenev AV, Naymushin MA, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Predictors of long-term ventricular tachyarrhythmia recurrence after combined endo-epicardial ablation in patients with structural heart disease. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 17-29. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-02>.

Radiofrequency catheter ablation (RFA) is a modern, highly effective method for ventricular tachycardia (VT) management. The VANISH study has demonstrated the benefit of catheter ablation compared to extending drug therapy to prevent VT recurrences [1, 2]. As new scientific evidence emerges on the efficacy and outcomes of new approaches to the interventional treatment of VT, the classes of indications for catheter ablation are revised and the pos-

sibilities for its use are expanded [3]. However, despite the success in treating VT, in some cases endocardial ablation of the VT substrate is ineffective due to the intramural/sub-epicardial location of the arrhythmogenic substrate. In this case, epicardial mapping and ablation of the tachycardia substrate is performed. Epicardial access is important in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) [4-6], postmyocardial infarction and

postinfarction scarring [7]. However, despite the combined endo-epicardial substrate classification of VT, VT recurrences are not uncommon. The issue of identifying predictors of VT recurrences, improving ablation approaches, and enhancing their efficacy is undoubtedly important.

The aim of this study was to identify predictors of recurrence of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease after epicardial ablation and to determine the likely association between clinical and electrophysiological factors and the characteristics of monomorphic ventricular tachycardia.

MATERIAL AND METHODS

A prospective observational study included patients with VT with structural heart disease (with a history of myocardial infarction or myocarditis, ARVC) and indications for arrhythmia substrate RFA who have signed a consent form for epicardial ablation other than standard endocardial ablation. The inclusion criteria were: a proven history of myocardial infarction or myocarditis or definite/problematic ARVC (myocardial changes visualised by transthoracic echocardiography and/or magnetic resonance imaging (MRI)), presence of persistent VT paroxysms (or frequent symptomatic ventricular extrasystoles (VE)), documented by ECG and/or interview data from an implanted cardioverter defibrillator (ICD), with ineffective antiarrhythmic therapy (AAT). Exclusion criteria were: stenotic coronary artery atherosclerosis disease requiring revascularization; acute myocarditis; history of open surgery with pericardial dissection; acute or exacerbated inflammatory disease; presence of three-component antithrombotic therapy without possibility of interruption; myocardial infarction less than 3 months ago; presence of acute coronary syndrome at the time of screening. Patients underwent a standard examination: resting ECG, echocardiography, Holter monitoring, coronarography, interrogation and setting of implanted ICD/cardiac resynchronisation therapy with defibrillation function (CRT-D), cardiac MRI.

Endocardial and epicardial access, electrophysiological study and catheter ablation

In the X-ray operating room, electrophysiological examination, tachycardia substrate mapping and RFA were performed. Anesthesiological support was provided with artificial pulmonary ventilation.

Epicardial (EPI) access was gained via subxiphoid puncture; the technique is described in detail in a previous publication [8]. A Preface Multipurpose Introducer (Cordis, USA) was inserted into the pericardial space. Endocardial (ENDO) access to the right ventricle was made by puncturing the femoral vein. The ENDO access to the left ventricle (LV) was made retrograde transaortally by puncturing the femoral artery and transseptally.

Transseptal puncture of the interatrial septum was performed under fluoroscopy using a Brockenbrough BKR-1 needle (St. Jude Medical, USA). After positioning the introducer in the LV, heparin was injected intravenously at a dose of 80-100 IU per 1 kg body weight, and hypo-coagulation was further maintained while controlling the activated clotting time (target value above 250 s).

The procedure was performed with the non-fluoroscopic navigation system CARTO 3. NaviStar Thermo-cool or SmartTouch (Biosense Webster, USA) was used for mapping and ablation; Pentaray multipole navigation electrode (Biosense Webster, USA) was used for mapping in some patients.

Three-dimensional reconstruction of the right ventricle and LV surfaces ENDO was performed first, followed

Table 1.

Clinical profile of patients

Parameter	Value
VT etiology, n	
- PICS	15
- ARVC	14
- myocarditis	6
- unspecified etiology	4
Hypertension, n	21
Diabetes mellitus, n	4
COPD, n	6
Atrial fibrillation, n*	6
Electric storm, n	11
ICD/CRT-D, n	29
Follow-up time, months	24 [MCD: 6; 33]
Average age, years**	50±16
Length of history of arrhythmia, months	19.5 [MCD: 5; 48]
Average VT cycle length, ms	375 [MCD: 332; 471]
Previous substrate RFA procedures	22
- 1 surgery	13
- 2 or more surgeries	9
“Acute” effect	32
Partial effect	4
Presence of LEP on the epicardial surface	27
Pseudo-delta wave width, ms	72±27
Left atrial volume index, ml/m ²	45±18
Average LV EF, %	46±14
TAPSE, mm	18±5
QTc at sinus rhythm, ms	462 [MCD: 438;513]
QRS width on sinus rhythm	115±33
Amplitude of the QRS VT in lead III	1.23 [MCD: 0.84;1.52]

Notes hereafter: VT, ventricular tachycardia; PICS, postinfarction cardiosclerosis; ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; *, persistent/permanent forms; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; CRT-D, cardiac resynchronization therapy with defibrillation function; **, at the time of surgery; RFA, radiofrequency ablation; LVP, late ventricular potentials; LV EF, left ventricular ejection fraction

by reconstruction of the cardiac surface EPI. The following limits for detection of scarring and altered zones were used in the creation of voltage maps: 0.5-1.5 mV for bipolar signal registration and 5.0-9.0 mV for unipolar signal registration. Electroanatomical maps were drawn with a color boundary of 5-10 mm when mapping with NaviStarThermocool or SmartTouch ablation catheters (Biosense Webster, USA) and 2 mm when mapping with PentaRay multipolar catheters (Biosense Webster, USA). Areas of late potentials and fragmented potentials were marked on the maps. The integrated Area Measurement module was used to calculate the registration area of altered electrical activity and low amplitude myocardium on both bipolar and unipolar maps on the ENDO and EPI surfaces.

The location of the VT was determined by activation and stimulation mapping, by the positive effect of ablation. A standard electrophysiological study protocol was performed to induce VT: programmed stimulation with 1, 2, 3 and 4 extrastimuli from the right ventricular apex and output tract or from LV, frequent volley stimu-

lation of the ventricles. In case of induction of sustained and hemodynamically relevant VT entrainment mapping was performed.

Prior to RFA to the epicardial surface, selective coronarography was performed to assess the location of the mapped area in relation to the coronary arteries. Radiofrequency applications were performed at a distance of at least 10 mm from the coronary artery. Stimulation mapping of the anatomical projection zone of the left phrenic nerve was performed to prevent its possible damage during ablation in the lateral wall of the LV.

Radiofrequency exposure was performed with the following parameters: Power 40-50 W, duration up to 40 seconds; the electrode was flushed with 0.9% NaCl solution at a rate of 30 ml/min. Radiofrequency ablation was performed in the area of late and fragmented potentials until they disappeared or the amplitude of the potentials decreased significantly (above 85%). Ablation was also performed in these areas when mapping the VT entry/exit zones and delayed conduction channels within the

Table 2.

Endocardial and epicardial volt mapping (see continuation)

Patient No.	Endocardial surface		S ratios (bi- and unipolar) on the endocardial surface		Epicardial surface		S (bipolar) ratios on epi- and endocardial surfaces	
	% S<0.5mV*	% S<1.5 mV	<0.5 mV and<5 mV*	<1.5 mV and<9 mV**	% S<0.5 mV*	% S<1.5 mV	<0.5 mV †	<1.5mV ††
1	5	8.4	0.57	0.61	12.3	83	0.73	0.92
2	4.2	4.2	0.06	0.85	23.1	24.1	0.90	0.91
3	3	14.2	0.88	0.62	17.2	70.3	0.85	0.82
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	1	5.4	0.88	0.69	10.9	27.5	0.93	0.78
6	1.4	8.1	0.75	0.63	2.7	4	0.25	0.35
7	8.9	18.6	-0.44	0.12	0	4.3	-1.0	-0.10
8	0	0	1.0	1.0	8.9	14.4	1.0	1.0
9	0	0	1.0	1.0	2.3	8.5	1.0	1.0
10	5.7	6	0.49	0.50	8.4	8.4	0.65	0.63
11	4	87.3	0.73	0.05	3.9	78.1	0.39	0.35
12	14	28	0.72	0.61	17.8	25.1	0.14	0.05
13	25.6	50	0.14	0.05	13.9	86.6	0.30	0.71
14	7.9	23.6	-0.62	0.2	11.8	21.8	0.56	0.37
15	3.3	12.2	0.83	0.80	12.9	75.8	0.89	0.91
16	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-
18	1.3	7.4	0.47	0.45	-	-	-	-
19	-	-	-	-	88.3	92.1	-	-
20	10.8	65.4	-	-	-	-	-	-
21	14	50.9	0.42	0.17	22.8	83	0.66	0.66
22	8.4	14.9	0.58	0.1	4.5	13.7	-0.19	0.08
23	13.2	62.1	1.0	1.0	19.2	56.8	1.0	1.0
24	13.1	60.9	0.53	0.17	0.3	2.9	-0.90	-0.82
25	28.8	63.3	0.51	0.20	21.6	26.9	0.27	-0.01

Table 2.

Endocardial and epicardial volt mapping (continuation)

Patient No.	Endocardial surface		S ratios (bi- and unipolar) on the endocardial surface		Epicardial surface		S (bipolar) ratios on epi- and endocardial surfaces	
	% S<0.5mV*	% S<1.5 mV	<0.5 mV and<5 mV*	<1.5 mV and<9 mV**	% S<0.5 mV*	% S<1.5 mV	<0.5 mV †	<1.5mV ††
26	0	7.6	-	0.27	1.1	8.2	1	0.68
27	0	0	-	-	0	0	-	-
28	6.6	9.3	0.44	0.81	18.5	93	0.76	0.93
29	21.6	24.8	0.44	0.43	12.7	14.9	0.40	0.40
30	-	-	-	-	-	-	-	-
31	0	0.5	0.49	0.52	2.4	74.8	0.71	0.66
32	-	-	0.54	0.44	-	-	-	-
33	0	0	-	1.0	4.7	8.4	1.0	1.0
34	1.2	2.9	0.48	0.48	77.2	86.4	1.0	0.98
35	46.5	98.9	0.39	0.15	12.5	17.6	0.43	0.09
36	22.6	77.6	0.49	-0.03	17.1	18.6	0.31	-0.22
37	34	87.9	0.45	0.05	93.3	96.3	0.79	0.54
38	2.3	5.8	0.85	0.87	88.7	88.7	0.86	0.68
39	-	-	-	-	-	-	-	-
Total %	5.4 [1.3;13.4]	13.2 [5.7; 53.4]	0.51 [0.4; 0.8]	0.5 [0.2;0.8]	12.5 [4.2; 18.9]	25.1 [11.1; 80.6]	0.71 [0.3; 0.9]	0.66 [0.4; 0.9]

Note: S - signal area; * - $P < 0.05$; * - according to the formula $(S1_{endo_uni} - S1_{endo_bi}) / (S1_{endo_uni} + S1_{endo_bi})$, where $S1_{endo_bi}$ is the recording area of the bipolar signals < 0.5 mV on the endocardial surface, $S1_{endo_uni}$ - recording area of the unipolar signals < 5 mV on the endocardial surface; ** - according to the formula $(S2_{endo_uni} - S2_{endo_bi}) / (S2_{endo_uni} + S2_{endo_bi})$, where $S2_{endo_bi}$ is the area of the bipolar signals < 1.5 mV on the endocardial surface, $S2_{endo_uni}$ - recording area of the unipolar signals < 9 mV on the endocardial surface; † - according to the formula $(S1_{epi_bi} - S3_{endo_bi}) / (S1_{epi_bi} + S3_{endo_bi})$, where $S1_{endo_bi}$ is the area of the bipolar signals < 0.5 mV on the endocardial surface, $S3_{epi_bi}$ is the area of the bipolar signals < 0.5 mV on the epicardial surface; †† - according to the formula $(S2_{epi_bi} - S4_{endo_bi}) / (S2_{epi_bi} + S4_{endo_bi})$, where $S2_{endo_bi}$ is the area of the bipolar signals < 1.5 mV on the endocardial surface, $S4_{epi_bi}$ is the area of the bipolar signals < 1.5 mV on the epicardial surface.

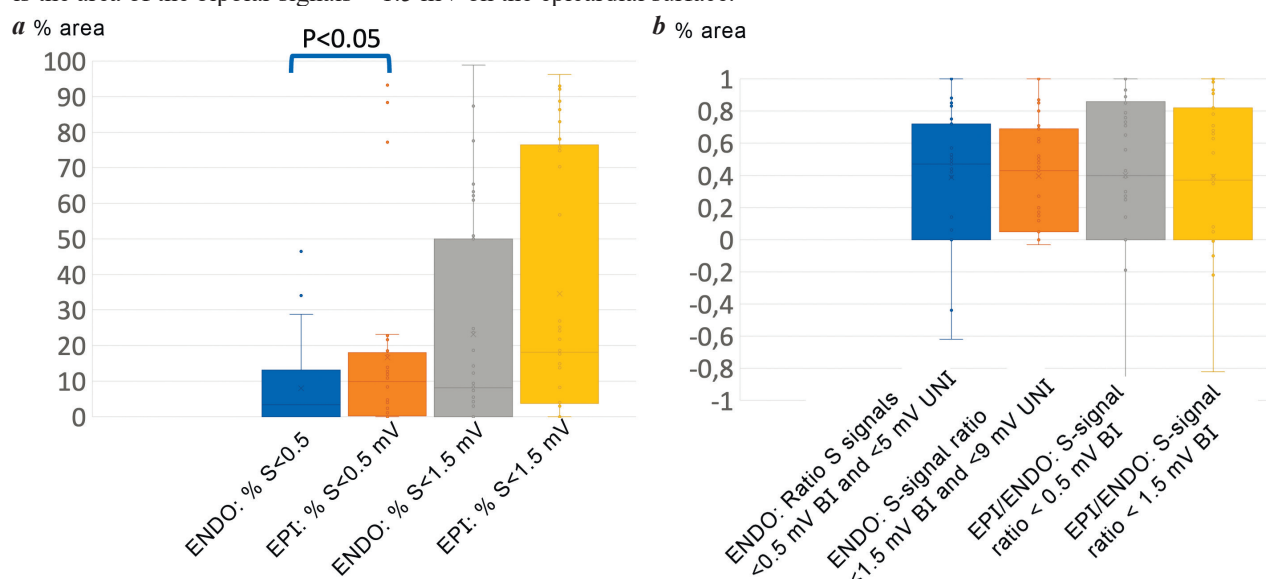


Fig. 1. Histograms characterising the relative areas of low-amplitude electrical signals in the whole group of patients: a - the relative area (as a percentage of the total area) of registration of electrical potentials < 0.5 mV and < 1.5 mV on endocardial and epicardial ventricular maps; b - normalised ratio of the areas of registration of low-amplitude potentials on endocardial and epicardial surfaces. Note: S - area, BI - bipolar signals, UNI - unipolar signals, ENDO - endocardial surface, EPI - epicardial surface.

scar. When mapping of the VT cycle was performed, RFA were performed in the area of “critical” tachycardia isthmus.

Treatment was effective if repeat ablation mapping showed no late and fragmented potentials and no seizure (amplitude 10 V, stimulus duration 1 ms, cycle 500 ms). At the end of the procedure, a repeat stimulation protocol was performed to induce VT. The procedure was considered completely effective if no induction of VT was observed;

ineffective if induction of clinical VT persisted; the absence of induction of clinical VT was assessed as a partial effect. Induction of ventricular fibrillation was not considered in the acute effect evaluation.

At the end of the procedure, the pericardial introducer was removed or replaced with a drain, which was removed after 12-24 hours. Before removal of the pericardial introducer, triamcinolone was injected into the pericardial cavity at a dose of 2 mg/kg to prevent pericardial adhesions.

Table 3.

Clinical characteristics and electrophysiological substrate characteristics in patients with and without recurrent VT after index ablation

	Recurrence of VT (6 months follow-up)		Recurrence of VT (12 months follow-up)		Recurrence of VT (24 months follow-up)	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Number of patients [@]	7	27	6	14	6	18
Gender (m/w)	4/3*	25/2*	5/1	11/3	5/1	17/1
Coronary cardiomyopathy, n (%)	1 (14)	10 (37)	0	8 (57)	0††	9 (50)††
Hypertension, n (%)	5 (71)	14 (52)	3 (50)	11 (79)	3 (50)	11 (61)
Diabetes mellitus, n (%)	2 (29)	2 (7)	1(17)	3 (21)	1 (17)	2 (11)
COPD, n (%)	2 (29)	3 (11)	2 (33)	3 (21)	1 (17)	3 (17)
Atrial fibrillation, n (%)	3 (43)*	2 (7)*	1 (17)	3 (21)	1 (17)	1 (6)
ES in the anamnesis, n (%)	1 (14)	4 (15)	3 (50)	5 (36)	2 (33)	1 (6)
Average age [§] , years (Me [MCD])	48 [30;62]	53 [38;61]	34 [25;45]	53 [39; 61]	39 [29; 50]	54 [44;64]
DAA, months (Me [MCD])	37 [18;73]	20 [5;48]	37 [27;54]	20 [5;61]	61 [55; 78]	9 [3; 25]
LV EF, % (Me [MCD])	38 [32; 49]	48 [38; 59]	40 [29;50]	52[38;60]	49 [46; 53]	55 [42; 60]
TAPSE, mm (Me [MCD])	19 [16; 21]	18 [15; 21]	17 [16;21]	18 [14;21]	21 [20; 22]	18 [14; 20]
QRSav, ms (Me [MCD])	111 [85;151]	104 [92;126]	106 [89; 138]	97 [88; 117]	93 [81; 152]	98 [90; 121]
QTcav, ms (Me [MCD])	484 [436;547]	457 [434;485]	411 [402; 488]	461 [443; 518]	488 [425;557]	460 [438;487]
QRSvt, ms (Me [MCD])	250 [223;250]	203 [199;240]	223 [202;250]	204 [194;243]	200 [195;214]	208 [202;250]
VT cycle length, ms (Me [MCD])	399 [398;400]	361 [319;482]	355 [299;426]	379 [356;556]	399 [380;455]	379 [332;571]
Width of the PDV, ms (Me [MCD])	76 [67;88]	66 [57;89]	67 [66;76]	65 [56;84]	56 [50; 60]	68 [58; 89]
Partial acute ablation effect, n (%)	1 (14)	3 (11)	2 (33)†	1 (7)†	1 (17)	2 (11)
Presence of LEP on epicardial surface, n (%)	7 (100)	18 (67)	5 (83)	13 (93)	5 (83)	9 (50)
Amplitude of QRSvt in the third lead, (Me [MCD])	0.6 [0.4;1.1]*	1.3 [1.0;1.5]*	0.8 [0.4;1.5]	1.2 [0.8;1.4]	0.9 [0.5; 1.9]	0,6 [0.4; 0.8]
Ratio of scar [#] areas (Me [MCD])	0.87 [0.8;0.9]*	0.4 [0.2;0.7]*	0.79 [0.65;0.86]	0.5 [0.2;0.8]	0.8 [0.7;0.9]	0.5 [0.3; 0.9]
Beta-blocker dose (as % of target dose) (Me [MCD])	28.1 [25;100]	25 [6.25;62.5]	100 [62.5; 106.25] †	25 [15.6;50.0] †	50 [40.63; 87.5]	43.75 [34.38; 62.5]
History of substrate VT RFA ^{&} (Me [MCD])	1 [0.5; 1.5]	1 [0; 1]	1 [0.25; 1]	1 [0; 1]	2 [1; 3.8]††	0 [0; 1] ††

Note: [@] - under observation; ICMP - ischemic cardiomyopathy; ES - electrical storm; [§] - at the moment of surgical intervention; AHD - arrhythmia history duration; SR - sinus rhythm; PDV - pseudo delta wave; [#] - bipolar signals <0.5 mV on epi- and endocardial surfaces (mean); [&] - number of previous attempts; * - P<0.05 between group with relapse and group without relapse by 6 months; † - P<0.05 between the group with relapse and the group without relapse by 12 months; †† - P<0.05 between the group with relapse and the group without relapse by 24 months.

Ventricular voltage map analysis

The area of the mapped epicardial surface naturally outweighs the endocardial surface, as both the left and right ventricular surfaces were mapped. When comparing the area of the low-amplitude myocardium, the ratio to the total area of the corresponding surface was considered rather than the absolute value. In the case of selective mapping of the area of suspected VT performance, such a voltage map was excluded from the calculation. The proportion (in %) of low amplitude myocardium in bi- and unipolar mapping on ENDO and EPI surfaces was assessed. In some cases, low amplitude zones were detected isolated on ENDO or EPI surfaces. Therefore, the ratio of areas of low-amplitude myocardium on two surfaces ranging from -1.0 to +1.0 was estimated using the formula $(S1-S2)/(S1+S2)$, where S is the area of the low-amplitude zone on the corresponding surface.

ECG analysis

ECG analysis was performed in sinus rhythm and VT. The QRS complex width, QTc interval duration in sinus rhythm, QRS complex amplitude in standard leads, pseudo-delta wave width, internal tilt time in V1, and clinical VT cycle length were considered.

Surveillance and recording of arrhythmia recurrence, ablation efficacy criteria

Recurrent VT was recorded by the ICD/CRT-D survey, the results of Holter monitoring and the telephone interview. Patients from remote areas emailed protocols of implanted device interrogation and adjustment and Holter monitoring results. Interrogation and adjustment of implanted devices was routinely performed once a year or ahead of schedule in case of ICD activation or recurrence of arrhythmias. In the early postoperative period, a Holter monitoring was performed in the first three days, after which a Holter monitoring was recommended at 1 year or earlier if there were any complaints.

The effectiveness of ablation (no recurrence of sustained VT lasting more than 30 s and/or no shock to the implanted defibrillator) was evaluated at 6-, 12- and 24-month follow-up, and the absence of arrhythmia recurrence throughout the follow-up period after catheter ablation was also evaluated. VE ablation was also considered effective if the number of extrasystoles with dominant morphology per day was reduced by 90% of the baseline number of VEs according to Holter monitoring results.

Statistical analysis

Quantitative data are expressed as mean $\pm$ standard deviation and compared by t-test with normal distribution. For non-normal distributions, variables were reported as median with interquartile range (IQR) and compared using non-parametric tests (Mann-Whitney U, Fisher test). Categorical variables were expressed as percentages and absolute values. Kaplan-Meier curves were compared with Kraskel-Wallis or Cox tests. Proportional regression analysis was performed in two stages: univariate, assessing each of the clinical and electrophysiological parameters studied; then multivariate, including the parameters whose P values were closest to statistical significance (≤ 0.07) in the univariate analysis. The analysis was performed using STATISTICA 12.0 software (StatSoft, Tulsa, USA).

RESULTS

Clinical characteristics of the patients

The study group included 39 patients (mean age 49.5 ± 15.7 years, 34 men and 5 women). In two patients, ventricular arrhythmias were detected by clinically significant VE. Both patients underwent MRI of the heart which showed no subepicardial/intramural fibrosis foci. However, based on the mapping results, the ineffectiveness of previous attempts at endocardial RFA and the presence of ECG evidence of epicardial ectopic outcome, the likely subepicardial location of the arrhythmogenic substrate was inferred. The clinical characteristics of the patients are listed in Table 1.

Twenty-one patients received amiodarone as AAT, 15 patients received amiodarone in combination with beta-blockers; 11 patients received beta-blockers only; 4 patients had taken amiodarone in the past but were discontinued because of the development of side effects. All patients were receiving beta-blockers at the time of the intervention. In one patient, the possibility of AAT was limited by clinically significant sinus bradycardia on a background of minimal doses of beta-blockers (nebivolol 2.5 mg/day); in one patient, therapy with a target dose of a beta-blocker was limited by the severe course of bronchial asthma. Eleven patients had a history of electrical storm, with 5 patients undergoing RFA for the substrate VT within 1-6 days of electrical storm development, 4 patients within 2 weeks and 2 patients within 2 months of electrical storm development.

In 16 patients, the combined endo-epicardial approach was used initially. In 22 patients, endocardial catheter ablation of VT had previously been performed with no or only transient effect (1 to 4 procedures in the history). EPI access was performed in 37 of 39 patients; subxiphoid puncture was unsuccessful in 2 patients. In only 5 patients was it not possible to perform endo- and epicardial ventricular analysis due to technical difficulties (no epicardial map, targeted mapping of the area of intended tachycardia exit point). Thus, the endo- or epicardial maps were analyzed in 34 patients.

Mapping and ablation

Late potentials were recorded in 27 patients at EPI and ablation of these sites was performed. Effective ab-

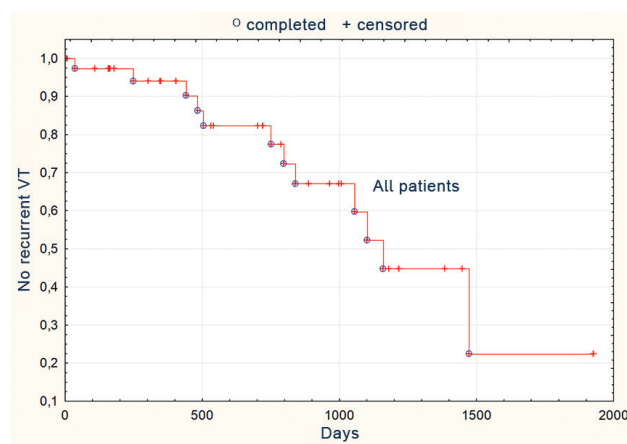


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve: freedom from ventricular tachycardia recurrence after endo-epicardial ablation in the total patient group.

lation in the acute phase was observed in 32 patients (no induction of any VT), and the procedure was partially successful in 4 patients. In 1 case, the procedure was discontinued due to the development of tamponade after an unsuccessful transseptal puncture. The results of volumetric chart analysis are shown in Table 2.

