



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

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

1 2023

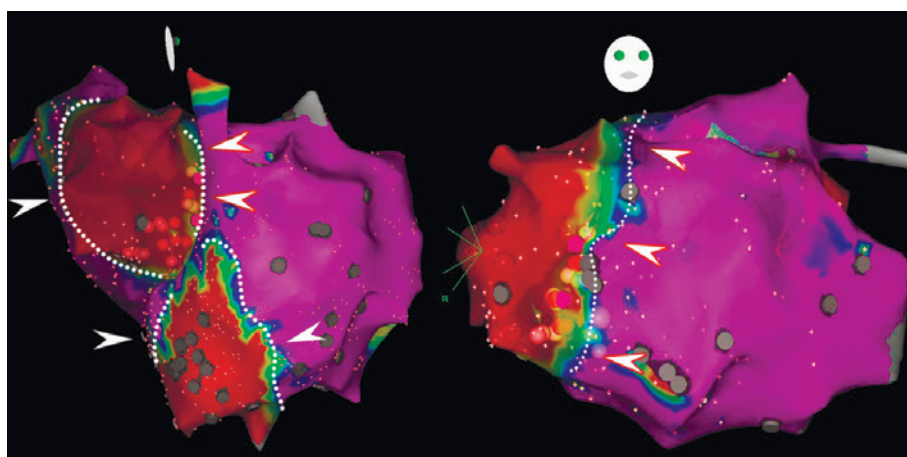


*Рисунок к статье А.М.Осадчего, А.В.Каменева, В.В.Семенюты
и других.*

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

ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ VESTNIK ARITMOLOGII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 30 № 1 (111) 2023

Издается с 1993 года

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ*:

А.Ш. Ревизишвили
Е.В. Шляхто

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

М.М. Медведев
Е.Н. Михайлов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Р.Е. Баталов	А.А. Костарева	Ю.В. Шубик	J. Kautzner
Ю.Н. Беленков	Д.С. Лебедев	Е. Aliot	J. Kosiuk
Л.А. Бокерия	Л.Б. Митрофанова	I. Efimov	N. Marrouche
С.П. Голицын	С.В. Попов	J. Brachmann	A. Panfilov
Е.З. Голухова	А.Б. Романов	M. Haissaguerre	C. Pappone
Р.С. Карпов	М.А. 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: Айвазян С.А., Артюхина Е.А., Бшарат Х., Гизатулина Т.П., Громыко Г.А., Дедух Е.В., Демченко Е.А., Диденко М.В., Зенин С.А., Ионин В.А., Крыжановский Д.В., Лосик Д.В., Макаров Л.М., Маринин В.А., Нечепуренко А.А., Никифоров В.С., Новикова Т.Н., Приходько Н.А., Симонян Г.Ю., Тарасов А.В., Федорец В.Н., Федотов П.А., Харлап М.С., Шавшин Д.А., Шлевков Н.Б., 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, 2023

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

Сдано в набор 25.12.202 г. Подписано в печать 16.01.2023 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 . 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 30 No 1 (111) 2023
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. Kanorski	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., Ayvazyan S.A., Bsharat Kh., Dedukh E.V., Demchenko E.A., Didenko M.V., Fedorets V.N., Fedotov P.A., Gizatulina T.P., Gromyko G.A., Ionin V.A., Kharlap M.S., Kryzhanovsky D.V., Losik D.V., Makarov L.M., Marinin V.A., Nechepurenko A.A., Nikiforov V.S., Novikova T.N., Prikhodko N.A., Shavshin D.A., Shlevkov N.B., Shubik Yu.V., Simonyan G.Yu., Tarasov A.V., Zenin S.A.

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, 2023

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

Put in the set on 25/12/2022. Signed in print 16/01/2023.

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

Е.В.Горбунова, С.П.Дуванова, С.Е.Мамчур ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ	5
А.Б.Глумсков, С.С.Дурманов, В.В.Базылев ОЦЕНКА ФАКТОРОВ И СТЕПЕНИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ТРИКУСПИДАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ИМПЛАНТИРУЕМОГО ЭЛЕКТРОДА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОННОГО УСТРОЙСТВА В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	11
М.В.Горев, Ш.Г.Нардая, С.В.Петелько, Ю.И.Рачкова, О.В.Макарычева, Н.А.Гайдукова, О.А.Сергеева, Ф.Г.Рзаев ИМПЛАНТАЦИЯ ЭЛЕКТРОДА ДЛЯ ПОСТОЯННОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА: ЗАЛОГ УСПЕХА - В ДОСТАВЛЯЮЩЕМ ИНТРОДЬЮСЕРЕ	19
Л.В.Колоцей, В.А.Снежицкий СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА	25
Е.С.Ситкова, С.Ю.Усенков, Е.А.Арчаков, А.В.Сморгон, Р.Е.Баталов, П.С.Иршенко, С.В.Агафонкин, С.В.Попов ИЗМЕНЕНИЕ ДЕФОРМАЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ И КРИОБАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	34
А.В.Павловская, М.Ю.Ситникова, М.А.Трукшина, В.Л.Галенко, Т.А.Лебявина, М.А.Вандер, Е.Н.Михайлов, Д.С.Лебедев, Е.А.Лясникова ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПОЛУЧАЮЩИХ КАРДИОМОДУЛИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ: ВЛИЯНИЕ БРЕМЕНИ КОМОРБИДНОСТИ НА ИСХОДЫ	42

ОБЗОРЫ

С.Г.Канорский ВЫБОР СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ СИНУСОВОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ПОЧЕМУ, КОГДА И КАК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	52
В.Е.Милоков, В.А.Брюханов, Х.М.Шарифова, К.К.Нгуен РОЛЬ ГРЕБЕНЧАТЫХ МЫШЦ СЕРДЦА В МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МИОКАРДА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	61

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.М.Осадчий, А.В.Каменев, В.В.Семенюта, Д.Абдулкарим, Н.Е.Павлова, С.В.Власенко, С.В.Лебедева, М.А.Вандер, Т.А.Любимцева, С.Г.Щербак, Д.С.Лебедев СЛУЧАЙ ОДНОМОМЕНТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И АБЛАЦИИ СУБСТРАТА БИАТРИАЛЬНОГО ТРЕПЕТАНИЯ У ПАЦИЕНТА С МЕХАНИЧЕСКИМ ПРОТЕЗОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	68
Е.А.Хоменко, С.Е.Мамчур РАЗВИТИЕ «ЛОЖНОЙ» АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДЫ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	e1

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

К.А.Мосейчук, Е.В.Филиппов МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ COVID-19	e6
---	----

ИЗОБРАЖЕНИЯ НОМЕРА

М.М.Медведев НЕОБЫЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ БОЛЬНОЙ	e12
--	-----

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

E.V.Gorbunova, S.P. Duvanova, S.E.Mamchur ATRIAL FIBRILLATION IN REAL CLINICAL PRACTICE AT THE OUTPATIENT STAGE.....	5
A.B.Glumskov, S.S.Durmanov, V.V.Bazylev ASSOCIATION OF LATE TRICUSPID REGURGITATION PROGRESSION AND INTRACARDIAC LEAD TYPES IN PATIENTS AFTER PRIMARY IMPLANTATION OF CARDIAC ELECTRONIC DEVICES.....	11
M.V.Gorev, Sh.G.Nardaia, S.V.Petelko, Iu.I.Rachkova, O.V.Makarycheva, N.A.Gaidukova, O.A.Sergeeva, F.G.Rzaev CARDIAC CONDUCTION SYSTEM PACING LEAD IMPLANTATION: DELIVERY TOOL IS THE CLUE TO SUCCESS	19
L.V.Kalatsei, V.A. Snezhitskiy RISK STRATIFICATION OF DRUG-INDUCED LONG QT INTERVAL PROLONGATION CAUSED BY CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS.....	25
E.S.Sitkova, S.Yu.Usenkov, E.A.Archakov, A.V.Smorgon, R.E.Batalov, P.S.Irshenko, S.V.Agafonkin, S.V. Popov CHANGES IN THE PULMONARY VEINS OSTIA DEFORMATION AFTER RADIOFREQUENCY AND CRYOBALLOON ABLATION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION.....	34
A.V.Pavlovskaya, M.Yu.Sitnikova, M.A.Trukshina, V.L.Galenko, T.A.Lelyavina, M.A.Vander, E.N.Mikhaylov, D.S.Lebedev, E.A.Lyasnikova LONG-TERM PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION RECEIVING CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION THERAPY: THE IMPACT OF COMORBIDITY BURDEN ON OUTCOMES	42

REVIEWS

S.G.Kanorskii CHOICE OF SINUS RHYTHM CONTROL STRATEGY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: WHY, WHEN AND HOW? A REVIEW	52
V.E.Milyukov, V.A.Bryukhanov, Kh.M.Sharifova, C.C.Nguyen ROLE OF PECTINATE MUSCLE IN THE MORPHOFUNCTIONAL REGULATION OF THE CONTRACTILE ACTIVITY OF THE HEART: A REVIEW	61

CASE REPORTS

A.M.Osadchiy, A.V.Kamenev, V.V.Semenyuta, D.Abdulkarim, N.E.Pavlova, S.V.Vlasenko, S.V.Lebedeva, M.A.Vander, T.A.Lyubimtseva, S.G.Shcherbak, D.S.Lebedev SIMULTANEOUS PULMONARY VEIN ISOLATION AND ABLATION OF THE SUBSTRATE OF BIATRIAL FLUTTER IN A PATIENT WITH A MECHANICAL MITRAL VALVE PROSTHESIS: A CASE REPORT	68
E.A.Khomenko, S.E.Mamchur DEVELOPMENT OF “FALSE” AV BLOCK IN A PATIENT AFTER HEART TRANSPLANTATION: CASE REPORT	e1

GUIDANCE FOR PRACTITIONERS

K.A.Moseichuk, E.V.Filippov MECHANISMS OF ATRIAL FIBRILLATION IN COVID-19	e6
---	----

IMAGES

M.M.Medvedev UNCONVENTIONAL RESULTS OF THE HOLTER MONITORING IN A PATIENT.....	e12
--	-----

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-01><https://elibrary.ru/BOYVXL>

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Е.В.Горбунова, С.П.Дуванова, С.Е.Мамчур

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6.

Цель. По данным регистра больных с фибрилляцией предсердий (ФП) на амбулаторном этапе провести анализ клинико-анамнестических данных, характера антикоагулянтной терапии и частоты возникновения неблагоприятных событий (госпитализации, смерти).

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 638 человек (из них 56,7% женщин), внесенных в регистр больных с ФП с 2019 по 2020 год. Средний возраст больных составлял $68,2 \pm 4,5$ года. Критерии включения в регистр: больные в возрасте старше 18 лет, обратившиеся на консультативный прием к кардиологу поликлиники кардиодиспансера, подписавшие информированное согласие.

Результаты. Проведен анализ клинико-анамнестических данных больных с тахикардией. Регистрировалась пароксизмальная форма ФП у 311 (48,8%), персистирующая - у 138 (21,6%), длительно-персистирующая - у 44 (6,9%) и постоянная форма - у 142 (22,7%) больных. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил $4,8 \pm 1,8$ балла, по шкале HAS-BLED - $2,8 \pm 1,6$ балла, по шкале 2MACE - $1,3 \pm 0,8$ балла. Приверженность к лечению соответствовала $2,5 \pm 1,5$ баллам. При анализе регистра больных с ФП представлена характеристика антикоагулянтной терапии. Фактически принимали ривароксабан - 172 (27%), апиксабан - 166 (26%), дабигатран - 84 (13%) и варфарин - 210 (33%) больных. Среди обследуемых основной причиной смерти у 30 (4,7%) пациентов была ишемическая болезнь сердца.

Выводы. На основании клинико-анамнестических данных представлен «портрет» пациента с ФП на амбулаторном этапе, характеризующийся высоким риском тромботических осложнений и низкой приверженностью к лечению. При анализе регистра выявлены особенности антикоагулянтной терапии и причины неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: регистр; фибрилляция предсердий; амбулаторный этап; клинико-анамнестическая характеристика; неблагоприятный исход

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 23.05.2022 **Исправленная версия получена:** 11.07.2022 **Принята к публикации:** 20.07.2022

Ответственный за переписку: Горбунова Елена Владимировна, E-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

Е.В.Горбунова - ORCID ID 0000-0002-2327-2637, Дуванова С.П. - ORCID ID 0000-0002-4348-3423, С.Е.Мамчур - ORCID ID 0000-0002-8277-5584

Для цитирования: Горбунова ЕВ, Дуванова СП, Мамчур СЕ. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике на амбулаторном этапе. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 5-10. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-01>.

ATRIAL FIBRILLATION IN REAL CLINICAL PRACTICE AT THE OUTPATIENT STAGE

E.V.Gorbunova, S.P. Duvanova, S.E.Mamchur

Federal State Budgetary Scientific Institution 'Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases', Russia, Kemerovo, 6 Sosnoviy ave.

The aim of the study was to analyze clinical and anamnestic data, the nature of anticoagulant therapy and the incidence of adverse events based on the data of the registry of atrial fibrillation (AF) patients at the outpatient stage (2019-2020).

Methods. The study involved 638 people (56.7% of them women) included in the registry of patients with AF, 68.2 ± 4.5 of age. Inclusion criteria: patients over the age of 18 who applied for a consultation with a cardiologist at a cardiodispensary polyclinic and signed an informed consent.

Results. The analysis of clinical and anamnestic data of patients with tachyarrhythmia was carried out. Paroxysmal AF was registered in 311 (48.8%) patients, persistent - in 138 (21.6%), long-term persistent - in 44 (6.9%) and permanent - in 142 (22.7%) patients. The average score on the CHA₂DS₂-VASc was 4.8 ± 1.8 points, on the HAS-BLED score - 2.8 ± 1.6 points, on the 2MACE score - 1.3 ± 0.8 points. Compliance to treatment corresponded to 2.5 ± 1.5 points. When analyzing the registry of AF patients, the characteristics of anticoagulant therapy are presented. In fact, 172 (27%) patients took rivaroxaban, 166 (25%) apixaban, 84 (13%) dabigatran and 210 (33%) patients took warfarin. Among those examined, the main cause of death in 30 (4.7%) patients was coronary artery disease, of which two had myocardial infarction.

Conclusion. Based on clinical and anamnestic data, a 'portrait' of a patient with AF at the outpatient stage is presented, which is characterized by a predominance of the risk of thrombotic complications over the risk of hemorrhagic and coronary events, with low adherence to treatment and implementation of doctor's recommendations. When analyzing the register of patients with AF, the characteristics of anticoagulant therapy and the causes of adverse outcomes are presented.

Key words: registry; atrial fibrillation; outpatient stage; clinical and anamnestic characteristics; poor outcome

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 23.05.2022 **Revision received:** 11.07.2022 **Accepted:** 20.07.2022

Corresponding author: Gorbunova Elena, E-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

E.V.Gorbunova - ORCID ID 0000-0002-2327-2637, S.P.Duvanov - ORCID ID 0000-0002-4348-3423, S.E.Mamchur - ORCID ID 0000-0002-8277-5584

For citation: Gorbunova EV, Duvanov SP, Mamchur SE. Atrial fibrillation in real clinical practice at the outpatient stage. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 5-10. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-01>.

Фибрилляция предсердий (ФП) - одна из самых распространенных аритмий, при этом в течение последующих 50 лет ожидается практически двукратное увеличение количества пациентов с данной патологией [1-3]. Известно, что сама по себе ФП не является жизнеугрожающей аритмией, однако она способствует возникновению фатальных сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт и инфаркт. Следует отметить, что с возрастом процент встречаемости ФП в популяции увеличивается, у каждого четвертого пациента старше 80 лет может случиться инсульт, если не назначать антикоагулянтную терапию [4, 5]. Для оценки аритмии и особенностей назначения антикоагулянтной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями создаются регистры ФП, которые помогают осуществлять анализ терапии в реальной клинической практике, выявляют существующие проблемы фармакотерапии и способствуют разработке новых подходов к ведению данной категории больных [6-8].

Все регистры с ФП можно условно разделить на проведенные до и после появления на фармацевтическом рынке прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [9]. Известны отечественные регистры РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-КЛИНИКА, Профиль [10-12]. В литературе встречаются данные, свидетельствующие о несоответствии между назначенной антикоагулянтной терапией в реальной клинической практике и постулатами современных клинических рекомендаций [13].

Цель исследования - по данным регистра больных с ФП на амбулаторном этапе провести анализ клинко-анамнестических данных, характера антикоагулянтной терапии и частоты возникновения неблагоприятных событий (госпитализация, смерть).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании на базе поликлиники ГБУЗ «КККД имени академика Л.С.Барбараша» с июля 2019 г. по март 2020 г. приняли участие 638 человек (из них 56,7% женщин), внесенных в регистр больных с ФП в возрасте $68,2 \pm 4,5$ года (от 33 до 89 лет). Критерии включения в регистр: больные с неклапанной ФП старше 18 лет, обратившиеся на консультативный прием

к кардиологу поликлиники кардиодиспансера, подписавшие информированное согласие.

В рамках реализации гранта Российского кардиологического общества разработан модуль принятия решений «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий», который представляет собой программу принятия врачебных решений (ППВР), основанную на алгоритме выбора антикоагулянтной терапии при ФП с учетом клинических рекомендаций, стандартов и инструкций по применению антикоагулянта (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий» № 2019662306 от 20.09.2019). Внесенная в электронную амбулаторную карту врачом информация учитывалась в формировании регистра больных с ФП (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Электронный регистр пациентов с фибрилляцией предсердий» № 2019662305 от 20.09.2019) [14]. Приверженность к лечению в ППВР оценивалась с помощью опросника Мориски-Грина, где компла-

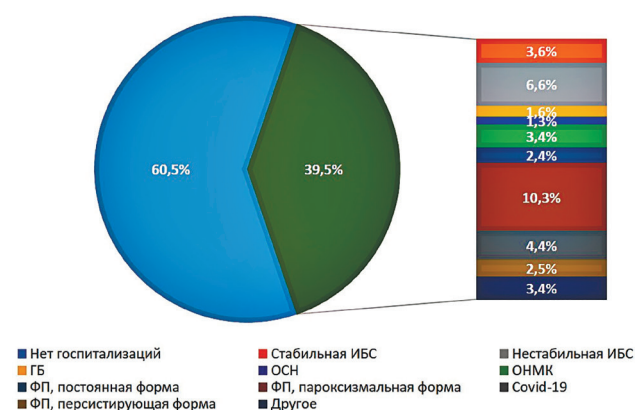


Рис. 1. Причины госпитализаций у больных с фибрилляцией предсердий (n=252). Примечание здесь и далее: ГБ - гипертоническая болезнь, ФП - фибрилляция предсердий, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ОСН - острая сердечная недостаточность, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения.

ентными считаются больные, набравшие 4 балла, некомплаентными - 3 и менее баллов.

Статистический анализ

При анализе количественных показателей рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (σ). Качественные показатели представлены частотами в процентах. Различия количественных показателей для двух групп оценивались по критерию Манна-Уитни. При оценке различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим применением χ^2 Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 8.0 (США).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследуемых регистрировалась пароксизмальная форма ФП у 311 (48,8%), персистирующая - у 138 (21,6%), длительно-персистирующая - у 44 (6,9%) и постоянная - у 142 (22,7%) больных. Среднее количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составило 4,8±1,8, по шкале HAS-BLED - 2,8±1,6 балла, по шкале 2MACE - 1,3±0,8. Приверженность к лечению соответствовала 2,5±1,5 баллам. Признаки хронической сердечной недостаточности регистрировались по классификации NYHA: функциональный класс (ФК) I - у 56 (8,8%), ФК II - у 451 (70,7%), ФК III и IV - у 120 (18,8%) и 11 (1,7%) больных, соответственно. Гипертоническая болезнь отмечалась у 588 (92,2%) пациентов с ФП, из них стадия II - у 147 (23,1%) и стадия III - у 434 (68,1%) обследуемых.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) регистрировалась у 306 (48%) больных, из них 70 (23%) больных перенесли инфаркт миокарда. В анамнезе были выполнены: коронарное шунтирование - у 24 (8%),

чрескожное коронарное вмешательство со стентированием - у 64 (21%), катетерная абляция - у 58 (9%) больных, с целью восстановления синусового ритма в 28 (4,4%) случаях проводилась электроимпульсная терапия. Имелась сопутствующая патология: ишемический инсульт - у 64 (10%), сахарный диабет - у 103 (16%), заболевание периферических артерий - у 44 (7%) больных с ФП.

В исследовании проведен анализ степени соответствия рекомендуемой и фактически назначенной антикоагулянтной терапии при использовании разработанной нами ППВР «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий». Фактически принимали ривароксабан 172 (27%), апиксабан - 166 (26%), дабигатран - 84 (13%) и варфарин - 210 (33%) больных. Шесть пациентов, что составило 1%, в лечении применяли аспирин. По данным разработанной нами ППВР следовало назначить антикоагулянтную терапию: ривароксабан - 223 (35%), апиксабан - 160 (25%), дабигатран - 77 (12%) и варфарин - 178 (28%) больным.