In 6 cases, the arrhythmogenic substrate was isolated to the surface EPI and in 3 patients the substrate was detected only on the ENDO surface. The relative “scar area” (amplitude < 0.5mV) on the epicardial surface predominated over the endocardial surface: 12.5% [IQR:4.2 - 18.9] versus 5.4% [IQR:1.3-13.4], $P=0.04$ (Figure 1a). Furthermore, myocardial areas with an amplitude of less than 0.5 mV predominated on the unipolar signal map compared to the bipolar signal map on the ENDO surface: only 3 patients had a calculated coefficient with a negative value (Figure 1b).

Complications

There were 2 cardiac tamponades: one as a result of failed transseptal puncture after epicardial mapping (required surgical correction) and the other a hemopericardium after endomyocardial biopsy at the end of the procedure (percutaneous drainage was performed). There were no complications directly related to epicardial access or ablation.

The long-term results

In the long-term postoperative period, a number of factors and their correlation with VT recurrence at 6, 12 and 24 months were assessed (table 3). Figure 2 shows the Kaplan-Meier curve for freedom from ventricular tachyarrhythmias after index ablation. Of note, after 1200 days of follow-up (40 months), recurrence of ventricular arrhythmia occurred in more than half of the patients.

When analysing the risk of recurrence of ventricular arrhythmias in patients with different etiologies VT, a significantly lower number of recurrences was observed in patients with postinfarction cardiosclerosis (figure 3a). A significantly higher risk of recurrence VT was observed in patients with electrical storm (figure 3b).

During the first 6 months, recurrent VT was reported in 7 (18%) patients (6 of whom had non-ischemic cardiomyopathies), with a higher number of recurrent VT in patients with an accompanying non-paroxysmal form of atrial fibrillation (AF) (43% recurrence versus 7% recurrence in patients without a persistent form, $P=0.03$).

Patients with recurrent VT had a higher value of normalized area EPI ratio < 0.5 mV to ENDO than in patients without relapse (figure 4), and the amplitude of the QRS complex on the background of VT in the third derivative was also smaller (table 3). In addition, the relative area of the “scar” on the EPI surface tended to be larger in the patients with relapse than in the group without relapse (median 18% versus 12.6%, at the edge of statistical significance, $P=0.05$).

By month 12 of follow-up, VT recurrence was more common in patients with partial acute effect than in those with complete effect (33% versus 7% of patients with relapse, $P=0.02$). Although bordering on statistical significance, there was a trend towards more frequent relapse VT in patients with reduced ejection fraction (EF). There was a trend that a higher dose of beta-adrenoblockers (as a percentage of the target dose at both study inclusion and 12-month follow-up) was associated with recurrence of VT at one year. At 24 months post-intervention, VT occurred more frequently in patients with the greatest number of previous RF substrate ablation in their history (table 3). There was also a significant direct correlation between clinical VT cycle length and the prevalence of scarring on the epicardial versus the endocardial surface ($p=0.58$).

Group of patients with postinfarct VT

In the group of patients with ischemic genesis of VT (15 patients), the mean age was 59.5 ± 10.0 years, LV EF was 38% [IQR: 31-44%], VT cycle length was 400 ms [IQR: 368-474 ms], left atrial volume index was 51 ml/m² [IQR: 40-63].

There was a direct correlation between clinical VT cycle length and the ratio of scar area on unipolar and bi-

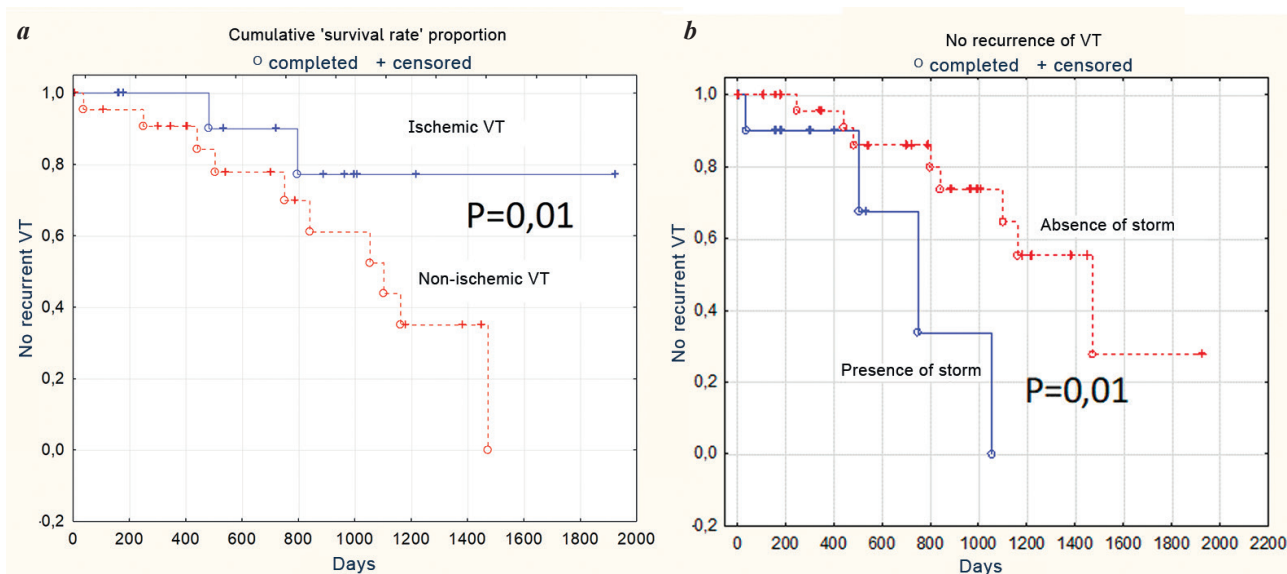


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve: *a* - risk of tachycardia recurrence in the group of patients with ischemic (postinfarction) and non-ischemic VTs (on the background of non-ischemic cardiomyopathy), Cox F-test - $P=0.01$; *b* - risk of tachycardia recurrence in the group of patients with and without electrical storm at the time of VT ablation, Cox F-test - $P=0.01$.

polar maps on the ENDO surface ($p=0.57$), and a significant inverse relationship between QRS complex width in sinus rhythm and the ratio of “scar” area on unipolar and bipolar maps on the ENDO surface ($p=-0.66$). There was a clear direct relationship between LV EF and the ratio of the “scar” area on EPI and the ENDO surface ($p=0.58$).

Group of patients with VT and non-ischemic cardiomyopathy

In the group of patients with VT and non-ischemic cardiomyopathy (15 patients), the mean age at the time of surgery was 45 ± 15 years, LV EF $51 \pm 13\%$, VT cycle length 360 [IQR: 332-450] ms. There was a significant direct correlation between the VT cycle length and the ratio of scar area on EPI and END ($p=0.57$) and a significant inverse correlation between the width of the VT QRS complex and the ratio of scar area on EPI and END ($p=-0.54$). There was also a direct correlation between age at surgery, pseudo-delta wave width QRS, left atrial volume index and the ratio of “scar area” and transition zone on uni- and bipolar maps on the ENDO surface ($p=0.67$, $p=0.64$ and $p=0.65$, respectively). There was a significant inverse correlation between the amplitude of the QRS complex in the III lead in sinus rhythm and the ratio of the “scar” area of the uni- and bipolar maps on the ENDO surface ($p=-0.7$). Thus, the smaller the amplitude of the QRS complex in the third derivative in sinus rhythm, the larger the scar area was on the unipolar map compared to the bipolar map on the ENDO surface.

Predictors of long-term VT recurrent

The mean follow-up time was 22.8 ± 15.2 months and ranged from 3 months to 5 years. Univariate Cox proportional hazards regression analysis identified the following parameters associated with VT recurrence with the highest statistical significance: LV EF $< 35\%$ (at the margin of statistical significance, $P=0.07$) and electrical storm ($P=0.04$) before ablation. Both parameters were tested in a multivariable model, with electrical storm being the only factor independently associated with VT recurrence at the time of ablation (hazard ratio 4.32; 95% CI: 1.06-17.48; $P=0.04$) (Table 4).

DISCUSSION

In a mixed group of patients undergoing combined ENDO and EPI mapping of the VT substrate, recurrent arrhythmias occurred predominantly in patients with non-ischemic etiology of disease, which may be explained by the large area of myocardial lesion and progressive myocardial remodelling in cardiomyopathies [9]. It is important to note that patients with an electrical storm, i.e. 3 or more episodes of VT within 24 hours that required cardio-

version or ICD electrotherapy, have the highest risk of tachycardia recurrence over a median follow-up period of 22 months.

We hypothesize that this may be due to emergency ablation, which is often limited to a change in the tachycardia trigger or substrate. Subsequently, recurrences may be due to substrate areas outside the primary location of VT. Previous publications have demonstrated the high efficacy of catheter ablation in controlling electrical storms [10,11]; however, in this paper, the characteristics of remote VT recurrence were presented.

The differential efficacy of RFA in treating “substrate” VTs (in structural myocardial lesions) is in many ways due to the etiology of a substrate. For example, the recurrence rate after substrate ablation of postinfarct and non-ischemic VT is comparable in the acute phase but significantly different at 1 year - 57% and 40.7%, respectively [12]. The advantage of combined endo-epicardial ablation for non-ischemic cardiomyopathy over isolated endocardial ablation has been demonstrated in a number of studies, but the effectiveness of ablation is still far from ideal, ranging from 59 to 85% [4, 13, 14].

In our study, an association was found between persistent/permanent AF and recurrent VT within the first 6 months. This could be due to both higher sympathetic nervous system tone and the degree of progression of cardiomyopathy involving the atrial myocardium in the pathological process. The association of AF with an increased risk of AF has been reported in the literature as an independent predictor of death in patients with AF [15, 16].

Interestingly, a higher risk of AF recurrence during the first 6 months after surgery was found in patients with a lower QRS amplitude compared to AF in the third lead. The other leads showed no significant difference in QRS ampli-

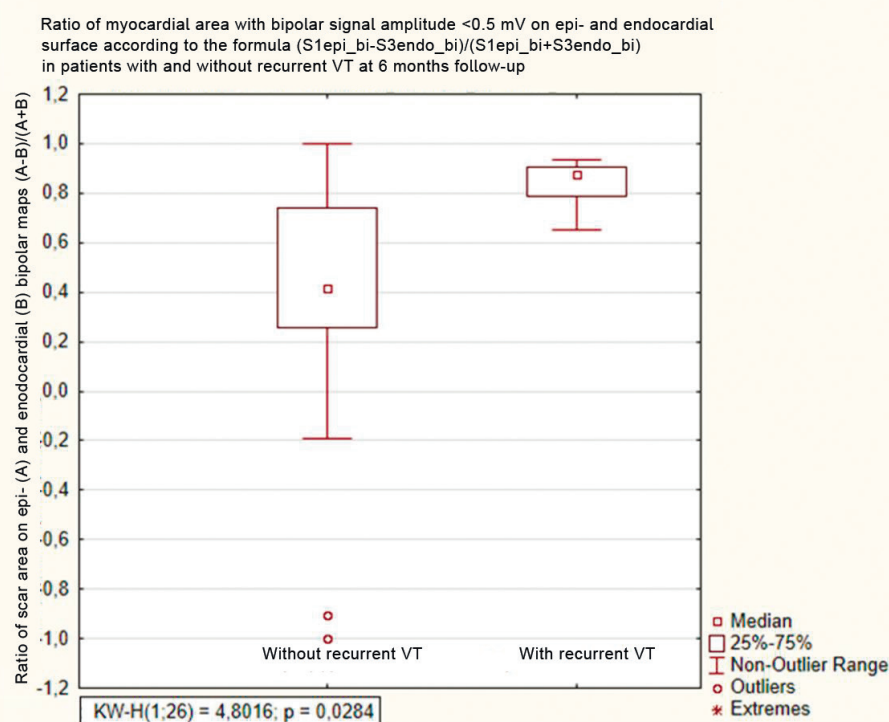


Figure 3. Graph showing the differences in the normalised ratio of low-amplitude signal (<0.5 mV) at epi- and endocardial surface in patients with recurrent VT after 6 months and without it; Kruskal-Wallis test, $P=0.02$.

tude between the subgroups with and without recurrence VT. We suggest that low QRS amplitude may indicate the origin of VTs from septal areas that are more refractory to ablation and may also be the result of widespread ventricular myocardial damage predisposing to multiple VTs. The association between QRS width of VT and recurrence of VTs after ablation has been shown previously, highlighting the prognostic importance of surface ECG parameters [17] in patients with structural myocardial damage. Of note, in agreement with previous studies in our cohort, recurrence of VT at 6 months was more frequent in patients with longer QTc in sinus rhythm [18]. We also found correlations between ECG signs and features of arrhythmogenic substrate. For example, we found a negative correlation between the internal deviation time in V5 in sinus rhythm and the ratio of scar area on the ENDO surface on nonpolar and bipolar maps; and a negative relationship between the amplitude of the QRS complex in the I lead on the background of VT and the ratio of scar area to transition zone on the ENDO surface. In our opinion, this finding can be explained by a higher degree of myocardial damage. In the group of patients with non-ischemic cardiomyopathy, there was a pronounced direct correlation between the width of the pseudo-delta waves and the ratio of scar area on the ENDO surface, which is consistent with previously proposed algorithms for diagnosing EPI VT [19]. We found a correlation between the length of the VT cycle and the width of the QRS complex in sinus rhythm and the area of arrhythmogenic substrate on the EPI surface. Thus, the greater the width of the QRS complex or the greater the subepicardial myocardial lesion, the shorter the cycle length of VT, i.e. the “faster” the tachycardia. Based on the results of the correlation analysis, it can be assumed that patients with a larger area of subepicardial myocardial lesions are characterized by a lower amplitude of the QRS complex of ventricular tachycardia and a higher probability of developing a VT recurrence within the first 6 months after the procedure.

At the same time, in the group of patients with post-infarction VT the opposite relationship was observed: with transmural/subepicardial scar there was a tendency for a longer VT cycle length, i.e. the tachycardia was “slower”, which correlates with the findings of other investigators [20]. These differences could be due to the different “geometry” of the scar, the different homogeneity, and the area of the “border zone”, which influences the length of the re-entry loop.

Also noteworthy was the fact that 24 months after ablation of the arrhythmogenic substrate, more recurrent VT were recorded in patients with a greater number of previous RFA attempts in their history. This observation could be due to a more severe progressive course of the disease and greater damage to the myocardium, which in turn necessitated repeated ablation of the arrhythmogenic substrate.

The area of the mapped scar on the bipolar and unipolar map on the ENDO surface is considered as a criterion for assessing the prevalence of the arrhythmogenic substrate and as a criterion for its probable deeper location. Muessigbrodt et al [21] showed that the ratio of low-amplitude myocardial areas on bipolar and unipolar maps was ≥ 0.58 was a predictor of VT recurrence; they also found a correlation between scar area on the unipolar EPI map and on the bipolar EPI map. A.Berruezo et al [22], in a study of a larger group of patients, showed that patients with a ratio of low amplitude myocardium on the ENDO surface on bipolar and unipolar maps > 0.23 have a small substrate area on the EPI surface and predominantly require endocardial ablation.

The area of low-amplitude myocardium on the unipolar ENDO map is a strong independent predictor of VT recurrence [23], which we also considered when calculating areas. The presence of low-amplitude myocardium on the unipolar ENDO map, while absent on the bipolar map, again suggests an intramural/subepicardial location of the arrhythmogenic substrate [24]. In our work, we used the original area ratio formula because cases of isolated ENDO or EPI localization of low-amplitude myocardium were observed. A simple ratio would have led to the problem of dividing the area by zero and thus excluding part of the observations from the analysis. Therefore, the prevalence of low-amplitude areas was estimated in a normalized range of -1 to +1. In our study, patients with a predominant epicardial arrhythmia substrate compared with the endocardial substrate had a higher probability of recurrent VT within the first 6 months after surgery, which correlates with the results of the above-mentioned publications.

In our study, recurrent VT at 12 months occurred more frequently in patients with partial or no acute ablation effect and in patients with non-ischemic cardiomyopathy, which is consistent with the results of the published papers [25, 26, 27]. A meta-analysis of 24 observational studies found that non-inducible postoperative VT is a predictor for the absence of VT recurrence in patients with non-ischemic cardiomyopathy, and combined endo-epicardial ablation also reduces the risk of VT recurrence in this patient group. Thus, our results confirm the data available in the literature [12, 28, 29].

We hypothesise that the observed correlation between higher doses of beta-blockers and recurrence VT after 12 months is due to a more severe disease course in these patients, with frequent recurrence VT before and after ablation.

In the group of patients with non-ischemic cardiomyopathy, more

Table 4.

Univariate and multivariate analysis of VT predictors

	Effect under study	Risk ratio	Lower level 95% CI	Upper level 95% CI	P
Univariate model					
Electric storm	Yes	4.70	1.20	18.35	0.03
LV EF <35%	Yes	3.88	0.87	17.27	0.07
Multivariate model					
Electric storm	Yes	4.32	1.06	17.48	0.04
LV EF <35%	Yes	3.39	0.71	16.02	0.12

Note: CI is the confidence interval.

recurrences occurred 12 months after ablation in patients with reduced LV EF as well as with reduced right ventricular contractility. In 2017, the results of a prospective multicentre trial of combined endo-epicardial ablation in patients with ARVC were published, with left ventricular myocardial damage being a predictor of VT recurrences [22].

Limitations of the study

Our observational study was limited primarily by the size of the study population and by the duration of follow-up of patients in the postoperative period. Among the patients with ischemic VT studied, some had previously undergone coronary bypass surgery, which precluded epicardial access. Another major limitation was the impossibility of performing MRI in preoperative patients because they were already wearing implanted devices (ICD/CRT-D). Assessment of VT morphology and determination of epicardial exit criteria was also not always possible because VT was terminated by ICD electrotherapy.

Another limitation of the work is that some patients had no history of VT, clinically significant arrhythmia was represented by frequent VE. The analysis of voltage maps excluded maps with incomplete reconstruction of the surface of the examination chamber. Another limitation of the study was the lack of analysis of the localization of low-amplitude signal zones; therefore, no analysis of the relationship between myocardial zonality and recurrent VT was performed.

CONCLUSION

Thus, clinical and electrophysiological factors associated with the recurrence of ventricular tachyarrhythmias at different follow-up periods after endo-epicardial ablation were identified in a heterogeneous group of patients. The presence of an electrical storm is an independent predictor of recurrence of ventricular tachyarrhythmia in follow-up periods up to 5 years after ablation.

REFERENCES

1. Deyell MW, Doucette S, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia characteristics and outcomes with catheter ablation vs. antiarrhythmic therapy: insights from the VANISH trial. *Europace*. 2022; euab328 <https://doi.org/10.1093/europace/euab328>.
2. Anderson RD, Ariyaratna N, Lee G, et al. Catheter ablation versus medical therapy for treatment of ventricular tachycardia associated with structural heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and comparison with observational studies. *Heart Rhythm*. 2019;16(10): 1484-149. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.026>.
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41): 2793-2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
4. Romero J, Patel K, Briceno D, et al. Endo-epicardial ablation vs endocardial ablation for the management of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(8): 2022-2031. <https://doi.org/10.1111/jce.14593>.
5. Romero J, Cerrud-Rodriguez RC, Di Biase L, et al. Combined Endocardial-Epicardial Versus Endocardial Catheter Ablation Alone for Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(1): 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.08.010>.
6. Philips B, te Riele ASJM, Sawant A, et al. Outcomes and ventricular tachycardia recurrence characteristics after epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12(4): 716-25. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.12.018>.
7. Hendriks AA, Khan M, Geller L, et al. Ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy; a combined endo-epicardial ablation as the first procedure versus a stepwise approach (EPILOGUE) - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16: 487. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1005-6>.
8. 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>.
9. Kirubakaran S, Bisceglia C, Silberbauer J, et al. Characterization of the arrhythmogenic substrate in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy undergoing ventricular tachycardia ablation. *Europace*. 2017;19(6): 1049-1062. <https://doi.org/10.1093/europace/euw062>.
10. Tatarsky RB, Mikhailov EN, Lebedeva VK, et al. Urgent catheter ablation of the electrical storm in patients with implanted cardioverter-defibrillator. *Russ J Cardiol*. 2015;11(127): 57-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-57-62>.
11. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation*. 2014;129(7): 728-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003063>.
12. Lebedev DS, Mikhaylov EN, Neminushiy NM, et al. Ventricular tachyarrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2021;26(7): 128-189. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
13. Bai R, Di Biase L, Shivkumar K, et al. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4): 478-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.963066>.
14. Shen LS, Liu LM, Zheng LH, et al. Ablation strategies for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Geriatric*

- Cardiology*. 2020;17: 694-703. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.11.001>.
15. Kim YG, Choi YY, Han KD, et al. Atrial fibrillation is associated with increased risk of lethal ventricular arrhythmias. *Sci Rep*. 2021;11: 18111. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97335-y>.
16. Behnes M, Rusnak J, Taton G, et al. Atrial Fibrillation Is Associated with Increased Mortality in Patients Presenting with Ventricular Tachyarrhythmias. *Sci Rep*. 2019;9(1): 14291. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49325-4>.
17. Vestal M, Wen MS, Yeh SJ, et al. Electrocardiographic predictors of failure and recurrence in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia and ectopy who underwent radiofrequency catheter ablation. *Journal of Electrocardiology*. 2003;6(4): 327-332. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2003.0>.
18. Patel SI, Ackerman MJ, Shamoun FE, et al. QT prolongation and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2019;74(1): 53-58. <https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1440905>.
19. Vallès E, Bazan V, Marchlinski FE. ECG criteria to identify epicardial ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1): 63-71. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.859942>.
20. Alexandre J, Saloux E, Lebon A, et al. Scar extent as a predictive factor of ventricular tachycardia cycle length after myocardial infarction: implications for implantable cardioverter-defibrillator programming optimization. *Europace*. 2014;16(2): 220-226. <https://doi.org/10.1093/europace/eut289>.
21. Müssigbrodt A, Bertagnolli L, Efimova E, et al. Myocardial voltage ratio in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*. 2017;28(2): 219-224. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0508-0>.
22. Berruezo A, Acosta J, Fernandez-Armenta J, et al. Safety, long-term outcomes and predictors of recurrence after first-line combined endoepicardial ventricular tachycardia substrate ablation in arrhythmogenic cardiomyopathy. Impact of arrhythmic substrate distribution pattern. A prospective multicentre study. *Europace*. 2017;9(4): 607-616. <https://doi.org/10.1093/europace/euw212>.
23. Dinov B, Schratter A, Schirripa V, et al. Procedural Outcomes and Survival After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Relation to Electroanatomical Substrate in Patients With Nonischemic-Dilated Cardiomyopathy: The Role of Unipolar Voltage Mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(9): 985-993. <https://doi.org/10.1111/jce.12715>.
24. Hutchinson MD, Gerstenfeld EP, Desjardins B, et al. Endocardial unipolar voltage mapping to detect epicardial ventricular tachycardia substrate in patients with nonischemic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1): 49-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.959957>.
25. Dinov B, Arya A, Schratter A, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia and mortality in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can noninducibility after ablation be a predictor for reduced mortality? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(3): 598-605. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002295>.
26. Yokokawa M, Kim HM, Baser K, et al. Predictive value of programmed ventricular stimulation after catheter ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18): 1954-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.058>.
27. Christiansen MK, Haugaa KH, Svensson A, et al. Incidence, Predictors, and Success of Ventricular Tachycardia Catheter Ablation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (from the Nordic ARVC Registry). *Am J Cardiol*. 2020;125(5): 803-811. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.026>.
28. Piers SRD, Leong DP, van Huls van Taxis CFB, et al. Outcome of ventricular tachycardia ablation in patients with nonischemic cardiomyopathy: the impact of noninducibility. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3): 513-21. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000089>.
29. Hu J, Zeng S, Zhou Q, et al. Can ventricular tachycardia non-inducibility after ablation predict reduced ventricular tachycardia recurrence and mortality in patients with non-ischemic cardiomyopathy? A meta-analysis of twenty-four observational studies. *Int J Cardiol*. 2016;222: 689-695. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.200>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-03>

TRADITIONAL AND NEW ELECTROCARDIOGRAPHIC PREDICTORS OF NON-SUSTAINED POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA CAUSED BY DRUG-INDUCED LONG QT SYNDROME

L.V.Kalatsei, V.A.Snezhitskiy

Grodno State Medical University, Belarus, Grodno, 80 Gorkogo str.

Aim. To identify electrocardiographic (ECG) predictors of drug-induced non-sustained polymorphic ventricular tachycardia (PVT).

Material and methods. The study included 110 patients with ischemic heart disease and /or arterial hypertension and cardiac arrhythmias who were taking class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalolol). According to the presence or absence of the drug-induced QT interval prolongation (Bazett) (greater than 450 ms in men and greater than 470 ms in women), the patients were divided into 2 groups: «LQTS» (n=64) and «Non LQTS» (n=46). According to the presence or absence of non-sustained PVT, patients with drug-induced LQTS were additionally divided into the «PVT» (n=17) and «Non PVT» (n=47) groups. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental examinations, which included taking anamnesis, physical examination, echocardiography, Holter monitoring, general clinical laboratory examinations, 12-lead ECG recording before and while taking antiarrhythmic drugs.

Results. In the «LQTS» group of patients, PVT was significantly more common than in the «non LQTS» group ($p=0.017$). When analyzing the baseline ECG parameters recorded before the initiation of antiarrhythmic therapy, no significant differences were found between the groups except for a greater QT interval dispersion in the group of patients with LQTS and non-sustained PVT compared with patients without LQTS ($p=0.03$). While receiving antiarrhythmic therapy, patients with LQTS and non-sustained PVT had a longer duration of the QT interval ($p<0.05$), as well as the duration of the corrected QT and JT intervals ($p<0.001$) compared with group of patients without LQTS and subgroup without non-sustained PVT. The values of the parameters of the balance of depolarization and repolarization of the ventricular myocardium (iCEB and iCEBc) were significantly higher in patients with LQTS and non-sustained PVT ($p<0.001$). Based on the results of the analysis of contingency tables, the most effective predictor of non-sustained PVT was an iCEBc value ≥ 5.81 (OR=7.294, 95% CI [4,245-11,532]). According to the results of one-way ROC-analysis, the iCEBc value ≥ 5.81 demonstrated high sensitivity (94.1%) and specificity (84.9%), as well as a fairly high area under the ROC-curve (0.901).

Conclusions. Our results indicate that the value of the corrected index of the cardioelectrophysiological balance ≥ 5.81 can be used in the prediction of non-sustained PVT in patients with QT interval prolongation induced by amiodarone and sotalolol in addition to the existing ECG parameters.

Key words: QT interval; drug-induced long QT syndrome; antiarrhythmic drugs; non-sustained polymorphic ventricular tachycardia; electrocardiography; repolarization; QT interval dispersion; QRS fragmentation; corrected index of cardioelectrophysiological balance

Conflict of Interests: nothing to declare

Funding: none

Received: 14.01.2022 **Revision received:** 28.02.2022 **Accepted:** 02.03.2022

Corresponding author: Liudmila Kalatsei, E-mail: lkolotsey@mail.ru

This work was presented as part of the competition for young scientists of the IV Saint-Petersburg Forum of Arrhythmology, held on May 18-21, 2021 in St. Petersburg.

L.V.Kalatsei - ORCID ID 0000-0001-5211-709X, V.A. Snezhitskiy - ORCID ID 0000-0002-1706-1243

For citation: Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Traditional and new electrocardiographic predictors of non-sustained polymorphic ventricular tachycardia caused by drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 30-40. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-03>.

Long QT syndrome (LQTS) is a potentially life-threatening channelopathy associated with QT interval prolongation on a 12-lead ECG, syncope, and a high risk of sudden cardiac death (SCD) due to the development of polymorphic ventricular tachycardia (PVT), including torsades de pointes [1-3]. According to its etiology, LQTS can be both congenital and acquired. The most common cause of acquired LQTS is the use of drugs that prolong the QT interval, especially antiarrhythmic drugs

of IA and III class according to the M. Vaughan-Williams classification [4-6].

Risk stratification of SCD in drug-induced LQTS remains challenging. To date, there is no comprehensive, easily measured and widely available indicator that would have a sufficiently high ability to predict life-threatening ventricular arrhythmias in this category of patients.

QT interval prolongation on a 12-lead ECG, regardless of the reasons that caused it, is a generally accepted

risk factor and an independent predictor of life-threatening arrhythmias and SCD [5, 7]. However, QT interval duration characterizes only the total duration of depolarization and repolarization of the ventricular myocardium, without considering the peculiarities of the balance of these two components and the degree of their heterogeneity, and significantly depends on the heart rate.

Currently, it is proposed to use several other electrocardiographic markers in SCD risk stratification [7-13]. Thus, the duration and heterogeneity of the repolarization process, in addition to the QT interval duration, are charac-

terized by such indicators as QT interval dispersion, JT interval dispersion, T wave alternation, T peak - T end interval duration and its dispersion, as well as the T peak-T end/QT ratio. Among the indicators reflecting the features of myocardial depolarization are the QRS complex duration and fragmentation, as well as the spatial QRS-T angle [7, 11].

A separate group consists of electrocardiographic parameters that characterize the balance between ventricular depolarization and repolarization, which include the index of cardioelectrophysiological balance (iCEB), defined as the duration of the QT interval divided by the duration of the

Table 1.

QRS complex, and the corrected index of cardioelectrophysiological balance (iCEBc), which is calculated using the corrected QT interval (QTc) duration [8].

The index of cardioelectrophysiological balance can serve as an equivalent of the cardiac wavelength λ , mathematically expressed as the product of the effective refractory period (ERP) and the conduction velocity. Studies conducted on preparations of rabbit left ventricular myocardium demonstrated that QT interval is associated with ERP duration; and changes in the duration of the QRS complex coincide with changes in the conduction velocity [8]. Results obtained in studies on animal models suggested that iCEB and iCEBc can act as potential predictors of ventricular arrhythmias, including those caused by drugs, and, consequently, drug-induced PVT [8, 9].

The aim of this study is to evaluate the values of traditionally used and new ECG markers characterizing the depolarization and repolarization of the ventricular myocardium in patients taking class III antiarrhythmic drugs according to the classification of M. Vaughan-Williams, with and without drug-induced LQTS and to identify electrocardiographic predictors of drug-induced non-sustained PVT.

MATERIAL AND METHODS

To achieve this goal, 110 patients were examined based on the Grodno Regional Clinical Cardiology Center, mainly with coronary artery disease (CAD), hypertension and cardiac arrhythmias. Patients with atrial

Clinical characteristics of the patient groups

Parameters	«LQTS» group (n=64)	«Non LQTS» group (n=46)	p 1/2
Male sex, n (%)	27 (42.1%)	27 (58.7%)	0.544
Age, years (M±SD)	57.2±9.4	56.1±9.2	0.687
BMI, kg/m ² (M±SD)	29.8±4.6	29.5±4.8	0.739
Smoking, n (%)	13 (20.3%)	11 (23.9%)	0.482
SCD family history, n (%)	6 (9.3%)	4 (8.7%)	0.952
Hypertension			
No hypertension, n (%)	8 (12.5%)	4 (8.7%)	0.729
Stage 1, n (%)	10 (15.6%)	14 (30.4%)	0.176
Stage 2, n (%)	44 (68.8%)	26 (56.5%)	0.271
Stage 3, n (%)	2 (3.1%)	2 (4.3%)	0.907
CAD			
No CAD, n (%)	9 (14.1%)	8 (17.4%)	0.652
Coronary artery atherosclerosis, n (%)	8 (14.5%)	3 (7.9%)	0.686
Vasospastic angina	6 (10.9%)	6 (15.8%)	0.733
CCS Grade 1, n (%)	14 (25.4%)	13 (34.2%)	0.559
CCS Grade 2, n (%)	26 (47.3%)	14 (36.8%)	0.359
CCS Grade 3, n (%)	3 (5.4%)	2 (4.3%)	0.977
CCS Grade 4, n (%)	-	-	-
Myocardial infarction history, n (%)	10 (15.6%)	7 (15.2%)	0.972
HF NYHA Class 0, n (%)	3 (5.4%)	5 (10.9%)	0.566
HF NYHA Class I, n (%)	35 (54.7%)	20 (43.5%)	0.314
HF NYHA Class II, n (%)	21 (32.8%)	17 (37%)	0.706
HF NYHA Class III, n (%)	5 (7.8%)	4 (8.7%)	0.776
HF NYHA Class IV, n (%)	-	-	-
Paroxysmal AF, n (%)	18 (28.1%)	10 (21.7%)	0.563
Persistent AF, n (%)	19 (29.7%)	17 (36.9%)	0.508
Frequent PVCs, n (%)	21 (32.8%)	15 (32.6%)	0.987
Non-sustained monomorphic VT history, n (%)	19 (29.7%)	16 (34.8%)	0.642
Frequent supraventricular extrasystoles, n (%)	5 (7.8%)	4 (8.7%)	0.776
Obesity, n (%)			
Diabetes mellitus, n (%)	26 (40.6%)	19 (41.3%)	0.949
Thyroid pathology, n (%)	6 (10.9%)	2 (4.3%)	0.644

Note: LQTS - long QT interval syndrome; BMI - body mass index; SCD - sudden cardiac death; CAD - coronary heart disease; CCS - Canadian Cardiovascular Society; MI - myocardial infarction; HF - heart failure; NYHA - New York Heart Association; AF - atrial fibrillation, VT - ventricular tachycardia, PVC - premature ventricular contraction.

fibrillation (AF) were referred to the hospital for electrical cardioversion or to select antiarrhythmic therapy. Patients with ventricular arrhythmias were hospitalized to clarify the diagnosis and determine strategies for further treatment. All patients received class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalol).

Patients were divided into two groups depending on the presence or absence of the QT interval prolongation in response to antiarrhythmic therapy. The first group («LQTS») consisted of 64 patients, among them 37 (57.9%) women and 27 (42.1%) men, mean age 57.1 ± 9.4 years, who had drug-induced prolongation of QTc interval (Bazett) (greater than 450 ms in men and 470 ms in women) while taking class III antiarrhythmic drugs. The second group («non-LQTS») included 46 patients, among them 19 (41.3%) women and 27 (58.7%) men, mean age - 56.1 ± 9.2 years, without drug-induced prolongation of QTc interval.

Drug therapy characteristics

	«LQTS» group (n=64)	«Non LQTS» group (n=46)	p
Beta-blockers, n (%)	8 (12.5%)	4 (8.7%)	0.729
ACE inhibitors, n (%)	39 (61%)	33 (71.7%)	0.327
Angiotensin II receptor blockers	40 (62.5%)	25 (54.3%)	0.463
Statins, n (%)	16 (25%)	10 (21.7%)	0.769
Antiplatelet agents, n (%)	58 (90.6%)	40 (87%)	0.738
Anticoagulants, n (%)	25 (39%)	16 (34.8%)	0.701
Amiodarone, n (%)	37 (57.8%)	26 (56.5%)	0.909
Sotalol, n (%)	42 (65.6%)	32 (69.6%)	0.719
Furosemide, n (%)	22 (34.4%)	14 (30.4%)	0.724
Toraseamide, n (%)	6 (10.9%)	1 (2.2%)	0.507
Indapamide, n (%)	4 (6.3%)	1 (2.2%)	0.708
Hydrochlorothiazide, n (%)	9 (14.1%)	5 (10.9%)	0.772

Note: ACE - angiotensin converting enzyme

Table 2.

Table 3.

Comparative analysis of echocardiographic parameters of patients (Me (25%; 75%))

Parameters	«LQTS with PVT» group (n=17)	«LQTS without PVT» group (n=47)	«Non LQTS» group (n=46)
LA antero-posterior diameter, mm	38.6 [36; 40]	39.7 [37; 43]	40.1 [38; 42]
LV end-diastolic diameter, mm	52.8 [48; 56]	53.5 [49; 55]	53.6 [50; 56]
LV end-systolic diameter, mm	35.7 [32; 37]	35.8 (33; 38)	36.4 (33; 38)
LVEF (M-mode), %	60.8 [58; 67]	59.0 (56; 65)	60.0 (56; 65)

Note: LA - left atrium; LV - left ventricle; LVEF - left ventricular ejection fraction; PVT - polymorphic ventricular tachycardia.

Table 4.

Electrocardiographic parameters before antiarrhythmic therapy initiation (Me (25%; 75%))

Parameters	«LQTS with PVT» group (n=17)	«LQTS without PVT» group (n=47)	«Non LQTS» group (n=46)
Mean heart rate, b.p.m.	64.3 (60; 67)	62.1 (56; 69)	62.6 (56; 70)
Repolarization markers			
QT interval duration, ms	389.2 (370; 407)	399.9 (377; 427)	390.5 (370; 406)
QTc interval duration (Bazett), ms	405.1 (395; 417)	404.1 (392; 418)	396.1 (384; 408)
QT interval dispersion, ms	38.5 (30; 44)	32.9 (20; 43)	33.4 (30; 40)
JTc interval duration (Bazett), ms	319.1 (309; 334)*	314.1 (303; 330)	307.9 (293; 322)
JT interval dispersion, ms	32.1 (25; 40)	28.5 (18; 38)	29.5 (24; 37)
T peak - T end duration, ms	75 (67; 83)	77.4 (68; 86)	78.4 (67; 89)
T peak - T end dispersion, ms	21.5 (20; 22)	18.6 (10; 20)	19.2 (10; 28)
T peak - T end / QT ratio	0.19 (0,18; 0,21)	0.19 (0,18; 0,21)	0.20 (0,18; 0,22)
Depolarization markers			
QRS duration, ms	85.3 (80; 90)	90 (80; 100)	88.2 (80; 90)
QRS fragmentation, n (%)	4 (23,5%)	5 (10%)	3 (6%)
Repolarization and depolarization balance markers			
Index of CB (QT/QRS)	4.80 (4.44; 5.25)	4.61 (4,22; 4.89)	4,58 (4.33; 4.85)
Corrected index of CB (QT/QRS)	4.80 (4.17; 5.16)	4.54 (4.11; 4.89)	4,52 (4.23; 4.81)

Note: Here and below b.p.m. - beats per minute; QTc - corrected QT interval; JTc - corrected JT interval; CB - cardioelectrophysiological balance; * - $p < 0.05$ value compared to the «Non LQTS» group.

Exclusion criteria from the study were: QTc interval greater than 450 ms in men and 470 ms in women before antiarrhythmic therapy initiation; genotyped congenital LQTS; Schwartz score more than 3 points; taking any drugs other than Class III antiarrhythmic drugs with a confirmed or probable risk of torsades de pointes, listed in the «CredibleMeds» database [14]; recent acute myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, or coronary angioplasty (less than 3 months before enrollment in the study); left ventricular hypertrophy (Sokolov-Lyon index > 35mm); an increase in the duration of the QRS complex ≥ 100 ms; permanent and long-term persistent form of AF; 24 hours after restoration of sinus rhythm in patients with AF; disorders of atrioventricular conduction; uncorrected pathology of the

endocrine system (hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperparathyroidism); nervous system pathology (subarachnoid hemorrhage, trauma, infections, tumors); decompensated diabetes mellitus; active inflammatory process of any localization of infectious, autoimmune or other etiology.

Depending on the presence or absence of non-sustained PVT according to Holter monitoring while taking antiarrhythmic therapy, patients with drug-induced LQTS were additionally divided into 2 groups: «LQTS with PVT» (17 patients) and «LQTS without PVT» (47 patients). The average duration of an episode of non-sustained PVT was 7.3 ± 4.1 seconds, the average number of episodes per day was 2.7 ± 2.3 , and the average heart rate was 245 ± 32 beats per minute.

All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies, including history taking, physical examinations, 12-lead ECG recording, Holter monitoring, and general clinical laboratory studies.

An electrocardiographic study was performed in patients initially - before the antiarrhythmic therapy initiation, and then during the administration of antiarrhythmic therapy. Before the initial ECG study, all antiarrhythmic drugs were withdrawn in patients, including beta-blockers, considering their half-life periods. We took into account

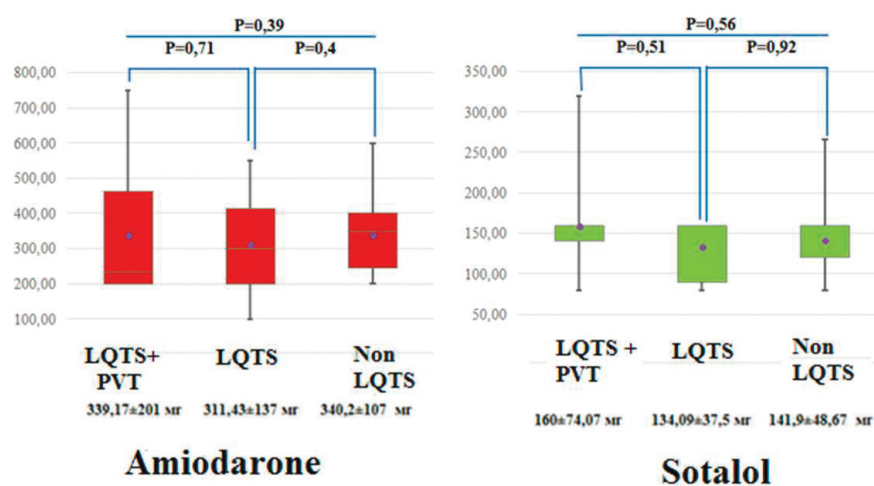


Figure 1. Tukey's range plots of average daily dosages of amiodarone (left) and sotalol (right) in patient groups.

Table 5.

Electrocardiographic parameters while taking antiarrhythmic therapy (Me (25%; 75%))

Parameters	«LQTS with PVT» group (n=17)	«LQTS without PVT» group (n=47)	«Non LQTS» group (n=46)
Mean heart rate, b.p.m.	65.1 (60; 70)	64.5 (58; 69)	60.6 (55; 65)
Repolarization markers			
QT interval duration, ms	492.1 (457; 537)*#	461.7 (448; 482)*	416.7 (396; 433)
QTc interval duration (Bazett), ms	509.7 (479; 542)*#	475.6 (458; 489)*	412.6 (397; 429)
QT interval dispersion, ms	83.6 (59; 98)*	70.1 (59; 82)*	60.6 (50; 71)
JTc interval duration (Bazett), ms	427.9 (395; 462)*#	389.2 (373; 402)*	323.2 (307; 338)
JT interval dispersion, ms	77.2 (52; 90)*	65.7 (54; 75)*	56.7 (46; 66)
T peak-T end duration, ms	131.4 (113; 147)*	123.5 (113; 137)*	97.9 (90; 107)
T peak-T end dispersion, ms	35.3 (30; 40)*	31.8 (20; 40)*	20 (10; 27.5)
T peak-T end/QT ratio	0.26 (0.25; 0.29)*	0.27 (0.25; 0.29)*	0.23 (0.22; 0.25)
Depolarization markers			
QRS duration, ms	82.3 (80; 90)	86.2 (80; 90)	85.4 (80; 90)
QRS fragmentation, n (%)	7 (41.2%)*#	7 (14%)	3 (6%)
Repolarization and depolarization balance markers			
Index of CB (QT/QRS)	6.26 (5.88; 6.86)*#	5.55 (5.22; 5.67)*	4.85 (4.44; 5.20)
Corrected index of CB (QT/QRS)	6.24 (5.99; 6.55)*#	5.57 (5.13; 5.85)*	4.67 (4.33; 4.93)

Note: # - p<0.05 value compared to the «LQTS without PVT» group, * - p<0.05 value compared to the «non LQTS» group.

the ECG markers recorded before the development of PVT («LQTS with PVT» group) or at the first signs of drug-induced LQTS («LQTS without PVT» group), or indicators registered on the sixth day of taking antiarrhythmic therapy («non-LQTS» group).

An ECG study was performed using a 12-channel digital electrocardiograph for recording and analyzing ECG at rest «Intecard-3» («Cardian», Belarus). ECGs were standardized at a normal speed of 50 millimeters per second with an amplitude of 10 mm/mV. Determination of the duration of the waves and intervals was carried out manually using 12 standard ECG leads, with a record of at least five complete cardiac cycles. The definition of the end of the T wave was carried out using the slope method, at the intersection of the baseline with a tangent drawn from the top of the T wave along its descending part. Calculation of the QTc interval was carried out according to the Bazett formula. A QTc interval was considered prolonged if it was greater than 450 ms in men and greater than 470 ms in women.

Indicators of electrical instability of the ventricular myocardium (QT interval dispersion, JT interval dispersion, QRS complex fragmentation) were determined automatically using a computer program for the diagnosis and prediction of life-threatening cardiac arrhythmias «Intecard-7.3» («Cardian», Belarus). The analysis was performed on 10-second ECG recordings in 12 leads, followed by manual correction of automatic measurements.

Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10.0 software package with a preliminary check for normal distribution using a distribution histogram. Quantitative data, the distribution of which was not normal, were given as a median, 25% and 75% quartiles. Since most of the quantitative characteristics did not obey the normal distribution law, non-parametric methods were used for comparison. The Mann-Whitney test was used to assess differences in quantitative traits between two independent groups. At a significance level of p less than 0.05, it was believed that the studied indicator in the compared groups had statistically significant differences. Correlation analysis between dichotomous values was carried out using the Russell-Rao similarity index, and between dichotomous and interval values using a point-biserial correlation coefficient. To compare the diagnostic value of indicators that showed statistically significant differences between groups, ROC curves of sensitivity and specificity were constructed.

The study was performed in accordance with Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants prior to inclusion in the study.

RESULTS

The clinical characteristics of the patient groups are presented in Table 1, 2. The main cardiovascular disease in patients with LQTS was CAD, which was detected in 55 (85.9%) patients. Of these, heart failure (HF) symptoms with I-III functional class (FC) were diagnosed in 47

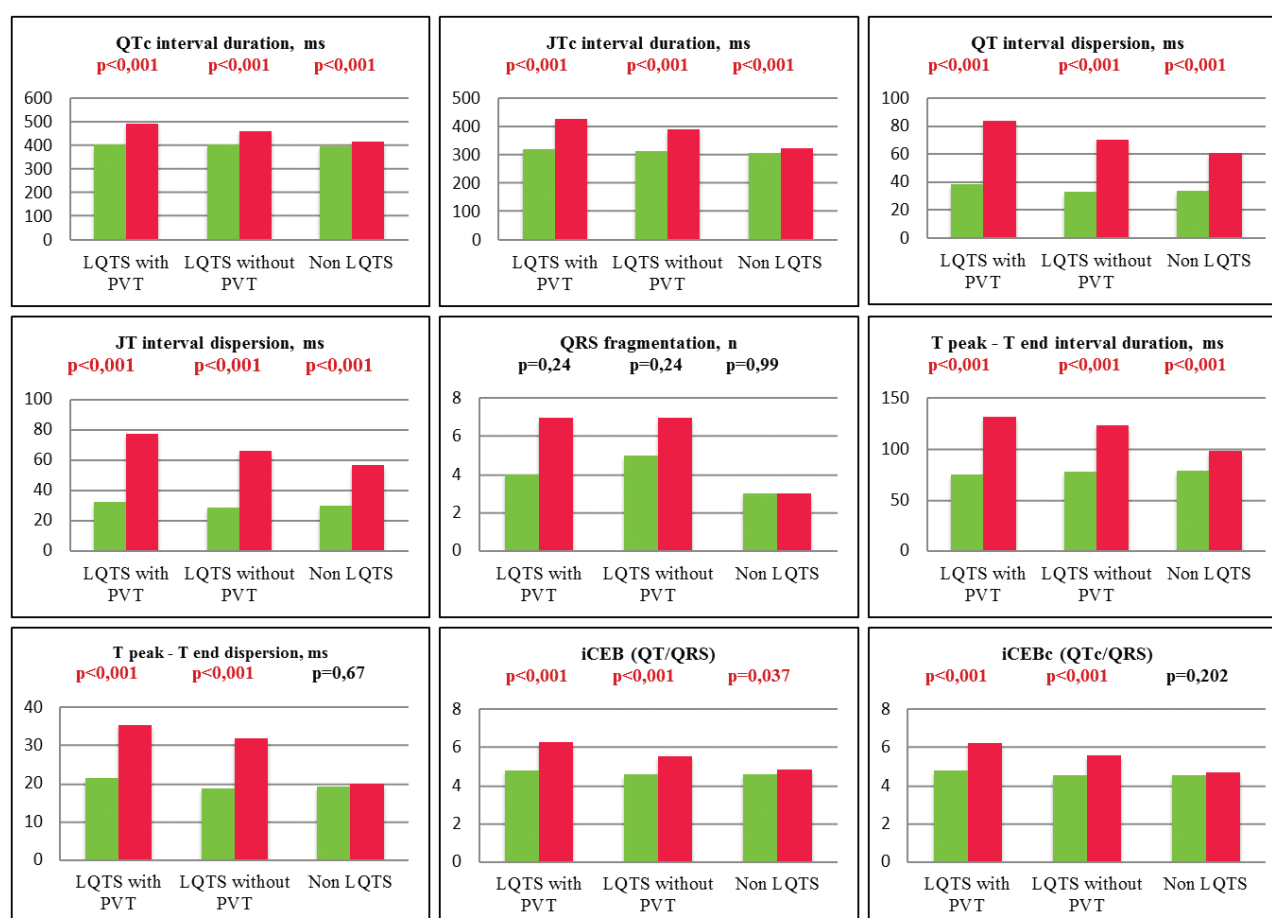


Figure 2. Histograms of the ratio of electrocardiographic parameters of patients of the studied groups before prescription (green columns) and during administration (red columns) of Class III antiarrhythmic drugs.

(85.4%) patients, most of them with II FC - 26 (47.2%). Ten (15.6%) patients had a history of myocardial infarction. Most patients (87.5%) had Stage I-III arterial hypertension, with normal blood pressure levels against the background of optimal drug therapy. Paroxysmal AF was detected in 18 patients (28.1%), persistent AF - in 19 patients (29.7%), paroxysms of non-sustained monomorphic VT were noted in 19 (29.7%) patients.

Concomitant pathology was mainly represented by obesity of I-III degree in 26 (40.6%) patients, chronic gastritis in 40 (62.5%) patients and the lower extremity varicose vein disease in 21 (32.8%) patients. Diabetes mellitus was detected in 6 (10.9%) patients, thyroid pathology (nodular goiter) was detected in 8 (12.5%) patients, and all of them were euthyroid. Among other diseases registered there were chronic pyelonephritis - 17 (26.5%), chronic obstructive pulmonary disease - 11 (17.2%), urolithiasis - 6 (10.9%), gout and psoriasis - 2 patients each (3.1%).

Patients received optimal medical therapy for CAD, hypertension, and HF. Fourty (62.5%) patients were taking angiotensin-converting enzyme inhibitors, 16 (25%) - angiotensin II receptor blockers, beta-blockers - 39 (61%), statins - 58 (90.6%), oral anticoagulants - 37 (57, 8%) and antiplatelet agents - 25 (39%).

All patients of the studied groups received Class III antiarrhythmic therapy: amiodarone or sotalol. In the «LQTS» group, amiodarone was prescribed to 42 (65.6%) patients, and sotalol - to 22 (34.4%) patients, which did not significantly differ from the «Non LQTS» group, where 32 patients (69.6%) received amiodarone and 14 (30.4%) - sotalol ($p=0.724$).

Patients with and without non-sustained PVT induced by LQTS did not have significant differences in gender, age, underlying disease, HF FC, history of myocardial infarction, and non-cardiac comorbidities at the time of inclusion in the study. It should be noted that before the initiation of antiarrhythmic therapy paroxysms of non-sustained monomorphic VT was recorded in 5 (29.4%) pa-

tients in the «LQTS with PVT» group, and in 14 (29.8%) patients in the «LQTS without PVT» group ($p=0.986$). There were no paroxysms of non-sustained PVT before the initiation of antiarrhythmic therapy in all patients included in the study. In the «LQTS with PVT» group, amiodarone was prescribed to 10 (58.8%) patients, and sotalol - to 7 (41.2%) patients, which did not significantly differ from the «LQTS without PVT», in which 32 patients (68.1%) received amiodarone ($p=0.573$), and 15 (31.9%) received sotalol ($p=0.563$).