В регистре ФП (Кемерово) в течение одного года наблюдения госпитализированы 252 (39,5%) пациента. На первом месте среди причин госпитализаций была пароксизмальная форма ФП у 66 (10,3%), на втором - нестабильная ИБС у 42 (6,6%), на третьем - Covid-19 у 28 (4,4%) пациентов. Практически в равном соотношении причиной госпитализации были стабильная форма ИБС и острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, у 23 (3,6%) и 22 (3,4%) больных, соответственно. Персистирующая форма ФП регистрировалась в 16 (2,5%), постоянная форма ФП - в 15 (2,4%) случаях. Причиной госпитализации у 10 (1,6%) пациентов была декомпенсация гипертонической болезни, зарегистрирована острая сердечная недостаточность у 8 (1,3%) и другие причины у 22 (3,4%)

Таблица 1.

Сравнение групп выживших и умерших пациентов

Показатели		Группы сравнения		Р-уровень
		Выжившие (n=568)	Умершие (n=70)	
Возраст, лет		65,64 ± 8,68	69,70 ± 7,55	0,0002
Пол	женский	302 (53,2%)	38 (54,3%)	0,8597
	мужской	266 (46,8%)	32 (45,7%)	
Пароксизмальная ФП		320 (56,3%)	30 (42,8%)	0,0325
Персистирующая ФП		126 (22,2%)	20 (28,6%)	0,2300
Длительно персистирующая ФП		-	8 (11,4%)	-
Постоянная ФП		122(21,5%)	12 (17,2%)	0,4007
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc		4,62 ± 1,65	5,77 ± 2,08	0,0001
Шкала 2MACE		1,43 ± 0,75	1,97 ± 1,33	0,0001
Опросник Мориска-Грина		3,56 ± 0,82	3,51 ± 0,83	0,6309
Терапия	Варфарин	130(22,9%)	24 (34,3%)	0,0355
	ПОАК	436 (76,8%)	46(65,7%)	0,0425
	Аспирин	2 (0,35%)	-	-

Примечание: здесь и далее ФП - фибрилляция предсердий, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты.

больных (рис. 1). По данным нашего исследования в группе госпитализированных в 1,7 раза (p=0,0001) был выше балл по шкале 2MACE (соответствовал 2,0±1,8 баллам), на 11,9% чаще, чем в группе без госпитализаций, назначался варфарин и на 12,3% реже ПОАК (p=0,0001).

Группу со смертельным исходом составили 70 (11%) больных, возраст которых был старше в среднем на 4 года (p=0,0002), чем в группе выживших 568 (89%) пациентов. У больных со смертельным исходом на 19,9% (p=0,0001) и на 37,7% (0,0001) был выше балл по шкалам CHA₂DS₂-VASc и 2MACE, соответственно. Пациентам со смертельным исходом чаще назначался варфарин и реже - ПОАК (p=0,0355) (табл. 1). Основной причиной смерти у 30 (4,7%) пациентов установлена ИБС, в двух случаях с развитием инфаркта миокарда. Ишемический инсульт стал причиной смерти у 7 (1,1%),

геморрагический инсульт - у 3 (0,5%) больных. Некардиальные причины смерти зарегистрированы в 26 (4,1%) случаях, коронавирусная инфекция выявлена у 2 (0,3%) больных с ФП (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведен анализ отечественных регистров ФП, в которых приняли участие пожилые пациенты, преимущественно женщины (табл. 2). При сравнении Регистра ФП (Кемерово) с амбулаторным регистром РЕКВАЗА (Рязань 2012-2013 гг.) отмечается практически одинаковый риск тромботических осложнений. В нашем регистре в большинстве случаев встречались пациенты с пароксизмальной формой, напротив, в регистрах РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-ФП преобладали больные с постоянной формой ФП [15, 16].

В регистре РЕКВАЗА антикоагулянты получали только 22 (4,2%) пациента, аспирин - 329 (62,0%) больных, при этом 179 (33,8%) находились без какой-либо антитромботической терапии [16]. В нашем регистре 631 (99%) больной принимал антикоагулянты и только 6 (1%) пациентов - аспирин. В нашем регистре включение больных проводилось позднее на 7-8 лет. Очевидно, что за эти годы изменились подходы к назначению антикоагулянтной терапии, что согласуется с данными других авторов [17].

В исследовании проведено сравнение полученных нами результатов с регистром ФП из Санкт-Петербурга (2014-2018 гг.), который по клинко-анамнестическим, демографическим данным и риску геморрагических осложнений в большей степени соответствовал регистру ФП (Кемерово) (табл. 2). Следует отметить, что в Санкт-Петербургском регистре 1275 (70%) пациентов принимали антикоагулянты, причем в 87,4% случаев использовались ПОАК, из них ривароксабан назначался у 52,6%, апикса-бан - у 34,1%, дабигатрана этексилат - у 13,3% больных ФП, причем 278 (15,3%) больных принимали аспирин [18].

Высокий процент варфаринотерапии (33%) в Кемеровском регистре может быть связан с большей доступностью лекарственного препарата и финансовыми

проблемами в приобретении ПОАК со стороны пациентов, а также недостаточной осведомленностью медицинских работников в вопросах назначения ПОАК. Вместе с тем, в Регистре ФП (Кемерово) только 6 пациентов, что составило 1% принимали аспирин, а в регистре из Санкт-Петербурга аспирин принимали 278 (15,3%) больных с ФП. Обращает на себя внимание низкий процент (5,1%) выполненных катетерных аблаций как в регистре из Санкт-Петербурга [18], так и в нашем регистре ФП, где этот показатель составил 9%.

Особого внимания заслуживает анализ фактически назначенной и рекомендуемой антикоагулянтной терапии при использовании ППВР, где препаратом выбора оказался ривароксабан, который при однократном приеме дозирования предпочтителен у пациентов с низкой приверженностью к лечению [19, 20]. Однако в реальной клинической практике в большинстве случаев назначался варфарин, что согласуется с результатами, полученными в регистре РЕКВАЗА [16], и противоречит мнению о предпочтительном назначении ПОАК при неклапанной ФП [21].

Нельзя обойти вниманием тот факт, что в регистровых исследованиях по ФП ограничена информация о частоте госпитализаций и смертельных исходов. В некоторых из них, например, в Регистре ФП (Мо-

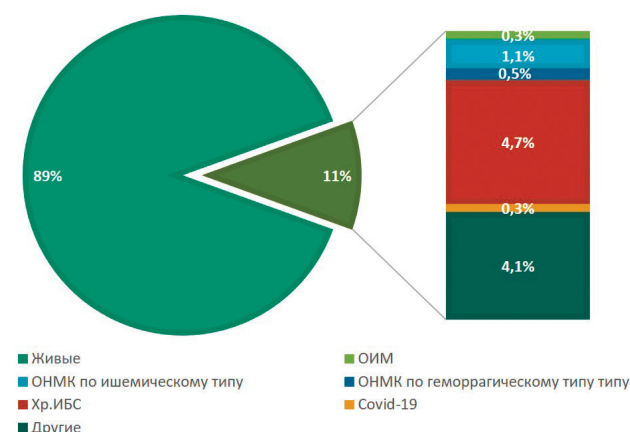


Рис. 2. Причины смерти у больных с фибрилляцией предсердий (n=70). Примечание: ОИМ - острый инфаркт миокарда.

Таблица 2.

Сравнительная характеристика регистров фибрилляции предсердий [15-19]

Регистр, год	Регистр Санкт-Петербурга, 2014-2018 гг.	РЕКВАЗА-ФП, Ярославль, 2013 г.	Регистр Кузбасса, 2019-2020 гг.	РЕКВАЗА, 2012-2013 гг.
Количество пациентов, n	1822	215	638	530
Средний возраст, лет	69,8±11,7	73,9±11,1	68,2±4,5	72,3±10,1
Женщины, %	58,8	63,3	56,7	67,0
Впервые выявленная ФП, %	-	4,2	-	-
Пароксизмальная ФП, %	65,6	26	48,8	26,4
Персистирующая ФП, %	8,4	4,2	21,6	24,7
Длительно персистирующая ФП, %	-	-	6,9	-
Постоянная ФП, %	25,5	65,6	22,7	43,2
Неуточненная ФП, %	0,5	-	-	5,7
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	3,7±1,8	-	4,82±1,8	4,62±1,57

сква, 2012-2013) на амбулаторном этапе в течение года после выписки из стационара зарегистрирован один нефатальный инсульт и 13 неблагоприятных событий, среди которых причины смерти известны только у 10 больных, а именно: фатальный ишемический инсульт - у 4 (2,1%), кровоизлияние в мозг - у 2 (1,1%), декомпенсация сердечной недостаточности - у 2 (1,1%) больных, по одному случаю мезентериального тромбоза и онкологического заболевания, что составляет по 0,6%, соответственно [22].

При анализе причин госпитализаций у больных с ФП удалось сравнить полученные нами данные с амбулаторным регистром РЕКУР-ФП Курской области (2015-2016 гг.), в котором общая частота госпитализаций в 1,7 раз была выше, чем в нашем Регистре ФП [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ клинико-анамнестических данных, особенностей назначения антикоагулянтной терапии и причин возникновения неблагоприятных событий (госпитализация, смерть) по данным регистра больных с ФП (Кемерово) на амбулаторном этапе. Представлен «портрет» пациента с ФП, для которого характерен средний возраст 68 лет, высокий риск тромботических

осложнений и низкая приверженность к лечению. Среди обследуемых наиболее часто назначаемым антикоагулянтом являлся варфарин, хотя с учетом рекомендации ППВР был предпочтителен выбор ингибитора Ха фактора свертывающей системы ривароксабана.

По данным нашего исследования выявлена небольшая доля пациентов, которым проводилась катетерная абляция, при этом пароксизмальная форма ФП являлась ведущей причиной госпитализации. Основной причиной смерти обследуемых с ФП оказалась ИБС, в связи с чем, при динамическом наблюдении за данной категорией больных необходимо учитывать риск возникновения коронарных событий по шкале 2МАСЕ, а также определять уровень приверженности пациента к лечению по опроснику Мориски-Грина с целью назначения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии.

Несомненно, является актуальным разработка мероприятий по профилактике геморрагических и тромботических осложнений, более активное внедрение обучающих программ и применение интернет-технологий, использование мобильного приложения для персонализированного выбора антикоагулянта и улучшения качества оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew. Paisley study. *Heart*. 2001;86: 516-521. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.516>.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285: 2370-2375. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>.
3. Хидирова ЛД, Яхонтов ДА, Зенин СА. Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с коморбидностью в зависимости от проводимой терапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(2): 21-29. [Khidirova LD, Yakhontov DA, Zenin SA Atrial fibrillation in comorbid patients depending on the treatment regiment. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(2): 21-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29>.
4. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104: 1534-1539. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.022>.
5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted Country, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114: 119-125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140>.
6. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5): 493-501. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.034>.
7. Alam M, Bandeali SJ, Shahzad SA Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REAL-ISE-AF): results of an international observational registry. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(3): 283-291. <https://doi.org/10.1586/erc.12.8>.
8. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22): 2422-2234. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi505>.
9. Решетько ОВ, Соколов АВ, Фурман НВ. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. Качественная клиническая практика. 2019;1: 83-96. [Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries. *Quality clinical practice*. 2019;1: 83-96. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10066>.
10. Лукьянов ММ, Бойцов СА, Якушин СС, и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(4): 366-377. [Lukianov MM, Boycov SA, Yakushin SS, et al. Diagnosis, treatment, combined cardiovascular pathology and concomitant diseases of patients with a diagnosis of atrial fibrillation in conditions of real outpatient practice (according to the register of cardiovascular diseases REQUAZA). *Rational Pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(4): 366-377. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377>.
11. Степина ЕВ, Лукьянов ММ, Бичурина МА, и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хроническими

- ческой сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2): 146-154. [Stepina EV, Lukanova MM, Bichurina MA, et al. Therapy with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in combination with arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure at the hospital and ambulator stages of treatment according to the REQUAZA-CLINIC register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2): 146-154. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154>.
12. Марцевич СЮ, Навасардян АР, Кутишенко НП, и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(2): 35-39. [Marceovich SU, Navasardan AR, Kutishenko NP, et al. Experience in studying atrial fibrillation based on the PROFILE register. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(2): 35-39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-2-35-39>.
13. Линчак РМ, Овчинников ЮВ, Кузовлев АН Распространенность и анализ антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в России. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2019;4(42): 14-15. [Linchak RM, Ovchinokova UV, Kuzovlev AN Prevalence and analysis of antithrombotic therapy in atrial fibrillation in Russia. *Bulletin of SurSU. The medicine*. 2019;4(42): 14-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2019-4-14-20>.
14. Горбунова ЕВ, Дуванова СП, Филимонов КМ, и др. Эффективность модуля принятия решений в персонализированном выборе антикоагулянта. *Кардиология*. 2021;61(3): 18-22. [Gorbunova EV, Duvanova SP, Filimonov KM, et al. Effektivnost' modulya prinyatiya reshenij v personalizirovannom vybere antikoagulyanta. *Kardiologiya*. 2021;61(3): 18-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.3.n1511>.
15. Якусевич ВВ, Позднякова ЕМ, Якусевич ВВ, и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП - Ярославль. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(2): 149-152. [Yakusevich VV, Pozdnakova EM, Yakusevich VV, et al. Outpatient with atrial fibrillation: key characteristics. The first data of the REKVAZA FP register - Yaroslavl. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2): 149-152. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152>.
16. Бойцов СА, Лукьянов ММ, Якушин СС, и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6): 44-49 [Boycov SA, Lukanov MM, Yakushin SS, et al. Registry of Cardiovascular Diseases (RECVAZA): diagnostics, combined cardiovascular pathology, concomitant diseases and treatment in real outpatient practice. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(6): 44-49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8>.
17. Рычков АЮ, Хорькова НЮ, Минулина АВ Как изменилось применение антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2017;87: 5-6. [Rychkov AYU, Khorkova NYU, Minulina AV How has the use of anticoagulants changed in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2017;87: 5-6. (In Russ.)].
18. Ионин ВА, Барашкова ЕИ, Филатова АГ, и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоемболических осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2): 192-201. [Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in a cohort of outpatients in St. Petersburg: incidence, risk factors, antiarrhythmic therapy and prevention of thromboembolic complications. *Arterial hypertension*. 2020;26(2): 192-201. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201>.
19. Явелов ИС. Применение ривароксабана для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2019; 59(12S): 4-11. [Yavelov IS. Rivaroxaban in prevention of stroke in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2019;59(12S): 4-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.n892>.
20. Туров АН, Панфилов СВ, Чиглинцева ОВ Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1): 10-18. [Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1): 10-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-20-07>.
21. Шубик ЮБ, Медведев ММ, Михайлов ЕН, и др. Лечение фибрилляции предсердий в России: реальная клиническая практика и рекомендации. *Вестник аритмологии*. 2021;28(2): 55-63. [Shubik YuV, Medvedev MM, Mikhaylov EN, et al. Management of atrial fibrillation in Russia: real clinical practice and current clinical guidelines. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(2): 55-63. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-2-55-63>.
22. Мелехов АВ, Гендлин ГЕ, Дадашова ЭФ, и др. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. *Российский медицинский журнал*. 2017;23(3): 116-126. [Melechov AV, Gendlin GE, Dadashova EF, et al. Dynamics of the use of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation: own data and a review of domestic registries. *Russian medical journal*. 2017;23(3): 116-126. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-3-116-126>.
23. Польшакова ИЛ, Поветкин СВ Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5): 733-740. [Polshakova IL, Povetkin SV The structure of drug therapy and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation according to the RECUR-AF study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5): 733-740. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740>.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ И СТЕПЕНИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ТРИКУСПИДАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ИМПЛАНТИРУЕМОГО ЭЛЕКТРОДА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
ПЕРВИЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОННОГО УСТРОЙСТВА В ОТДАЛЕННОМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А.Б.Глумсков, С.С.Дурманов, В.В.Базылев

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

Цель. Оценить факторы и степень прогрессирования трикуспидальной регургитации (ТР) в зависимости от вида имплантируемого электрода у пациентов после первичной имплантации кардиального электронного устройства в отдаленном послеоперационном периоде.

Материал и методы исследования. Были проанализированы электронные истории болезней пациентов, кому за период с 2009 по 2019 гг. была выполнена первичная имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Используя аналогичные критерии, выделена группа сравнения, из больных которым был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор (ПЭКС) по поводу дисфункции синусового узла. Для максимальной сопоставимости основной и референтной групп была использована псевдорандомизация с применением метода подбора пар 1:1 с помощью поиска «ближайшего соседа». Сформировано 68 пар. Для анализа предикторов прогрессирования ТР в послеоперационном периоде была использована множественная логистическая регрессия.

Результаты. В предоперационном периоде в группе ИКД незначительная степень ТР определялась у 34 пациентов (50%), умеренные и выраженные показатели недостаточности трикуспидального клапана выявлены в равном числе случаев: по 2 пациента (2,9%) для каждой из степеней. В группе ПЭКС в 24 случаях (35,3%) выявлена незначительная ТР, умеренная - в 2,9% (n=2) случаев соответственно. В послеоперационном периоде в основной и контрольной группах в подавляющем большинстве случаев (в группе ИКД в 67,6% (n=46), в группе ЭКС - у 48 пациентов (70,6%)) определялась незначительная ТР.

При анализе обобщенной популяции пациентов с имплантированными электронными устройствами (n=136), в позднем послеоперационном периоде отмечался рост объемов обоих предсердий, увеличение степени ТР и градиента регургитации соответственно, показатели фракции выброса и конечно-диастолического объема левого желудочка имели незначительную обратную динамику. Все полученные в послеоперационном периоде эхокардиографические данные находились в границах общепринятых нормативов или незначительно превышали таковые.

По результатам множественной логистической регрессии ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе обладает наибольшей предиктивной способностью (отношение рисков 4,170; 95% доверительный интервал 1,751-9,933, p=0,001).

Выводы. ТР у пациентов после первичной имплантации кардиального электронного устройства в отдаленном послеоперационном периоде незначительно прогрессирует вне зависимости от вида правожелудочкового электрода. Длительный анамнез ИБС ассоциируется с наибольшим риском прогрессирования трикуспидальной недостаточности.

Ключевые слова: трикуспидальная регургитация; эндокардиальный правожелудочковый электрод; постоянный электрокардиостимулятор; правый желудочек; имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; дефибрилирующий электрод

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 02.06.2022 **Исправленная версия получена:** 28.09.2022 **Принята к публикации:** 29.09.2022

Ответственный за переписку: Глумсков Артур Борисович, E-mail: artur19401988@yandex.ru

А.Б.Глумсков - ORCID ID 0000-0002-7832-0421, С.С.Дурманов - ORCID ID 0000-0002-4973-510X, В.В.Базылев - ORCID ID 0000-0001-6089-9722

Для цитирования: Глумсков АБ, Дурманов СС, Базылев ВВ. Оценка факторов и степени прогрессирования трикуспидальной регургитации в зависимости от вида имплантируемого электрода у пациентов после первичной имплантации кардиального электронного устройства в отдаленном послеоперационном периоде. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 11-18. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-02>.

ASSOCIATION OF LATE TRICUSPID REGURGITATION PROGRESSION AND INTRACARDIAC LEAD TYPES IN PATIENTS AFTER PRIMARY IMPLANTATION OF CARDIAC ELECTRONIC DEVICES

A.B.Glumskov, S.S.Durmanov, V.V.Bazylev

Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, 6 Stasova str.

Aim. To evaluate the factors and degree of progression of tricuspid regurgitation (TR) depending on the type of implanted electrode in patients after primary implantation of a cardiac implantable electronic device (CIED) in the late postoperative period.

Methods. Case histories of 674 patients who underwent primary implantation of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) for the secondary prevention of sudden cardiac death for the period from 2009 to 2019 were analyzed and 75 case histories were selected. Using similar criteria, a comparison group was selected, who were implanted with a permanent pacemaker (PM) for sinus node dysfunction. For maximum comparability of the main and reference groups, pseudo-randomization was used using the nearest neighbor search method; 68 pairs were formed, comparable in terms of the main factors. Multiple logistic regression was used to analyze the predictors of progression of TR in the postoperative period.

Results. In the preoperative period in the ICD group, 34 patients (50%) had a mild degree of TR, moderate and severe TR occurred in an equal number of cases - 2 patients (2.9%) each. In the PM group, mild TR was detected in 24 cases (35.3%), moderate - in 2.9% (n=2) of cases, respectively. In the postoperative period, predominantly mild TR was determined in both groups (in the ICD group in 67.6% (n=46), in the PM group - in 48 patients (70.6%)).

In the analysis of the general group of patients with implanted CIEDs (n=136), in the late postoperative period, an increase in the volume of both atria and the degree of TR was revealed. Left ventricular ejection fraction and end-diastolic volume didn't have significant dynamics. All echocardiographic data obtained in the postoperative period were within the normal range.

According to the results of multiple logistic regression, a history of coronary heart disease (CHD) has the greatest predictive power (hazard ratio 4.170; 95% confidence interval 1.751-9.933, p=0.001).