A comparative analysis of echocardiographic parameters in the studied groups of patients is presented in Table 3. Patients of all three groups had no differences in the dimension of the left ventricle and left atrium and were comparable in terms of left ventricle ejection fraction ($p>0.05$).

While analyzing ECG parameters recorded before the start of antiarrhythmic therapy (Table 4), we found no statistically significant differences between all three groups of patients, except for a longer duration of the corrected JT (JTc) interval in patients with LQTS and non-sustained PVT compared with patients without LQTS ($p=0.03$). The duration of QTc in the studied patients was comparable and stayed within normal limits.

The total duration of Class III antiarrhythmic therapy in patients with LQTS was 3.40 ± 1.35 days, which significantly differed from patients without LQTS (7.82 ± 1.6 days, $p<0.001$), which can be explained by the abolition of the QT prolonging drug when registering QT interval prolongation on the ECG. In patients with LQTS and non-sustained PVT, there was a tendency to take class III antiarrhythmic drugs for a shorter period (2.88 ± 1.22 days vs. 3.58 ± 1.36 days in patients without PVT, $p=0.053$). The average daily doses of antiarrhythmic drugs used in all groups of patients were comparable and stayed within normal ranges (Fig. 1).

The values of electrocardiographic parameters recorded in patients of the studied groups while taking Class III antiarrhythmic drugs are presented in table 5.

Table 6.

The statistical analysis showed significant differences in the values of most electrocardiographic parameters in patients with and without drug-induced LQTS. When comparing the markers characterizing ventricular myocardium repolarization, it was found that patients with non-sustained PVT had a significantly longer QT interval duration ($p=0.03$), as well as QTc and JTc intervals ($p<0.001$) compared with patients of «LQTS with PVT» group. Attention was drawn to the trend towards greater values of the QT and JT intervals dispersion, however, not reaching the criteria of statistical significance. In patients with LQTS and PVT, there was also a trend towards greater values of the T peak-T end interval dispersion compared with patients without non-sustained PVT ($p=0.06$), however, the values of T peak-T end duration and T peak-T end/QT ratio were comparable.

The values of ventricular myocardial depolarization markers in the studied patients also had no significant difference, except for

Results of correlation analysis

Parameters	NSPVT	
	R	p
History and clinical values		
Female sex	0.254	<0.001
Diuretic intake	0.423	<0.001
History of monomorphic VT	0.320	<0.001
Electrocardiographic parameters while taking antiarrhythmic therapy		
QT interval duration, ms	0.444	<0.001
Corrected QT interval duration (Bazett), ms	0.528	<0.001
Corrected JT interval duration (Bazett), ms	0.554	<0.001
QT interval dispersion, ms	0.344	<0.001
JT interval dispersion, ms	0.326	0.004
QRS fragmentation, n (%)	0.423	<0.001
Index of CB (QT/QRS)	0.524	<0.001
Corrected index of CB (QT/QRS)	0.529	<0.001

Note: NSPVT - non-sustained polymorphic ventricular tachycardia.

QRS fragmentation, which was significantly more common in patients with LQTS and non-sustained PVT compared with the «LQTS without PVT» group (41.2% vs. 14.9%, $p=0.04$). The values of the balance of depolarization and repolarization of the ventricular myocardium (iCEB and iCEBc) were significantly higher in patients with LQTS and non-sustained PVT compared with the subgroup with the «LQTS without PVT» group ($p<0.001$).

We carried out a comparative analysis of the values of electrocardiographic parameters separately for subgroups of patients taking amiodarone and sotalol. Patients with non-sustained PVT who were taking amiodarone had a significantly longer duration of QTc and JTc intervals, T peak-T end interval, as well as iCEB and iCEBc ($p<0.001$) compared with other groups of patients. Differences in the values of the QRS complex duration, QRS fragmentation and T peak - T end dispersion were not significant. In patients with PVT taking sotalol, unidirectional changes with the «amiodarone» subgroup were found. At the same time, the studied ECG parameters in the «amiodarone» and «sotalol» subgroups had no significant differences. Therefore, further statistical analysis was performed in pooled groups.

When conducting a comparative analysis of the values of electrocardiographic parameters in patients of the studied groups before and after antiarrhythmic therapy initiation, significant differences were observed in the growth dynamics of most of them (Fig. 2). When conducting a correlation analysis, a statistically significant correlation was revealed between the development of non-sustained PVT and several electrocardiographic, clinical, and anamnestic parameters (Table 6). It should be noted that the highest correlation coefficient was observed for the corrected JT interval ($R=0.554$). Positive correlations were established between the development of non-sustained PVT and QRS fragmentation ($R=0.423$), iCEB ($R=0.524$), and iCEBc ($R=0.529$) values, as well as concomitant diuretic use ($R=0.423$).

When conducting a one-way ROC analysis, threshold values of electrocardiographic parameters associated with the development of non-sustained PVT were identified (Table 7).

Corrected JT interval ≥ 388.3 ms demonstrated the largest area under the ROC-curve (0.908) of all studied electrocardiographic parameters. QT interval dispersion ≥ 87 ms had the highest specificity (93%), but the lowest sensitivity (47.1%). iCEBc ≥ 5.81 showed the highest sensitivity (94.1%), as well as rather a high specificity (84.9%) and area under the ROC curve (0.901).

The prognostic significance of the studied electrocardiographic parameters about the development of drug-induced PVT is presented in Table 8. According to the contingency tables analysis, an iCEBc value greater than 5.81 was the most informative predictor of non-sustained PVT (odds ratio (OR) 7.294, 95% confidence interval (CI) [4,245-11,532]).

DISCUSSION

In recent years, many studies have been devoted to SCD risk stratification in drug-induced LQTS [10, 12, 17-20]. Prolongation of the corrected QT interval is most often associated with the risk of drug-induced non-sustained PVT. Moreover, QTc prolongation is one of the diagnostic criteria of congenital LQTS [11]. QTc prolongation greater than 500 ms is associated with the risk of syncope and SCD in patients with both congenital and acquired LQTS [12-13]. In the study by A.Sauer et al. drug-induced QTc interval prolongation was an independent predictor of SCD (OR 5.53; 95% CI [3.20-9.57]) [13]. Increased QT interval dispersion has been associated with SCD in large population-based studies [15, 16], but their direct association with the non-sustained PVT development has not been confirmed. In a recent study by A. Friedman et al., it was found that the QT interval dispersion when taking therapeutic doses of amiodarone was significantly higher than when taking sotalol and dofetilide ($p=0.006$), but it was not associated with an increased risk of torsades de pointes [17]. The results of our study demonstrated statistically significant differences in the values of QT and QTc intervals duration in the studied groups of patients, however, there were no significant differences in the values of QT interval dispersion.

The relationship of QRS fragmentation with torsades de pointes was studied by Haraoka K et al. [18]. There were no differences in the presence of structural heart disease between groups of patients with and without torsades de pointes, but QRS fragmentation was more common in the group of patients with torsades de pointes (81% vs. 21%) ($p<0, 01$) [18]. These data are consistent with our results (41.2% in the «LQTS with PVT» group and 14.9% in the «LQTS without PVT» group, $p=0.04$).

JT interval duration as a marker of ventricular repolarization is important, first, in patients with intraventricular conduction abnormalities (such as bundle branch block or a high percentage of ventricular pacing). QT interval duration in this category of patients is increased due to

Table 7.

Results of one-way ROC analysis

Parameters	TV	AUC	CI 95%	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Corrected QT interval duration, ms	474.7	0.884	[0.77-0.99]	82.3	80.6	44.8	95.1
Corrected JT interval duration, ms	388.3	0.908	[0.81-1.0]	88.2	79.6	49.7	96.6
QT interval dispersion, ms	87	0.683	[0.53-0.83]	47.1	93	57.1	91.2
JT interval dispersion, ms	84	0.681	[0.53-0.83]	52.9	86	42.8	91.7
iCEB (QT/QRS)	5.75	0.889	[0.78-0.99]	88.2	87.1	57.7	97.6
iCEBc (QTc/QRS)	5.81	0.901	[0.80-1.0]	94.1	84.9	57.1	98.7

Note: TV - threshold value; AUC - area under the curve; CI - confidence interval; Se - sensitivity; Sp - specificity; PPV - positive predictive value; NPV - negative predictive value.

the widened QRS complexes and prolongation of depolarization, but it should not automatically classify them as a group with high arrhythmic risk [11].

In a study by Zulqarnain M et al., which included more than 8025 participants, the effect of QT and JT intervals duration on the overall mortality was investigated [19]. JT interval prolongation was associated with an increased risk of death to a greater extent (OR 4.75, 95% CI [1.86-12.11]) than QT interval prolongation (OR 1.50, 95% CI [1.03, 2.17]) [19]. In our study, the JTc interval duration greater than 388.3 ms had the largest area under the ROC curve (0.908) of all studied electrocardiographic parameters. This marker also demonstrated a high predictive ability about the development of non-sustained PVT (OR 3.567, 95% CI [2.404-5.295]).

Literature data on the prognostic significance of transmural dispersion of repolarization markers (T peak-T end interval duration and its dispersion) are quite contradictory. A meta-analysis of three studies that included 144 patients with drug-induced LQTS caused by antiarrhythmic drugs did not reveal statistically significant differences between the T peak-T end interval duration in patients with and without torsades de pointes ($p=0.12$) [20]. However, the T peak-T end/QT ratio was greater in patients with PVT ($p<0.001$) [20]. In another study, which included 143 patients with drug-induced QT interval prolongation and atrioventricular conduction disorders, on the contrary, there were significant intergroup differences in the QTc interval ($p=0.02$) and T peak-T end interval ($p<0.001$), but there were no differences in the T peak-T end/QT ratio ($p=0.27$) [21]. In our study, transmural dispersion of repolarization markers significantly differed between groups of patients with and without LQTS but did not demonstrate prognostic value in non-sustained PVT risk assessment.

Electrocardiographic indicators that characterize the balance between ventricular depolarization and repolarization (iCEB and iCEBc) seem promising for ventricular arrhythmias risk prediction. Several studies [8, 9, 22] have demonstrated the relationship between the heart wavelength λ , mathematically expressed as the product of ERP and conduction velocity, and life-threatening ventricular arrhythmias. Research by H. Liu et al. showed that QT interval is associated with ERP duration, and changes in the QRS complex duration coincide with changes in conduction velocity [8].

Liu H et al [8] also demonstrated that the administration of potassium channel blocker dofetilide leads to an increase in QT interval, T peak-T end and iCEB, causing PVT in rabbit heart wedge. Robyns T et al. [9] found that sotalol increased iCEB, while flecainide decreased iCEB in patients with paroxysmal supraventricular arrhythmias. In addition, in the same study, the authors compared iCEB values in 70 genotype-positive congenital LQTS patients with 65 genotype-negative family members. Their data demonstrated that iCEB and iCEBc were significantly greater in LQTS compared with genotype-negative family members.

Study by Ardahanli I et al reported a statistically significant increase in iCEB ($p=0.013$) and iCEBc ($p=0.023$) values in patients with COVID-19 infection taking hydroxychloroquine and azithromycin for 5 days, in absence of significant changes in QT and QTc intervals ($p=0.22$) [23]. Afsin A et al studied the effect of amiodarone intake on iCEB and iCEBc values in patients with paroxysmal AF compared with the control group and found that iCEB values in both groups were comparable (4.4 ± 0.6 vs. 4.2 ± 0.4 ; $p>0.05$), and iCEBc values had statistically significant differences (4.8 ± 0.6 vs. 4.3 ± 0.6 ; $p=0.001$) [24].

In our study, iCEB and iCEBc values and their growth were significantly greater in the «LQTS with PVT» group ($p<0.001$). Moreover, iCEBc value greater than 5.81 was the most informative predictor of the drug-induced PVT (OR 7.294, 95% CI [4,245-11,532]) of all the studied parameters. According to the results of one-way ROC analysis, iCEBc ≥ 5.81 showed the highest sensitivity (94.1%), as well as rather high specificity (84.9%) and area under the ROC curve (0.901).

Our study had some limitations. First, a relatively small sample of patients with drug-induced LQTS was studied, and only patients treated with Class III antiarrhythmic drugs (amiodarone and sotalol) were included. Secondly, QRS complex, QT interval, and T peak - T end interval duration may change due to left ventricular remodeling in HF, hypertension, and other concomitant diseases. These factors limited the direct assessment of the antiarrhythmic therapy effect. Also, the reliability of the obtained values of iCEB and iCEBc was not evaluated during the invasive electrophysiological study with the ERP measurement of calculation of the cardiac wavelength λ .

CONCLUSION

Patients with LQTS and non-sustained PVT had greater values of the corrected QT and JT intervals duration, QT and JT intervals dispersion, as well as the index of cardioelectrophysiological balance and the corrected index of cardioelectrophysiological balance compared with other groups of patients.

The most informative predictor of non-sustained PVT is the value of the corrected cardioelectrophysiological balance index ≥ 5.81 (OR 7.294, 95% CI [4.245-11.532]). According to the results of a one-way ROC analysis, the value of the corrected cardioelectrophysiological balance index ≥ 5.81 demonstrated high sen-

Prognostic significance of electrocardiographic parameters in relation to the development of non-sustained polymorphic ventricular tachycardia

Table 8.

Parameters	OR	95% CI
Corrected QT interval duration > 474,67 ms	4.444	2.647-7.461
Corrected JT interval duration > 376,67 ms	3.567	2.404-5.295
iCEBc (QTc/QRS) > 5,81	6.459	4.171-10.343
iCEB (QT/QRS) > 5,75	7.294	4.245-11.532
QT interval dispersion > 87 ms	4.706	2.609-10.210
JT interval dispersion > 76 ms	4.412	2.202-8.837

Note: OR - odds ratio; CI - confidence interval.

sitivity (94.1%) and specificity (84.9%), as well as a high area under the ROC curve (0.901).

According to our results, the cardioelectrophysiological balance index value ≥ 5.81 can be used to predict non-sustained PVT in patients with drug-induced LQTS induced by

amiodarone and sotalol in addition to existing electrocardiographic parameters. Considering the small size of the study sample, the possibility of using this marker requires testing on a larger group of patients, considering ongoing pharmacological therapy and structural heart disease.

REFERENCES

1. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of Long QT syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2014;10(1): 29-33. <https://doi.org/10.14797/mdcj-10-1-29>.
2. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, et al. Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4): 453-462. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046.
3. Bokerija OL, Sanakoev MK. Long QT syndrome. *Annals of Arrhythmology*. 2015;208(2): 114-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/annaritm.2015>.
4. Golovina GA, Zafiraki VK, Kosmacheva ED. Drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3): 42-52. (In Russ.)
5. Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Methodological approaches to measuring and estimating the duration of QT interval of a standard electrocardiogram. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(1): 99-105. (In Russ.) <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105>.
6. Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(3): 62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>.
7. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace*. 2017;19(5): 712-721. <http://doi.org/10.1093/europace/euw280>.
8. Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. A new biomarker-index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)-plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and torsades de pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2013;68: 250-259. <http://doi.org/10.1016/j.vascn.2013.01.003>.
9. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(3): 294-304. <http://doi.org/10.1111/anec.12309/>
10. Arunachalam K, Lakshmanan S, Maan A, Kumar N, Dominic P. Impact of Drug Induced Long QT Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med Res*. 2018;10(5): 384-390. <http://doi.org/10.14740/jocmr3338w>
11. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(41): 2793-2867. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
12. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49: 329-337. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.057>.
13. Sauer AJ, Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. *Circulation*. 2012;125(13): 1684-1694. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080887>.
14. CredibleMeds [Electronic resource]. - Available from: <https://crediblemeds.org>. (accessed 02.12.2021).
15. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47: 362-367. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.067>.
16. Shah RR. Drug-induced QT dispersion: Does it predict the risk of torsade de pointes? *J Electrocardiol*. 2005;38: 10-18.
17. Friedman A, Miles J, Liebelt J, et al. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes. *Cureus*. 2021;13(1): e12895. <http://doi.org/10.7759/cureus.12895>
18. Haraoka K, Morita H, Saito Y, et al. Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2010;7(12): 1808-14. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.008>.
19. Zulqarnain MA, Qureshi WT, O'Neal WT, et al. Risk of Mortality Associated With QT and JT Intervals at Different Levels of QRS Duration (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol*. 2015;116(1): 74-78. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.03>.
20. Tse G, Gong M, Meng L, et al. Predictive Value of T_{peak} - T_{end} Indices for Adverse Outcomes in Acquired QT Prolongation: A Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018;9: 1226. <http://doi.org/10.3389/fphys.2018.01226>
21. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49: 320-328. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.058>.
22. Askin L, Tanrıverdi O. Evaluation of index of cardio-electrophysiological balance in patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol*. 2021;5: 1-5. <http://doi.org/10.1080/00015385.2021.1945232>.
23. Ardahanli I, Asoglu R, Kobat M, et al. A new index in the follow-up of arrhythmia of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) patients receiving Hydroxychloroquine and Azithromycin therapy; index of cardiac electrophysiological balance. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2021;43(1): 1-7. <http://doi.org/10.7197/cmj.870158>.
24. Afsin A, Asoglu R, Kobat M, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance in Patients With Atrial Fibrillation on Antiarrhythmic-Drug Therapy. *Cardiology Research North America*. 2021;12: 37-46.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-04>

ANALYSIS OF CARDIAC CONDUCTION DISORDERS IN ADULT PATIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER OZAKI SURGERY

N.V.Makarova, S.S.Durmanov, P.A.Batrakov, V.V.Bazylev

FSBI Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Penza, 6 Stasova str.

Purpose. To assess the disorders of the cardiac conduction system (CCS) that occurred in the early postoperative period after aortic valve (AV) replacement by the Ozaki method.

Methods. The study included 256 patients after a successfully performed Ozaki procedure. Patients with a history of open cardiac surgery, with an implanted pacemaker, with permanent atrial fibrillation, with simultaneous Ozaki surgery with correction of another pathology, in case of repeated surgery on AV in the next six months, with lethal outcome, under the age of 18 years, when it is impossible to analyze the CCS dynamics were excluded. The mean age was 57.9 ± 11.1 years, the male sex was 119 people (46.5%), the body mass index was 29.7 ± 5.5 kg/m², diabetes was observed in 40 patients (15.6%), anamnesis of CCS disorders in 10 (3.9%), CCS disorders on the baseline electrocardiogram (ECG) in 32 (12.5%). Conduction abnormalities were assessed according to the anamnesis and the results of daily ECG recording.

Results. In the early postoperative period, CCS disorders were registered in 35 patients (13.7%), of whom 27 (10.6%) had their first occurrence, and 8 (3.1%) had previously existed. By the time of discharge, persistent CCS disorders (which occurred for the first time and in the case of progression of pre-existing blocks) remained in 11 (4.3%): 8 (3.1%) had bundle branch blocks, 3 (1.2%) had atrioventricular blocks that required implantation of a permanent pacemaker. Patients with pacemaker had initial conduction abnormalities. The most frequent dysfunction of the CCS was the left bundle branch block (LBBB) (45.5%). We analyzed 14 variables as predictors of the onset or progression of persistent CCS disorders. Two independent predictors were identified - the presence of conduction abnormalities on the baseline ECG and the time of cardiopulmonary bypass. In patients with persistent conduction disturbances in the postoperative period, CCS disorders on the baseline ECG were more common - 36.4% compared with patients without CCS disorders after surgery - 11.4% ($p=0.035$) and there was a longer duration of cardiopulmonary bypass 140.6 ± 41.1 min. and 122.4 ± 26.1 min. respectively ($p=0.03$).

Conclusion. The most frequent disorder of the conduction was the LBBB. None of the first dysfunctions of CCS led to the implantation of the pacemaker. The presence of initial ECG conduction disturbances and the time of cardiopulmonary bypass were independent predictors of the occurrence or progression of persistent CCS disorders.

Key words: aortic valve; operation Ozaki; cardiac conduction system disorders; atrioventricular block; time of cardiopulmonary bypass

Conflict of Interests: none

Funding: none

Received: 25.08.2021 **Revision received:** 30.01.2022 **Accepted:** 31.01.2022

Corresponding author: Makarova Natalya, E-mail: maknatven@mail.ru

N.V.Makarova - ORCID ID 0000-0001-7141-2262, S.S.Durmanov - ORCID ID 0000-0002-4973-510X, P.A.Batrakov - ORCID ID 0000-0002-7270-4977, V.V.Bazylev - ORCID ID 0000-0001-6089-9722

For citation: Makarova NV, Durmanov SS, Batrakov PA, Bazylev VV. Analysis of cardiac conduction disorders in adult patients in the early postoperative period after Ozaki surgery. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 41-49. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-04>.

Aortic stenosis (AS) is one of the most common valvular heart diseases in adults. Isolated AS occurs in 1.5-2% of cases of acquired valvular heart disease, but in combination with some degree of aortic regurgitation it is much more common, occurring in up to 23%. Surgical aortic valve (AV) replacement and transcatheter aortic valve implantation (TAVI) are the most recognized surgical treatments for aortic valve defects [1, 2]. Correction of aortic disease using Ozaki autopericardium method has become more common in the last decade. This method has been shown to be excellent in patients with narrow aortic ring in whom lifelong

anticoagulant therapy is contraindicated, preserving the contribution of the aortic root to cardiac function and significantly improving hemodynamics [3-5]. Cardiac conduction system (CCS) dysfunction occurring in the early postoperative period may worsen the postoperative period and outcome of any surgical treatment option for aortic valve disease. The development of atrioventricular (AVB) and intraventricular blocks are considered the most common CCS disorders following aortic root surgery. Left bundle branch block (LBBB) and the need for permanent right ventricular pacing contribute to left ventricular dyssynchrony and increase the risk of

heart failure and mortality (randomized clinical trials MOST, MADIT II, DAVID). LBBB after TAVI occurs in 5-65% of cases, AVB requiring pacemaker implantation in 9-49%, depending on valve design, averaging 20.8%. After aortic valve replacement, CCS abnormalities occur in 4.5% and 1.5-6.9% of cases, respectively [6-10]. In most studies of aortic valve repair using Ozaki method, there is little evidence of postoperative CCS abnormalities, so the extent to which these complications are characteristic of these patients is not known. Therefore, the aim of our study was to investigate abnormalities of CCS in the early postoperative period after Ozaki aortic valve replacement.

MATERIAL AND METHODS

Ozaki surgery has been performed at the Penza Federal Center for Cardiovascular Surgery since 2015. From January 2017 to December 2020 607 isolated Ozaki AV replacements were performed, as well as Ozaki AV replacement combined with correction of other cardiac and extracardiac pathologies. We selected patients from this cohort after isolated Ozaki procedure and Ozaki AV replacement with ascending aorta and retrospectively analysed them.

We excluded single-stage combined procedures to minimise their impact on intracardiac management. The method of autopericardial correction of AV defects using Ozaki method has been described previously [11]. The indications for surgery were determined in the consultation with the specialists of the cardiac center after the examination, which, in addition to the routine clinical and laboratory methods, included the obligatory registration of the electrocardiogram (ECG) in 12 leads, echocardiography, coronary angiography, duplex ultrasound examination of brachiocephalic and lower limb arteries, Holter monitoring and contrast-enhanced computed tomography of the heart (as indicated).

Inclusion criteria: successfully performed isolated AV repair by Ozaki method and AV repair by Ozaki method with prosthesis of the ascending aorta.

Exclusion criteria:

- history of previous open heart surgery;
- one-stage Ozaki AV surgery with/without prosthetic ascending aorta with correction of other cardiac or extracardiac pathology;
- re-correction of the aortic defect within the next 6 months;
- death;
- age <18 years;
- previously implanted pacemaker;
- chronic form of atrial fibrillation;
- inability to analyse the dynamics of CCS for any reason.

A total of 256 patients were included in the study. Conduction abnormalities were assessed by history and results of daily pre- and postoperative ECG and Holter monitoring (if indicated). The characteristics of the patients included in the study are listed in Table 1.

There were 10 patients with conduction abnormalities in the history: one patient had LBBB,

two - right bundle branch block (RBBB), two - 1st degree AVB, five - 2nd and 3rd degree AVB. Two out of five patients with 2nd and 3rd degree AVB 2:1 had preoperative indications for planned pacemaker implantation, they were implanted with pacemaker in DDDR mode after Ozaki surgery in the second stage. The other three patients had no confirmed AVB during this hospital stay, indications for pacemaker implantation were not confirmed, and they continued to be dynamically monitored. Thirty-two patients were found to have CCS abnormalities on admission according to ECG, Holter monitoring (if available). The types of initial conduction abnormalities are listed in Table 2.

Statistical evaluation

All clinical data of the patients were taken from an electronic medical record system ("Medialog" 7.10 B0119). Statistical processing of the results was done with IBM® SPSS® Statistics Version 21 (21.0.0.0). All quantitative variables were checked for their distribution type using the Kolmogorov-Smirnov criterion, graphically using quartile plots and asymmetry and kurtosis indices. If the distribution was symmetrical, the results were given as arithmetic mean and standard deviation ($M \pm SD$). If the distribution was not symmetrical, values were represented by the median (Me) and the interquartile range as the difference between the third and first quartile. Qualitative data were described with frequencies (n) and proportions (percentages). Risks were assessed using stepwise multivariate logistic regression analysis. The latter was used to adjust the independent predictors included in the statistical model that influence the dependent variable (persistent

Table 1.
Clinical and demographic characteristics of patients included in the study (n=256)

Parameter	Value
Age, years	57.9±11,1
Male sex, n (%)	119 (46.5)
Body mass index, kg/m ²	29.7±5.5
Diabetes mellitus, n (%)	40 (15.6)
Diagnosis, n (%)	
Degenerative disease	161 (62.9)
Congenital aortic valve defect	60 (23.4)
Chronic rheumatic heart disease	29 (11.4)
Endocarditis	6 (2.3)
Type of malformation, n (%)	
Stenosis	198 (77.3)
Insufficiency	30 (11.7)
Stenosis and insufficiency (no prevalence)	28 (11.0)
Aortic valve morphology, n (%)	
Three leaves	169 (66,0)
Other number	87 (34.0)
Secondary endocarditis, n (%)	5 (2.0)
History of conduction abnormalities, n (%)	10 (3.9)
ECG conduction abnormalities at baseline, n (%)	32 (12.5)

Note: Hereinafter ECG means electrocardiogram.

conduction disorders in the postoperative period). The data are represented by the significance level reached (*p*) and the 95% confidence interval (95% CI). The critical significance level is assumed to be < 0.05.

RESULTS

In the early postoperative period, conduction abnormalities were found in 35 patients (13.7%), in 27 of them (10.6%) they occurred postoperatively for the first time (ECG on admission without CCS abnormalities), and in 8 (3.1%) they existed previously. Among the first time ("acute") CCS disorders, 21 patients had LBBB, 2 - RBBB, 2 - LBBB of the anterior branch (AB), 2 - 1st degree AVB. It is interesting to note that of the 27 cases of "acute" con-

duction disturbances, in 4 cases (LBBB) the pathology persisted until discharge and none of the CCS disturbances that occurred first led to progression with subsequent pacemaker implantation. In contrast, 3 of 8 patients with pre-existing conduction abnormalities developed AVB requiring pacemaker implantation during the same hospital stay (day 2, 6 and 13). Two of 8 patients had transient deterioration of atrioventricular excitation conduction that did not require permanent pacing. The patients with pacemaker had initial excitation conduction abnormalities in ECG: in the first case - LBBB, in the second - 1st degree AVB + RBBB + AB of LBBB, in the third - LBBB. Complete AVB in the first case, 2nd degree AVB in the second and third cases were indications for pacemaker implantation. By the time of discharge, persistent CCS abnormalities, both first occurring in patients with initially unchanged ECG and progression of pre-existing conduction blocks, persisted in 11 (4.3%): in 8 (3.1%) stem blocks, in 3 (1.2%) - AVB, which required permanent pacemaker implantation. The perioperative parameters are listed in Table 3.

It should be noted that the follow-up examination by an arrhythmologist, ECG registration and pacemaker interrogation revealed 3d degree AVB and dependence on pacemaker (VP 100%) only in the first case, in the second case AVB resolved to the 1st degree, in the third case there were episodes of worsening atrioventricular conduction (VP 47.4%) compared to initial LBBB. Follow-up was performed at different time points (day 1, day 3 and 13 months later, respectively). Data were collected from 5 patients with persistent postoperative AV conduction abnormalities between 8 and 13 months after surgery. In 3 cases, the conduction blocks resolved (LBBB, RBBB, AB of LBBB); in two cases, the LBBB remained without progression.

Depending on the presence or absence of first-time persistent conduction abnormalities on the ECG on the

Table 2.
Cardiac conduction abnormalities on resting electrocardiogram at admission (n=32)

Type of conduct violation	Value
LBBB, n (%)	8 (25.0)
Transient LBBB, n (%)	3 (9.4)
Persistent LBBB, n (%)	5 (15.6)
RBBB, n (%)	5 (15.6)
RBBB+AB LBBB, n (%)	1 (3.1)
AVB 1st degree*, n (%)	11 (34.4)
AVB 1st degree + RBBB, n (%)	2 (6.25)
AVB 1st degree + RBBB + AB LBBB, n (%)	2 (6.25)
AB LBBB, n (%)	3 (9.4%)

Note: hereinafter, LBBB, left bundle branch block; RBBB, right bundle branch block; AB LBBB, anterior branch of left bundle branch block; AVB, atrioventricular block; *, total.

Table 3.
Perioperative characteristics of patients (n=256)

Perioperative parameters	Value
euroSCORE II, %	1.6 [1.1-3.0]
Ozaki procedure, n (%)	187 (73.0)
Ozaki procedure+Aorta, n (%)	69 (27.0)
Time of artificial circulation, min	123.2±27.1
Myocardial ischemia time, min	98.9±21.5
Transient conduction abnormalities after surgery, n (%)	35 (13.7)
Persistent conduction abnormalities after surgery, n (%)	11 (4.3)
Intraventricular conduction disorders, n (%)	8 (3.1)
LBBB, n (%)	5 (1.9)
AB LBBB, n (%):	1 (0.4)
RBBB, n (%)	1 (0.4)
RBBB + AB LBBB, n (%)	1 (0.4)
AVB*, n (%)	3 (1.2)
AVB 3d degree, n (%)	1 (0.4)
AVB 2nd degree 2:1, n (%)	1 (0.4)
AVB 2nd degree + LBBB, n (%)	1 (0.4)

Note: euroSCORE (European Systematic COronary Risk Evaluation) II - cardiac surgical mortality risk assessment scale (updated version).

day of hospital discharge, patients were divided into two groups to assess the possible predictors of conduction abnormalities in the postoperative period. The data are presented in Table 4. The patient groups did not differ according to age, sex, body mass index, history of CCS, diabetes mellitus, secondary endocarditis, etiology and type of aortic defect, number of AV cusps, type of surgery, euroSCORE II, time of myocardial ischemia. Patients with persistent conduction abnormalities in the postoperative period had more frequent abnormalities of CCS on initial ECG - 36.4% compared to patients without persistent postoperative CCS - 11.4% (*p*=0.035) and longer duration of artificial circulation 140.6±41.1 min and 122.4±26.1 min respectively (*p*=0.030).

We analysed 14 variables as predictors of the initial occurrence of persistent CCS and progression of existing conduction abnormalities in the postoperative period: age, sex, body mass index, history of CCS, conduction abnormalities in baseline ECG, diabetes mellitus, secondary endocarditis, etiology of AV disease, type of AV defect, number of valve

leaflets, type of surgery, euroSCORE II, time of myocardial ischemia, time of artificial circulation. Two independent predictors of progression of pre-existing and persistent abnormalities of the CCS after Ozaki surgery were found - the presence of conduction abnormalities in the baseline ECG and the time of artificial circulation. In addition, the presence of ECG blocks before surgery increases the risk of progression of excitation conduction abnormalities almost 7-fold. The data are shown in Table 5.

DISCUSSION

The development of CCS is a common complication of AV interventions. These include persistent and transient bundle branch blocks, AVBs [6-10, 12]. According to previously published data, persistent complete AVB develops in 3-6.9% of cases after AV replacement [6-10]. According to the recent SURTAVI study (n=1746), the need for pacemaker after AV replacement was 6.6% and after TAVI with a self-expanding valve 25.9% [9]. The PARTNER study (n=2032) showed that AVB led to pacemaker implantation in 6.9% of cases after AV replacement and in 8.5% of cases after TAVI with a balloon-expandable valve [10]. According to some authors, first-time LBBB occurs after TAVI in 5-85% of patients and after AV replacement in 4.6-5.7% of patients. In patients with pre-existing RBBB, the development of LBBB has a prognostically unfavourable value and inevitably leads to complete AVB [8, 12, 13].

In contrast to the CCS abnormalities after AV replacement and TAVI, which have been investigated in large studies, the analysis of excitation conduction abnormalities after Ozaki surgery has not yet been performed. At best, there are a few references to permanent pacemaker implantation in publications without analysis of the prior and postoperative rhythm abnormalities that served as indications for implantation. According to a small study of 30 patients after an isolated Ozaki procedure (n=17), pacemaker implantation was not required; 3 patients (10%) were implanted after simultaneous Ozaki surgery and mitral valve and septal intervention [3].

In a multicentre study of 170 patients (94 (55%) underwent the isolated Ozaki procedure and 76 (45%) the combined procedure), pacemaker implantation was performed in 2 (1.2%) patients [14]. In a retrospective observational study involving 142 patients, AV reconstruction was compared

with Ozaki technique after J-ministernotomy and conventional sternotomy. Only 1 (3%) patient in the group required pacemaker implantation; there were no implantations in the total conventional group (p=1.0) [15]. Several other studies initiated by Ozaki (n=404, n=108) [11, 16], literature reviews [6, 17] mentioned no conduction abnormalities in conjunction with Ozaki procedure. In a national multicentre study published in 2020 that examined the immediate outcomes of Ozaki surgery, arrhythmias requiring pacemaker implantation in the postoperative period were considered one of the secondary endpoints. A total of 724 patients who underwent surgery between 2015 and 2019 were included in the registry. Isolated intervention was performed in 314 (43.4%) patients and combined intervention in 410 (56.6%) patients. Cardiac access was by midline sternotomy in 687 (95%) patients and by ministernotomy in 37 (5%). Pacemaker implantation was required in 13 patients (1.8%) [4]. Unfortunately, the registry lacks data on the type of arrhythmias for which a pacemaker was implanted. It is known that in addition to AVB, sinus node weakness or chronic brady form of atrial fibrillation may be indications [12]. Furthermore, patients may have preoperative indications for pacemaker implantation.

Table 4.

Characteristics of patients according to the presence or absence of persistent abnormalities of the cardiac conduction system after surgery

Indicator	Persistent CCS impairment after surgery		p
	No (n=245)	Yes (n=11)	
Age, years	57.8±11.3	61.3±7.0	0.314
Male sex, n (%)	113 (46.1%)	6 (54.5%)	0.404
Body mass index, kg/m ²	29.7±5.5	28.4±4.5	0.443
Diabetes mellitus, n (%)	39 (15.9%)	1 (9.1%)	0.464
Diagnosis, n (%)			
Degenerative malformation	153 (62.5%)	8 (72.7%)	0.611
Congenital aortic valve disease	57 (23.3%)	3 (27.3%)	
Chronic rheumatic heart disease	29 (11.8%)	0 (0%)	
Endocarditis	6 (2.4%)	0 (0%)	
Type of defect, n (%)			
Stenosis	187 (76.3%)	11 (100%)	0.186
Insufficiency	30 (12.3%)	0 (0%)	
Stenosis and insufficiency (no prevalence)	28 (11.4%)	0 (0%)	
Aortic valve morphology, n (%)			
Three leaves	169 (66.0%)	7 (63.6%)	0.468
Other number	87 (34.0%)	4 (36.4%)	
Secondary endocarditis, n (%)	5 (2.0%)	0 (0%)	0.801
History of conduction abnormalities, n (%)	9 (3.7%)	1 (9.1%)	0.361
Conduction abnormalities at baseline, n (%)	28 (11.4%)	4 (36.4%)	0.035
EuroSCORE II, Me[Q25-Q75]	1.6 [1.1-3.0]	1.7 [1.4-3.2]	0.413
Ozaki procedure, n (%)	181 (73.9%)	6 (54.5%)	0.144
Ozaki procedure+Aorta, n (%)	64 (26.1%)	5 (45.5%)	
Time of artificial circulation, min	122.4±26.1	140.6±41.1	0.030
Myocardial ischemia time, min	98.5±20.9	109.0±32.3	0.114

Note: CCS is the cardiac conduction system

In addition to demonstrating that there is less need for permanent pacemaker implantation after Ozaki procedure, the literature review shows the lack of data on postoperative CCS abnormalities. According to our study, 5 (1.9%) patients had persistent LBBB on ECG on the day of discharge. According to studies, patients with LBBB develop left ventricular dyssynchrony and heart failure as well as permanent right ventricular pacing [18, 19].

The first occurrence of LBBB in patients after TAVI was associated with an increased need for an electrocardiogram and no improvement in left ventricular ejection fraction at one year, as well as an increased risk of all-cause mortality [12]. The first occurrence of LBBB after AV replacement was associated with worsening functional status and an increase in heart failure, with no significant effect on mortality [20]. It is unclear whether it is correct to extrapolate data from patients after TAVI and AV replacement to Ozaki population. At the very least, the low incidence of intraventricular block in our patients has undeniable advantages. According to the results of our work, the need for a permanent pacemaker occurred in 3 (1.2%) patients. Large clinical trials (MOST, MADIT II, DAVID) have demonstrated a correlation between the burden of right ventricular stimulation and the development of heart failure, and mortality.

Selective stimulation of the His or LBB may be electrically and hemodynamically preferable for patients with persistent atrioventricular abnormalities after Ozaki procedure. LBB pacing, by reducing interventricular dyssynchrony, prevents the progression of heart failure and the occurrence of atrial fibrillation and can be considered a potential alternative to apical right ventricular pacing [21]. The low need for pacemaker implantation after Ozaki surgery is an additional advantage of this method for the treatment of AV disease. To assess the long-term effects of right ventricular pacing on the risk of heart failure and mortality after Ozaki surgery, further studies are needed.

The risks of conduction abnormalities are determined by the anatomical proximity of CCS to the aortic root. The atrioventricular node is located in the interatrial septum, slightly distal to the aortic root. Then the His bundle goes to the central fibrous body, which is located at the level of the triangle formed by the right coronary and non-coronary sinuses with the adjacent membranous part of interventricular septum.

At the level of the central fibrous body, the His bundle penetrates the membranous part and extends to the anterior surface of the crest of the muscular part of the interventricular septum. At this level, the His bundle divides into a left peduncle that extends along the left ventricular wall and a right peduncle that penetrates the muscular septum and exits medially on the surface of the papillary muscles. Anatomical differences in the length of the infiltrating part of

the His bundle, in the level of septal penetration and variations in the location of the proximal part of the left bundle have been associated with the susceptibility of the CCS to surgical trauma during AV surgery [12, 22]. Based on autopsy material from 115 elderly patients, three anatomical variations were described for the location of the atrioventricular junction: right-sided (50%), left-sided (30%) and under the diaphragmatic septum (20%).

In the latter two variants, atrioventricular conductance abnormalities occur more frequently. The development of LBBB is influenced not only by the level of penetration, but also by the individual features of close localization of the membranous portion of the interventricular septum to the AV cusps [23].

At AV replacement, conduction abnormalities are directly related to surgical tactics: suturing, removal of native AV, especially in combination with dilated decalcification, compression of the CCS when large valves are used, development of oedema and/or hematoma of para-aortic tissue. In addition, significant coronary lesions impede adequate cardioprotection during cardiac arrest and lead to ischemia and possible conduction blocks [6, 22]. In the case of TAVI, the development of CCS disturbances is associated less with the operator than with the valve design and the procedure itself. Permanent radial compression of the aortic root, forcing calcified tissue and a metal stent under high pressure into the delicate CCS structures, can lead to transient or persistent conduction disturbances [6, 12, 23].

For the AV replacement according to Ozaki method, native pericardium pre-treated with glutaraldehyde solution is used, from which the flaps are cut according to the dimensions of the original Ozaki template. The cusps are implanted in the projection of the previously dissected valve, starting with the right coronary cusp, then the left and non-coronary cusps. For flail implantation, we use a continuous convoluted suture with Premilene 4/0. Commissure formation is performed with separate P-sutures on felt pads using Premilene 4/0 sutures [15]. Such a surgical design prevents mechanical compression of the AV prosthesis in the projection of the conduction system. And the use of less traumatic sutures without the need for “deep” fixation of the flaps to the fibrous ring minimizes the risk of damage to the conduction system. Therefore, we believe that the development of transient CCS disorders with the occurrence of traumatic oedema/hematoma and persistent disorders is associated with the individual anatomical proximity of the aortic root complex to the atrioventricular node and its distal conduction fibres, as well as extensive decalcification of the aortic root.

In our study, pre-existing CCS abnormalities were predictors of the development of new persistent or progressive blocks in the postoperative period. This is not only typical

Table 5.

Assessment of risk factors for persistent cardiac conduction system abnormalities in the early postoperative period (n = 256)

Indicator	OR	95%CI	P
ECG conduction abnormalities at baseline	6.813	1.168-39.724	0.030
Cardiopulmonary bypass time	1.080	1.015-1.148	0.014

Note: OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

for Ozaki surgery, but also for AV replacement and TAVI. History of LBBB, RBBB and staged AVB were predictors of pacemaker implantation in the early postoperative period after VAR and TAVI [7, 9, 12, 13, 20, 24, 25]. LBBB is the most common impairment of intraventricular conduction after AV surgery, with existing LBBB almost certainly leading to distal-type AVB.

Two of the three patients with implanted pacemaker from our study had initial LBBB, one had LBBB with slow progression of atrioventricular conduction abnormality to staged block, with delayed pacemaker implantation on day 13. Duration of cardiopulmonary bypass was another predictor of persistent postoperative CCS in our study. Longer duration of cardiopulmonary bypass is often associated with more severe AV degeneration requiring intensive decalcification associated with CCS trauma. Similar findings have been reported in a number of studies in AV replacement and TAVI: severe calcinosis and prolonged cardiopulmonary bypass time were predictors of persistent AVB requiring pacemaker implantation [6, 12, 26, 27].

In at least 3 of 8 patients discharged after surgery with a first-time intraventricular block, no abnormalities were noted on ECG follow-up. Of the three cases where an ECG was implanted at follow-up, one patient continued to have an absolute need for an ECG; therefore, the question remains: how persistent are CCS abnormalities really? Given the small sample of patients, we do not yet have an answer to this question. A number of studies have shown restoration of atrioventricular conduction and resolution of intraventricular block after AV replacement and TAVI. In 30-50% of patients with LBBB after TAVI, CCS disturbances were no longer recorded after one month [12], and only 44% of patients remained pacemaker-dependent after 1-40 months of follow-up [7]. Of 10 patients after AV replacement with implanted pacemaker for the complete AVB, 4 patients had no need for right ventricular pacing (follow-up 36-48 months) [6]. Permanent pacing should be

considered at 10 days postoperatively at the earliest. The increased threshold for epicardial electrode stimulation and the caregiver's fear for the patient's life sometimes lead to a hasty decision.

In addition, interesting facts about preoperative abnormalities of the CCS were found by M. Urena et al. (2015). All patients with severe AS underwent a Holter monitoring one day before the planned TAVI surgery. Significant arrhythmias were found in 16.1% of patients, including high-grade AVB [12]. This confirms the previous findings of an electrophysiological study on the association of AS with abnormal CCS: prolongation of the intervals PR, AH and HV and a higher degree of AVB [13]. It is likely that what we consider first-time CCS abnormalities in the postoperative period are in fact not new at all. In our study, preoperative Holter monitoring was not routinely performed.

CONCLUSION

Persistent conduction abnormalities in the early postoperative period after Ozaki operation were detected in 11 (4.3%) patients. The most frequent ones were LBBB (45.5%) and 2nd and 3d degree AVB (27.3%). The need for a permanent pacemaker was 1.2%.

The presence of baseline conduction abnormalities on ECG and time of artificial circulation were the dependent predictors of the occurrence or progression of persistent conduction abnormalities of the cardiac conduction system. The presence of baseline conduction abnormalities on baseline ECG increased the risk of progression of conduction abnormalities almost 7-fold.

REFERENCES

1. Clinical recommendations. Aortic stenosis. 2016;1-41. (In Russ).
2. Baumgartner H, Falk V, Bax J, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. The task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2017(38): 2739-791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
3. Askadinov MN, Kadyraliev BK, Kucherenko SV et al. Prosthetic of the valves of the aortic valve using the autopericard by processing with glutary aldehyde as an alternative approach to treating aortic valve stenosis. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;3-2(15): 10-14. (In Russ). <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.47.11.002>
4. Chernov II, Enginovev ST, Komarov RN, et al. Short-term outcomes of Ozaki procedure: a multicenter study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S): 4157. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4157>.
5. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for aortic stenosis. *Circ J*. 2015;79(7): 1504-10. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1092>.
6. Klappkowski A, Pawlaczyk R, Kempa M, et al. Complete atrioventricular block after isolated aortic valve replacement. *Kardiologia Pol*. 2016;74(9): 985-93. <https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0038>.
7. Van der Boon RM, Houthuizen P, Urena M, et al. Trends in the occurrence of new conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(5): E144-52. <https://doi.org/10.1002/ccd.25765>.
8. Hamandi M, Tabachnick D, Lanfear AT, et al. Effect of new and persistent left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement on long-term need for pacemaker implantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020;33(2): 157-162. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1717906>.
9. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376: 1321-1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456>.
10. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17): 1609-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>.
11. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1): 301-6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.012>.
12. Lee MY, Yeshwant SC, Chava S, et al. Mechanisms of heart block after transcatheter aortic valve replacement - cardiac anatomy, clinical predictors and mechanical factors that contribute to permanent pacemaker implantation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2015;4(2): 81-5. <https://doi.org/10.15420/aer.2015.04.02.81>.

13. Karyofilis P, Kostopoulou A, Thomopoulou S, et al. Conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(1): 105-112. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.004>.
14. Arutyunyan V, Chernov I, Komarov R, et al. Immediate outcomes of aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium: a multicenter study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(3): 241-248. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0019>.
15. Rosseikin EV, Kobzev EE, Bazylev VV. Minimally invasive Ozaki technique. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(3): 142-148. (In Russ). <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019319>.
16. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for patients aged less than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(3): 934-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.041>.
17. Wang K, Zhang H, Jia B. Current surgical strategies and techniques of aortic valve diseases in children. *Transl Pediatr*. 2018;7(2): 83-90. <https://doi.org/10.21037/tp.2018.02.03>.
18. Glumskov AB, Durmanov SS, Bazylev VV. Permanent right-ventricular electrode and its effects on the tricuspid valve function. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(93): 17-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.25760/VA-2018-93-17-23>.
19. Makarova NV, Durmanov SS, Bazylev VV. Tricuspid regurgitation associated with endocardial right-ventricular electrodes. *Journal of Arrhythmology*. 2016;(85): 40-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.25760/VA-2018-93-17-23>.
20. Khounlaboud M, Flécher E, Fournet M, et al. Predictors and prognostic impact of new left bundle branch block after surgical aortic valve replacement. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017; 110(12): 667-675. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.03.007>.
21. Vijayaraman P, Cano Ó, Koruth JS, et al. His-purkinje conduction system pacing following transcatheter aortic valve replacement: feasibility and safety. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020; 6(6):649-657. doi: 10.1016/j.jacep.2020.02.010.
22. Belov YuV, Komarov RN, Rosseykin EV, et al. Anatomic features of aortic root from surgical point of view. *Russian journal of cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;5(3): 4-8. (In Russ).
23. Popylkova OV, Durmanov SS, Bazylev VV, et al. Cardiac conduction disturbances following transapical «Med-Lab-KT» aortic valve implantation: first results. *Journal of Arrhythmology*. 2019; 26(2): 14-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.35336/VF-2019-2-14-18>.
24. Hwang YM, Kim J, Lee JH, et al. Conduction disturbance after isolated surgical aortic valve replacement in degenerative aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(5): 1556-1565.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.05.101>.
25. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;(8): 60-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.07.022>.
26. Khan MH, Ahmad HA, Iwai S. AV block and PPM implantation in TAVR. Expert analysis. *American college of cardiology*. 2017. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/06/13/07/13/av-block-and-ppm-implantation-in-tavr>.
27. Sharma E, McCauley B, Ghosalkar DS, et al. Aortic valve calcification as a predictor of post-transcatheter aortic valve replacement pacemaker dependence. *Cardiol Res*. 2020;11(3): 155-167. <https://doi.org/10.14740/cr1011>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-05>

LEAD EXTRACTION RISK SCORES AND PRACTICAL USE: LITERATURE REVIEW

S.A.Aivazian¹, O.V.Sapelnikov², I.R.Grishin², I.N.Sorokin¹

¹*Volga regional medical center of the Federal Medico-Biological Agency, Russia, Nizhniy Novgorod, 2 Nizhnevolzhskaya emb;* ²*Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Cardiology Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 15a 3rd Cherepkovskaya str.*

The number of implantations of cardiac electronic devices is increasing. Along with this, there is an increase in complications requiring lead extraction. As we know, lead extraction is associated with the risk of complications, including fatal ones. This review considers seven risk stratification scores for transvenous lead extraction. Their advantages and disadvantages and importance of their use in practice are discussed in this article.

Key words: transvenous lead extraction; complications; risk stratification score; cardiac implanted electronic devices

Conflict of Interests: none.

Funding: none.

Received: 07.02.2022 **Revision Received:** 09.03.2022 **Accepted:** 21.03.2022

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

S.A.Aivazian - ORCID ID 0000-0002-9642-9754, O.V.Sapelnikov - ORCID ID 0000-0002-5186-2474, I.R.Grishin - ORCID ID 0000-0002-2689-2751, I.N.Sorokin - ORCID ID 0000-0002-7350-8353

For citation: Aivazian SA, Sapelnikov OV, Grishin IR, Sorokin IN. Lead extraction risk scores and practical use: literature review. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 50-57. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-05>.

The number of cardiac implantable electronic devices (CIEDs) has been steadily increasing over the last few years. For the last 10 years in Russian Federation, the number of CIEDs increased from 26,500 to 50,000 per year and keeps growing [1, 2]. It is important to notice that an increasing number of CIEDs occur due to elderly patients with severe comorbidities as a result of population aging and improving the quality of health care [3]. Accordingly, the number of complications, infectious and non-infectious, associated with electrodes dysfunction is increasing [3-5].

Transvenous lead extraction (TLE) is considered the first-line strategy for the management of complications associated with CIEDs. TLE is considered a gold standard in the treatment of CIED-related infective complications. In some cases, extraction of noninfected abandoned leads should be performed as well [6].

According to previous studies, the rate of major complications during TLE ranges from 1.4% to 2.0%, including most often damaging to the myocardium or veins (including superior vena cava). Superior vena cava damage is related to a 50% rate of mortality. In case of heart or vessels damage, to avoid intraoperative mortality, an emergency surgical procedure should be performed within 5-10 min [6]. It is a controversial question who and where should perform TLE (interventional cardiologist in the catheterization laboratory or cardiovascular surgeon in the hybrid operating room) [7].

To prevent life-threatening complications, it becomes relevant to assess the risk of lead extractions. The risk stratification system is important for patients with non-infectious complications if TLE should be performed. Seve-

ral protocols have been proposed to predict the occurrence of serious perioperative complications and to provide the availability of necessary tools.