Conclusion. TR in patients after primary implantation of a CIED in the late postoperative period progresses slightly, regardless of the type of right ventricular electrode. A long history of CHD is associated with the greatest risk of progression to tricuspid valve insufficiency.

Key words: tricuspid regurgitation; endocardial right ventricle electrode; right ventricle; permanent pacemaker; implantable cardioverter defibrillator; defibrillating electrode

Conflict of interests: none.

Funding: none.

Received: 02.06.2022 **Revision Received:** 28.09.2022 **Accepted:** 29.09.2022

Corresponding author: Glumskov Arthur, E-mail: artur19401988@yandex.ru

A.B.Glumskov - ORCID ID 0000-0002-7832-0421, S.S.Durmanov - ORCID ID 0000-0002-4973-510X, V.V. Bazylev - ORCID ID 0000-0001-6089-9722

For citation: Glumskov AB, Durmanov SS, Bazylev VV. Association of late tricuspid regurgitation progression and intracardiac lead types in patients after primary implantation of cardiac electronic devices. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 11-18. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-02>.

Имплантируемые постоянные кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) и электрокардиостимуляторы (ПЭКС) используются в современной практике для лечения нарушений сердечной проводимости и жизнеугрожающих аритмий. С момента первого использования ПЭКС для постоянной кардиостимуляции в 1959 году технологии в этой области быстро развивались, что в итоге привело к значительному увеличению числа имплантируемых устройств [1]. Широкое их применение отчасти связано с увеличением продолжительности жизни пациентов, ростом числа кардиохирургических вмешательств в целом и расширением возможностей самих устройств. Утверждение, что имплантация эндокардиального правожелудочкового электрода может привести к осложнениям, вполне логично. Ряд недавних исследований показали, что

«транстрикуспидальный» электрод может быть причиной повреждения клапанных или подклапанных структур, а также опосредованно приводить к электрической и механической диссинхронии камер сердца [2, 3]. При этом, дефибриллирующий правожелудочковый электрод, как причина развития и прогрессирования недостаточности трикуспидального клапана (Тк), всегда стоял особняком в силу своих конструктивных особенностей, в основе которых лежит больший диаметр электрода, меньшая гибкость и наличие шоковых (-ой) катушек (-и) правого желудочка (ПЖ) / верхней полой вены. Это, в свою очередь, потенциально может вызывать большую интерференцию, адгезию и, как следствие, фиброз клапанных структур, что в итоге способно привести к раннему развитию и прогрессированию недостаточности [4].

Феномен электрод-зависимой трикуспидальной недостаточности получает все большее признание, но частота и клиническая значимость данной проблемы достоверно не установлены. Кроме того, недостаточно изучено в данном вопросе значение вида имплантируемого устройства.

Целью исследования явилась оценка факторов и степени прогрессирования трикуспидальной регургитации (ТР) в зависимости от вида имплантируемого электрода у пациентов после первичной имплантации кардиального электронного устройства в отдаленном послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило ретроспективный наблюдательный характер, для его проведения было получено соответствующее одобрение локального этического комитета. Были проанализированы электронные истории болезней 674 пациентов, кому за период с 2009 по 2019 гг. была выполнена первичная имплантация ИКД с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Пациенты включались в исследование, если были соблюдены следующие условия:

- возраст 18 лет и старше;
- срок послеоперационного наблюдения ≥ 3 мес.;
- наличие результатов эхокардиографии (ЭхоКГ) в пред- и позднем послеоперационном периоде;
- первичная имплантация ИКД/ПЭКС;
- имплантация правожелудочкового электрода только в межжелудочковую перегородку;
- фракция выброса левого желудочка (ФВс ЛЖ) $\geq 40\%$; систолическая экскурсия кольца Тк (TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion) ≥ 15 мм по данным ЭхоКГ;

- отсутствие в анамнезе выраженных стенозов клапанов сердца и вмешательств на открытом сердце, а также операций экстракции эндокардиального электрода;
- отсутствие выраженной легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии ≤ 50 мм рт.ст.);
- клапанная недостаточность, не превышающая по данным предоперационной ЭхоКГ умеренные показатели;
- отсутствие показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ);
- комплаенс пациентов к адекватной медикаментозной терапии.

В итоге отобрано 75 историй болезни. Используя аналогичные критерии, была выделена группа сравнения из данных 239 пациентов, кому была выполнена имплантация ПЭКС по поводу дисфункции синусового узла. Для обеспечения максимальной сопоставимости основной и референтной групп по имеющимся конфаундерам была использована псевдорандомизация с применением метода подбора пар 1:1 с помощью поиска «ближайшего соседа». В результате выравнивания групп сформировано 68 пар, сопоставимые по факторам, использованным при псевдорандомизации. Основные клинические и демографические характеристики групп пациентов отражены в табл. 1.

Все вмешательства осуществлялись согласно рекомендациям ВНОА [5-7], по стандартной методике [8, 9]. В качестве имплантируемых ПЭКС использовались следующие электронные устройства: Sensia VR/DR «Medtronic», Effecta VR/DR «BIOTRONIK SE & Co. KG», Verity ADx XL DR/SR и Sustain XL DR «St. Jude Medical» с эндокардиальными правожелудочковыми электродами с силиконовым и силиконполиуретановым покрытиями и активной фиксацией Capsurefix® Novus

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов

	Группа ИКД (n=68)	Группа ПЭКС (n=68)	p
Мужской пол	48 (70,6)	46 (67,6)	0,853
Возраст, лет	64,5 [56,0; 70,0]	67,5 [63,0; 70,0]	0,143
ИМТ, кг/м ²	29,6 $\pm$ 4,8	29,7 $\pm$ 5,4	0,876
Гипертоническая болезнь, n (%)	59 (86,7)	64 (94,1)	0,243
Сахарный диабет, n (%)	10 (14,7)	10 (14,7)	1,000
ИБС, n (%)	22 (32,4)	32 (47,1)	0,114
ТИА / ОНМК, n (%)	4 (5,9)	4 (5,9)	1,000
ХОБЛ, n (%)	4 (5,9)	10 (14,7)	0,156
Фибрилляция предсердий*, n (%)	37 (54,4)	43 (63,2)	0,296
Длительность наблюдения, мес.	55,0 $\pm$ 30,2	51,3 $\pm$ 28,4	0,543
Медиана КПЖС, %	1 [0; 5,75]	2 [0,25; 26,8]	0,091
VVIR / DDDR, n (%)	22 / 46 (32,4 / 67,6)	20 / 48 (29,4 / 70,6)	0,711

Примечание: здесь и далее ИМТ - индекс массы тела; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; КПЖС - кумулятивный процент желудочковой стимуляции; * - пароксизмальная / персистирующая.

5076-58cm («Medtronic») и Safio S 60 («BIOTRONIK SE & Co. KG») диаметром 2,0 мм (6 Fr), Flexend 2 («Guidant Corporation») диаметром 2,4 мм (7,2 Fr), Tendril ST («St. Jude Medical») диаметром 2 мм (6 Fr).

В группе ИКД имплантировались следующие устройства: Maximo DR, Maximo II VR/DR, Protecta VR/DR, Evera S DR, Protecta XT DR «Medtronic»; Lexos VR, Lumax 540 VR, Iforia 3 DR-T, Iforia 5 DR-T «BIOTRONIK SE & Co. KG»; Vitality VR/DR «Guidant Corporation». В качестве эндокардиальных дефибриллирующих электродов использовались: Sprint quattro secure с изоляцией из силикона с полиуретановым покрытием диаметром 2,87 мм (8,6 Fr), Sprint quattro secure S диаметром 2,73 мм (8,2 Fr) «Medtronic»;

Linux S 65 с силиконовым покрытием и диаметром 2,6 мм (7,8 Fr) «BIOTRONIK SE & Co. KG».

В пред- и послеоперационном периодах все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию по основному и сопутствующим заболеваниям, согласно современным клиническим рекомендациям. Так же в послеоперационном периоде проводилась рутинная оценка работы ПЭКС и ИКД.

Эхокардиографические исследования проводились на основании общепринятых современных рекомендаций [10, 11] с использованием ультразвуковых диагностических систем (General Electric) Vivid 9, Vivid 7 Dimension, Vivid 7 Pro с датчиками с изменяемой частотой от 1,5/3, до 2,3/4,6 МГц - для торакальных исследований. Прогрессированием ТР считалось появление или увеличение степени недостаточности на 1 и более ступеней.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью системного пакета IBM® SPSS® Statistics версии 26 (SPSS, Chicago, IL, USA). Псевдорандомизация была использована для выравнивания показателей в группах с целью уменьшения недостатков обсервационных исследований. Для этого использовали логистическую регрессию с подбором пар соответствующих друг другу наблюдений из расчета 1:1 с наиболее близкими значениями индекса соответствия (propensity score, PS). Выравнивание пар наблюдений проводили по 12 факторам. Учитывали пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), длительность наблюдения, медиана кумулятивного процента правожелудочковой стимуляции, тип стимуляции имплантируемого устройства, наличие в анамнезе гипертонической болезни, сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), транзиторной ишемической атаки и/или острого нарушения мозгового кровообращения, хронической обструктивной болезни легких, пароксизмальной/персистирующей фибрилляции предсердий (ФП). Проверку нормальности распределения параметров проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее арифметическое с указанием стандартного отклонения ($M \pm SD$), для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану и межквартильный размах - 25-й и 75-й процентиля. Для описания качественных данных использовались частоты и доли (в %). Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, проводилось с применением U-теста Манна-Уитни и критерия χ^2 (в ряде случаев применялся точный критерий Фишера). Для зависимых выборок использовали тест Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

Для анализа предикторов появления/прогрессирования ТР в послеоперационном периоде была использована множественная логистическая регрессия. В качестве зависимой переменной определен зафиксированный факт прогрессирования ТР в отдаленном пе-

риоде; в число независимых переменных вошли: возраст, длительность наблюдения, тип устройства (ИКД/ПЭКС), ИМТ, наличие в анамнезе пароксизмальной/персистирующей ФП, ИБС, гипертонической болезни.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В предоперационном периоде ФВс ЛЖ и степень митральной регургитации (МР) хоть и имели различия, однако, как и остальные показатели находились в пределах нормы или незначительно превышали нормальные значения (табл. 2). Исходно в группе ИКД 36 (52,9%) пациентов обладало незначительной степенью ТР и 2 (2,9%) умеренными показателями недостаточности; в группе ПЭКС только у 28 (41,2%) больных выявлена незначительная ТР (рис. 1а,б).

В послеоперационном периоде различия ЭхоКГ показателей имели схожую картину, а сами значения также находились в пределах или незначительно превышали индексированные показатели возрастных норм (табл. 2). В обеих группах у 52 (76,5%) пациентов была диагностирована незначительная степень ТР (рис. 1в,г).

Оценка послеоперационной динамики показателей ЭхоКГ внутри исследуемых групп пациентов показала незначительное прогрессирование ТР, градиента регургитации и объемов обоих предсердий, при этом в группе ПЭКС отмечался регресс показателей конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) и размера фиброзного кольца Тк (табл. 2).

При анализе обобщенной популяции пациентов с имплантированными электронными устройствами ($n=136$), в позднем послеоперационном периоде отмечался рост объемов обоих предсердий, увеличение степени ТР и градиента регургитации соответственно, показатели ФВс ЛЖ и конечно-диастолического объема левого желудочка имели незначительную обратную динамику (табл. 2). Случаев увеличения ТР в послеоперационном периоде на 2 и более ступени выявлено не было. Все полученные в послеоперационном периоде ЭхоКГ данные находились в границах общепринятых нормативов или незначительно превышали таковые.

По результатам множественной логистической регрессии найдена взаимосвязь между такими независимыми предикторами, как возраст, ИМТ, ИБС в анамнезе и прогрессированием недостаточности Тк в отдаленном периоде после имплантации электронного устройства (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема трикуспидальной недостаточности у больного с имплантируемым электронным устройством (ИЭУ) не нова. Классически клапанную недостаточность принято делить на функциональную и структурную. Если первая, как правило, связана с приобретенной патологией сердца и сопровождается изменением его геометрии, то вторая - с врожденными пороками и ятрогенным механическим повреждением клапанного аппарата [12]. Теоретически, у пациента с ИЭУ может преобладать какой-то из указанных механизмов или иметь место сочетание обоих. Вторичной (функцио-

Таблица 2.
Динамика эхокардиографических показателей в отдаленном периоде после имплантации электронного устройства в группах пациентов

	Группа ИКД (n=68)			Группа ПЭКС (n=68)			Группа ИКД+ПЭКС (n=136)			P ₁	P ₂
	Исходно	После операции	p	Исходно	После операции	p	Исходно	После операции	p		
ФВс, %	56,8±9,2	55,4±7,8	0,167	59,8±6,7	58,1±8,2	0,090	58,3±8,2	56,7±8,1	0,028	0,030	0,054
КДОс, мл	138,1±37,6	131,7±36,3	0,063	129,3±30,1	122,5±34,1	0,011	133,7±34,2	127,1±35,4	0,002	0,135	0,129
МР, степень	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,748	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,375	0 [0; 1]	1 [0; 1]	0,433	0,013	0,009
Объем ЛП, мл	75,1±27,9	69,5 [56,0; 100,0]	0,035	76,3±24,7	83,5±27,9	0,008	75,7±26,3	81,3±29,8	0,001	0,765	0,409
ТР, степень	1 [0; 1]	1 [1; 1]	0,010	0 [0; 1]	1 [1; 1]	0,000	0 [0; 1]	1 [1; 1]	0,000	0,115	0,749
ФК ТК, мм	32,4±4,9	33,2±4,2	0,152	32,9±4,7	31,9±5,0	0,021	32,7±4,8	32,6±4,5	0,801	0,547	0,113
Размер ПЖ, мм	26,6±4,6	26,8±4,3	0,687	27,2±3,8	27,1±3,4	0,721	26,9±4,2	26,9±3,9	0,928	0,355	0,629
Объем ПП, мл	45,5 [40,0; 64,0]	53,5 [42,0; 72,0]	0,000	52,5 [43,0; 66,0]	54,5 [42,0; 77,0]	0,124	56,2±21,2	61,3±25,8	0,001	0,439	0,905
Градиент ТР, мм рт.ст.	14,5 [0; 23,0]	20,0 [12,0; 26,0]	0,000	0 [0; 24,0]	21 [12,0; 25,0]	0,000	0 [0; 23,3]	20 [12,0; 25,0]	0,000	0,298	0,698
TAPSE (мм)	19,5±2,6	19,4±2,3	0,716	20,1±1,9	21,1±2,7	0,002	19,8±2,3	20,3±2,6	0,026	0,101	0,000

Примечание: ФВ - фракция выброса; КДОс - конечно-диастолический объем (оцениваемый методом Симпсона); ФК - фиброзное кольцо (диаметр); ПЖ - правый желудочек; ТР - трикуспидальная регургитация; ПП - правое предсердие; ЛП - левое предсердие; ТК - трикуспидальный клапан; МР - митральная регургитация; TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия кольца ТК), p - достоверность различий внутри групп, p₁ - достоверность различий между группами ИКД и ПЭКС исходно, p₂ - достоверность различий между группами ИКД и ПЭКС после операции.

нальной) ТР долгое время пренебрегали, считая второстепенной проблемой, следствием иных патологий сердца (поражения митрального клапана, легочной гипертензии или ФП). Касательно Тк, небезосновательно, в ряде зарубежных работ встречается термин «забытый клапан» («neglected» valve или forgotten valve) [13]. Связано это прежде всего со значительными клиническими потребностями в лечении ТР [14].

Точная причина прогрессирования недостаточности Тк у пациентов с ИЭУ не известна, вероятнее всего, это результат физического удара электрода о клапан, реже перфорации или разрыва створок клапана и/или образования фиброзной ткани, которая в последующем приводит к «слипанию» с электродом [3]. Данный постулат нашел отражение в исследовании G.Lin et al. (2005), которое показало, что у всех пациентов (n=41) с выраженной ТР, кому выполнялась реконструктивная операция Тк, был зафиксирован факт повреждения клапанных структур электродом [15]. Принимая во внимание критерии отбора нашего исследования, а также результаты послеоперационной ЭхоКГ, не показавшего дополнительных структур и образований в области правожелудочкового электрода, можно предполагать, что значимое механическое повреждение Тк отсутствует. Однако более детальная информация о анатомии и взаимодействии структур клапана и электрода может быть получена только с помощью 3D-ЭхоКГ, которое в нашем исследовании не выполнялось.

Если брать во внимание сам факт наличия инородного тела (электрода) в ПЖ, и, как следствие, нарушение функции герметизации клапана, то в ряде проспективных исследований развитие значимо прогрессирующей клапанной несостоятельности в раннем (первые 3-5 суток) и среднеотдаленном (6-12 мес.) периодах выявлено не было [8, 9]. В настоящей работе анализ результатов ЭхоКГ объединенной группы пациентов (n=136) показал незначительный рост объемов обоих предсердий, увеличение степени ТР и градиента регургитации в позднем послеоперационном периоде.

Факт влияния правожелудочковой стимуляции на работу левых камер сердца, вследствие асинхронной электромеханической активации ЛЖ, является общепризнанной причиной МР. Как данный механизм соотносится с развитием ТР, остается спорным вопросом. Высказывается предположение, что ремоделирование ПЖ, дилатация фиброзного кольца Тк и, как следствие, появление функциональной ТР являются исходом либо систолической диссинхронии в случае апикальной стимуляции, либо прогрессирующего снижения систолической и диастолической функции ЛЖ. Эта гипотеза подтверждается ретро-

спективным исследованием M.Sadreddini et al. (2014) пациентов, перенесших первичную имплантацию ПЭКС и СРТ. При этом было выявлено, что степень ТР значительно увеличивается после имплантации двухкамерного ПЭКС, но не прогрессирует на фоне бивентрикулярной стимуляции, что позволяет предположить «подавление» патофизиологических механизмов развития клапанной недостаточности в группе СРТ [12]. Напротив, анализ исследования PROTECT-PACE (145 пациентов, из них 76 с апикальной стимуляцией) показал, что через 2 года наблюдения степень ТР увеличивалась, но место стимуляции в ПЖ не ассоциировалось с изменениями параметров ЭхоКГ правых камер сердца [16]. Стимуляция перегородки ПЖ также далека от физиологической, однако приводит к появлению на ЭКГ более узкого комплекса QRS и может характеризоваться менее отрицательным долгосрочным влиянием на эхокардиографические и гемодинамические параметры как левого, так и правого желудочка.

Анатомически створки Тк удерживаются хордами в трех отдельных участках ПЖ. Разумно предположить, что любое изменение сроков сокращения этих участков может изменить степень смыкания створок, что в итоге приведет к возникновению или усугублению ранее существующей ТР. Это мнение подтверждается небольшим проспективным исследованием M.Vaturi et al. (2009), в котором участвовали только пациенты, независимые от работы ЭКС. В итоге наблюдалось прогрессирование степени ТР в режиме активной кардиостимуляции, но при этом каких-либо изменений в сократимости и фракции выброса ПЖ выявлено не было [17]. Наряду с этим существуют и исследования, свидетельствующие о том, что процент правожелудочковой стимуляции не коррелирует с прогрессированием степени ТР и только физическое присутствие электрода играет основную, если не единственную роль в дисфункции Тк [18]. Следует заметить, что в одном из проспективных исследований, где оценивалось «острое» влияние активной правожелудочковой

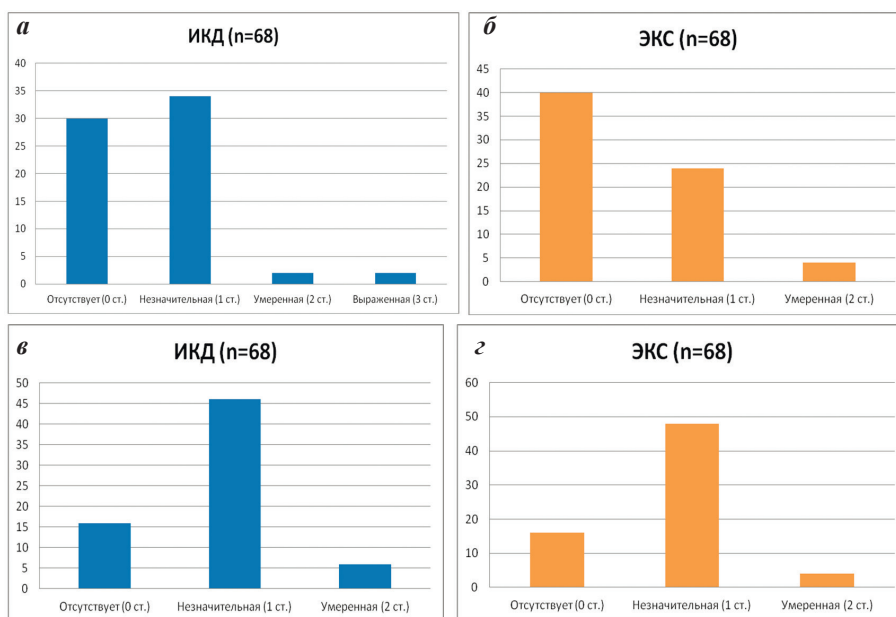


Рис. 1. Распространенность трикуспидальной регургитации исходно (а, б) и в послеоперационном периоде (в, г).