To identify and study proposed risk scores for TLE in MEDLINE / PubMed, Google Scholar, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), there was a search using the keywords in English: “transvenous lead extraction”, “risk stratification”, “risk score”. To balance the specificity and sensitivity of the searching strategy, groups of keywords were combined using the AND operator. The search was performed by one researcher and included sources published in English up to 01/24/2022. The primary selection of studies was performed according to the title and abstract. The selected studies were read to determine whether their content met the criteria of acceptability. Studies were selected according to the use of lead scores. We searched publications for the last 10 years. 320 relevant articles were found. After reading the title and abstract, 313 articles were excluded. Seven articles were identified in which one or another risk stratification score for TLE was proposed (Table 1).

This article aims to review existing risk scores for specialists, who are involved in device implantation and TLE. It can help to decide in the following situation: perform TLE by yourself and right now; perform the intervention after the additional technical and organizational preparation and correction of risk factors associated with the patient; refer the patient to a high-volume center.

LED score

This is the first TLE risk score which was developed and published in 2014. The main goal is to identify patients who should be referred to a medical center with greater

Table 1.

Transvenous lead extraction risk stratification scores

Risk score title	LED score	-	-	RISE protocol	SAFeTY score	MB score	EROS
Authors	Bontempia L et al. [8]	Fu HX et al. [10]	Kancharla K et al. [11]	Afzal MR et al. [12]	Jacheć W et al. [13]	Bontempi L et al. [14]	Sidhu BS et al. [15]
Year of publication	2014	2015	2019	2019	2020	2020	2021
Number of patients in the study	469	652	187	1200	2049	973	3510
Number of extracted leads	889	1378	349	1687	3425	1960	6493
PL/ICD lead (%)	42 / 58	73 / 27	61,7 / 38,3	61,9 / 38,1	84,9 / 15,1	67 / 33	70,6 / 29,4
The principle of risk gradation	Points	Intermediate / high	Intermediate / high	Low / high	Low / intermediate / high / very high	Points	Low / intermediate / high
The main risk factors	Number of leads, lead age, dual-coil ICD lead	Lead age	Lead age, congenital heart disease, lead implantation if patient age is < 15 years old, hemodialysis, CT data, sepsis, CHF NYHA IV	Lead age, StarFix lead model	Sum of ages of all leads, lead implantation if patient age is < 30 years old, hemoglobin level, female, number of previous procedures	Lead age, number of leads, passive fixation leads, ICD leads	Lead age, congenital heart disease, lead implantation if patient age is < 15 years old, hemodialysis, sepsis, CHF NYHA IV
Lead extraction technology	Mechanical/ laser/ femoral approach	Mechanical/ laser	Mechanical/ laser	Laser/ mechanical	Mechanical	Mechanical/ laser/ femoral approach	Mechanical/ laser/ femoral approach
Lead age median (years)	4,6	4,8	11,2	6,5	11,6	5,8	5,3
Deadlines for lead survival evaluation	30 days	30 days	30 days	30 days	Less than 10 years, Median 3 year	30 days	30 days
Group of validation	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No

Note: PL - pacing lead. ICD - implanted cardioverter-defibrillator, CHF - congestive heart failure, NYHA - New-York Heart Association.

experience in TLE. The score was developed based on the experience of TLE with 889 leads in 469 patients [8, 9].

LED score is equal to the number of leads to extract + years from implant of the oldest lead to remove + 1 (if a dual coil implantable cardioverter-defibrillator (ICD) lead must be removed) +1 (if vegetation is confirmed along the lead body).

The LED score proposed to use the fluoroscopy time as a measure of complexity of extraction (extraction considered to be difficult when the fluoroscopy time was more than 31.2 minutes). The median of LED score in our population was 6, ranging from 0 to 32. The LED score of more than 10 (35,6% of patients) was associated with higher risk of TLE and prolonged procedure time. The sum of LED score points is an independent predictor of fluoroscopy time [odds ratio (OR) 1.22, 95% confidence interval (CI) 1.15-1.30, $P < 0.0001$]. Moreover, an increase in the LED score by one point leads to an increase in the time of fluoroscopy by 12%. Sensitivity and specificity of the score was 78.3% and 76.3% respectively.

Fu NX et al score

Fu NX et al score is created by authors from the Mayo Clinic (USA) [10]. The main goal of the score is to divide patients into two groups: those who can be operated in a cath lab, and those who should be operated in a hybrid operating room with immediate cardiovascular team assistance available, including a surgeon, an assistant, a perfusionist, and a nurse. It allows for reducing risk, prevents major complications, and regulates clinic resources. The score based on the experience of TLE of 1378 leads in 702 patients. In 44% of cases, leads were removed using a laser sheath. The number of major complications was 1.9%, which were associated with the age of lead (OR 1.2, 95% CI 1.1-1.3, $P < 0.001$). All patients were divided into 3 groups: high, intermediate, and low-risk groups. The high-risk group included patients with pacing lead (PL), age of the lead of more than 10 years, dual coil ICD lead, and age of the lead of more than 5 years. The intermediate-risk group included patients with PL, lead age from 1 to 10 years, and ICD lead - from 1 to 5 years. A low-risk group included patients with lead age of less than 1 year (if extraction tools were not used, terminologically it is more correct to define this group as lead deimplantation) [6]. Emergency surgical procedure was performed in 5.3%, 1.2%, and 0%, respectively ($P < 0.001$). Therefore, all patients were divided into two groups: high and intermediate-risk groups.

The authors concluded that an available hybrid operating room is the best option for TLE. In case it is not possible, TLE in the intermediate-risk group should be performed in a well-equipped cath lab using a balloon for temporary hemostasis in case of superior vena cava damage.

Kancharla K et al score

This score was also created by authors from the USA in 2019. The main goal of this work was similar - to divide patients into those who can be operated in cath lab and those who should be operated in a hybrid operating room. The score is based on TLE of 349 leads in 187 patients [11].

In this score authors divide all patients into two groups: intermediate and high-risk groups. Authors

marked that TLE can't be performed without any risk. In this study all patients with PL with lead age more than 10 years, patients with ICD lead with lead age more than 5 years, patients with severe comorbidity and those who have lead age less than 10/5 years, are proposed to be operated in a hybrid operating room with the assistant of a surgeon (Table 2).

There were no major complications among patients who were operated in cath lab. In the high-risk group of patients (38.5% of the total number of patients) operated in a hybrid operating room, the rate of major complications was higher than 6.9% ($P = 0.007$).

Authors of Kancharla K et al score concludes that providing TLE in a cath lab. or hybrid operating room is acceptable, safe, and effective. Intermediate-risk group patients can be operated without additional surgical assistance.

RISE score

RISE score (RIsk Stratification before lead Extraction) was created by a group of authors from the USA in 2019. The authors divided patients into two groups: high-risk and low-risk TLE [12]. The high-risk group included dual coil

Table 2.

Kancharla K et al transvenous lead extraction risk stratification score [11]

Procedure Risk for Lead Extraction	
Intermediate risk	Pacemaker lead 1-10 years implant duration, ICD lead 1-5 years implant duration
High risk	Pacemaker lead >10 years (≥ 1 lead), ICD lead >5 years (≥ 1 lead) or pacemaker lead 1-10 years, ICD lead 1-5 years implant duration, with: congenital heart disease, initial implant when patient was age <15 years (growth into vessel wall), hemodialysis, chest radiograph/CT scan showing calcified SVC or myocardium adjacent to lead, active sepsis, heart failure, NYHA functional class IV

Note: CT - computed tomography; ICD - implantable cardioverter-defibrillator; NYHA - New York Heart Association; SVC - superior vena cava.

Table 3.

SAFeTY TLE score

S	Sum of the dwell times of leads planned for extraction per patient (>16.5 years)	6,095 points
A	Age	2,291 points
Fe	Female gender	2,740 points
T	Number of previous CIED procedures per patient	1,364 points (for each procedure)
Y	Young patient (first implantation under the age of 30)	2,174 points
TLE	Transvenous lead extraction	

ICD lead with lead age ≥ 3 years, PL or single coil ICD with lead age ≥ 5 years, as well as all left ventricular leads in the StarFix model (Medtronic, USA) (Fig. 1).

After the introduction of the RISE score, patients of the high-risk group were operated in the hybrid operating room with cardiac surgeon assistance, perfusion, and blood-saving equipment. The study included a pre-RISE group (449 patients, 632 leads) and a post-RISE group (751 patients, 1055 leads). Application of the RISE score reduced the major complications - from 3.34% to 1.6% ($P=0.04$), and mortality from 0.89% to 0.13% ($P=0.04$) [12].

SAFeTY TLE Score

The score was developed by Polish authors in 2020. SAFeTY TLE Score is based on a prospective analysis of 2049 patients and 3425 leads undergoing TLE [13]. More often for TLE were used Byrd dilators (Cook Medical, USA) were placed through the subclavian vein (1758 procedures (85.8%)). Other techniques included simple traction (360 leads (10.5%)), combined approach (upper and lower access, 65 leads (1.9%)), lead extraction from a femoral approach using various devices (45 leads (1.3%)), and extraction through the jugular approach (4 leads (0.1%)). The study also included a TLE of 9 leads (0.26%) in patients who were initially referred for open-heart surgery due to large vegetations or comorbidity of cardiac valve disease.

The major complications were developed in 37 (1.81%) cases, including death in 8 (0.39%) cases. Based on the results, the authors calculated an extraction risk score and developed and presented a scoring system using the abbreviation SAFeTY TLE (Table 3). The sum of the risk points correlated with the probability of developing major complications during a TLE and the relationship was expressed as the logistic function in the following equation:

$$\text{risk of major complications (\%)} = 100 / (1 + 644 / (1.3213^x)), \text{ where "x" is the number of points obtained.}$$

Based on this formula a simplified calculator was created to predict the risk of major complications during the TLE procedure (the calculator is available online at <http://usuwanieelektrod.pl/akalkulator/>).

MB score

A group of authors from Italy proposed a validated risk stratification score for TLE, which is called MB-Score (named by the initials of the developers). The score based on a prospective analysis of 973 patients and 1960 leads undergoing TLE. The validation cohort consisted of 486 patients [14].

Risk factors were associated with the lead age (≥ 3 , ≥ 5 , and ≥ 10 years), number of leads (high-risk procedure means removal of more than one lead), passive fixation leads, and dual coil ICD leads (Fig. 2). The aim was to derive and validate a scoring system to efficiently predict the need for advanced tools (mechanical and laser sheaths) to achieve TLE success [14].

In cases with MB score 0 point, leads were always extracted by simple traction with or without locking stylet (prediction accuracy, according to the authors, - 100%). These patients are truly low-risk and may be safely operated in low-volume centers without additional equipment and staff. Even with an index value of 1 - with a probability of 75.9% - the procedure should be simple and not require the use of additional devices (Fig. 3). Such operations (according to the authors) can be performed in clinics with a low volume of extractions and in the absence of special equipment (hybrid operating room, heart-lung machine, etc.).

EROS score

The ELECTRa Registry Outcome Score (EROS) was developed by a group of European experts in 2021 and applied to ELECTRa Registry in 2017. The aim was to determine if it could appropriately risk-stratify patients underwent TLE [15]. Overall, 3510 patients underwent TLE in 73 European centers in 19 countries [16]. Lead dwell time was available in 3485 patients.

All medical centers where TLE was performed were divided into two groups: 1) high-volume centers (performing > 30 TLE per year); 2) low-volume centers (performing < 30 TLE per year).

This score should be reviewed in more detail. The EROS score is based on the Kancharla K et al score. Patients were assigned to ELECTRa Registry Outcome Score (EROS) 1, 2, or 3 depending on whether their predicted risk of major complications was low, intermediate, or high (Table 4). The score was based on patient characteristics, comorbidities, lead characteristics, and lead age.

In this analysis, the authors compared the characteristics and

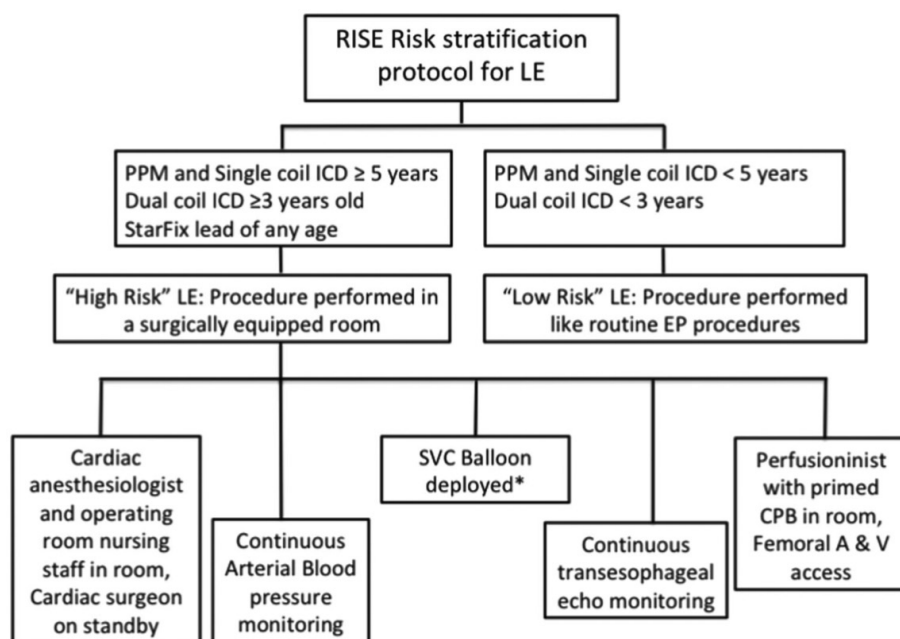


Figure 1. Flow chart depicting various components of high- and low-risk stratification during RISE protocol [12]. Note: CPB - cardiopulmonary EP - electrophysiological; ICD - implantable cardioverter-defibrillator; LE - lead extraction; PPM - permanent pacemaker; SVC - superior vena cava.

outcomes of EROS 3 with both EROS 1 and 2 combined and also EROS 1 with EROS 2 separately, since this would help identify whether the risk score could distinguish between high- and intermediate-risk patients. Overall, 2004 (57.5%) patients were EROS 1, 1109 (31.8%) EROS 2, and 372 (10.7%) EROS 3 retrospectively in ELECTRa Registry. The operating room or hybrid operating room was both considered a high-risk setting since this environment can facilitate urgent surgical intervention and the catheterization laboratory a low-risk setting.

Procedural and lead outcomes:

1. Patients with EROS 3 compared with EROS 1 and 2 combined, were more likely to require a femoral approach, powered sheaths including laser sheaths, but a prolonged procedure time and hospital stay and less likely to achieve clinical success.
2. Patients with EROS 3 compared with EROS 1 and 2 combined, were more likely to suffer procedure-related major complications including deaths. Group EROS 3 was associated with procedure-related major complications including deaths (OR 3.333, 95% CI 1.879-5.914, $P < 0.0001$), cardiac avulsion or tear (OR 7.111, 95% CI 3.382-14.949, $P < 0.0001$) and cardiovascular lesions requiring pericardiocentesis, chest tube, or surgical repair (OR 3.860, 95% CI 2.095-7.113, $P < 0.0001$).
3. Patients with EROS 2 compared with 1 were more likely to require the use of powered sheaths, particularly laser sheaths and require a femoral approach, but a prolonged procedure time and hospital stay. Both groups were matched in terms of procedure-related major complications including deaths. However, patients with EROS 2 were more likely to suffer all-cause in-hospital major complications including deaths [15].

DISCUSSION

It is necessary to determine a risk assessment for safety TLE. Risk assessment provide an ability to identify the high-risk patients and refer them to high-volume center. The proposed scores, especially SAFeTY TLE and EROS scores, are based on the data analysis of large population and the risk management of major complications is multifactorial.

The great advantage of SAFeTY TLE score is an easy-to-use calculator which is available online and become a useful option for making decision of TLE in clinical situation.

The SAFeTY TLE score showed that the sum of the dwell times of leads planned for extraction per patient is the most sensitive parameter, which depended both on the age of the lead and on their number.

The authors of the EROS score proposed a 'traffic light system' to risk stratify patients into low (EROS 1: green), intermediate (EROS 2: yellow), and high risk (EROS 3: red). They proposed that the highest risk patients (EROS 3) should be considered to have their TLE performed in a high-risk environment (hybrid operating room) with immediate surgical assistance available, with a cardiac surgeon present in procedures. Patients with EROS 2 are at intermediate risk of complications could have TLE performed in an environment with formalized surgical back-up (nominated cardiac surgeon available to perform

thoracotomy/sternotomy but not present during the procedure). EROS 1 patients may be suitable for a low-risk environment however surgical back-up is still required. The decision of where to perform EROS 1 and 2 should also consider frailty, additional important comorbidities, and adverse lead characteristics such as dual-coil ICD leads

Table 4.

Risk score EROS [15]

EROS 1	EROS 2	EROS 3
Pacemaker lead ≥ 15 years from implant ICD lead ≤ 10 years from implant	Pacemaker lead ≤ 15 years or ICD lead ≤ 10 years from implant and either: congenital heart disease, initial implant when the patient was < 15 years old, chronic kidney disease and serum creatinine > 2 mg/dL, infectious indication for extraction and any one of the following: white cell count $> 12 \times 10^9/L$, positive blood culture, vegetation on transoesophageal echocardiogram	Pacemaker lead > 15 years from implant ICD lead > 10 years from implant

Note: ICD - implantable cardioverter-defibrillator.

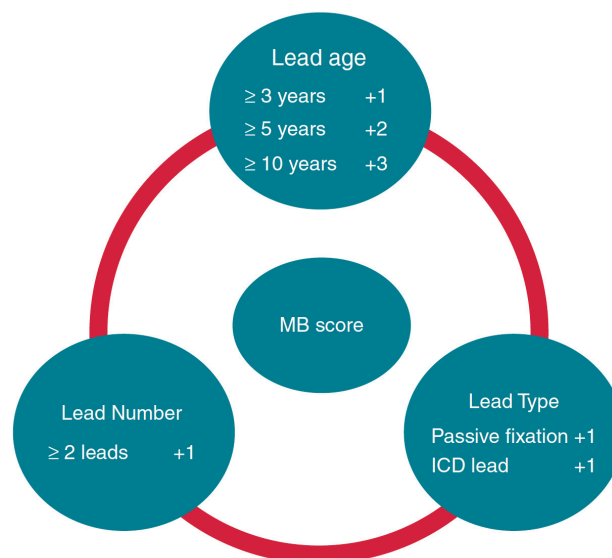


Figure 2. Scheme for calculating the extraction complexity index MB-Score [14].

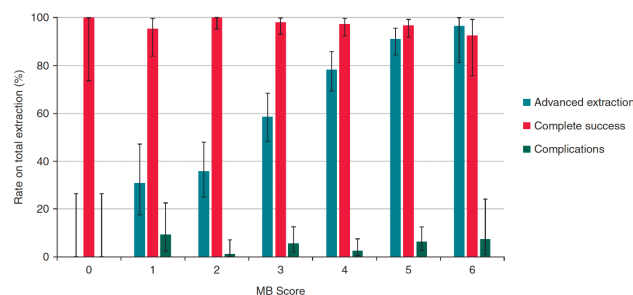


Figure 3. Validation of the MB score: blue - extraction using a laser, rotary dilator or femoral access, red - full efficiency, green - complications [14].

that are associated with an increased risk of procedural-related complications.

In our opinion, this strategy seems to be complicated in risk assessment and planning procedures. Cardiac surgical assistance should be available in all TLE procedures.

We think that Kancharla K et al and RISE scores are easier in use for determination patients in appropriate volume center for TLE. Notably, only Kancharla K et al score used computed tomography to determine a risk-stratification of TLE. Another significant issue is the importance of prediction in postoperative period, which is studied in EROS score. Notably, patients at intermediate risk (EROS 2) compared with low risk (EROS 1) were more likely to suffer all-cause in-hospital major complications including deaths, driven by heart failure and sepsis. These excess nonprocedural-related complications and deaths may also be explained by the significantly higher incidence of systemic infections in EROS 2 patients which is known to result in prolonged hospital admissions and worse long-term outcomes [17]. It suggests these patients should be closely monitored post-procedure to ensure any complications are managed effectively.

There is no doubt if we speak about lead extraction with the present lead or pocket infection. In this case we choose the intervention strategy: who, where and what tools should be taken. Another question is what we should do with abandoned lead without any signs of infection. Shall we extract abandoned noninfected leads and which way? We hope that analyzed scores will help to answer this question. If the risk of extraction is too high, it is better do not touch nonfunctional lead and implant the new one.

We performed 217 TLE for the last 10 years. The mortality rate is 0.9% (2 patients). In the first case, patient died because of TLE of 10-year-old ventricular PL using a rotation dilator sheath. The lead was implanted in the anterior wall of the right ventricular outflow tract, where cardiac avulsion happened during procedure. In the second case, patient also died after TLE of 9-year-old PL using a

rotation dilator sheath. Moreover, the lead was implanted in the interventricular septum. Operation was complicated by an extended injury (about 2 cm) of the right atrium with the passage to the inferior vena cava, where the lead loop was fixed.

Both patients were in the low-risk group according to EROS and SAFETY TLE score, according to LED score 10/11 points, according to MB score - 3 and 2 points out of 6, according to Kancharla K et al score - intermediate-risk, and only in RISE score both patients were in high-risk group. None of the scores doesn't take into account the place of lead fixation, which resulted in adverse outcome in both our cases.

CONCLUSION

Therefore, all considered scores indicate that the main risk factor is the dwell time of lead planned for extraction. In addition to determining the risk of major complications, both directly related to the intraoperation and postoperative period, the main goals are to determine the place of TLE, to predict all the necessity tools (laser sheath, rotational dilator sheath, transfemoral approach of TLE) and the team performing the intervention. Currently, it is recommended to perform the procedure in a hybrid or cardiac operating room equipped with an angiograph, with surgical assistance available (if operation performed by an electrophysiologist).

TLE has been included in the list of high-technical medical care since 2021. As a result, the number of such procedures will continue to increase. According to our experience, we believe that the initial stage of development of TLE procedure, which is currently taking place in the Russian Federation, RISE, and Kancharla K et al. scores are optimal for risk assessment for TLE safety. However, the best strategy would be to use several scores. In our opinion, it should be RISE and EROS scores. The EROS score allows you to predict the postoperative period.

We believe that it will be necessary to search for new risk factors and develop new TLE risk scores in the future.

REFERENCES

1. Bokeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery-2009. Diseases and congenital anomalies of the cardiovascular system. Moscow 2010. 294. (In Russ.) ISBN 978-5-7982-0272-0.
2. Bokeria LA. Cardiovascular surgery-2019. Moscow 2020. 294. (In Russ.) ISBN 978-5-7982-0420-5.
3. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *JACC*. 2011;58: 1001-1006. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.033>.
4. Ayvazyan SA, Gamzaev AB, Palagina AA et al. The use of tranvenous lead extraction of non-infected leads to prevent long-term lead-related complication. *Modern technologies in medicine*. 2021;13(1): 66-70. (In Russ.) <http://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.08>.
5. Ayvazyan SA, Sharabrin EG, Palagina AA, et al. Recanalisation of veins occlusion in patients after implantation of antiarrhythmic devices. *Diagnostic and intervention radiology*. 2019;13(1): 45-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.25512/DIR.2019.13.1.05>.
6. 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): e503-51. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.001>.
7. Wazni O, Epstein LM, Carrillo RG, et al. Lead extraction in the contemporary setting: the LExIcon study: an observational retrospective study of consecutive laser lead extractions. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55: 579-86. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.070>.
8. Bontempi L, Vassanelli F, Cerini M, et al. Predicting the difficulty of a lead extraction procedure: The LED index. *J Cardiovasc Med*. 2014;15: 668-673. <http://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000023>.
9. Bontempi L, Vassanelli F, Cerini M, et al. Predicting the difficulty of a transvenous lead extraction procedure: Validation of the LED index. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(7): 811-8. <http://doi.org/10.1111/jce.13223>.
10. Fu HX, Huang XM, Zhong LI, et al. Outcomes and

- complications of lead removal: Can we establish a risk stratification schema for a collaborative and effective approach? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2015;38: 1439-1447. <http://doi.org/10.1111/pace.12736>.
11. Kancharla K, Acker NG, Li Z, et al. Efficacy and safety of transvenous lead extraction in the device laboratory and operating room guided by a novel risk stratification scheme. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5:174-82. <http://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.01.001>.
 12. Afzal MR, Daoud EG, Matre N et al. Risk Stratification prior to lead Extraction and impact on major intraprocedural complications (RISE protocol). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(11): 2453-2459. <http://doi.org/10.1111/jce.14151>.
 13. 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(2): 361. <http://doi.org/10.3390/jcm902036>.
 14. Bontempi L, Curnis A, Della Bella P, et al. The MB score: a new risk stratification index to predict the need for advanced tools in lead extraction procedures. *Europace.* 2020;22: 613-621. <http://doi.org/10.1093/europace/eaab027>.
 15. Sidhu BS, Ayis S, Gould J, et al. Risk stratification of patients undergoing transvenous lead extraction with the ELECTRa Registry Outcome Score (EROS): An ESC EHRA EORP European lead extraction ConTrolled ELECTRa registry analysis. *EP Eur.* 2021;23: 1462-1471. <http://doi.org/10.1093/europace/eaab037>.
 16. Bongiorni MG, Kennergren C, Butter C, et al. ELECTRa Investigators. The European Lead Extraction ConTrolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) registry of transvenous lead extraction outcomes. *Eur Heart J.* 2017;38: 2995-3005. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx080>.
 17. Gould J, Klis M, Porter B, et al. Predictors of mortality and outcomes in transvenous lead extraction for systemic and local infection cohorts. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42: 73-84 <http://doi.org/10.1111/pace.13542>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-06>

PREDICTIVE POTENTIAL OF BLOOD BIOMARKERS FOR SUBSEQUENT VENTRICULAR
TACHYARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND REDUCED LEFT
VENTRICULAR EJECTION FRACTION: REVIEW

N.N.Ilov^{1,2}, A.A.Nechepurenko², R.N.Shvartz^{1,3}

¹Astrakhan State Medical University, Russia, 121 Bakinskaya str; ²Federal Centre of Cardiovascular Surgery, Russia, Astrakhan, 4 Pokrovskaya Roscha str; ³Private healthcare institution «Medical Care Facility», Russia, Astrakhan, 5M Kubanskaya str.

The current single-factor prognostic scale for the risk of ventricular tachyarrhythmia in patients with chronic heart failure and reduced left ventricle ejection fraction is considered by most experts to be inconsistent with modern medicine and should be modified. This position directs the efforts of researchers to search for additional prognostic factors, such as serum biomarkers. The last may reflect the state of cardiomyocytes and extracellular cardiac matrix, as well as endogenous and exogenous impacts to these structures. Such information may be important in determining the probability of the presence of myocardial pro-arrhythmic substrate and the electrophysiological conditions necessary to realize its potential.

The data presented in this review suggest that concentrations of serum biomarkers may provide additional information for the estimation of personalized arrhythmic risk, which should help to avoid the clinical underestimation of the risk of sudden cardiac death and be a determining factor in the decision to implant a cardioverter-defibrillator.

Key words: chronic heart failure; blood biomarkers; ventricular tachyarrhythmias; sudden cardiac death.

Conflict of Interests: all authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article

Funding: none

Received: 15.12.2021 **Revision received:** 25.02.2022 **Accepted:** 09.03.2022

Corresponding author: Nikolay Ilov, E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

N.N.Ilov - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, A.A.Nechepurenko - ORCID ID 0000-0001-5722-9883, R.N.Shvartz - ORCID ID 0000-0003-1294-9646

For citation: Ilov NN, Nechepurenko AA, Shvartz RN. Predictive potential of blood biomarkers for subsequent ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: review. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 58-69. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-06>.

According to the World Health Organization, diseases of the cardiovascular system are the leading cause of death. Thus, in 2016 about 18 million people died due to cardiac pathology, accounting for 30% of all deaths during this period. One of the main mechanisms for the realization of death in this category of patients is the occurrence of sudden cardiac death (SCD), usually due to the induction of fatal ventricular tachyarrhythmias (VT) [2]. In the structure of the causes predisposed to SCD, the leading is ischemic heart disease and hereditary channelopathy. Meanwhile, it has been proven that the development of chronic heart failure with a reduced left ventricle ejection fraction (HFrEF) is an important predictor of such an unfavourable outcome [3].

Conducted clinical trials MADIT and SCD-HeFT showed that the use of implanted cardioverter defibrillator (ICD) in patients with HF and left ventricle ejection fraction (LVEF) less than 35% who have a high risk of VT, enables effective prevention of SCD in both ischemic and non-ischemic causes of HF [4,5]. The promising data obtained formed the basis of the concept of preventive implantation of ICD, enshrined as the class I of current international and national clinical recommendations [6, 7]. Meanwhile, the implementation of this approach has shown that LVEF does not possess

sufficient specificity and sensitivity in the selection of candidates for ICD implantation for primary prevention of SCD [8]. Thus, according to F. Merchant et al. 67% of patients with ICD (16,930 patients) did not experience shock within the first 5 years after implantation [9]. It has been shown that inappropriate ICD therapy is applied on average in 22 per cent of cases of ICD implantation for primary SCD prevention [10].

Various pathophysiological mechanisms may be at the origin of VT in patients with HFrEF including increased automaticity, trigger activity, and/or re-entry formation [11,12]. The electrophysiological conditions required to implement these scenarios arise with the progression of HF, ischemia, and hereditary myocardial diseases. The required pro-arrhythmogenic substrate appears because of the remodeling of the cardiac extracellular matrix (ECM), a connecting component that acts as an information center, accumulating and transporting signal data for all cells of the organ [13] (Fig. 1). This process is believed to be triggered by myocardial stress, ischemia, necrosis, and myocardial inflammation directly involving various biological signaling proteins [14]. Changes in the concentration of these agents in the blood may indicate anatomical and functional transformations of the cardiac ECM which

may have an arrhythmic potential [15] and for this reason may provide additional information for risk stratification of VT [16].

Given the discrepancy between the current criteria for selecting patients with HFrEF for ICD implantation and the real risk of life-threatening VT [8], the study of the predictive capabilities of such biomarkers is particularly relevant. The objective of the review was to provide accessible information on the use of blood biomarkers to predict the likelihood of VT in patients with HFrEF.

DEFINITIONS AND CLASSIFICATION OF BIOMARKERS

According to the definition proposed by the Food and Drug Administration «Biomarker is a defined characteristic that is measured as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or responses to an exposure or intervention, including therapeutic interventions» [17].

Morrow and de Lemos formulated 3 criteria that determine the prospects of clinical use of a biomarker [18]. First, accurate and reproducible measurement should be available to the clinician at a reasonable cost and within a short period of laboratory analysis. Secondly, a biomarker should provide information that is not available through a thorough clinical examination. Finally, the data obtained on the level of biomarker should be relevant for clinical decision-making. Many of the biomarkers discussed in this review do not meet all three criteria. However, rapidly evolving technologies could change the way concentrations are measured soon, reducing the cost and time of analysis. Therefore, in our view, the principal criterion for the relevance of discussing an agent should be the presence of a causal link between the change in its concentration and the onset of a clinically significant event.

Although biomarkers have long attracted the attention of researchers, there is no single classification of these agents. Califf R.M. proposed that the classification be based on the possibility of using biomarkers to evaluate clinical outcomes. By this, identify diagnostic, monitoring, pharmacodynamic/response, predictive, prognostic biomarkers as well as susceptibility/risk and safety biomarkers [19]. The same agent in different situations can be referred to in different categories. Based on this position a more practical pathophysiological classification is based on the mechanism of influence on the endpoint. It emits biomarkers of inflammation, oxidative and myocardial stress, myocyte and fibrosis damage, and neurohormones [20]. From the point of view of the pathogenesis of cardiac remodeling, in our opinion, it is more convenient to use the systematization of biomarkers, based on the presence of interactions with cardiomyocytes, their micro- and macroenvironment [21].

New agents are described every year which are tested for the practical value and implementation potential of the clinic. In this regard, a common nomenclature of these agents would help to systematize existing data and help the clinician to understand the diversity of existing biomarkers.

PREDICTIVE CAPABILITIES OF BIOMARKERS IN DETERMINING THE RISK OF VT IN PATIENTS WITH HFrEF

The advantage of using biomarkers is that it is possible to assess the probability of occurrence of a clinical adverse event. For the subject under discussion, it is the occurrence of stable VT. The emergence of highly sensitive biomarkers in patients with HFrEF suggested that this information could be used to calculate personalized arrhythmic risk. This should help avoid clinical underestimation of the risk of SCD and become defined in the decision to implant ICD.

Biomarkers associated with a state of cardiomyocyte Myocyte stress/stretch

One of the first biomarkers used in HF patients were natriuretic peptides (NPs), especially the B-type natriuretic peptide (BNP). It is released in the heart ventricles in response to increased ventricular blood volume and overload in the form of prohormone (proBNP). When it is split, a biologically active aminoacid BNP and an inert N-terminal proBNP (NT-proBNP) are formed, the level of which allows not only to predict the clinical decompensation of HF, but also to stratify the risk of adverse clinical events in patients with HFrEF [22].

It is known that NPs cause a dilation of the afferent and con-

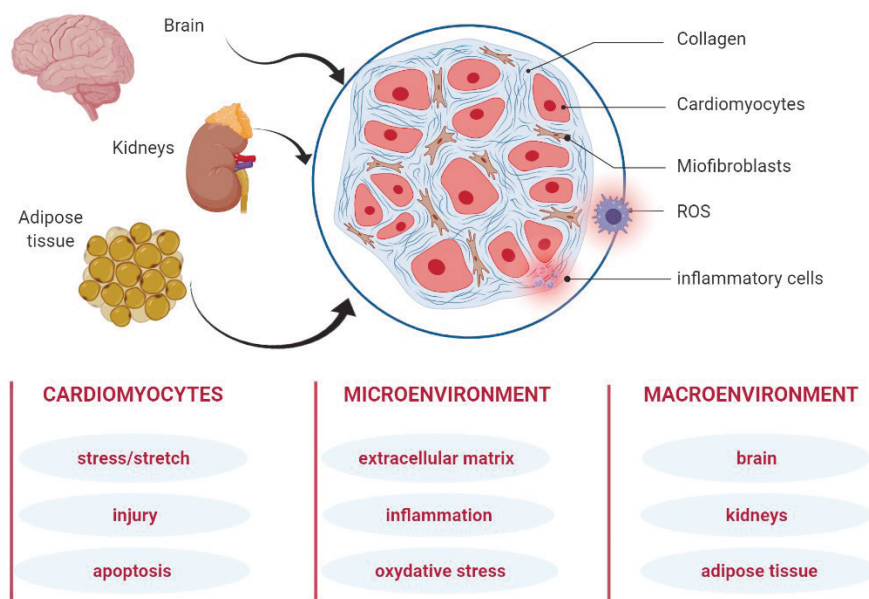


Fig. 1. Triggers that affect cardiomyocytes cause changes in myocardial structure and function (hypertrophy, apoptosis, intracellular metabolism, contraction modulation). The modification of the micro- and macroenvironment of cardiomyocytes initiates the emergence and progression of heart failure, creates ideal conditions for the implementation of the arrhythmic scenario of sudden cardiac death. ROS - active oxygen species.

Table 1.

Main clinical studies investigating the use of blood biomarkers for VT prediction in HFrEF patients (continued)

Authors	Tested Blood Biomarkers	Population	Indications for ICD implantation	Arrhythmic endpoint	Study design	Duration of follow-up	Endpoint	Interpretation
Verma et al., 2006 [69]	CRP BNP	345 pts. (ICMP: 245 -71%; DCM: 59-11%)	Primary prevention 179 (52%)	Appropriate ICD therapy	A single-center, prospective	13±5 months.	63 (18%)	As part of the multi-factor model BNP level (above 50 centiles) predicted the risk of appropriate ICD therapy by 2.2 times (95% CI: 1.07-4.71; p =0.04)
Manios et al., 2005 [70]	NT-proBNP	35 pts. with ICMP	Primary prevention 35 (100%)	Appropriate ICD therapy	A single-center, prospective	12 months.	11 (31%)	NT-proBNP (880 ppm/l) showed positive predictive potential of 88% (73% sensitivity, 88% specificity)
Klingenberg et al., 2006 [71]	NT-proBNP	50 pts. with ICMP	Primary prevention 34 (68%)	Appropriate ICD therapy	A single-center, prospective	12 months.	16 (32%)	NT-proBNP is the only independent predictor of ICD therapy delivery (RR=7.74; 95%CI: 1.81-33.17; p=0.024)
Christ et al., 2007 [27]	BNP	123 pts.	Primary prevention 111 (31%)	Appropriate ICD therapy	A single-center, prospective	25 months.	16 (13%)	The effect of the BNP level on the probability of an endpoint was not identified.
Scott et al., 2011 [28]	NT-proBNP, sST-2 GDF-15 CRP IL-5	156 pts. (ICMP: 119 -76%; NICMP: 28-18%)	Primary prevention 58 (37%)	Appropriate ICD therapy	A single-center, prospective	15±3 months.	47 (30%)	In multi-factor analysis, NT-proBNP concentrations had a predictive potential only in a subset of pts. with secondary SCD prevention (OR=2.43; 95%CI: 1.09-5.42; p=0.03) but not primary SCD prevention (OR=1.93; 95% CE: 0.72-5.42; p=20.03).
Levine et al., 2014 [72]	BNP	- 403 pts.	Primary prevention (100%)	Appropriate ICD therapy	A dual-center, retrospective	Median 806 days	109 (27%)	The relationship between the levels of BNP, NT-proBNP (upper quartiles) and the probability of the endpoint (OR=4.74; p=0.01 and OR=12.9; p<0.001; respectively) was found.
	NT-proBNP	- 161 pts.				Median 635 days	38 (23,5%)	
Sardu et al., 2018 [73]	CRP IL-6 cTn I CK-MB BNP sST-2	206 pts. (ICMP: 135 -65,5%)	Primary prevention 206 (100%)	Appropriate ICD therapy	A multi-center, prospective	12 months.	67 (32,5%)	In the multi-factor model, predictive possibilities have been identified for ST-2 (OR=1.021; 95%CI: 1.007-1.260; p=0.001); BNP (OR=1.005; 95%CI: 1.001-1.160; p=0.028); CRP (OR=831.005; 95%CI: 1.678-1.993; p=0.028).
May B.M. et al., 2022 [34]	GDF-15	148 pts. (NICMP: 148 - 100%)	n/d	Appropriate ICD therapy; SCD	A single-center, prospective	42 months.	28 (19%)	Elevated level was associated with endpoint risk (OR=1.14, 95% CI: 1.01-1.28; p=0.03)

Table 1.

Main clinical studies investigating the use of blood biomarkers for VT prediction in HFrEF patients (continuation)

Authors	Tested Blood Biomarkers	Population	Indications for ICD implantation	Arrhythmic endpoint	Study design	Duration of follow-up	Endpoint	Interpretation
May B.M. et al., 2022 [34]	GDF-15	148 pts. (NICMP: 148 - 100%)	n/d	Appropriate ICD therapy; SCD	A single-center, prospective	42 months.	28 (19%)	Elevated level was associated with endpoint risk (OR=1.14, 95% CI: 1.01-1.28; p=0.03)
Daidoji et al., 2012 [33]	H-FABP	107 pts. (ICMP: 22 - 21%)	Primary prevention 39 (36%)	Appropriate ICD therapy; death	A single-center, prospective	Median 33,6 months	33 (30,8%)	Level above 4.3 ng/ml - independent prognostic factor for the delivery of appropriate ICD therapy and cardiac death
Zhou et al., 2019 [52]	GGT	140 pts. (ICMP: 36 - 25,7%)	Primary prevention 25 (17,9%)	VT, appropriate ICD therapy	A single-center, retrospective	44 ± 17 months.	VT - 78 (55,7%); ICD therapy - 50 (35,7%)	The GGT level of ≥ 56 U/l was associated with VT (p<0.001) and appropriate ICD therapy (p = 0.006)
Kanoupakis et al., 2010 [37]	MMP-1 TIMP-1 C-terminal telopeptide of type I collagen	70 pts. with NICMP	Primary prevention 70 (100%)	Appropriate ICD therapy	A single-center, prospective	1 year	14 (20%)	Pre-implantation levels of all studied blood biomarkers were significantly higher in pts. with appropriate ICD therapy
Akbulut et al., 2021 [44]	- galectin-3	92 pts. with NICMP	n/d	VT, VF	A single-center, prospective	n/d	n/d	Galectin-3 - independent predictor of any ventricular tachyarrhythmia

Note: CRP - C-reactive protein; BNP - brain natriuretic peptide; NT-proBNP - N-terminal fragment of prohormone natriuretic peptide B-type; sST-2 - soluble form of growth factor encoded by genome 2; GDF-15 - growth factor of differentiation; IL- interleukin; cTn - cardio-specific troponin; H-FABP - cardiac form of fatty acid binding protein; GGT - gamma-glutamyl transferase; CK-MB - creatine kinase-MB; MMP - matrix metalloproteinase; TIMP - tissue inhibitor of matrix metalloproteinase; ICMP - ischemic cardiomyopathy; NCMP - non-ischemic cardiomyopathy; DCM - dilated cardiomyopathy; VT - ventricular tachycardia; VF - ventricular fibrillation; ICD - implantable cardioverter defibrillator; RR - relative risk; OR - odds ratio; CI - confidence interval.

traction of efferent renal arterioles, an increase in kidney blood flow, and a rate of glomerular filtration, inhibition of sodium and water reabsorption. The point of NPs application about the structure of the cardiac ECM seems to be related to inhibition of renin and aldosterone secretion, and suppression of the activity of the sympathetic nervous system [23]. Thus, elevated concentrations of NPs may indicate increased activity of myocardial proliferation and hypertrophy processes which may result in the occurrence of a VT arrhythmic substrate [24].

In a study that included 521 patients with myocardial infarction, the level of NPs indicated the risk of subsequent episodes of SCD independent of clinical variables and LVEF (hazard ratio (HR) 3.39; 95% confidence interval (CI) 1.22-9.45; $p=0.037$) [25]. Other investigators have shown that an increase in NPs in HF patients with significant systolic dysfunction (LVEF < 20%) is associated with a high risk of SCD only at an initially prolonged QTc interval on the ECG (odds ratio (OR) 1.63; 95% CI 0.54-5.12; $p<0.001$). Several studies indicate both associations between high concentrations of NPs and VT occurrence including those with previously implanted ICD (Table 1) and the opposite [27, 28]. The high predictive expectations of NPs were largely overestimated, including due to the large variability in the concentration of these agents in different clinical situations. For this reason, there is now a growing view that the clinical significance of NP studies lies in the identification and assessment of myocardial stress and decompensation of HF [29].

The stimulating growth factor encoded by the gene 2 (ST-2) belongs to the interleukin receptor family and has two isoforms: soluble (sST-2) and transmembrane, embedded in the cell membrane and acting as a receptor for interleukin 33. It is believed that sST-2 is a biomarker of fibrosis, inflammation of sympathetic hyperactivation, and myocardial stress. The high concentrations of sST-2 (over 36.3 ng/ml) are associated with adverse clinical outcomes of HF. In the subanalysis of the MADIT-CRT study (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - Cardiac Resynchronization Therapy) increase of the soluble form of growth-stimulating factor (sST-2) more than 35 ng/ml acted as an independent predictor of SCD or sustained VT paroxysm [30]. Similar conclusions were reached in the HF-ACTION study [31].

In literature reviews of sST-2 prognostic potential in HF patients' data from Pascual-Figal et al. is often used. It has been shown that elevated levels of this biomarker lead to a 4.56-fold increase in SCD rate (95% CI 1.31-1.59; $p=0.017$). A combination of high levels of NT-proBNP and sST-2 were identified in 74% of examined HF patients with VT occurred [32]. However, it is not always indicated that a study included HF patients with LVEF $\leq 45\%$, so that the results are highly unlikely to be extended to a cohort of patients with HFrEF.

Myocyte injury

Cardiac troponins are the most used myocardial necrosis marker in the clinic. Most of the published papers suggest that a study of their concentrations in HF patients cannot provide reliable information to determine the risk of future arrhythmic events (Table 1).

Myocyte apoptosis

After the damage to cardiomyocytes, oxidized products, and ECM proteins are released into the blood and activate the inflammatory reactions. The action of proinflammatory cytokines leads to activation of fibroblasts and cardiomyocytes of the inflammation site, and initiation of mechanisms of apoptosis. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) is one of the markers of these processes. Elevated concentrations of this biomarker are associated with a high probability of adverse cardiovascular events, including VT [14]. It has been demonstrated that according to H-FABP levels risk stratification can be performed in HF patients: concentrations above 4.3 ng/ml can act as an independent prognostic factor for the delivery of appropriate ICD therapy and cardiac death [33].

Other known biomarkers of myocardial apoptosis (soluble FAS ligand; growth differentiation factor-15) are likely to be used to evaluate HF status, especially in patients with ischemic heart disease. However, the predictive value of these biomarkers for future VT reported in the literature is contradictory [21, 34].

Microenvironment biomarkers

Cardiac ECM

Studies have shown a change in the concentrations of enzymes regulating the composition of the cardiac ECM in the blood of patients with cardiovascular diseases: the normal ratio of matrix metalloproteinases (MMP) and their tissue inhibitors (TIMP) is disturbed [35], the number of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-1, S-reactive protein, galectin-3) that initiate MMP synthesis increases [36]. This leads to the progression of fibrosis and the formation of an anatomic and electrophysiological substrate for VT occurrence.

A promising area for biochemical markers with predictive significance for the VT occurrence is the determination of the level of collagen exchange products (C-terminal collagen propeptide type 1, C-terminal telopeptide of type I collagen, MMP, TIMP) indicating the ECM remodeling. It has been demonstrated that the level of these markers in peripheral blood correlates with the extent of myocardial fibrosis and has an association with the probability of the delivery of appropriate ICD therapy in patients with HFrEF [37].

Known triggers that initiate myocardial fibrosis are hypoxia, chronic inflammation, and hemodynamic myocardial overstretching. Inflammatory myocardial cells begin to express several signaling proteins under the influence of these factors. That activates fibroblasts and initiates remodeling of the cardiac ECM. Galectin-3, a soluble β -galactosidase-binding glycoprotein released by activated heart macrophages, is one of such biomarkers [38].

In general, the analysis of the literature shows that the level of galectin-3 increases during inflammatory and proliferative processes. Experimental and clinical studies indicate the involvement of this biomarker in the stimulation of aldosterone-induced fibrosis and myocardial remodeling [39, 40]. Moreover, some authors point to the existence of a direct positive correlation between the concentration of galectin-3 in the blood and the presence of arrhythmic substrate in the myocardium [41], capable of manifestation in life-threatening VT [42] and causing an arrhythmic storm [43].

Russian researchers on a relatively small cohort of ischemic cardiomyopathy patients (ICMP, 40 patients) have demonstrated that an increase in the concentration of galectin-3 >10.95 ng/ml is an independent predictor of future stable VT ($p=0.044$) [16]. Similar results were presented by Tayyar Akbulut et al. After separating 92 patients with non-ischemic cardiomyopathy depending on the level of galectin-3 in the blood, a higher incidence of unstable VT, stable VT and ventricular fibrillation (VF) in a group with an increased level of studied biomarker was found ($p < 0,0001$; $p < 0,002$; $p < 0,026$; respectively) [44].

A group of authors from Brazil presented the opposite results, according to which the elevated level of galectin-3 in non-ischemic cardiomyopathy patients (148 patients, median of observation - 941 days), estimated immediately after inclusion in the study, did not act as a predictor of future major arrhythmic events (stable VT, appropriate ICD therapy, SCD episode), although associated with general mortality [45]. There were no galectin-3 associations at risk in another study including 1,440 HF patients [46].

Inflammation

Inflammation is a universal response to various damaging factors. In HFrEF patients' inflammatory reactions are involved in the damage of cardiomyocytes, play an important role in the implementation of their apoptosis and the reconstruction of the cardiac ECM. The severity of the inflammatory response in each case is determined by the interaction of pro- and anti-inflammatory cytokines and the change in their concentration in the blood can indicate the HF status [47].

A CAMI-GUIDE study on 300 ICD patients investigated the prognostic role of C-reactive protein in the development of SCD or VT/VF in patients with ischemic heart disease with LVEF less than 30% [48]. According to a two-year observation, the primary endpoint was 17.3%. It has been shown that an increase in C-reactive protein of more than 3 mg/l is not associated with SCD or VT/VF but this information can be used to predict HF mortality.

Another large study of PROSE-ICD (1189 patients were included, 4-year observation period): an increase in inflammation biomarkers (C-reactive protein, IL-6, tumor necrosis factor α) as well as biomarkers of neuro-humoral activation and damage of cardiac myocytes (proBNP and cardiac troponin T) was found to increase the risk of death but does not predict the delivery of ICD therapy [49].

Oxidative stress

Oxygen is an essential element of cell life, which activates many intracellular enzymes. However, during the metabolism process, a small amount of oxygen is converted to superoxide anions (highly toxic oxygen radicals). Active oxygen species (reactive oxygen species - ROS) cause the destruction of intracellular structures, triggering oxidative stress.

The experiment showed that ROS by influencing intracellular ion channels, lengthens the duration of action potential (AP), enhancing the trigger potential of arrhythmic substrate [50]. The dispersion of the AP at different sites of the myocardium creates conditions for the occurrence of VT with re-entry mechanism. In addition to the described mechanisms arrhythmic effects

of oxidative stress are realized through the disruption of inter-cellular contacts and the disorganization of the cardiac ECM [51].

A gamma-glutamyl transferase may be of interest in the context of the issue under study. It is one of the markers of the ineffectiveness of antioxidant protection, its increase in the concentration in the blood indicates oxidative stress exacerbation. Zhou et al. in their prospective study concluded that gamma-glutamyl transferase concentration ≥ 56 U/L can predict a high probability of future VT and appropriate ICD therapy [52].

Macroenvironment biomarkers

Adipokines

Obesity is a known cardiovascular risk factor. The most dangerous is abdominal obesity, in which hypertrophy and hyperplasia of adipocytes lead to an increase in the number of macrophages and an increase in the secretion of hormone-like substances - adipokines. Molecular mechanisms explaining the association of obesity with increased propensity for VT occurrence are not fully disclosed. Direct effects are thought to be associated with myocardial fat infiltration, which initiates fibrotic remodeling. Increased adipokines secretion leads to autonomic dysfunction, enhances local inflammation, and oxidative stress, and stimulates cardiomyocyte apoptosis [53]. There is evidence in the literature that elevated adiponectin is associated with a pathological prolongation of the corrected QT interval on the electrocardiogram - a sign of the electrical instability of the myocardium [54]. The contribution of leptin to the occurrence and maintenance of ischemic VT was proven in the experiment [55].

Neurohormones

Progression of HF leads to hyperactivity of neuro-humoral systems as a compensatory response to worsening systolic function of LV. Neurohormones secreted into the blood (adrenaline, noradrenaline, adrenomedullin, copeptin, renin, angiotensin II, aldosterone) increase myocardial contraction, but at the same time increase the heart rate and AP, lengthen the refractory period of the ventricle, change the physiological direction of repolarization propagation, forming regional electrical heterogeneity [56].

Even though in preparing this review we were not able to find a work indicating a correlation between the concentration of these biomarkers in the blood and the risk of VT in patients with HFrEF, there is the data that may indicate such a relationship. The large clinical studies available have shown neurohormonal blockade to be effective in preventing VT [57].

The experiment showed that mice having elevated angiotensin II levels exhibited pronounced myocardial hypertrophy, bradycardia due to atrioventricular conductivity disorder and increased propensity for sudden arrhythmic death [58].

Increased secretion of aldosterone in HF patients is primarily a cause of electrolytic imbalance. In addition to this, it has been proven in laboratory studies that elevated concentrations of aldosterone contribute to myocardial fibrosis, endothelium dysfunction and perivascular fibrosis, as well as increased activity of the sympathetic part of the autonomic nervous system [59].