стимуляции на степень ТР и сократительную способность ПЖ, значимого изменения ЭхоКГ параметров выявлено не было [19]. По результатам настоящего исследования в обеих когортах пациентов кумулятивный процент правожелудочковой стимуляции принимал незначительные значения, поэтому объективно судить о влиянии правожелудочковой стимуляции на функцию ПЖ или Тк невозможно.

Если дифференцированно подходить к проблеме электрод-связанной ТР, тогда логично отделять пациентов с ИКД от пациентов с ПЭКС, в силу конструктивных особенностей дефибриллирующего электрода. Более объемные и жесткие электроды дефибриллятора имеют более высокую вероятность травматизации или нарушения коаптации створок Тк, чем электроды ПЭКС. Данный постулат нашел отражение в работе J.B.Kim et al. (2008) [20]. Анализ крупных исследований показал, что имплантация ИКД, даже с минимальным процентом стимуляции ПЖ, связана с повышенным риском госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности и смерти по сравнению с контрольной группой [21, 22]. Другими словами, в группе ИКД недостаточность Тк может быть результатом прогрессирования ранее существовавшей значимой кардиальной патологии.

С учетом критериев отбора, нам удалось исключить из нашего исследования пациентов с выраженными клапанными стенозами, значительно сниженной сократительной способностью сердца. При этом обе группы существенно не отличались друг от друга как в пред-, так и в послеоперационном периоде. Случаев

роста клапанной недостаточности Тк в послеоперационном периоде на 2 и более степени выявлено не было. Оценка послеоперационных показателей внутри обеих групп показала схожий неявный рост степени ТР.

F.N.Delling et al. (2016), используя многомерный регрессионный анализ данных 1245 пациентов обнаружил ряд переменных, которые приводили к прогрессированию электрод-связанной ТР: увеличение возраста, снижение ИМТ, увеличение частоты сердечных сокращений, пластика или протезирование митрального клапана в анамнезе, выраженная МР, увеличение систолического давления в легочной артерии ≥ 37 мм рт.ст. и дилатация ПЖ. Отчасти схожие результаты были получены в нашем исследовании. Найдена взаимосвязь с такими независимыми предикторами, как возраст, ИМТ, длительный анамнез ИБС. При этом с каждым годом возраста больного шансы роста степени ТР возрастали на 6,6%, ИБС в анамнезе увеличивала вероятность роста зависимой переменной в 4 раза, снижение ИМТ на каждый 1 кг/м² повышала шансы прогрессирования ТР на 10%. Взаимосвязей зависимой переменной с такими факторами как срок наблюдения, вид устройства, пароксизмальная / персистирующая ФП в анамнезе выявлено не было [23].

Ограничения исследования

Ограничения нашего исследования включают обычные недостатки ретроспективного исследования. Отобранная группа пациентов ограничена одним центром, что не позволяет избежать смещения выборки. Интервалы между ЭхоКГ носили вариабельный характер. Следовательно, хронологически структурные и функциональные изменения в камерах и структурах сердца, не могли быть полностью оценены, что, безусловно, требует проспективного наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трикуспидальная регургитация у пациентов после первичной имплантации кардиального электронного устройства в отдаленном послеоперационном периоде незначительно прогрессирует вне зависимости от вида имплантируемого электрода.

Длительный анамнез ишемической болезни сердца у пациентов с имплантированными электронными устройствами ассоциируется с наибольшим риском прогрессирования недостаточности трикуспидального клапана.

Таблица 3.

Предикторы прогрессирования трикуспидальной регургитации: результаты множественной логистической регрессии (n=136).

	B	Значимость	Exp (B)	95% ДИ
Возраст	0,064	0,037	1,066	1,004-1,132
ИМТ	-0,098	0,020	0,906	0,834-0,985
ГБ	-1,181	0,253	0,307	0,040-2,328
ИБС	1,428	0,001	4,170	1,751-9,933
ФП	-0,041	0,922	0,959	0,417-2,209
Вид электрода	0,580	0,163	1,786	0,790-4,034
ДН, мес.	-0,001	0,926	0,999	0,983-1,016

Примечание: ГБ - гипертоническая болезнь; ФП - фибрилляция предсердий; ДН - длительность наблюдения

ЛИТЕРАТУРА

- Hindricks G, Camm J, Merkely B, et al. The EHRA White Book 2017. The current status of cardiac electrophysiology in ESC member countries. Available from URL https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EHRA/Publications/Documents/2017/ehra-white-book-2017.pdf.
- Макарова НВ, Дурманов СС, Базылев ВВ и др. Трикуспидальная регургитация ассоциированная с эндокардиальными правожелудочковыми электродами. *Вестник аритмологии*. 2016;85: 40-47. [Makarova NV, Durmanov SS, Bazilev VV et al. Tricuspid regurgitation

- associated with right ventricular endocardial electrodes. *Journal of Arrhythmology*. 2016;85: 40-47. (In Russ.)). <https://doi.org/10.15275/annaritmology.2017.1.3>.
- Rasha Al-Bawardy, Krishnaswamy A, Rajeswaran J, et al. Tricuspid regurgitation and implantable devices. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38: 259-266. <https://doi.org/10.1111/pace.12530>.
- Lee RC, Friedman SE, Kono AT, et al. Tricuspid Regurgitation Following Implantation of Endocardial Leads: Incidence and Predictors. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38: 1267-74. <https://doi.org/10.1111/pace.12701>.

5. Ревিশвили АШ, Бойцов СА, Давтян КВ, и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Новая редакция. 2017. Москва. с. 17-42. [Revishvili ASH, Bojcov SA, Davtyan KV, et al. Clinical guidelines for the electrophysiologic studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. The new edition. 2017. Moscow; p. 17-42. (In Russ.)] ISBN 978-5-9500922-0-6.
6. Шляхто ЕВ, Арутюнова ГП, Беленкова ЮН. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Медпрактика-М. 2018. с. 70-93. [Shlyakhto EV, Arutyunova GP, Belenkova YN. National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death (2nd edition). Medpraktika-M. 2018. p. 70-93. (In Russ.)] ISBN 978-5-98803-XXX-X.
7. Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy (ESC) 2021. *European Heart Journal*. 2021;42: 3427-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
8. Глумсков АБ, Дурманов СС, Базылев ВВ, и др. Является ли правожелудочковый электрод кардиостимулятора независимым фактором риска развития трикуспидальной регургитации в раннем послеоперационном периоде? Одноцентровое проспективное исследование. *Анналы Аритмологии*. 2017;14(1). [Glumskov AB, Durmanov SS, Bazilev VV, et al. Is the right ventricular pacemaker lead an independent risk factor for the development of tricuspid regurgitation in the early postoperative period? One-center prospective study. *Annaly Aritmology*. 2017;14(1). (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2017.1.3>.
9. 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, Bazilev VV et al. Permanent right ventricular lead and its effect on the function of the tricuspid valve. *Journal of Arrhythmology*. 2018;93: 17-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25760/VA-2018-93-17-23>.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(3): 233-70. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
11. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*. 2010;11: 307-332. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeq031>.
12. Sadreddini M, Haroun MJ, Buikema L, et al. Tricuspid valve regurgitation following temporary or permanent endocardial lead insertion, and the impact of cardiac resynchronization therapy. *Open Cardiovasc Med J*. 2014;31: 113-20. <https://doi.org/10.2174/1874192401408010113>.
13. Elisa E, James DC, Peter JZ, et al. Tricuspid Valve Dysfunction Caused by Right Ventricular Leads. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2018;10: 447. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2018.05.006>.
14. Lancellotti P, Fattouch K, Go YY. Secondary tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction: cause for concern or innocent bystander? *Eur Heart J*. 2018;39(39): 3593-3595. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy522>.
15. Lin G, Nishimura RA, Connolly HM, et al. Severe symptomatic tricuspid valve regurgitation due to permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator leads. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1672-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.037>.
16. Saito M, Iannaccone A, Kaye G, et al. Effect of Right Ventricular Pacing on Right Ventricular Mechanics and Tricuspid Regurgitation in Patients with High-Grade Atrioventricular Block and Sinus Rhythm (from the Protection of Left Ventricular Function during Right Ventricular Pacing Study). *Am J Cardiol*. 2015;116: 1875-82. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.09.041>.
17. Mordehay V, Jairo K, Yaron S, et al. Right ventricular pacing increases tricuspid regurgitation grade regardless of the mechanical interference to the valve by the electrode. *European Journal of Echocardiography*. 2009;11: 550-553. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeq018>.
18. Fanari Z, Hammami S, Hammami MB, et al. The effects of right ventricular apical pacing with transvenous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator on mitral and tricuspid regurgitation. *J Electrocardiol*. 2015;48: 791-7. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.07.002>.
19. Глумсков АБ, Дурманов СС, Базылев ВВ. Острое влияние активной правожелудочковой стимуляции на степень трикуспидальной регургитации и сократимость правого желудочка у пациентов с синдромом слабости синусового узла, независимо от явления механической интерференции. *Анналы аритмологии*. 2019; 16(4): 217-225. [Glumskov AB, Durmanov SS, Bazilev VV. The effect of active right ventricular pacing on tricuspid regurgitation grade and right ventricular contractility in patients with sick sinus syndrome regardless of the mechanical interference to the valve by the electrode. *Annals of Arrhythmology*. 2019;16(4): 217-225. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2019.4.4>.
20. Kim JB, Spevack DM, Tunick PA, et al. The effect of transvenous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator lead placement on tricuspid valve function: an observational study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(3): 284-7. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.05.022>.
21. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Investigators. Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the multicenter automatic defibrillator implantation trial II. *Circulation*. 2006;113(24): 2810-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577262>.
22. Höke U, Auger D, Thijssen J, et al. Significant lead-induced tricuspid regurgitation is associated with poor prognosis at long-term follow-up. *Heart*. 2014;100(12): 960-8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304673>.
23. Delling FN, Hassan ZK, Piatkowski G, et al. Tricuspid Regurgitation and Mortality in Patients With Transvenous Permanent Pacemaker Leads. *Am J Cardiol*. 2016;117(6): 988-92. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.12.038>.

ИМПЛАНТАЦИЯ ЭЛЕКТРОДА ДЛЯ ПОСТОЯННОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ
СЕРДЦА: ЗАЛОГ УСПЕХА - В ДОСТАВЛЯЮЩЕМ ИНТРОДЬЮСЕРЕ¹М.В.Горев, ²Ш.Г.Нардая, ²С.В.Петелько, ^{2,3}Ю.И.Рачкова, ^{2,3}О.В.Макарычева, ²Н.А.Гайдукова,
²О.А.Сергеева, ^{2,3}Ф.Г.Рзаев¹АО «Семейный доктор», Россия, Москва, Баррикадная ул., д. 19 стр. 3; ²ГБОУ «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, Яузская ул., д. 11; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Делегатская ул., д. 20/1.

Цель. Проанализировать эффективность различных методик для успешной имплантации электродов в пучок Гиса.

Материал и методы исследования. С 2018 по 2022 гг в нашей клинике выполнены попытки имплантации электрода в пучок Гиса у 32 пациентов: на стилете - у 6 (19%) пациентов; на стилете через доставочный интродьюсер (ДИ) - у 9 (28%) пациентов; через управляемый ДИ - у 10 (31%) пациентов; через модифицированный ДИ - у 12 (37%) пациентов.

Результаты. Длительность операции и интраоперационные параметры имплантированных электродов не отличались при использовании различных методик имплантации. Процент успешных имплантаций был значительно выше при использовании модифицированного ДИ C304 SelectSite (91,7%) по сравнению с тремя другими методами (44%), $p=0,006$.

Выводы. Эффективность имплантации электрода в пучок Гиса в значительной степени зависит от методики операции.

Ключевые слова: электрокардиостимуляция; техника имплантации; пучок Гиса; интродьюсер; брадикардия

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 23.06.2022 **Исправленная версия получена:** 21.07.2022 **Принята к публикации:** 27.09.2022

Ответственный за переписку: Горев Максим Васильевич, E-mail: DrGorevMV@gmail.com

М.В.Горев - ORCID ID 0000-0003-1300-4986, Ш.Г.Нардая - ORCID ID 0000-0001-9921-1323, С.В.Петелько - ORCID ID 0000-0002-5767-6533, Ю.И.Рачкова - ORCID ID 0000-0002-7378-2686, О.В.Макарычева - ORCID ID 0000-0003-4180-0445, Н.А.Гайдукова - ORCID ID 0000-0003-3965-7854, О.А.Сергеева - ORCID ID 0000-0001-6833-8938, Ф.Г.Рзаев - ORCID ID 0000-0002-4094-7771

Для цитирования: Горев МВ, Нардая ШГ, Петелько СВ, Рачкова ЮИ, Макарычева ОВ, Гайдукова НА, Сергеева ОА, Рзаев ФГ. Имплантация электрода для постоянной стимуляции проводящей системы сердца: залог успеха - в доставляющем интродьюсере. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 19-24. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-03>.

CARDIAC CONDUCTION SYSTEM PACING LEAD IMPLANTATION: DELIVERY TOOL IS THE CLUE
TO SUCCESS¹M.V.Gorev, ²Sh.G. Nardaia, ²S.V.Petelko, ^{2,3}Iu.I. Rachkova, ^{2,3}O.V.Makarycheva, ²N.A.Gaidukova,
²O.A.Sergeeva, ^{2,3}F.G.Rzaev¹AO Family Doctor JSC, Russia, Moscow, 19 Barrikadnaya str, build. 3; ²Clinical City Hospital named after I.V. Davydovsky, Russia, Moscow, 11 Yauzskaya str; ³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russia, 20/1 Delegatskaya str.

Aim. To analyze the success rate and other intraprocedural parameters of implantation His bundle pacing lead using different approaches.

Methods. Since 2018 to 2022 we have tried His bundle lead implantation in 32 pts. During implantation 4 different approaches were used: on-tylet in 6 pts (19%), on-tylet over the delivery tool - in 9 pts (28%), over the C304 SelectSite (Medtronic, USA) delivery tool in 10 pts (31%), over the modified C304 SelectSite delivery tool in 12 pts (37%).

Results. Four studied implantation approaches did not differ by means of procedure duration as well as lead parameters. The success rate of implantation using modified C304 SelectSite delivery tool was higher than using other 3 techniques (91,7% vs 44%, $p=0,006$).

Conclusion. His bundle lead implantation success depends significantly on chosen implantation technique.

Key words: cardiac pacing; implantation technique; His bundle; introducer; bradycardia

Conflict of interests: none.

Funding: none.

Received: 23.06.2022 **Revision Received:** 21.07.2022 **Accepted:** 27.09.2022

Corresponding author: Maxim Gorev, E-mail: DrGorevMV@gmail.com

M.V.Gorev - ORCID ID 0000-0003-1300-4986, Sh.G.Nardaia - ORCID ID 0000-0001-9921-1323, S.V.Petelko - ORCID ID 0000-0002-5767-6533, Iu.I. Rachkova - ORCID ID 0000-0002-7378-2686, O.V.Makarycheva - ORCID ID 0000-0003-4180-0445, N.A.Gaidukova - ORCID ID 0000-0003-3965-7854, O.A.Sergeeva - ORCID ID 0000-0001-6833-8938, F.G.Rzaev - ORCID ID 0000-0002-4094-7771

For citation: Gorev MV, Nardaia ShG, Petelko SV, Rachkova IuI, Makarycheva OV, Gaidukova NA, Sergeeva OA, Rzaev FG. Cardiac conduction system pacing lead implantation: delivery tool is the clue to success. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 19-24. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-03>.

Стимуляция проводящей системы сердца становится все более распространенным способом постоянной электрокардиостимуляции (ЭКС). Впервые описание имплантации электрода в пучок Гиса сделано P.Deshmukh с соавт. в 2000 г [1]. Первые процедуры выполнялись неспециализированными инструментами и характеризовались неудовлетворительными интраоперационными показателями. В дальнейшем появились работы, описывающие новые техники имплантации с использованием различных доставляющих устройств и электродов. С целью определения наиболее эффективной методики имплантации электродов в область пучка Гиса мы проанализировали собственный опыт выполнения этих операций и сопоставили его с данными других авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2018 по 2022 гг в нашем учреждении у 32 пациентов выполнены операции имплантации ЭКС с установкой электрода в пучок Гиса. Средний возраст пациентов (22 (66%) - мужчины) - 69 ± 15 лет.

Методики имплантации

1. Имплантация на стилете

При данной технике имплантации применяются эндокардиальные электроды с активным механизмом фиксации. Для имплантации в область пучка Гиса используется стандартный J-образный стилет с относительно длинным коленом, изогнутым вручную кнаружи и несколько септально (рис. 1). Электрод вводится в полость правого предсердия, в него вставляется сформированный стилет, и затем с помощью продольных смещений и поворотов стилета вокруг своей оси выполняется картирование межпредсердной и межжелудочковой перегородки в области атриовентрикулярной (АВ) борозды с последующей фиксацией электрода стандартным способом в обла-

сти регистрации потенциала пучка Гиса и селективного или неселективного захвата проводящей системы (рис. 2) при стимуляции с дистального полюса имплантируемого электрода. Данная методика позволяет довольно легко позиционировать электрод в области АВ узла и пучка Гиса, но недостаточная жесткость системы (даже при использовании жесткого стилета) мешает введению фиксирующей спирали электрода непосредственно в ткань АВ узла или пучка Гиса. В нашем исследовании с помощью данной методики производились попыт-



Рис. 1. Модификация стандартного J-образного стилета для имплантации в пучок Гиса: а - стандартный J-образный стилет для имплантации электрода с активной фиксацией в предсердную позицию, б - модифицированный стилет с дополнительным изгибом кнаружи и в направлении перегородки для имплантации в пучок Гиса.

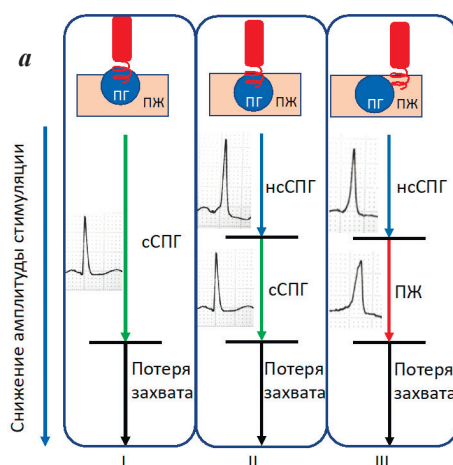
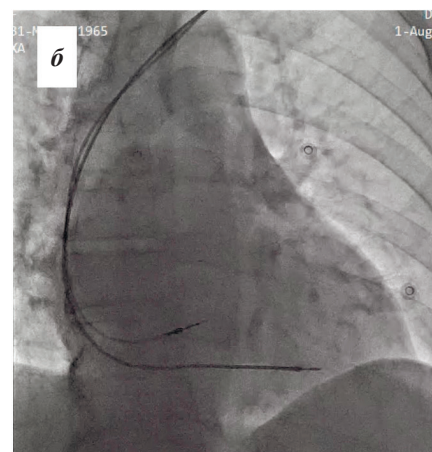


Рис. 2. Варианты захвата пучка Гиса (ПГ) и желудочкового миокарда при различных амплитудах стимуляции (а): I - истинная селективная стимуляция ПГ (СПГ), II - порог стимуляции желудочкового миокарда выше порога СПГ, III - порог СПГ выше порога стимуляции желудочкового миокарда, где ПЖ - миокард правого желудочка, сСПГ - селективная СПГ, нсСПГ - неселективная СПГ. Рентгенограмма в прямой проекции пациента с электродами, имплантированными в область пучка Гиса и верхушки правого желудочка (б).



ки имплантации электродов Ingevity MRI 7742 (Boston Scientific, USA) - у 1 пациента, CapsureFix Novus 5076 (Medtronic, USA) - у 3 пациентов, Crystalline Fix Pro (Vitatron, Netherlands) - у 1 пациента, Tendril STS 2088TC (Abbott, USA) - у 1 пациента.

2. Имплантация на стилете через доставочный интродьюсер (ДИ)

Доставочные интродьюсеры для имплантации левожелудочкового электрода в венозную систему сердца могут использоваться и при стимуляции пучка Гиса. Использование ДИ придает системе достаточную жесткость, а применение стилета с септальным изгибом позволяет имплантировать электрод практически под прямым углом к эндокарду. Это повышает качество фиксации электрода и способствует снижению порога стимуляции. Важным моментом является соответствие длины ДИ и длины электрод [2]. Недостаточная величина «амортизационной» петли повышает риск дислокации или микродислокации электрода во время удаления ДИ. В нашей работе с помощью данной методики имплантировались электроды CapsureFix Novus 5076 (Medtronic, USA) - у 3 пациентов, Crystalline Fix Pro (Vitatron, Netherlands) - у 1 пациента, Ingevity MRI 7742 (Boston Scientific, USA) - у 2 пациентов, Tendril STS 2088TC (Abbott, USA) - у 3 пациентов. В качестве ДИ в этой группе использовались устройства для имплантации электродов в коронарный синус Acuity Pro CS-EH (Boston Scientific, USA).