Renal Markers

Patients with chronic kidney disease are at high risk of VT [60]. The electrical instability of the myocardium in renal dysfunction is mainly due to the stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system and the increased secretion of aldosterone which promotes the opening of sodium channels in collecting ducts. The triggered pathophysiological cascade forms persistent arterial hypertension and causes myocardial hypertrophy - an anatomical substrate for the VT occurrence. Deo et al. investigated the hypothesis of a link between the level of kidney markers and the risk of SCD. After analyzing the results of long-term observation (10 years), the authors found that renal dysfunction, estimated by the concentration of cystatin C (but not by the level of creatinine or the glomerular filtration rate), had a connection with an episode of SCD in the future [61].

Kidneys are an important organ involved in maintaining a constant electrolyte composition of blood. Accordingly, when impaired kidney function, the physiological balance of electrolytes is disturbed which causes depolarization of the resting membrane potential, a decrease in sodium channel activity, and shortening of the AP. However, the effective refractory period is lengthened, continuing after repolarization (post-repolarization refractoriness). Hyperkalemia and hypocalcemia developing in chronic kidney disease can manifest on ECG by lengthening the QT interval clinically manifest by bradycardia, accelerated junctional rhythm, and even VF [62].

PROSPECTS FOR THE USE OF BIOMARKERS IN BCC RISK STRATIFICATION

Undeniable interest in the new predictors of SCD, among which are often mentioned blood biomarkers, is due to the imperfection of the current system of stratification of arrhythmic risk that regulates indications for ICD implantation as the most effective mean of preventing this HF outcome. The material presented in this review gives us optimism about this perspective, especially if we use a combination of clinical, instrumental and laboratory prognostic factors to solve this problem.

For example, the well-known Seattle Heart Failure Model, created to assess the survival of HF patients and validated to predict SCD in this category of patients [63], suggests the clinician use a range of indicators, including hemoglobin levels, sodium, and cholesterol. In another predictive model, in addition to sex, race, several data and ECG features, information on the content of the biomarker NT-proBNP in the blood was added [64].

The combination of several laboratory parameters likely increases the diagnostic value of the predictive algorithm. Thus, the authors of the MUSIC study by the results have created a model that allows for calculating the individual risk of SCD in an HF patient. Creatinine clearance, NT-proBNP, and troponin were used to calculate the risk, with predicted and actual SCD rates of 91.7% and 89.6% respectively [65]. At the same time, while testing the hypothesis about possible prognostic values of potassium, sodium, creatinine,

and hemoglobin levels in the blood of patients with HF, an international multi-center ATLAS study found that only the value of creatinine can act as an independent predictor of SCD ($p < 0.05$) [66]. Scott et al. having investigated 5 different biomarkers at once, concluded that concentrations of NT-proBNP and sST2 may be useful in determining the probability of survival after ICD therapy [41]. However, no reliable results have been obtained on the correlation between the level of biomarkers in the blood and the risk of primary manifestation of VT (Table 1).

High expectations can be placed on the study of blood biomarkers in conjunction with the investigation of instrumental predictors of VT, the most important of which is now considered to be late gadolinium enhancement during contrast cardiac magnetic resonance imaging [67]. It has been proven that there are strong associations between N-terminal propeptide 1 and 3-type procollagen, galectin-3, ST-2 concentrations, and the presence of contrast accumulation in the myocardium which, according to researchers, points to the possibility of sharing these markers for better diagnosis of myocardial fibrosis [68].

In our view, a significant limitation of the multi-factor predictive models developed in the coming years, using data from clinical, laboratory and instrumental methods, is the relatively small number of participants. The large clinical studies presented in the literature on this subject are generally retrospective and do not allow the inclusion in the multi-factor analysis of the results of modern cardiovisualization techniques that can be performed at present. Importantly, in many of them, endpoints were recorded without the use of long-term rhythm monitoring. For this reason, on the one hand, some of the fatal episodes may have been misinterpreted as SCD, on the other hand, the VT occurring in the absence of effects on hemodynamics may have been untreated. The reasons given once again underline the urgency of carrying out research work in the context of the request to modify the existing system of stratification of arrhythmic risk of patients with HFrEF.

CONCLUSION

The primary prevention of cardiovascular diseases is based on accurate risk stratification. The current one-factor scale of prediction of VT risk in HF patients, according to most experts, does not meet the requirements of modern medicine and should be modified. The data presented in this review allow consideration of the use of blood biomarkers in future predictive algorithms.

To date, the prospect of finding a single blood biomarker that is sufficiently sensitive and specific to solve these problems seems unlikely. This directs research towards the development of diagnostic panels of biomarkers capable of assessing various pathophysiological mechanisms of VT. Information about blood biomarkers can complement the results of an instrumental search of VT substrate (ultrasound techniques, contrast magnetic resonance cardiac imaging) and increase the diagnostic value of multi-factor predictive models.

REFERENCES

1. Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, et al. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Heal*. 2019;7: e1332-45. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30318-3).
2. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J*. 2020;41: 1757-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz553>.
3. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Reduced Ejection Fraction, Sudden Cardiac Death, and Heart Failure Death in the Mode Selection Trial (MOST): Implications for Device Selection in Elderly Patients with Sinus Node Disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19(11): 1160-1166. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01209.x>.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002;346: 877-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474>.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352: 225-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>.
6. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11): 4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42: 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
8. Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 3959. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>.
9. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of Defibrillator Shocks After Elective Generator Exchange Following Uneventful First Battery Life. *J Am Heart Assoc*. 2014;3. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001289>.
10. Amara N, Boveda S, Defaye P, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. *EP Eur*. 2017;20: 65-72. <https://doi.org/10.1093/europace/euw379>.
11. Paar V, Jirak P, Larbig R, et al. Pathophysiology of Calcium Mediated Ventricular Arrhythmias and Novel Therapeutic Options with Focus on Gene Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20: 5304. <https://doi.org/10.3390/ijms20215304>.
12. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European. *Eur Heart J*. 2015;36: 2793-2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
13. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure. *Circ Res*. 2019;125: 117-46. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.311148>.
14. Shomanova Z, Ohnewein B, Scherthaner C, et al. Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *J Clin Med*. 2020;9: 578. <https://doi.org/10.3390/jcm9020578>.
15. Tsu-Juey W, J.C OJ, Chun H, et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1 87-96. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00184-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00184-3).
16. Atabekov TA, Batalov RE, Sazonova SI, et al. Role of stimulating growth factor 2 and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3): 2676. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2676>.
17. FDA-NIH Biomarker Working Group et al. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. - 2016. PMID 27010052
18. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation*. 2007;115: 949-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110>.
19. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243: 213-21. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>.
20. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358: 2148-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800239>.
21. Gopal DM, Sam F. New and Emerging Biomarkers in Left Ventricular Systolic Dysfunction—Insight into Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6: 516-27. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9462-3>.
22. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14: 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.002>.
23. Burger AJ. A Review of the Renal and Neurohormonal Effects of B-Type Natriuretic Peptide. *Congest Heart Fail*. 2005;11: 30-8. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2005.03794.x>.
24. Tada H, Ito S, Shinbo G, et al. Significance and Utility of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentrations in Patients with Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29: 1395-403. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00553.x>.
25. Tapanainen JM, Lindgren KS, Mäkilä TH, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5): 757-763. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.048>.
26. Vrtovec B, Knezevic I, Poglajen G, et al. Relation of B-Type Natriuretic Peptide Level in Heart Failure to Sudden Cardiac Death in Patients With and Without QT Inter-

- val Prolongation. *Am J Cardiol.* 2013;111: 886-90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.041>.
27. Christ M, Sharkova J, Bayrakcioglu S, et al. B-type natriuretic peptide levels predict event-free survival in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur J Heart Fail.* 2007;9: 272-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.07.004>.
 28. Scott PA, Townsend PA, Ng LL, et al. Defining potential to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: The role of biomarkers. *Europace.* 2011;13: 1419-27. <https://doi.org/10.1093/europace/eur147>.
 29. Shah NN, Ayyadurai P, Saad M, et al. Galectin-3 and soluble ST2 as complementary tools to cardiac MRI for sudden cardiac death risk stratification in heart failure: A review. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2020;9: 2048004020957840. <https://doi.org/10.1177/2048004020957840>.
 30. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, et al. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. *J Cardiovasc Transl Res.* 2016;9: 421-8. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9713-1>.
 31. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, et al. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2014;2: 260-8. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.12.004>.
 32. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54: 2174-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.041>.
 33. Daidoji H, Arimoto T, Nitobe J, et al. Circulating Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Levels Predict the Occurrence of Appropriate Shocks and Cardiac Death in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Card Fail.* 2012;18: 556-63. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.04.006>.
 34. May BMM, Kochi ANN, Magalhães APAPA, et al. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15) as a predictor of serious arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2022;70: 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.10.002>.
 35. Kwon JS, Kim YS, Cho AS, et al. Regulation of MMP/TIMP by HUVEC transplantation attenuates ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Life Sci.* 2014;101: 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.02.009>.
 36. Stanciu AE. Cytokines in heart failure. *Adv Clin Chem.* 2019;93: 63-113. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.002>.
 37. Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, et al. Serum Markers of Collagen Turnover Predict Future Shocks in Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients With Dilated Cardiomyopathy on Optimal Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55: 2753-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.040>.
 38. Shalenkova M.A., Trebunskii K.S., Kolosova K.S. Novyi biomarker galektin-3: vozmozhnosti primeneniya dlya diagnostiki i prognoza techeniya serdechno-sosudistikh zabolevaniy i boleznei pochetok. *Lechenie i profilaktika.* 2019;9(3): 47-52.
 39. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7: 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11897-010-0004-x>.
 40. Vergaro G, Del Franco A, Giannoni A, et al. Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2015;184: 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.008>.
 41. Barman HA, Durmaz E, Atici A, et al. The relationship between galectin-3 levels and fragmented QRS (fQRS) in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24. <https://doi.org/10.1111/anec.12671>.
 42. Oz F, Onur I, Elitok A, et al. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Acta Cardiol.* 2017;72: 453-9. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1335371>.
 43. Erdogan O, Karaayvaz E, Erdogan T, et al. A new biomarker that predicts ventricular arrhythmia in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: Galectin-3. *Rev Port Cardiol.* 2021. <https://doi.org/10.1016/J.REPC.2020.12.013>.
 44. Akbulut T, Saylik F, Sipal A. The association of galectin-3 level with ventricular arrhythmias and left ventricular strain in heart failure patients with implantable cardioverter defibrillator. *Acta Cardiol.* 2021: 1-7. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1968155>.
 45. Kochi AN, Pimentel M, Andrades M, et al. Predictors of total mortality and serious arrhythmic events in non-ischemic heart failure patients: The role of galectin-3. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117: 531-41. <https://doi.org/10.36660/abc.20200353>.
 46. Zhang Y, Zhang R, An T, et al. The Utility of Galectin-3 for Predicting Cause-Specific Death in Hospitalized Patients With Heart Failure. *J Card Fail.* 2015;21: 51-9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.10.006>.
 47. Gasparyan AZ, Shlevkov NB, Skvortsov AA. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2020;60: 101-8. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n478>.
 48. Biasucci LM, Bellocci F, Landolina M, et al. Risk stratification of ischaemic patients with implantable cardioverter defibrillators by C-reactive protein and a multi-markers strategy: results of the CAMI-GUIDE study. *Eur Heart J.* 2012;33: 1344-50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr487>.
 49. Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E, et al. Protein Biomarkers Identify Patients Unlikely to Benefit From Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7: 1084-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001705>.
 50. Beresewicz A. Alterations in electrical and contractile behavior of isolated cardiomyocytes by hydrogen peroxide: Possible ionic mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* 1991;23: 899-918. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(91\)90133-7](https://doi.org/10.1016/0022-2828(91)90133-7).
 51. Sovari AA. Cellular and Molecular Mechanisms of Arrhythmia by Oxidative Stress. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016: 1-7. <https://doi.org/10.1155/2016/9656078>.
 52. Zhou Y, Zhao S, Chen K, et al. Predictive value of

- gamma-glutamyltransferase for ventricular arrhythmias and cardiovascular mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19: 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1114-3>.
53. Pabon MA, Manocha K, Cheung JW, et al. Linking Arrhythmias and Adipocytes: Insights, Mechanisms, and Future Directions. *Front Physiol.* 2018;9: 1-12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01752>.
54. Wu CC, Chang CS, Hsu CC, et al. Elevated plasma adiponectin levels are associated with abnormal corrected QT interval in patients with stable angina. *Int Heart J.* 2020;61: 29-38. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-270>.
55. Yuhong W, Lilei Y, Huang HB. GW28-e1210 Leptin promotes acute ischemia-induced ventricular arrhythmia by increasing nerve activity of left stellate ganglion. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70: C49-C49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.167>.
56. Kiuchi MG, Nolde JM, Villacorta H, et al. New Approaches in the Management of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure-Targeting the Sympathetic Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20102430>.
57. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med.* 2017;377: 41-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609758>.
58. Caron KMI, James LR, Kim H-S, et al. Cardiac hypertrophy and sudden death in mice with a genetically clamped renin transgene. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101: 3106-11.
59. Сокольская МА. Антагонисты альдостерона в профилактике внезапной сердечной смерти. *Анналы Аритмологии.* 2006;4: 49-56. [Sokol'skaya MA. Aldosterone antagonists at prevention of sudden cardiac death. *Annali arrhythmologii.* 2006;4: 49-56. (In Russ.)]
60. Weidner K, Behnes M, Weiß C, et al. Impact of chronic kidney disease on recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients. *Heart Vessels.* 2019;34: 1811-22. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01415-z>.
61. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, et al. Cystatin C and Sudden Cardiac Death Risk in the Elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3: 159-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.875369>.
62. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, et al. Hyperkalemia revisited. *Texas Hear Inst J.* 2006;33(1): 40-47.
63. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of Mode of Death in Heart Failure. *Circulation.* 2007;116: 392-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103>.
64. Shen L, Claggett BL, Jhund PS, et al. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HFrEF from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Clin Res Cardiol.* 2021;110: 1334-49. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01888-x>.
65. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30: 1088-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp032>.
66. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart.* 2003;89(1): 42-48. <https://doi.org/10.1136/heart.89.1.42>.
67. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9: 1046-55. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.033>.
68. Lepojärvi ES, Piira O-P, Pääkkö E, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Front Physiol.* 2015;6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00200>.
69. Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, et al. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart.* 2006;92: 190-5. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.058198>.
70. Manios EG, Kallergis EM, Kanoupakis EM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts ventricular arrhythmogenesis in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Chest.* 2005;128: 2604-10. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2604>.
71. Klingenberg R, Zugck C, Becker R, et al. Raised B-type natriuretic peptide predicts implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Heart.* 2006;92: 1323-4. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.076117>.
72. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm.* 2014;11: 1109-16. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.024>.
73. Sardu C, Marfella R, Santamaria M, et al. Stretch, injury and inflammation markers evaluation to predict clinical outcomes after implantable cardioverter defibrillator therapy in heart failure patients with metabolic syndrome. *Front Physiol.* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00758>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-07>

SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA AND ATRIAL ECTOPIC BEATS: ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS IN A PATIENT AFTER PREVIOUS SLOW PATHWAY ABLATION

M.M.Medvedev¹, H.I.Condori Leandro², E.N.Mikhaylov²

¹*Research, Clinical and Educational Center "Cardiology" FSBEI HE "St. Petersburg State University", Russia, St. Petersburg, 7-9 Universitetskaya emb;*

²*Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.*

In this case report we present electrophysiological features of supraventricular tachycardia in a 64-year-old patient after previous slow pathway catheter ablation; ECG features of the tachycardia and results of electrophysiological testing are discussed.

Keywords: Holter monitoring of electrocardiogram; supraventricular tachycardia; atrial ectopia; atrioventricular conduction; electrophysiological study; radiofrequency catheter ablation.

Conflict of Interests: none.

Funding: none.

Received: 10.04.2022 **Revision received:** 11.05.2022 **Accepted:** 15.05.2022

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

M.M.Medvedev - ORCID ID 0000-0003-4903-5127, H.I.Condori Leandro - ORCID ID 0000-0003-3246-5948, E.N.Mikhaylov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

For citation: Medvedev MM, Condori Leandro HI, Mikhaylov EN. Supraventricular tachycardia and atrial ectopic beats: electrophysiological findings in a patient after previous slow pathway ablation. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 70-72. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-07>.

In the first issue of the "Journal of Arrhythmology" of 2022, the article "Atrial ectopy during paroxysmal supraventricular tachycardia" was published. The readers of the journal were granted access for remote analysis of the Holter electrocardiogram monitoring (HEM) data of a 64-year-old female patient. In the course of the 72-hour HEM were registered paroxysms of supraventricular tachycardia, which in our opinion had several interesting electrophysiological particularities.

Tachycardia initiation with an atrial ectopic beat (AEB) with a marked prolongation of PQ interval allowed us to suggest their conduction through the slow pathway of the atrioventricular node and define it as an atrioventricular node reentrant tachycardia (AVNRT). At the same time, it was impossible to ignore that during sinus rhythm, the patient had atrioventricular (AV) block 1 degree, and a PQ interval length of 300 ms. Interestingly, tachycardia heart rate without physical activity did not increase to more than 115 beats per minute. This certainly required an explanation. It was clear that presence of AV block 1 degree and the long tachycardia cycle length can be associated as a result of antiarrhythmic drug administration, as well as by a previous radiofrequency ablation procedure.

After request information, it was possible to know that the patient underwent AVNRT substrate ablation. It is likely that this procedure is associated with both a relatively low conduction velocity in the slow pathway of the AV node, and, consequently, a low heart rate AVNRT, as well as the presence of 1st degree AV block during sinus rhythm, due to the presence of a zone of immediate conduction located below the re-entry loop.

With the HEM of patients with AVNRT and during sinus rhythm, in some cases, it is possible to identify signs of AV node dissociation into zones of fast and slow conduction. For these purposes, it is possible to use the histogram of the distribution of PQ intervals, the scattergram of the dependence of the PQ interval on RR and the graphic of the PQ interval. In this case, despite the pronounced lengthening of the PQ interval, signs of AV conduction dualism were not revealed, which, of course, does not exclude its presence. These features can be found in the analysis of the PQ intervals of atrial ectopic beats (Fig. 1).

Fig.1a shows a single AEB with a subsequent echo-beat, which does not correspond to the data of automatic analysis. The QRS complex of AEB beat is preceded by an RR interval of 840 and not 654 ms. The P wave is indicated by a red arrow, and the PQ interval is about 470 ms due to excitation through the AV node slow pathway.

QRS complexes begin with pseudo-q-waves (blue arrows), which actually reflect the beginning of atrial excitation as a result of retrograde conduction excitation along the fast pathway of the AV node. Due to a pronounced decrease in conduction velocity below the re-entry loop, excitation spreads to the atrium earlier than to the ventricles (the RP interval is negative). In the Fig.1b, the AEB conduction is carried out through the fast pathway in the AV node. However, the value of the PQ interval exceeds 260 ms, which is associated with a slowdown in AV conduction below the re-entry loop.

The most interesting feature of the AVNRT of this patient, it is the presence of atrial ectopic activity, which does not interrupt the course of tachycardia, but affects the

duration of RR intervals (Fig. 2). It is obvious that these P waves are not conducted to the ventricles, since the value of the minimum PQ of atrial ectopic beat interval does not exceed 130 ms, which is significantly less than the PQ intervals registered during sinus rhythm, and contradicts the idea of the presence of a zone of delayed conduction located below the re-entry loop.

The Fig.2a clearly shows that the RR intervals, including ectopic P waves, are substantially shorter than the following RR intervals. The maximum difference in their value exceeds 70 ms. AEBs conducting to the AV node outside the period of its full refractoriness (AEBs occur quite late in the tachycardia cycle) cause tachycardia resetting with further prolongation of the slow conduction.

The activation delay is due to the fact that the slow pathway has already left the absolute refractory period, but is still in the functional refractory period. On the other hand, due to the depolarization of the atria, the AEB retrograde conduction to the atria is blocked before the QRS

complexes, following after the ectopic P waves, there are no pseudo-q-waves (Fig. 2b). The mechanism of this phenomenon is quite obvious. After an atrial extrasystole, the atria are in the refractoriness, which hinders their coverage as a result of retrograde conduction. It is important that this does not interrupt the re-entry cycle and the tachycardia continues. However, the end of the paroxysm is preceded by an AEB.

To judge whether this played any role in the restoration of sinus rhythm, in our opinion does not seem possible. The listed features of the AVNRT are illustrated by the diagram shown in Fig.2c.

The patient was referred for repeated catheter ablation of the slow AV pathway. During the electrophysiological study, the programmed stimulation of the atria confirmed the presence of slow AV conduction, tachycardia was triggered by single atrial stimuli (Fig.3). Single atrial extrastimuli applied during tachycardia out of the refractoriness of the His bundle system led to a “reset” of tachy-



Fig. 1. Atrial ectopic beats with conduction through the slow (a) and fast (b) pathways of the AV node. See explanation in the text.

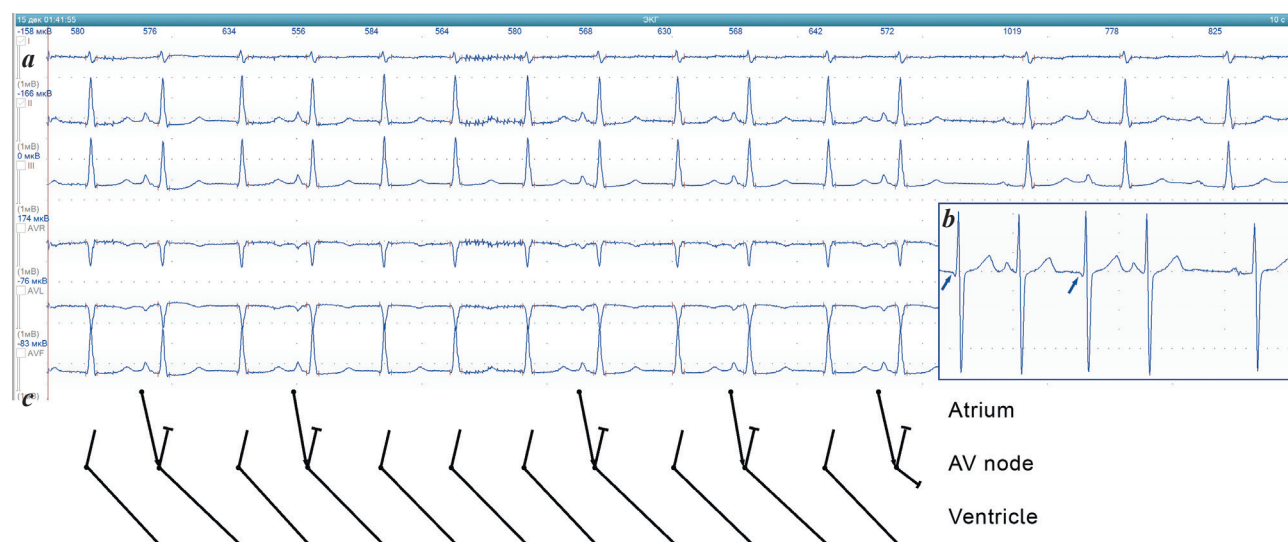


Fig. 2. Atrial ectopic beats during AVNRT: a - a fragment of Holter monitoring (limb leads are shown), b - the lead V5 (pseudo-q-waves are clearly visible - blue arrows), c - the scheme of AVNRT and atrial ectopic beats. See explanations in the text.

cardia with a prolongation of the subsequent RR interval, while the extrastimuli during the refractoriness of the His bundle did not affect the tachycardia cycle (no resetting). A

single radiofrequency application in the posterior septal region of the right atrium resulted in the elimination of slow pathway and rendered the tachycardia non-inducible.

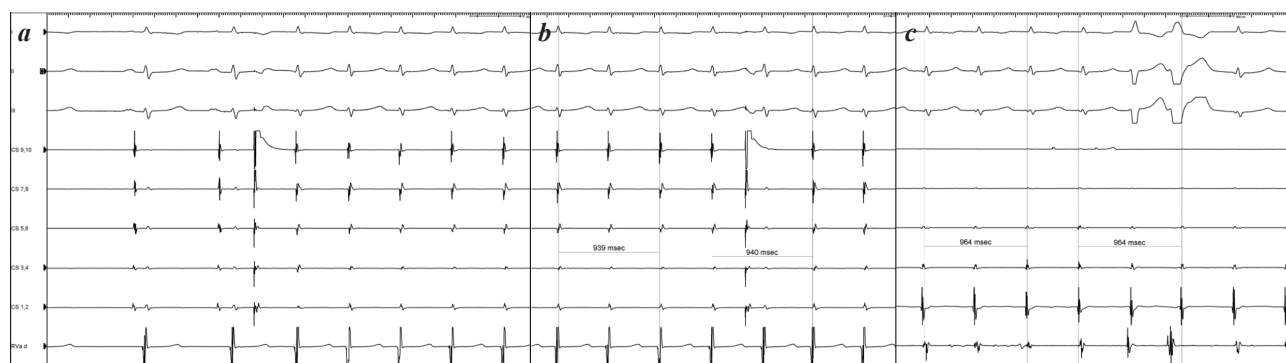


Fig. 3. Intracardiac electrophysiological study. CS - electrograms from a decapolar catheter in the coronary sinus. RVa d - electrograms from a catheter in the right ventricle apex. (a) - induction of a typical AVNRT by a single atrial extrastimulus; (b) a single extrastimulus during tachycardia during the refractory period of His bundle does not reset the tachycardia, indicating the absence of atrial participation in the tachycardia circuit; (c) - a paired premature ventricular beat caused by catheter oscillations in the right ventricle, the first ectopic beat falls within the refractory period of the His bundle, indicating the absence of ventricular myocardium participation in the tachycardia circuit; thus, the tachycardia circuit is entirely within the AV junction, which confirms the AVNRT mechanism. Note the “pseudo-q-waves” in lead III in beats 3, 5, and 6 in panel (a), as well as in panels (b) and (c).