3. Имплантация бесстилетного электрода через управляемый ДИ

При этой методике бесстилетный электрод 3830 SelectSecure 4Fr (Medtronic, USA) с помощью управ-

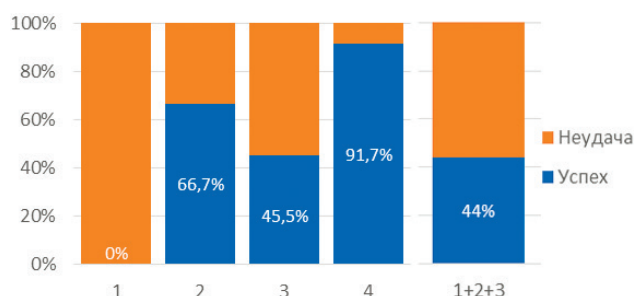


Рис. 3. Успех имплантации электрода в пучок Гиса при использовании различных методик.

Примечание: здесь и далее ДИ - доставочный интродьюсер, 1 - на стилете, 2 - стилет+ДИ, 3 - управляемый ДИ, 4 - модифицированный управляемый ДИ.

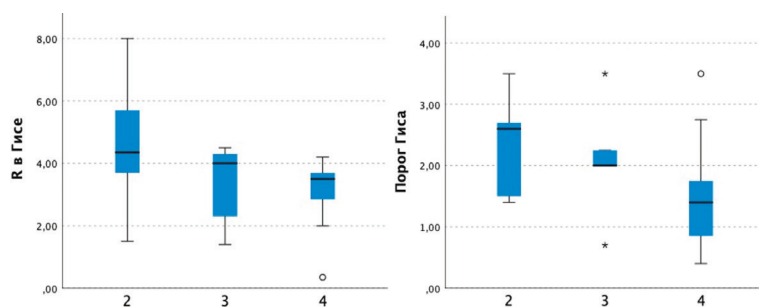


Рис. 4. Параметры детекции спонтанной активности (а) и захвата пучка Гиса (б) при имплантации электрода с использованием различных методик.

ляемого ДИ C304 SelectSite (Medtronic, USA) вводится в полость правого предсердия или правого желудочка и фиксируется в области регистрации электрограммы пучка Гиса. После этого ДИ удаляется разрезанием.

4. Имплантация бесстилетного электрода через модифицированный управляемый ДИ

Создание септального изгиба на ДИ C304 Select Site значительно облегчает картирование пучка Гиса и надежную фиксацию электрода. В связи с утратой септального изгиба через 5-7 мин пребывания ДИ в сосудистом русле, у некоторых пациентов повторная модификация доставочного устройства выполнялась до 2-4 раз.

Успех имплантации

Конечной точкой имплантации электрода в пучок Гиса считалась надежная (отсутствие признаков интраоперационной дислокации, в том числе после провокационных проб с кашлем и глубоким вдохом) фиксация электрода с удовлетворительным порогом стимуляции пучка Гиса (не выше 3,5 В при длительности импульса 0,4 мс). При отсутствии возможности имплантировать электрод в пучок Гиса с описанными параметрами выполнялась фиксация электрода в области межжелудочковой перегородки. После фиксации электрода в пучке Гиса отмечались различные варианты сочетания захвата пучка Гиса и желудочкового миокарда при разных амплитудах стимуляции (рис. 2).

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA). Нормальность определения анализировалась с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Категориальные данные представлены в виде количества пациентов и доли, выраженной в процентах. Сравнение групп по категориальным параметрам выполнялось с использованием точного критерия Фишера. Сравнение по количественным параметрам выполнялось с помощью теста Манна-Уитни. Для сравнения более двух групп применялся критерий Крускала-Уоллиса. Статистически значимыми считались отличия при уровне $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов и выполненных процедур имплантации

Показанием для имплантации ЭКС являлись:

- приобретенная АВ блокада 1-3 степени - 22 (70%) пациента: у 15 человек (48%) - на фоне синусового ритма, у 7 (22%) - на фоне фибрилляции предсердий;
- имплантация ЭКС перед радиочастотной аблацией АВ узла по поводу тахисистолической формы фибрилляции предсердий - 7 (22%) пациентов;
- вазовагальные обмороки по кардиоингибиторному механизму 2Б типа по VASIS - 1 пациент (3%);
- синдром слабости синусового узла - 1 пациент (3%);
- врожденная АВ блокада 3 степени - 1 пациент (3%).

Среднее значение фракции выброса левого желудочка составило $56 \pm 11\%$. У 10 пациентов (30%) выполнена имплантация однокамерного ЭКС, у 19 (60%) - двухкамерного, у одной пациентки (3,3%) - бивентрикулярного устройства. У 4 пациентов (3 с двухкамерными и 1 - с бивентрикулярным ЭКС) были имплантированы страховочные электроды в межжелудочковую перегородку. У остальных пациентов электрод в пучке Гиса был единственным, стимулирующим желудочки.

Для имплантации электрода в пучок Гиса использовались следующие методики:

- на стилете - 6 (19%) пациентов;
- на стилете через ДИ - 9 (28%) пациентов;
- через управляемый ДИ - 10 (31%) пациентов;
- через модифицированный ДИ - 12 (37%) пациентов.

У 5 пациентов использовались две методики: после неэффективной имплантации на стилете (1 методика) проводилась попытка имплантации с помощью доставочного устройства и стилета (2 методика).

Успех имплантации

В соответствии с применяемыми методиками, пациенты были разделены на 4 группы. Эффективность различных методик имплантации электрода в область пучка Гиса варьировала от 0% при имплантации на стилете (1 группа) до 92% при имплантации с помощью модифицированного управляемого ДИ (4 группа), хотя статистическая значимость выявленных различий отсутствовала (рис. 3). Эффективность имплантации электрода в пучок Гиса с помощью модифицированного ДИ C304 SelectSite была выше, чем при использовании иных методик, (91,7% против 44%, $p=0,006$) (рис. 3).

Параметры электрода при успешной имплантации

В данном разделе изучались только результаты успешных имплантаций электрода в область пучка Гиса. Амплитуда желудочковой активности ($p=0,203$) и порог захвата пучка Гиса ($p=0,161$) и соотношение порогов захвата пучка Гиса и желудочкового миокарда между группами значимо не отличались (рис. 4, 5).

Длительность операции и рентгеноскопии

При сравнении групп пациентов по длительности операции ($p=0,07$) и времени рентгеноскопии ($p=0,519$) статистически значимые отличия отсутствовали (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выбор методики имплантации

С момента первого описания имплантации постоянного ЭКС в область пучка Гиса P.Deshmukh с соавт. в 2000 г. техника операции претерпела значительные изменения [1]. Первые процедуры выполнялись с использованием электроанатомического картирования для уточнения локализации пучка Гиса. Дополнительное использование трехмерной электроанатомической навигации увеличивало продолжительность и стоимость операции, при этом не повышая эффективность. В нашей клинике также выполнялись попытки электро-анатомического картирования пучка Гиса, но данное направление не нашло применения в рутинной прак-

тике в связи с большой продолжительностью процедуры и необходимостью дополнительного сосудистого доступа для введения картирующего катетера.

Первые операции, выполнявшиеся по методике имплантации на стилете, имели низкую эффективность (35-67%), требовали большого количества времени операции и рентгеноскопии [1, 3-5]. Наиболее вероятно это связано с тем, что стилет не может обеспечить достаточную степень прижатия электрода к эндокарду и надежное внедрение фиксирующей спирали в миокард. Основным преимуществом имплантации электрода на стилете является стоимость, сопоставимая с обычной системой для постоянной электрокардиостимуляции. Появление управляемой доставочной системы C304 SelectSite и бесстилетного электрода 3830 SelectSecure позволило значительно упростить и ускорить методику имплантации, хотя характерной чертой стимуляции пучка Гиса оставались высокие пороги стимуляции [6], что наиболее вероятно связано с отсутствием септального изгиба. Эта особенность препятствует эффективной фиксации электрода перпендикулярно эндокарду. Тем не менее, управляемый ДИ C304 SelectSite, за счет возможности изменения кривизны позволяет достигать АВ борозды при различных анатомических особенностях, особенно при выраженной атриомегалии.

Разработка специализированного доставочного неуправляемого ДИ с дополнительным изгибом в направлении межжелудочковой перегородки C315His (Medtronic, USA) сделала процедуру высокоэффективной, быстрой и простой [2, 7, 8]. В то же время у некоторых пациентов анатомические особенности (прежде всего - дилатация правого предсердия) не позволяют эффективно имплантировать электрод в проводящую систему, так как ДИ C315His является неуправляемым и применим лишь при относительно небольших размерах сердца.

Ограничения имеющихся доставочных систем привели к развитию новых методик имплантации электродов

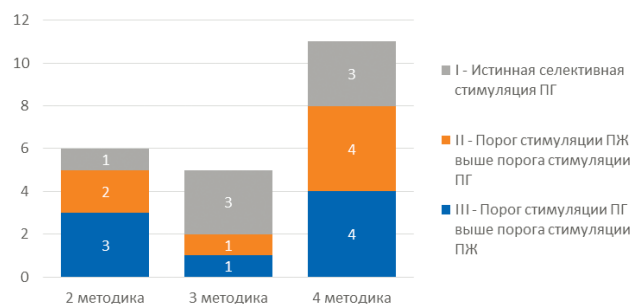


Рис. 5. Распределение пациентов по типу захвата пучка Гиса при 2, 3 и 4 методиках имплантации.

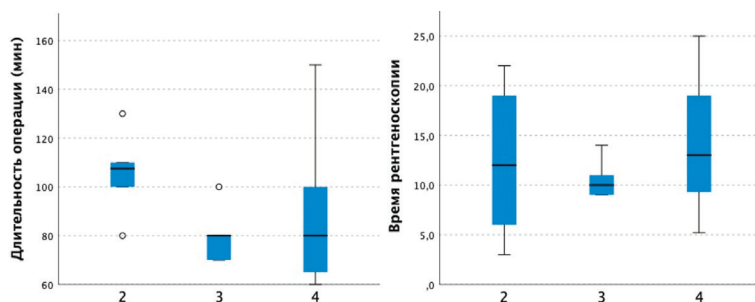


Рис. 6. Длительность операции (а) и рентгеноскопии (б) при использовании различных методик имплантации электрода.

в пучок Гиса. Одной из них является использование телескопической системы с введением неуправляемого ДИ с септальным изгибом C315His через ДИ для коронарного синуса [9]. Еще одна альтернативная методика имплантации, предложенная М.Orlov с соавт. в 2019 г. подразумевает одновременное использование ДИ и стилета [10]. Очевидным преимуществом данной методики является возможность имплантации любого эндокардиального электрода с активной фиксацией. С другой стороны, использование ДИ увеличивает стоимость процедуры, а необходимость одновременного управления ДИ, стилетом и электродом во время фиксации последнего значительно повышает сложность манипуляций и риск осложнений. В последние годы появились сообщения о возможности имплантации в проводящую систему стилетных электродов Solia (Biotronik, Germany), имеющих выдвижную спираль, с помощью специализированных ДИ с септальным изгибом Selectra 3D (Biotronik, Germany) [11, 12].

Преимущества и недостатки методик имплантации электродов в пучок Гиса, которые использовались нами в данном исследовании представлены в табл.1.

Успех имплантации

На протяжении периода становления имплантации в пучок Гиса в нашей клинике использовались различные методики, начиная с имплантации стандартных электродов с активной фиксацией на модифицированном стилете [2], заканчивая использованием модифицированной управляемой доставочной системы. Основным мотивом для смены методики служил интраоперационный успех имплантации. По данным F.Zanon с соавт., имплантация с помощью ДИ позволяет достичь успеха с большей вероятностью, чем имплантация на стилете [7]. Это соотношение было подтверждено и в нашей клинике (рис. 3). Из-за недостаточного успеха имплантации через ДИ на стилете (группа 2) и с использованием управляемого ДИ C304 SelectSite (группа 3) были предприняты попытки ручной модификации управляемой доставочной системы с приданием ей септального изгиба. Это повысило эффективность имплантации до 92% в течение 12 последующих операций и сделало данную методику более эффективной, чем остальные. Во время единственной

имплантации, которая была учтена как неэффективная в 4 группе, удалось добиться селективной стимуляции пучка Гиса, но в связи с порогом стимуляции выше 3,5 В электрод был переустановлен в область левой ножки пучка Гиса с удовлетворительными параметрами.

У части пациентов во 2 и 3 группах попытки имплантации выполнялись на фоне АВ блокады 3 степени с замещающим идиовентрикулярным ритмом. Они составили значимый вклад в статистику неэффективной имплантации в связи с отсутствием антеградного потенциала пучка Гиса. Картирование пучка Гиса в отсутствие спонтанного АВ проведения является значимой проблемой физиологической стимуляции, которая в настоящее время не имеет однозначного решения. Описаны способы картирования ретроградной активации при стимуляции желудочков, но в повсеместной практике их использование затруднительно [13].

Параметры электрода

На параметры электрода в значительной степени влияет точка фиксации электрода [14-16]. Так O.Tang с соавт. показали, что более дистальное (желудочковое) положение электрода ассоциируется с большей амплитудой желудочкового сигнала, чем при фиксации с предсердной стороны кольца трехстворчатого клапана [14]. Похожие данные получены X.Liu с соавт., у пациентов с более дистальной фиксацией электрода отмечалось увеличение амплитуды зубца R, а также снижение порога стимуляции [15]. В нашем исследовании амплитуда спонтанной активности была незначимо ниже в 3 и 4 группах. В свете описанных выше исследований это может быть обусловлено более проксимальным (предсердным) положением электрода. Кроме того, данные отличия могут быть вызваны анатомическими особенностями расположения пучка Гиса по отношению к эндокарду [17] и различной глубиной внедрения фиксирующей спирали.

Тип захвата пучка Гиса также зависит от места фиксации электрода. По данным Y.Hu с соавт. имплантация в дистальный (желудочковый) отдел пучка Гиса снижает вероятность селективного захвата по сравнению со стимуляцией его проксимального отдела [18].

По нашим данным изолированный селективный захват пучка Гиса (без возможности стимуляции желудоч-

Таблица 1.

Достоинства и недостатки различных методик имплантации электрода в пучок Гиса

	Методика			
	1	2	3	4
Достоинства	Цена, стандартные инструменты	Фиксация перпендикулярно эндокарду	Возможность адаптации кривизны к различным вариантам анатомии	Возможность адаптации кривизны к различным вариантам анатомии, фиксация перпендикулярно эндокарду, возможность имплантации в ЛНПГ
Недостатки	Большое время имплантации, трудность манипуляций, низкая вероятность успеха, проксимальное положение электрода, невозможность имплантации в ЛНПГ	Высокая цена, дополнительный инструмент, трудность манипуляций, двумя инструментами (стилест и ДИ)	Высокая цена	Высокая цена

Примечание: ЛНПГ - левая ножка пучка Гиса

кового миокарда) был наиболее распространен в группе имплантации с помощью ДИ С304 SelectSite. Учитывая довольно высокий порог стимуляции пучка Гиса в этой группе и относительно низкую амплитуду зубцов R, мы предполагаем, что при использовании данной методики электрод фиксируется под острым углом и довольно поверхностно в области пенетрирующей части пучка Гиса.

Длительность операции и рентгеноскопии

Продолжительность операции по имплантации электрода в пучок Гиса зависит от нескольких факторов: опыта хирурга в выполнении электрофизиологических исследований и знаний рентгеновской анатомии сердца, опыта в имплантации электродов в пучок Гиса, а также технического оснащения. В то время как первые описанные в литературе операции продолжались до 3 часов и требовали тщательного рентгеноскопического контроля

(до 35 мин рентгеноскопии) [1, 6], в настоящее время по данным некоторых авторов длительность не отличается от традиционной имплантации ЭКС при минимальном использовании рентгеноскопии вплоть до выполнения операции по безрентгеновской методике [19]. В нашем исследовании значимая разница в длительности операций и времени рентгеноскопии отсутствовала, наиболее вероятно в связи с малым объемом групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность имплантации электрода в пучок Гиса в значительной степени зависит от методики операции. Имплантация электродов в пучок Гиса с помощью доставочных устройств открывает возможность использования стимуляции проводящей системы в качестве альтернативы традиционной электрокардиостимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation*. 2000;101(8): 869-77. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.8.869>.
2. Горев МВ, Нардая ШГ, Петелько СВ, и др. Описание техники процедуры и редкого интраоперационного осложнения при постоянной стимуляции пучка Гиса. *Вестник аритмологии*. 2020;27(4): 46-51. [Gorev M V, Nardaya SG, Petelko SV, et al. Procedure technique and rare intraprocedural complication during permanent His bundle pacing. *J Arrhythmology*. 2021;27(4):46-51. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-4-46-51>.
3. Barba-Pichardo R, Manovel Sánchez A, Fernández-Gómez JM, et al. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. *Europace*. 2013;15(1): 83-88. <https://doi.org/10.1093/europace/eus228>.
4. Barba-Pichardo R, Moríña-Vázquez P, Fernández-Gómez JM, et al. Permanent His-bundle pacing: Seeking physiological ventricular pacing. *Europace*. 2010;12(4): 527-533. <https://doi.org/10.1093/europace/euq038>.
5. Barba-Pichardo R, Moríña-Vázquez P, Venegas-Gamero J, et al. The Potential and Reality of Permanent His Bundle Pacing. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2008;61(10): 1096-1099. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)60014-1](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)60014-1).
6. Zanon F, Baracca E, Aggio S, et al. A feasible approach for direct his-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(1): 29-33. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.00285.x>.
7. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, et al. Permanent His-bundle pacing : a systematic literature review and meta-analysis. *Europace*. 2018;20(11): 1819-1826. <https://doi.org/10.1093/europace/euy058>.
8. Dandamudi G, Vijayaraman P. How to perform permanent His bundle pacing in routine clinical practice. *Hear Rhythm*. 2016;13(6): 1362-1366. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.040>.
9. Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Approach to permanent His bundle pacing in challenging implants. *Hear Rhythm*. 2018;15(9): 1428-1431. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.03.006>.
10. Orlov MV, Casavant D, Koulouridis I, et al. Permanent His-bundle pacing using stylet-directed, active-fixation leads placed via coronary sinus sheaths compared to conventional lumen-less system. *Hear Rhythm*. 2019;16(12): 1825-1831. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.08.017>.
11. le Polain de Waroux JB, Wielandts JY, Gillis K, et al. Repositioning and extraction of stylet-driven pacing leads with extendable helix used for left bundle branch area pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(5): 1464-1466. <https://doi.org/10.1111/jce.15030>.
12. De Pooter J, Calle S, Timmermans F, Van Heuverswyn F. Left bundle branch area pacing using stylet-driven pacing leads with a new delivery sheath: A comparison with lumen-less leads. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(2): 439-448. <https://doi.org/10.1111/jce.14851>.
13. Suga K, Kato H, Inden Y, et al. Permanent His-bundle pacing using distal His-bundle electrogram-guided approach in patients with atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(11): 1907-1917. <https://doi.org/10.1111/pace.14363>.
14. Tang O, Zhou H, Yuan C, Cheng Y, Lv J. Effect of implantation site of the His bundle pacing leads on pacing parameters: a single-center experience. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01842-1>.
15. Liu X, Gu M, Hua W, et al. Comparison of electrical characteristics and pacing parameters of pacing different parts of the His-Purkinje system in bradycardia patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;63(1): 175-183. <https://doi.org/10.1007/s10840-021-00962-8>.
16. Vijayaraman P, Dandamudi G, Subzposh FA, et al. Imaging-Based Localization of His Bundle Pacing Electrodes: Results From the Prospective IMAGE-HBP Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(1): 73-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.07.026>.
17. Kawashima T, Sasaki H. A macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle locational variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts. *Surg Radiol Anat*. 2005;27(3): 206-213. <https://doi.org/10.1007/s00276-004-0302-7>.
18. Hu Y, Gu M, Hua W, et al. Electrical characteristics of pacing different portions of the His bundle in bradycardia patients. *Europace*. 2020;27-35. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab309>.
19. Zanon F, Marcantoni L, Zuin M, et al. Electrogram-only guided approach to His bundle pacing with minimal fluoroscopy: A single-center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(4): 805-812. <https://doi.org/10.1111/jce.14366>.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО УДЛИНЕНИЯ
ИНТЕРВАЛА QT НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА

Л.В.Колоцей, В.А.Снежицкий

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

Цель. Разработать персонифицированную шкалу оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов (ААП) III класса.

Материал и методы исследования. Изучены данные 110 пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией, имеющих нарушения ритма сердца и принимающих ААП III класса (амиодарон или соталол) в условиях кардиологического стационара. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, запись электрокардиограммы в 12 отведениях, биохимический анализ крови, определение уровней нейрональной NO-синтазы (NOS1) и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы (NOS1AP) в плазме крови методом иммуноферментного анализа, а также определение полиморфизма G84A гена NOS1 с помощью полимеразной цепной реакции. С целью стратификации риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT был применен метод линейного дискриминантного анализа с пошаговым включением. Обучающую выборку составили 70 пациентов (63,6%), тестовую - 40 пациентов (36,4%). Разработку шкалы проводили на обучающей выборке, а проверку - на тестовой выборке с построением ROC-кривой, расчетом AUC, чувствительности и специфичности.

Результаты. Обучающая и тестовая выборки были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим показателям и особенностям фармакологического анамнеза. Пациенты с удлинением интервала QT имели достоверно более низкие показатели содержания магния ($p=0,001$), NOS1 ($p=0,015$) и NOS1AP ($p=0,035$). Алгоритм дискриминантного анализа был остановлен на четвертом шаге, в результате чего в модель включено четыре статистически достоверных предиктора: прием тиазидного либо петлевого диуретика, уровень магния сыворотки крови, уровни NOS1 и NOS1AP плазмы крови, каждому из которых было присвоено определенное число баллов согласно полученным стандартизированным коэффициентам. При проведении ROC-анализа на исходной выборке пациентов получено пороговое значение шкалы в 6 баллов (AUC - 0,848 (0,759 - 0,937, $p=0,002$), чувствительность - 73,81%, специфичность - 85,71%). Применение шкалы на тестовой выборке продемонстрировало чувствительность - 77,27%, специфичность - 77,77%, AUC - 0,834 (0,721 - 0,965, $p=0,001$), что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

Выводы. При набранной сумме баллов ≥ 6 у пациентов отмечается высокий риск развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема ААП III класса.

Ключевые слова: интервал QT; лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT; антиаритмические препараты; магний; нейрональная синтаза оксида азота; дискриминантный анализ

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 27.06.2022 **Исправленная версия получена:** 29.09.2022 **Принята к публикации:** 09.10.2022

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

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

Для цитирования: Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА. Стратификация риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 25-33. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-04>.

RISK STRATIFICATION OF DRUG-INDUCED LONG QT INTERVAL PROLONGATION CAUSED BY
CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS

L.V.Kalatsei, V.A. Snezhitskiy

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

Aim. To develop a personalized risk assessment score for the development of drug-induced QT interval prolongation while taking class III antiarrhythmic drugs (AAD).

Methods. We studied data from 110 patients with coronary artery disease and/or hypertension, who had heart arrhythmias and were taking class III AAD (amiodarone or sotalol) in a cardiology department. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies, including history taking, 12-lead electricardiography recording, biochemical

blood test, determination of the levels of neuronal NO-synthase (NOS1) and adapter protein of neuronal NO-synthase (NOS1AP) in blood plasma by ELISA, as well as the determination of polymorphisms G84A of the NOS1 gene using polymerase chain reaction. In order to stratify the risk of drug-induced QT interval prolongation, the method of linear discriminant analysis with stepwise inclusion was applied. The training sample consisted of 70 patients (63.6%), the test sample - of 40 patients (36.4%). The score was developed on a training sample, and the testing was performed on a test sample with the construction of an ROC curve, calculation of AUC, sensitivity, and specificity.

Results. The training and test samples were comparable in terms of the main clinical and anamnestic parameters and features of the pharmacological history. Patients with QT interval prolongation had significantly lower levels of magnesium ($p=0.001$), NOS1 ($p=0.015$) and NOS1AP ($p=0.035$). The discriminant analysis algorithm was stopped at the fourth step, as a result of which four statistically significant predictors were included in the model: thiazide or loop diuretic intake, blood serum magnesium level, plasma NOS1 and NOS1AP levels, each of which was assigned a certain number of points according to the received standardized coefficients. When conducting an ROC analysis on the initial sample, a threshold value of the scale of 6 points was obtained (AUC - 0.848 (0.759 - 0.937, $p=0.002$), sensitivity - 73.81%, specificity - 85.71%). The use of the scale on the test sample showed sensitivity of 77.27%, specificity of 77.77% and AUC of 0.834 (0.721 - 0.965, $p=0.001$), which corresponds to the good quality of the prognostic model.

Conclusion. Patients with a total score of ≥ 6 points have a high risk of drug-induced QT interval prolongation while taking class III AAD.

Key words: QT interval; drug-induced QT interval prolongation; antiarrhythmic drugs; magnesium; neuronal nitric oxide synthase; discriminant analysis

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 27.06.2022 **Revision received:** 29.09.2022 **Accepted:** 09.10.2022

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

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

For citation: Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Risk stratification of drug-induced long QT syndrome caused by class III antiarrhythmic drugs. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 25-33. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-04>.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) - это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ), синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» [1, 2].

СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным. В основе врожденных вариантов синдрома лежат редкие мутации, возникающие в генах, кодирующих субъединицы ионных каналов (натриевых, калиевых и кальциевых) либо их регуляторные белки [3]. Приобретенная форма СУИ QT связана с приемом удлиняющих интервал QT лекарственных средств (ЛС) (антиаритмические, антибактериальные, антигистаминные, противоопухолевые препараты и др.), либо иными состояниями, такими как электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagnesия, гипокальциемия), медленные сердечные ритмы, заболевания нервной, эндокринной системы, гипотермия, системные воспалительные процессы, а также аутоиммунные заболевания, ассоциированные с наличием антител Anti-Ro SSA, и др. [4-6]. Кроме того, на сегодняшний день роль молекулярно-генетического компонента не подлежит сомнению и в патогенезе лекарственно-индуцированного СУИ QT. Список возможных генов-кандидатов достаточно обширен и включает в себя гены многих метаболических и физиологических систем, в том числе и системы синтеза оксида азота (NO) [7-9].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Германии, оценивает частоту приобретенного СУИ QT как 2,5 случая на миллион среди мужчин и 4,0 случая на миллион среди женщин, причем 60% приходится на лекарственно-индуцированный вариант [10]. J.Tisdale и соавт. (2012) сообщают о том, что удлинение интервала QT более 470 мс развивается у 28% пациентов, а более 500 мс - у 6% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [11]. По данным А.Д.Исмаилова и соавт. (2016), распространенность лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в Российской Федерации составляет 7,5% среди стационарных пациентов и 9,2% среди амбулаторных пациентов [12]. В Республике Беларусь подобные статистические данные отсутствуют.

К настоящему времени описано более двухсот ЛС, обладающих способностью вызывать удлинение интервала QT и ассоциированные с ним желудочковые нарушения ритма [6, 13]. Наиболее часто лекарственно-индуцированный СУИ QT возникает при назначении антиаритмических препаратов IA и III классов по классификации Vaughan-Williams, механизм действия которых основан на замедлении скорости реполяризации миокарда желудочков сердца [13].

Известно, что частота назначения антиаритмических препаратов во всем мире неуклонно увеличивается. Согласно результатам C.Poulsen и соавт. (2020) с 1999 по 2017 год в Европе она возросла на 16%, составляя 41,9 установленных дневных доз на 1000 человек в сутки [14]. Согласно результатам T.M.Markman и соавт.

(2020), сходная тенденция наблюдается и в США, где с 2004 по 2016 год число пациентов, принимающих антиаритмические препараты, увеличилось с 345 до 979 на 100 тысяч человек, при этом наиболее существенный рост был отмечен в назначении амиодарона и соталола [15].

Стратификация риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT остается сложной, но крайне актуальной и необходимой задачей. Разная степень удлинения интервала QT в ответ на прием одного и того же лекарственного препарата, разное время развития и клинические проявления этого электрокардиографического феномена - все это обуславливает необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту, с учетом клинико-демографических, электрофизиологических, биохимических и молекулярно-генетических особенностей.

В настоящее время существует ряд шкал и индексов, позволяющих оценить риск развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. Самыми распространенными из них являются шкалы Tisdale и QT-DDI [16, 17]. Однако ни одна из вышеперечисленных шкал не позволяет с достаточно высокой степенью точности прогнозировать риск развития удлинения интервала QT. Более того, данные шкалы были разработаны для пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, и не рекомендуются к использованию у пациентов, находящихся в стационарных отделениях и на амбулаторном этапе.

Целью настоящего исследования было разработать персонифицированную шкалу оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены данные 110 пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией, имеющих нарушения ритма сердца и принимающих антиаритмические препараты III класса (амиодарон или соталол) в условиях кардиологического стационара. Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) направлялись в стационар для проведения электрической кардиоверсии либо с целью подбора антиаритмической терапии. Пациенты с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма госпитализировались с целью уточнения диагноза и определения тактики и стратегии дальнейшего лечения.

Критерии исключения из исследования составили: удлинение скорректированного интервала QT свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин до начала приема антиаритмических препаратов III класса; прием любых ЛС кроме антиаритмических препаратов III класса с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «CredibleMeds» [18]; прием антиаритмических препаратов III класса на амбулаторном этапе (до поступления в стационар); генотипированный врожденный СВИ QT; 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 пароксизмальной и персистирующей формой ФП; нарушения атриовентрикулярного проведения;

Таблица 1.

Клинико-anamnestические показатели и данные фармакологического анамнеза пациентов в обучающей и тестовой выборке

Показатели	Обучающая выборка	Тестовая выборка	p
Количество пациентов, n (%)	70 (63,6)	40 (36,4)	
Женский пол, n (%)	38 (54,3)	18 (45)	0,416
Возраст, лет	56 [51; 65]	57 [52; 62]	0,788
Семейный анамнез ВСС, n (%)	3 (4,2)	1 (2,5)	0,874
Артериальная гипертензия, n (%)	64 (91,4)	34 (85)	0,566
Фибрилляция предсердий, n (%)	40 (57,1)	24 (60)	0,799
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (15,7)	6 (15)	0,952
Пароксизмы МЖТ в анамнезе, n (%)	19 (27,1)	6 (15)	0,282
ФВ ЛЖ <50%, n (%)	6 (8,6)	3 (7,5)	0,926
Доля принимаемых ЛС* в общей структуре	21 [14; 24]	19 [14; 23]	0,673
Прием амиодарона, n (%)	46 (65,7)	28 (70)	0,707
Прием соталола, n (%)	24 (34,3)	12 (30)	
Прием диуретика, n (%)	20 (28,6)	16 (40)	0,312
Удлинение интервала QT, n (%)	42 (60)	22 (55)	0,662

Примечание: здесь и далее ВСС - внезапная сердечная смерть; МЖТ - моноформная желудочковая тахикардия; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЛС - лекарственные средства; * - удлиняющие интервал QT

декомпенсированная патология эндокринной системы; активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, биохимический анализ крови, определение уровней нейрональной NO-синтазы (NOS1) и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы (NOS1AP) в плазме крови методом иммуноферментного анализа, а также определение полиморфизма G84A гена NOS1 методом полимеразной цепной реакции. Расчет продолжительности скорректированного интервала QT осуществлялся по формуле Базетта. Определение продолжительности зубцов и интервалов проводилось вруч-

ную 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. Средняя продолжительность интервалов QT и RR определялась как среднее арифметическое значений их продолжительности в отведениях II, V2 и V5 в пяти сердечных циклах. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT регистрировалось при значениях скорректированного интервала QT более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин в соответствии с Рекомендациями Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicine Agency CHMP/ICH/2/04. ICH Topic E 14 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs) [19], а также Рекомендациями АНА/ACCF/HRS 2009 года по стандартизации и интерпретации электрокардиограмм [20].

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.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным (гипотеза о нормальности распределения проверялась при помощи критериев Лилиефорса и Шапиро-Уилка), приводились в виде Me[Q1;Q3], где Me - медиана, Q1, Q3 - 1-й и 3-й квартили, соответственно. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия χ^2 -Пирсона. Пороговые значения уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Для создания шкалы оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и оценки его диагностической точности исходную выборку с помощью генератора слу-

чайных чисел разделили на две группы: обучающую выборку (70 пациентов), на которой разрабатывалась шкала и тестовую (40 пациентов), которая использовалась для проверки точности предсказания модели. Обучающая и тестовая выборки формировались с помощью генератора случайных чисел и были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим показателям и особенностям фармакологического анамнеза (табл. 1).

При проведении дискриминантного анализа использовали метод пошагового включения. Для преобразования полученных показателей в стандартизованные коэффициенты проведен канонический анализ, после которого полученные баллы округляли до целого числа. Для оценки прогностической значимости шкалы и нахождения порогового балла проведен ROC-анализ с расчетом показателей чувствительности и специфичности. Проверку шкалы проводили на тестовой выборке с построением ROC-кривой, расчетом AUC, чувствительности и специфичности.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В обучающую выборку вошло 42 пациента (60%) с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT и 28 пациентов (40%) без удлинения интервала QT. На первом этапе исследования была проведена оценка

Таблица 2.

Значения исходных клинико-фармакологических, лабораторных и молекулярно-генетических показателей в исследуемых группах пациентов

	С удлинением интервала QT	Без удлинения интервала QT	p
Количество пациентов, n (%)	42 (60)	28 (40)	-
Женский пол, n (%)	26 (61,9)	12 (42,8)	0,237
Возраст, лет	56 [49; 67]	54 [51; 61]	0,448
Семейный анамнез ВСС, n (%)	2 (4,8)	1 (3,6)	0,867
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (90,5)	26 (92,8)	0,857
Фибрилляция предсердий, n (%)	24 (57,1)	16 (57,1)	1,000
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	7 (16,7)	4 (14,3)	0,867
Пароксизмы МЖТ в анамнезе, n (%)	13 (30,9)	6 (21,4)	0,769
Сахарный диабет 1 и 2 типа, n (%)	3 (7,1)	1 (3,6)	0,799
ФВ ЛЖ <50%, n (%)	5 (11,9)	1 (3,6)	0,547
Прием амиодарона, n (%)	29 (66,7)	17 (64,3)	0,908
Прием соталола, n (%)	13 (33,3)	11 (35,7)	
Прием диуретика**, n (%)	15 (35,7)	5 (17,9)	0,125
Прием петлевого диуретика, n (%)	4 (9,5)	0 (0)	0,490
Калий, ммоль/л	4,22 [3,91; 4,50]	4,45 [4,14; 4,65]	0,283
Кальций, ммоль/л	2,24 [2,09; 2,32]	2,32 [2,14; 2,48]	0,195
Магний, ммоль/л	0,81 [0,84; 0,89]	0,92 [0,85; 0,99]	0,001
NOS1, мкг/л	1,78 [1,41; 1,92]	2,13 [1,62; 2,49]	0,015
NOS1AP, нг/л	431 [280; 572]	543 [391; 738]	0,035
Пм [#] G84A гена NOS1, n (%)	6 (14,3)	2 (7,1)	0,608
Пм ^{&} G84A гена NOS1, n (%)	25 (59,5)	11 (39,3)	0,251

Примечание: здесь и далее ** - тиазидный либо петлевой; NOS1 - нейрональная NO-синтаза; NOS1AP - адаптерный протеин нейрональной NO-синтазы; Пм[#] - генотип AA полиморфизма; Пм[&] - аллель А полиморфизма.

клинико-фармакологического анамнеза, лабораторных и молекулярно-генетических показателей исследуемых пациентов. Результаты представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, по клинико-анамнестическим особенностям, структуре нарушений ритма и принимаемой антиаритмической терапии пациенты обеих групп были сопоставимы. У пациентов с удлинением интервала QT наблюдалась тенденция к более частому приему диуретиков по сравнению с пациентами без СУИ QT (35,7% против 17,9%, $p=0,125$), однако не достигавшая статистически значимых значений. При анализе показателей электролитного обмена пациенты с удлинением интервала QT имели достоверно более низкие показатели содержания магния в сыворотке крови по сравнению с пациентами без удлинения интервала QT (медиана 0,81 против 0,92 ммоль/л, $p=0,001$), однако сопоставимые сывороточные концентрации калия (медиана 4,22 против 4,45 ммоль/л, $p=0,283$) и кальция (медиана 2,24 против 2,32 ммоль/л, $p=0,195$).

Следует отметить наличие достоверных межгрупповых различий в концентрациях NOS1 (медиана 1,78 против 2,13 мкг/л, $p=0,015$) и адаптерного протеина NOS1AP (медиана 431 против 543 нг/л, $p=0,035$). Однако частота встречаемости рецессивной аллели А и гомозиготного генотипа АА полиморфизма G84А гена NOS1 в обеих группах были сопоставимы ($p>0,05$).

Затем нами был проведен линейный дискриминантный анализ, позволяющий выполнить углубленное изучение взаимодействия предикторов и функции отклика. При помощи пошагового метода с включением была получена дискриминантная функция со следующими характеристиками: лямбда Уилкса - 0,603, критерий Фишера - 10,719, $p < 10^{-12}$. Квадрат расстояния Махаланобиса между анализируемыми группами составил 2,669935, $p < 10^{-14}$.

Алгоритм пошагового дискриминантного анализа был остановлен на четвертом шаге, в результате чего в модель было включено четыре статистически достоверных предиктора: прием тиазидного либо петлевого диуретика, уровень магния сыворотки крови, уровни NOS1 и NOS1AP плазмы крови.

Для оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса получено следующее уравнение:

Таблица 3.

Шкала оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса

Критерии оценки	Значение	Баллы
Прием диуретика**	да	2
	нет	0
Уровень магния, ммоль/л	$\leq 0,85$	3
	$> 0,85$	0
Уровень NOS1, мкг/л	$\leq 2,07$	3
	$> 2,07$	0
Уровень NOS1AP, нг/л	$\leq 407,7$	2
	$> 407,7$	0

$y=0,9 \cdot X1+1,36 \cdot X2+1,4 \cdot X3+0,93 \cdot X4-2,29$, где

X1 - прием тиазидного либо петлевого диуретика (1 - да; 0 - нет);

X2 - уровень магния сыворотки крови (1 - $\leq 0,85$ ммоль/л, 0 - $> 0,85$ ммоль/л)

X3 - уровень NOS1 плазмы крови (1 - $\leq 2,07$ мкг/л, 0 - $> 2,07$ мкг/л)

X4 - уровень NOS1AP плазмы крови (1 - $\leq 407,7$ нг/л, 0 - $> 407,7$ нг/л).

Таким образом, если $y \leq 0$, развитие лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса можно прогнозировать с чувствительностью 90,47% и специфичностью 78,57%, общий процент точности метода - 84,52%. Распределение классифицируемых объектов отражено на рис. 1. Правильно классифицированные наблюдения представлены в виде маркеров зеленого цвета, неправильно классифицированные - в виде маркеров красного цвета.

Для практического применения был произведен пересчет данных. Стандартизированные коэффициенты были умножены на 5 и округлены до целых чисел, и на исходной выборке проведена замена зашифрованных показателей на значения коэффициентов, полученных в ходе дискриминантного анализа.

Как следует из табл. 3, общая сумма набранных баллов может составлять от 0 до 10. При проведении ROC-анализа на исходной выборке пациентов, нами было получено пороговое значение в 6 баллов. AUC составила 0,848 (0,759 - 0,937, $p=0,002$), чувствительность - 73,81%, специфичность - 85,71%, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует хорошему качеству модели (рис. 2, красная линия).

Применение шкалы на тестовой выборке продемонстрировало чувствительность - 77,27%, специфичность - 77,77%, AUC - 0,843 (0,721 - 0,965, $p=0,001$), что также соответствует хорошему качеству прогностической модели (рис. 2, зеленая линия).

Таким образом, при набранной сумме баллов ≥ 6 , у пациентов отмечается высокий риск развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. В связи с этим, у данной категории пациентов целесообразно назначение других классов антиаритмических препаратов, не вызывающих удлинение интервала QT, с учетом имеющихся показаний и противопоказаний.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стратификация риска при лекарственно-индуцированном СУИ QT остается непростой задачей. На сегодняшний день не существует всеобъемлющего, легко измеряемого и широкодоступного показателя, который обладал бы достаточно высокой способностью прогнозировать развитие лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT, в связи с чем ведется активная разработка прогностических моделей и индексов.

Так, для расчета риска вероятности удлинения интервала QT у пациентов, находящихся в реанимационных отделениях, предложено использовать разработанную в 2013 году шкалу J.Tisdale, включающую в

себя такие показатели как возраст старше 68 лет, женский пол, прием петлевого диуретика, уровень калия $<3,5$ ммоль/л, продолжительность интервала QTc при поступлении >450 мс, острый период инфаркта миокарда, сепсис, а также прием 1 или 2 препаратов, удлиняющих интервал QT [16].

Согласно разработанному алгоритму, пациенты, набравшие менее 7 баллов, относятся к группе низкого риска лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT, от 7 до 11 баллов - к группе промежуточного риска, более 11 баллов - к группе высокого риска. В соответствии с данными, полученными J. Tisdale и соавт. (2013), данная шкала обладает чувствительностью 74% и специфичностью 77% для выявления пациентов с высоким риском развития удлинения интервала QT [16].

В исследовании K.Su и соавт. (2020), включавшем 264 пациента, госпитализированных в реанимационные отделения, чувствительность шкалы J. Tisdale для выявления пациентов с высоким риском СУИ QT составила 97% (95% доверительный интервал (ДИ) 91-99%), однако специфичность - всего 16% (95% ДИ 11-23%) [21]. Сопоставимые данные были получены W.Zhao и соавт. (2021), применявшими шкалу J. Tisdale для идентификации высокого риска удлинения интервала QT у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [22]. Так, чувствительность данной шкалы составила 85,7%, специфичность - 7,6%, а площадь под ROC-кривой - 0,60 (95%ДИ 0,46-0,75). Факторы риска, независимо ассоциированные с удлинением интервала QT, включали терминальную стадию хронической почечной недостаточности (отношение шансов - 6,42; 95%ДИ 1,28-32,13) и уровень калия в сыворотке крови $\leq 3,5$ ммоль/л на момент госпитализации (отношение шансов - 4,97; 95%ДИ 1,51-16,36) [22].

Однако следует отметить, что данная шкала была разработана для пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля, и не может быть использована у пациентов, находящихся в стационарных отделениях и на амбулаторном этапе. Так, пациенты, вошедшие в исследование J. Tisdale и соавт. (2013), были госпитализированы по поводу обострения хронической сердечной недостаточности, развития острого коронарного синдрома, острого почечного повреждения, пневмонии либо сепсиса [16]. Все вышеперечисленные состояния вносят свой вклад в развитие приобретенного удлинения интервала QT и затрудняют оценку непосредственного влияния лекарственных средств на процесс желудочковой реполяризации.

Еще одна шкала для оценки риска лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT была разработана F.Berger и соавт. (2020) на основании проспективного наблюдения за 107 пациентами, проходившими стационарное лечение на базе Медицинского центра Университета Эразма Роттердамского [17]. Шкала получила название QT-DDI (drug-drug interactions) и включала в себя такие факторы риска как женский пол, возраст старше 75 лет, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета 1 и 2 типа, хронической болезни почек со снижением клиренса креатинина <50 мл/мин, уровень калия

$<3,4$ ммоль/л, а также прием препаратов, удлиняющих интервал QT.

При применении разработанной шкалы к независимой выборке из 1579 пациентов площадь под ROC-кривой составила 0,54 (95%ДИ 0,51-0,56), когда удлинение интервала QT было определено как $>450/470$ мс, и 0,59 (95%ДИ 0,54-0,63), когда удлинение интервала QT было определено как >500 мс. Пороговое значение в 6 баллов продемонстрировало показатели чувствительности 76,6% и 83,9% и специфичности 28,5% и 27,5% соответственно [17].

Разработанная нами с помощью пошагового дискриминантного анализа шкала показала довольно хорошие результаты чувствительности и специфичности, а также площадь под ROC-кривой, как на обучающей, так и на тестовой выборке пациентов, что демонстрирует её высокую предсказательную ценность в сравнении с ранее предложенными моделями. Использование методики дискриминантного анализа позволило вывести линейную математическую модель, на основании которой предложена персонифицированная шкала риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT.

Прогностические параметры, вошедшие в данную шкалу, включают как традиционные факторы риска удлинения интервала QT (прием диуретика и уровень магния), так и новые, малоизученные показатели (уровни NOS1 и NOS1AP).

Воздействие магния на длительность интервала QT осуществляется с помощью сложных молекулярных механизмов, в которые вовлечены калиевые и кальциевые каналы кардиомиоцитов, рианодиновые рецепторы и кальций-связывающий белок кальмодулин. Снижение уровня сывороточного магния описано при сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, а также при СУИ QT [23, 24]. Так, K.Hoshino и соавт. (2002) выявили, что более половины пациентов с СУИ QT находятся, как правило, в магниев-дефицитном состоянии, которое усугубляет удлинение интервала QT и стимулирует развитие желудочковых нарушений ритма. При сравнении группы пациентов с врожденным СУИ QT ($n=22$) и контрольной группы ($n=30$), дефи-

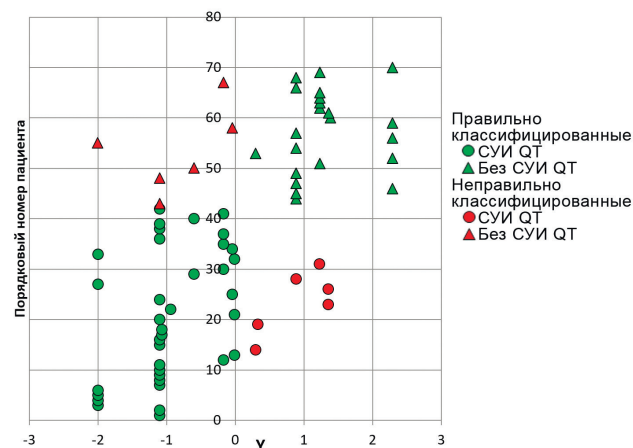


Рис. 1. Распределение классифицируемых объектов. Примечание: СУИ QT - синдром удлиненного интервала QT.

цит магния менее 0,8 ммоль/л был выявлен у 53% пациентов основной и у 33% участников контрольной группы ($p < 0,01$) [24].

Оксид азота (NO) - это уникальная молекула, участвующая в широком спектре биологических функций, обеспечивающая нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях и ее адаптацию в условиях патологии [23]. NO, синтезируемый практически всеми типами сердечных клеток, является универсальным клеточным мессенджером, играющим важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. NO, образующийся в кардиомиоцитах, может оказывать интракринное действие или изменять функциональные свойства соседних кардиомиоцитов. NO, образующийся из некардиомиоцитарных источников (эндокардиальных и эндотелиальных клеток, вегетативных нервов и ганглиев), может оказывать прямое влияние на кардиомиоциты и косвенное воздействие путем модулирования коронарного кровотока и/или работы вегетативной нервной системы [25].

Влияние NO на работу ионных каналов и электрическую активность сердца, а также роль его дефицита в генезе желудочковых нарушений ритма является сравнительно малоизученным направлением. Так, в исследованиях на животных моделях показано, что дефицит NO приводит к ингибированию быстрого задержанного выпрямляющего тока через калиевые каналы Kv 11.1, блокируя альфа-субъединицу калиевого канала, кодируемого геном hERG [26]. Это совпадает с механизмами развития лекарственно-индуцированного СУИ QT, при котором калиевые каналы блокируются многими лекарственными средствами, в том числе антиаритмическими препаратами III класса [27].

Образование молекулы NO осуществляется из аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина при участии ферментов NO-синтаз [25]. К настоящему времени описано три таких фермента: нейрональная NO-синтаза (NOS1), индуцибельная (макрофагальная) NO-синтаза (NOS2) и эндотелиальная NO-синтаза (NOS3).

В 1999 г. K.Y.Ху и соавт. продемонстрировали, что NOS1 экспрессируется не только в нейронах головного мозга, но в саркоплазматическом ретикулуме

кардиомиоцитов и регулирует обратный захват ионов кальция саркоплазматической Ca^{2+} -АТФазой [28].

Известно, что нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция играют важную роль в развитии желудочковых аритмий, ведущих к ВСС. Основным каналом высвобождения ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах является рианодинорный рецептор-2 (RyR2) [29]. Нейрональная NO-синтаза отвечает за эндогенное S-нитрозилирование кальциевого канала RyR2 [27, 28], а её дефицит приводит к повышению уровня кальция и возникновению диастолических кальциевых волн. В свою очередь, кальциевые волны ассоциированы с возникновением ранних и отсроченных постдеполяризаций, которые на ЭКГ проявляются в виде удлинения интервала QT и создают потенциальный субстрат для развития полиморфной ЖТ [30, 31].

Значение и функции NOS1 детально раскрыты в исследованиях, проведенных на животных моделях. В исследовании C.Ronchi и соавт. было показано, что угнетение функции NOS1 кардиомиоцитов морских свинок приводит к удлинению интервала QT [31]. Фармакологическое ингибирование функции NOS1 приводило к удлинению потенциала действия, а также увеличению плотности кальциевых каналов L-типа и повышенной предрасположенности к возникновению постдеполяризаций, вызванных нестабильностью функционирования саркоплазматического ретикулума [32].

NOS1 содержит протяженный концевой домен, позволяющий ей взаимодействовать с адаптерными белками. Наиболее важным из этих белков является NOS1AP, связывающий молекулу NOS1 и регулирующий её активацию [27]. Хотя NOS1 способна к непосредственному S-нитрозилированию белков и без адаптерного протеина, в таком случае существуют определенные трудности в реализации S-нитрозилирования как механизма передачи сигналов для NO. Таким образом, роль NOS1AP как адаптерного белка NOS1 заключается в том, чтобы направлять её к другим специфическим белкам-мишеням для выполнения соответствующих биологических функций [30, 32].

Адаптерный белок NOS1AP представляет значительный клинический интерес в первую очередь с точки зрения поиска генетических мутаций в одномименном гене, ассоциированных с удлинением интервала QT и повышенным риском ВСС [7, 31, 33]. Так, у участников Роттердамского исследования с гомозиготным вариантом GG полиморфизма rs10494366 гена NOS1AP, принимавших терапевтические дозы верапамила, наблюдалось более выраженное удлинение скорректированного интервала QT (25,4 мс, $p=0,0038$), чем у пациентов с гомозиготным вариантом TT [33]. В исследовании Y.Jamshidi и соавт. (2012) был предпринят поиск ассоциаций между полиморфными вариантами гена NOS1AP, степенью удлинения интервала QT и риском возникновения желудочковых тахикардий у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса: амиодарон и соталол [7]. В ходе исследования было проведено исследование 167 однонуклеотидных полиморфизмов самым значимым среди которых оказался rs10919035, мутантный аллель T которого

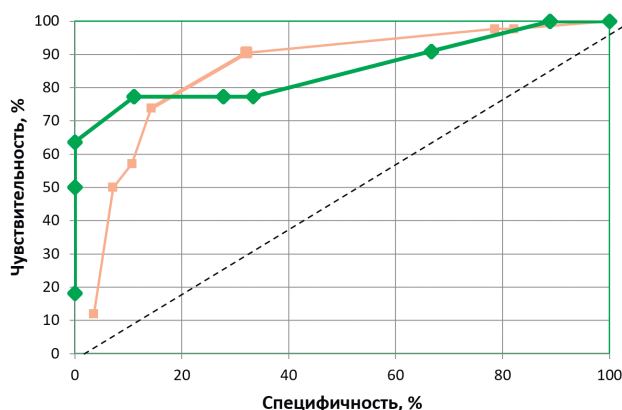


Рис. 2. ROC-кривая прогностической модели для обучающей выборки (красная линия) и тестовой выборки (зеленая линия).

оказался значимо ассоциирован с риском лекарственно-индуцированной ЖТ ($p=3.0 \times 10^{-4}$). Однако в данных исследованиях не была изучена концентрация NOS1AP в плазме крови, а проводились только молекулярно-генетические методы исследования.

Существенным преимуществом разработанной нами шкалы является простота подсчета суммы баллов, не требующая дополнительных математических вычислений. Производить расчет с помощью данной шкалы мы рекомендуем на этапе до назначения антиаритмических препаратов, и, следовательно, если пациент набирает более 6 баллов, мы предлагаем рассмотреть антиаритмический препарат, принадлежащий к другому классу, с учетом индивидуальных показаний и противопоказаний.

Вместе с тем, использование шкалы имеет некоторые ограничения, обусловленные, прежде всего, критериями исключения из настоящего исследования, а также небольшим размером исследуемой выборки пациентов и одноцентровым характером исследования. Следует также отметить, что в данной работе мы не затрагивали аспекты стратификации риска развития желудочковых нарушений ритма, возникающих на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT, которые отражены в наших предыдущих публикациях [34].

Дальнейшие исследования, касающиеся разработки комплексных моделей для прогнозирования риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT представляются крайне актуальной задачей. Дифференцированная терапия пациентов с нарушениями ритма сердца на основе подобных критериев приведет к снижению количества побочных эффектов при приеме антиаритмических препаратов III класса и позволит принять правильное решение по вопросу назначения наиболее подходящего антиаритмического препарата в каждом конкретном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного пошагового дискриминантного анализа в разработанную нами шкалу оценки риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса вошли следующие предикторы: прием диуретика, уровень магния сыворотки крови, уровень NOS1 и NOS1AP плазмы крови. При набранной сумме баллов ≥ 6 , у пациентов отмечается высокий риск развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса (чувствительность - 77,27%, специфичность - 77,77%, AUC - 0,834).

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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.046>.
3. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA*. 2005;294(23): 2975-80. <https://doi.org/10.1001/jama.294.23.2975>.
4. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(3): 92-106. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002>.
5. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):760-781. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003723>.
6. Балыкова ЛА, Сипров АВ, Паршина ТС. Клинико-фармакологические аспекты лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020;83(11): 35-44. [Balykova LA, Siprov AV, Parshina TS. Clinical and pharmacological aspects of drug-induced long QT syndrome. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(11): 35-44. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-11-35-44>.
7. Jamshidi Y, Nolte IM, Dalageorgou C, et al. Common variation in the NOS1AP gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9): 841-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.031>.
8. Нестерец АМ, Максимов ВН. Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы. Бюллетень сибирской медицины. 2022;21(1): 133-143. [Nesterec AM, Maksimov VN. Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: a review of the literature. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1): 133-143. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-133-143>.
9. Etheridge SP, Asaki SY, Niu MC. A personalized approach to long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(1): 46-56. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000587>.
10. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, et al. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Europace*. 2014;16(1): 101-8. <https://doi.org/10.1093/europace/eut214>.
11. Tisdale JE, Wroblewski HA, Overholser BR, et al. Prevalence of QT interval prolongation in patients admitted to cardiac care units and frequency of subsequent administration of QT interval-prolonging drugs: a prospective, observational study in a large urban academic medical center in the US. *Drug Saf*. 2012;35(6): 459-70. <https://doi.org/10.2165/11598160-000000000-00000>.
12. Исмагилов ДА, Ших ЕВ, Сизова ЖМ, и др. Клинико-фармакологические аспекты применения лекарственных средств, влияющих на интервал QT у лиц пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2016;3(4): 37-45. [Ismagilov DA, Shih EV, Sizova ZM, et al. Clinical and pharmacological aspects of the use of drugs that affect the QT interval in the elderly. *Clinical gerontology*. 2016;3(4): 37-45. (In Russ.)].
13. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades

- de Pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13): 1639-1650. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.063>.
14. Poulsen CB, Damkjær M, Lofgren B, et al. Trends in Antiarrhythmic Drug Use in Denmark Over 19 Years. *Am J Cardiol*. 2020;125(4): 562-569. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.009>.
15. Markman TM, Geng Z, Epstein AE, et al. Trends in Antiarrhythmic Drug Use Among Patients in the United States Between 2004 and 2016. *Circulation*. 2020;141(11): 937-939. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044109>.
16. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4): 479-87. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152>.
17. Berger FA, van der Sijs H, Becker ML, et al. Development and validation of a tool to assess the risk of QT drug-drug interactions in clinical practice. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1): 171. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01181-3>.
18. CredibleMeds [Electronic resource]. - Available from: <https://crediblemeds.org> (accessed 02.05.2022).
19. Shah RR, Morganroth J. ICH E14 Q & A (R1) document: perspectives on the updated recommendations on thorough QT studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4): 959-65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04442.x>.
20. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11): 982-91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>.
21. Su K, McGloin R, Gellatly RM. Predictive Validity of a QT_c Interval Prolongation Risk Score in the Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy*. 2020;40(6): 492-499. <https://doi.org/10.1002/phar.2400>.
22. Zhao W, Gandhi N, Affas S, et al. Predicting QT interval prolongation in patients diagnosed with the 2019 novel coronavirus infection. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021;26(5): e12853. <https://doi.org/10.1111/anec.12853>.
23. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1): e000668. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>.
24. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, et al. Studies of magnesium in congenital long QT syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(1):41-8. <https://doi.org/10.1007/s00246-001-0011-5>.
25. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9): 2459-68. <https://doi.org/10.1113/JP270526>.
26. Garcia-Elias A, Benito B. Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3): 692. <https://doi.org/10.3390/ijms19030692>.
27. Haselden WD, Kedarasetti RT, Drew PJ. Spatial and temporal patterns of nitric oxide diffusion and degradation drive emergent cerebrovascular dynamics. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(7): e1008069. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008069>.
28. Xu KY, Huso DL, Dawson TM, et al. Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(2): 657-62. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.2.657>.
29. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7): 829-37, 837a-837d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>.
30. Gonzalez DR, Beigi F, Treuer AV, et al. Deficient ryanodine receptor S-nitrosylation increases sarcoplasmic reticulum calcium leak and arrhythmogenesis in cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(51): 20612-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706796104>.
31. Ronchi C, Bernardi J, Mura M, et al. NOS1AP polymorphisms reduce NOS1 activity and interact with prolonged repolarization in arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2): 472-483. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa036>.
32. Tieu A, Akar FG. 'Social distancing' of the neuronal nitric oxide synthase from its adaptor protein causes arrhythmogenic trigger-substrate interactions in long QT syndrome. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2): 338-340. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa179>.
33. Cubeddu LX. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(2): 141-54. <https://doi.org/10.2174/1573403x12666160301120217>.
34. Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА, Копыцкий АВ. Оценка риска развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2022;21(3): 15-24. [Kalatsei LV, Snezhitskiy VA, Kopyckij AV. Assessment of the risk of polymorphic ventricular tachycardia in patients with drug-induced prolongation of the QT interval while taking class III antiarrhythmic drugs. *Journal of the Vitebsk State Medical University*. 2022;21(3): 15-24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.15>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-05><https://elibrary.ru/HZCKOA>

ИЗМЕНЕНИЕ ДЕФОРМАЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ И КРИОБАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.С.Ситкова, С.Ю.Усенков, Е.А.Арчаков, А.В.Сморгон, Р.Е.Баталов, П.С.Иршенко,
С.В.Агафонкин, С.В.Попов

*Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, ул. Киевская, д. 111а.*

Цель. Изучить изменения деформации устьев легочных вен (ЛВ) интраоперационно после радиочастотной (РЧА) и криобаллонной аблации (КБА) у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) с использованием внутрисердечной эхокардиографии.

Материал и методы исследования. Пациенты с пароксизмальной формой ФП ($n=41$) в возрасте $60,1\pm 7,1$ лет и стажем заболевания $7,7\pm 4,8$ лет были включены в исследование и поделены на 2 группы: 1 группа - методом лечения ФП была РЧА ($n=23$) и 2 группа - КБА ЛВ ($n=18$). Всем пациентам исходно выполнена трансторакальная, а интраоперационно внутрисердечная эхокардиография с изучением продольной деформации устьев ЛВ до и сразу после их изоляции.

Результаты. Группы были сопоставимы по основным клинико-инструментальным показателям. Регресс продольной деформации устьев ЛВ достигнут у пациентов обеих групп, что соответствовало их полной изоляции. Отмеченная тенденция к более выраженному изменению продольной деформации устьев ЛВ после КБА в сравнении с РЧА, что было выявлено для левой верхней ЛВ ($10\pm 0,7\%$ и $6,1\pm 0,8\%$, $p<0,001$) и правой нижней ЛВ ($9,3\pm 0,7\%$ и $7,3\pm 0,6\%$, $p<0,001$), требует продолжения наблюдения и анализа данных в группе большей численности. Перипроцедурных осложнений зарегистрировано не было.

Выводы. Выполнение изоляции устьев ЛВ сопровождается значимым изменением их продольной деформации по данным внутрисердечной эхокардиографии как после КБА, так и после РЧА.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; криобаллонная аблация; радиочастотная аблация; продольная деформация; изоляция легочных вен; внутрисердечная эхокардиография

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 27.07.2022 **Исправленная версия получена:** 09.09.2022 **Принята к публикации:** 29.09.2022

Ответственный за переписку: Ситкова Екатерина Сергеевна, E-mail: chekruzova@mail.ru

Е.С.Ситкова - ORCID ID 0000-0002-0988-3642, С.Ю.Усенков - ORCID ID 0000-0001-9553-9647, Е.А.Арчаков - ORCID ID 0000-0002-2530-361X, А.В.Сморгон - ORCID ID 0000-0002-6531-7223, Р.Е.Баталов - ORCID ID 0000-0003-1415-3932, П.С.Иршенко - ORCID ID 0000-0002-5106-9425, С.В.Агафонкин - ORCID ID 0000-0002-7358-6386, С.В.Попов - ORCID ID 0000-0002-9050-4493

Для цитирования: Ситкова ЕС, Усенков СЮ, Арчаков ЕА, Сморгон АВ, Баталов РЕ, Иршенко ПС, Агафонкин СВ, Попов СВ. Изменение деформации устьев легочных вен после радиочастотной и криобаллонной аблации у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 34-41. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-05>.

CHANGES IN THE PULMONARY VEINS OSTIA DEFORMATION AFTER RADIOFREQUENCY AND CRYOBALLOON ABLATION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

E.S.Sitkova, S.Yu.Usenkov, E.A.Archakov, A.V.Smogon, R.E.Batalov, P.S.Irshenko, S.V.Agafonkin, S.V. Popov
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a Kievskaya str.

Aim. To study changes in pulmonary vein ostia strain after radiofrequency (RFA) and cryoballoon ablation (CBA) in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) by intracardiac echocardiography.

Methods. Patients with paroxysmal AF ($n=41$) aged 60.1 ± 7.1 years and duration of the disease 7.7 ± 4.8 years were included in the study. Pulmonary vein (PV) isolation was performed with RFA ($n=23$) and CBA ($n=18$). All patients underwent transthoracic and intraoperative intracardiac echocardiography. Longitudinal strain of PV ostia was assessed before and after isolation.

Results. Groups were comparable in main clinical parameters. Regress of PV ostia strain after RFA and CBA was achieved in all of PV, which corresponded to complete PV isolation. Remarked trend toward a more pronounced regression of PV ostia longitudinal strain after CBA compared with RFA for left superior ($10\pm 0.7\%$ and $6.1\pm 0.8\%$ respectively,

$p < 0.001$) and right inferior PV ($9.3 \pm 0.7\%$ vs $7.3 \pm 0.6\%$, $p < 0.001$) requires continued observation and analysis of data in a larger group. There were no complications.

Conclusion. PV isolation is accompanied by a significant change in their longitudinal strain using intracardiac echocardiography both after CBA and after RFA.

Key words: atrial fibrillation; cryoballoon ablation; radiofrequency ablation; longitudinal strain; pulmonary vein isolation; intracardiac echocardiography.

Conflict of interests: none.

Funding: none.

Received: 27.07.2022 **Revision Received:** 09.09.2022 **Accepted:** 29.09.2022

Corresponding author: Sitkova Ekaterina, E-mail: chekruzkhova@mail.ru

E.S.Sitkova - ORCID ID 0000-0002-0988-3642, S.Yu.Usenkov - ORCID ID 0000-0001-9553-9647, E.A.Archakov - ORCID ID 0000-0002-2530-361X, A.V.Smorgon - ORCID ID 0000-0002-6531-7223, R.E.Batalov - ORCID ID 0000-0003-1415-3932, P.S.Irshenko - ORCID ID 0000-0002-5106-9425, S.V.Agafonkin - ORCID ID 0000-0002-7358-6386, S.V.Popov - ORCID ID 0000-0002-9050-4493

For citation: Sitkova ES, Usenkov SYu, Archakov EA, Smorgon AV, Batalov RE, Irshenko PS, Agafonkin SV, Popov SV. Changes in the deformation of the pulmonary vein ostia after radiofrequency and cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 34-41. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-05>.

Ввиду возможности рассмотрения катетерной абляции как способа лечения первой линии пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) в качестве альтернативы антиаритмической терапии (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) согласно Клиническим рекомендациям по фибрилляции и трепетанию предсердий Министерства Здравоохранения РФ 2020 года, применение интервенционного лечения в наши дни находит все более широкое применение. Наряду с радиочастотной абляцией (РЧА), зарекомендовавшей себя как «золотой» стандарт интервенционного лечения ФП, криобаллонная абляция (КБА) укрепляет свои позиции с каждым годом, демонстрируя однозначные преимущества перед антиаритмической терапией [1, 2].

Структурное ремоделирование миокарда предсердий, мышечных муфт легочных вен (ЛВ), в частности, рассматривается в качестве одной из ведущих причин возникновения ФП, патоморфологическим субстратом которого выступает фиброз с развитием электрической неоднородности. В 92,7% случаев причиной рецидивов аритмии является восстановление проведения в ЛВ. В качестве пути решения этой проблемы рассматривается более раннее катетерное лечение ФП, позволяющее уменьшать структурное ремоделирование левого предсердия (ЛП) и частоту рецидивов [3]. Подобная тактика позволяет достигать 80% эффективности лечения ФП с учетом повторных вмешательств. Нарушение механической функции ЛП, как проявление его ремоделирования, рассматривается в настоящее время как один из факторов, определяющих успех в стратегии удержания синусового ритма, а также прогнозировании риска рецидивов аритмии после катетерного лечения [4]. Среди большого многообразия инструментальных методов изучения состояния предсердий наиболее информативными являются ультразвуковые и томографические [5]. Последние наряду с высокой разрешающей способностью имеют ряд ограничений, связанных с использованием контраста

при функциональных нарушениях почек, дороговизной, невозможностью использования у пациентов с имплантированными устройствами, временем обработки изображений и получения результатов.

Все более широкое применение находит методика Speckle-tracking эхокардиографии (STE), заключающаяся в анализе движения пятен серой шкалы, полученных при двухмерной сонографии, позволяющей произвести точную количественную оценку деформации миокарда, систолической и диастолической его функции. В 2018 году принят консенсус по визуализирующим методам диагностики у пациентов с ФП (EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation). Данный документ регламентирует подход к применению STE для изучения механической функции предсердий. При этом методика оценки деформации ЛВ, как структуры, непосредственно задействованной в электрофизиологии ФП, в данном соглашении не упоминается и до настоящего времени не разработана [6].

Перспективным направлением является динамическое интраоперационное проведение внутрисердечной эхокардиографии (ВСЭхоКГ) с применением speckle-tracking (до и после радиочастотного воздействия), позволяющей визуализировать устья всех ЛВ и оценивать глобальную продольную деформацию предсердий, что затруднено при использовании чреспищеводного датчика. Успешное использование данной методики позволило в 2018 году создать способ оценки трансмуральности повреждения, заключающийся в анализе изменений деформации устьев ЛВ после их радиочастотной изоляции. При сопряжении показателей, полученных при использовании разработанного метода с электрофизиологическими критериями эффективности, показано, что изменения деформации устьев ЛВ более чем на 6% свидетельствуют о полной их электрической изоляции [7]. На основании разработанной методики был получен патент РФ на изобре-

тение №2645413. Кроме того, применение ВСЭхоКГ позволяет произвести дополнительный внутриоперационный контроль безопасности для исключения возможных осложнений вмешательства.

Проводимое лечение по своей сути направлено на разобщение двунаправленного электрического проведения между предсердиями и устьями ЛВ, достигающееся путем повреждающего воздействия на мышечные муфты. Ожидаемым эффектом является изменение продольной деформации устьев ЛВ, реализуемое за счет нарушения сократимости мышечных клеток, доступное к изучению ВСЭхоКГ.

Другим эффектом процедуры аблации является изменение деформации ЛП за счет отсутствия контрактильности изолированных устьев ЛВ и их вклада в реализацию сократимости предсердий. Однако, учитывая факт технических различий при использовании РЧА и КБА, предполагается разная степень выраженности повреждающих эффектов двух видов воздействий. Эти данные представляют интерес в перспективе изучения влияния деформации устьев ЛВ после РЧА и КБА на механику предсердий и желудочков. На настоящий момент эти данные немногочисленны и находят отражение только в отдельных работах. Поэтому, целью нашего исследования стало изучение изменений деформации устьев ЛВ внутриоперационно после РЧА и КБА ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП с использованием ВСЭхоКГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены пациенты с пароксизмальной формой ФП в возрасте $60,1 \pm 7,1$ лет с документированной на догоспитальном этапе аритмией по данным 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) или суточного мониторинга ЭКГ. Все пациенты получали антикоагулянтную и антиаритмическую терапию в максимально переносимых терапевтических дозах и имели стаж ФП $7,7 \pm 4,8$ лет. Среди включенных пациентов у 10 человек диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 35 - гипертоническая болезнь, у 7 - сахарный диабет 2 типа, 4 человека имели анамнестические указания на острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторную ишемическую атаку.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и выполнено на базе научно-исследовательского института кардиологии (Томск).

Критерии включения в исследование:

- пациенты обоего пола старше 18 лет;
- пароксизмальная форма ФП,
- письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- наличие показаний для интервенционного лечения.

Критерии исключения:

- персистирующая, длительно персистирующая и постоянная формы ФП;
- тромбоз полостей сердца;
- любое другое заболевание, препятствующее проведению вмешательства в исследовании: острый инфаркт миокарда; стеноз или недостаточность любого клапана, требующая кардиохирургической коррекции;

кардиомиопатии (дилатационная, гипертрофическая); тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по NYHA).

Всем пациентам выполнен стандартный объем предоперационного клинко-инструментального обследования, включавшего, в том числе трансторакальную эхокардиографию на аппарате экспертного класса (Philips HD15) в соответствии со стандартным протоколом.

Включенные в исследование пациенты в соответствии с простой нестратифицированной рандомизационной последовательностью, сгенерированной методом случайных чисел с использованием ресурса www.randomization.com, были распределены в 2 группы: 1 группа, в которой методом лечения ФП была РЧА ($n=23$) и 2-ая - группа использования КБА ЛВ ($n=18$).

Интервенционное лечение

РЧА ЛВ проводилась в рентгеноперационной в условиях медикаментозной седации правым феморальным доступом с установкой 3 интродьюсеров: 8 Fr, 6 Fr и Fast-Cath 8,5 Fr. Через два первых в полость сердца проводились электроды-катетеры NaviStar ThermoCool 3,5 mm (Biosense Webster, США) и 4-полюсный диагностический Viking (Boston Scientific, USA). Дополнительно пунктировали левую бедренную вену, в которую устанавливали интродьюсер 10 Fr и через него проводили катетер для ВСЭхоКГ (SoundStar 3D (Biosense Webster, США)) в полость правого предсердия. Под контролем ВСЭхоКГ пунктировали межпредсердную перегородку при помощи интродьюсера Fast-Cath 8,5 Fr и иглы BRK-1 (St. Jude Medical, США) с последующим введением через интродьюсер в левое предсердие циркулярного электрода

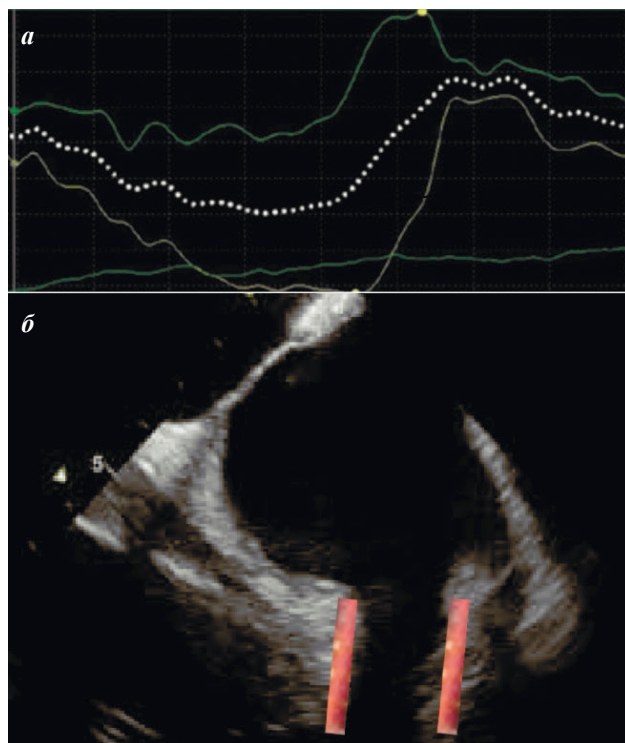


Рис. 1. Кривая продольной деформации устья левой верхней легочной вены (а); установка контрольного объема в предполагаемую область мышечной муфты левой верхней легочной вены (б).

Lasso (Biosense Webster, США) и абляционного электрода через межпредсердную перегородку с иницированием инфузии гепарина до целевого диапазона активированного времени свертывания 300-350 с. Выполняли ВСЭхоКГ с использованием STE, измеряли тканевую деформацию ЛВ, выражая ее в процентах, и скорость деформации ЛВ, измеряемую в 1/секунду. При этом визуализация левых ЛВ осуществлялась из полости правого предсердия, а для визуализации правых ЛВ ультразвуковой катетер проводился через постпункционное отверстие межпредсердной перегородки в полость ЛП. Электрофизиологическое исследование выполнялось на аппаратно-программном комплексе «Элкарт» («Электропульс», Россия). Анатомическая реконструкция ЛП проводилась с использованием трехмерной нефлюороскопической системы CARTO 3 (Biosense Webster, США) с применением FAM технологии. Выполнялась электрическая изоляция ЛВ радиочастотной энергией абляционным электродом с применением радиочастотного деструктора RF100-TZ («Электропульс», Россия) с контролем по мощности - 45 Вт, целевой температурой 50 °С и временем воздействия 10-15 секунд с формированием непрерывной линий радиочастотного повреждения на расстоянии 0,5-1 см вокруг устья каждой из ЛВ и последующим контролем эффективности деструкции. Электрофизиологическим критерием изоляции служило исчезновение потенциалов ЛВ на циркулярном электроде Lasso (Biosense Webster, США). При проведении стимуляции

ЛВ и ЛП регистрировали блок «входа» и «выхода». После антральной изоляции ЛВ повторно проводили ВСЭхоКГ для оценки тканевой деформации и скорости деформации ЛВ с использованием STE. Анализ полученных данных выполняли на ультразвуковом сканере GE Vivid q (США) в программной оболочке количественного анализа Q-Analysis. Процедура завершалась удалением электродов и интродьюсеров и наложением давящих повязок на места пункции.

КБА ЛВ. После осуществления правого бедренного доступа под контролем ВСЭхоКГ выполнялась пункция межпредсердной перегородки, через которую проводился FlexCath Advance (Medtronic, США). Криокатетер поочередно помещался во все ЛВ. Контроль окклюзии выполнялся с помощью введения контрастного вещества. Под контролем электрода Achieve 20 мм (Medtronic, США) выполнялась криоизоляция ЛВ с помощью катетера второго поколения Arctic Front Advance 28 мм (Medtronic, США), температурой до -40-60 °С и временем воздействия 180-240 секунд. Изоляция правых ЛВ выполнялась на фоне стимуляции диафрагмального нерва из правой подключичной вены. Методика ВСЭхоКГ была аналогична таковой при РЧА.

Speckle-tracking эхокардиография (STE) - количественная ультразвуковая методика оценки функции миокарда путем анализа движения «пятен» (speckle), выявленных на обычных 2-мерных эхограммах. При отслеживании перемещения «спеклов» во время сердечного цикла деформацию и скорость её изменения можно измерить непосредственно после проведенного исследования. Ядра «спеклов» регистрируются одновременно в нескольких зонах в пределах плоскости изображения и дают информацию о локальном перемещении. Эти данные становятся основой изучения таких параметров миокардиальной функции как скорость, деформация и скорость деформации. Смещение является параметром, определяющим расстояние, на которое «спекл» изменяет положение в двух последовательных кадрах и измеряется в см. Деформация отражает изменение длины сегмента миокарда, измеряется в процентах и, при этом, может иметь положительные или отрицательные значения, соответствующие укорочению или удлинению сегмента.

При анализе STE учитывались 3 последовательных сердечных цикла для измерения деформации. STE позволяет получать данные

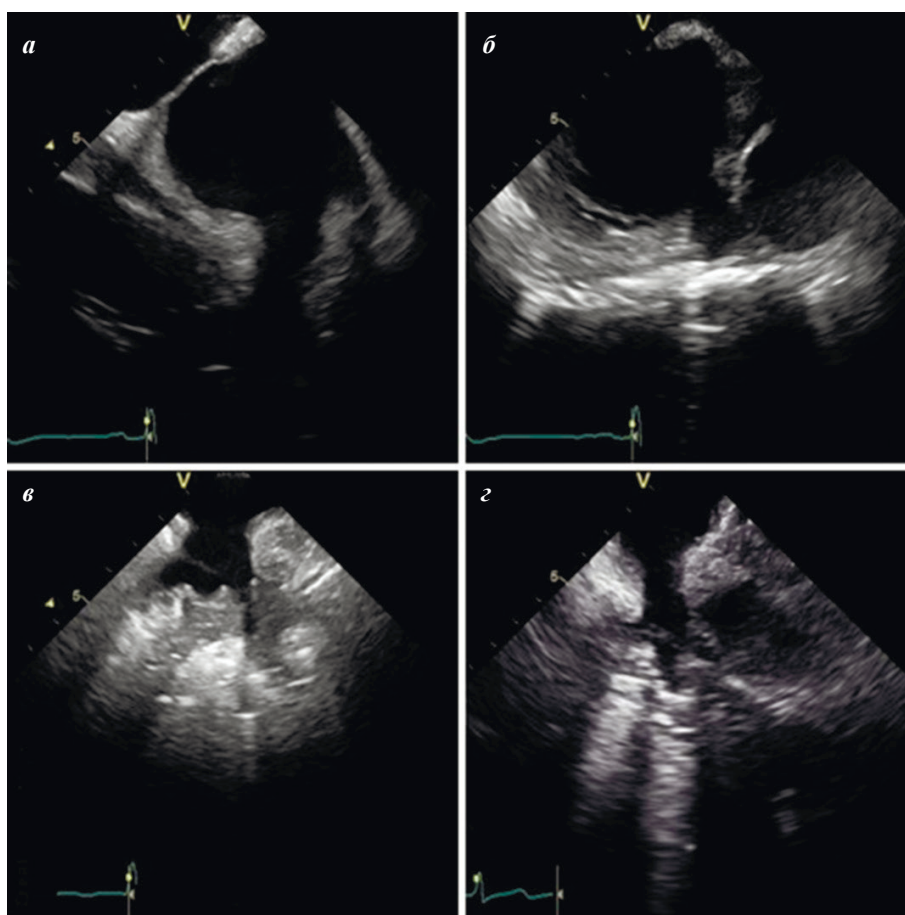


Рис. 2. Визуализация устьев легочных вен с помощью внутрисердечной эхокардиографии: а - левая верхняя легочная вена, б - левая нижняя легочная вена, в - правая верхняя легочная вена, г - правая нижняя легочная вена.

деформации миокарда в 3 пространственных направлениях: продольном, радиальном и циркулярном. В нашем исследовании мы оценивали только продольную деформацию устьев ЛВ. Исходя из строения ЛВ, деформация их устьев может осуществляться благодаря включению мышечных клеток, толщина которых уменьшается по направлению к дистальным отделам. Контрольный объем для измерения деформации располагали в области устьев ЛВ. При этом продольная деформация отражала изменения длины контрольного объема, направленной от устьев ЛВ к дистальным их отделам. Полученные данные обрабатывали с помощью специфического асoustictracking программного обеспечения (рис. 1 и 2). Данная методика не противоречит принятому консенсусу EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multimodality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation, поскольку не затрагивает аспекты изучения механических свойств ЛП.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA ver. 10.0 для Windows. Тип распределения выборки определялся с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Анализ основывался на использовании t-критерия Стьюдента для двух групп по зависимому и независимому признаку. При сравнении процентных соотношений применялся критерий согласия χ^2 . Различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M - среднее арифметическое значение, SD - стандартное отклонение.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика групп пролеченных пациентов представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по основным клинико-инструментальным параметрам. Все пациенты имели нормальную анатомию отхождения ЛВ, полученную по данным ВСЭхоКГ. Ни в одной из групп не было зарегистрировано перипроцедурных осложнений.

Оба метода интервенционного лечения проводились на синусовом ритме с возможностью до- и послеоперационной ВСЭхоКГ и анализа STE 3 последовательных сердечных циклов для измерения деформации. Полученные данные обрабатывались с помощью специфического асoustictracking программного обеспечения. Проанализированные данные групп РЧА и КБА ЛВ представлены в табл. 2.

В обеих группах анализ данных, полученных по результатам внутрисердечной STE до и после воздействия, позволил документировать регресс продольной деформации устьев всех ЛВ, значения которой в сопоставлении с ранее полученными данными соответствуют полной их электрической изоляции [7].

Ввиду большого разброса значений скорости деформации устьев ЛВ, что связано со сложностью стабилизации ультразвукового датчика в продольном направлении в полости сокращающегося ЛП, данный показатель был исключен из анализа. Решение об исключении данного показателя обусловлено также малой выборкой больных и высокой вероятностью

искажения полученных результатов. Продолжение набора данных по тематике позволит минимизировать погрешность измерения и повысить достоверность результатов.

Сравнительный анализ изменения продольной деформации устьев ЛВ при использовании КБА и РЧА привел к получению неоднозначных результатов. Так, применение КБА в устьях ЛВ приводило к достоверно лучшему регрессу их продольной деформации для левой верхней ($6,1 \pm 0,8\%$ и $10,0 \pm 0,7\%$, $p < 0,001$) и правой нижней ЛВ ($7,3 \pm 0,6\%$ и $9,3 \pm 0,7\%$, $p < 0,001$), без преимуществ регресса показателей для правой верхней ЛВ после воздействия ($7,7 \pm 0,7\%$ и $7,7 \pm 0,6\%$, $p = 0,844$). Вместе с тем, значимо лучшее снижение деформации левой нижней ЛВ отмечено после РЧА ($13,0 \pm 0,8\%$ и $11,0 \pm 0,8\%$, $p = 0,018$) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Используемая в нашем исследовании в качестве основной методики оценки изучаемых показателей деформации ЛВ интраоперационная ВСЭхоКГ с применением STE не является в настоящее время рутинной для оценки изолированности устьев ЛВ. Вместе с тем, опыт применения ВСЭхоКГ в нашем центре доказал информативность и практическую значимость в интраоперационной оценке эффективности произведенного воздействия, возможности определения анатомии ЛП и ЛВ наряду с оценкой структурно-функциональных изменений, исключении внутрисердечного тромбоза у пациентов со стабильной антикоагулянтной терапией предшествующие 3 недели и осложнений вмешательства, а также получении информации о положении катетера в устьях ЛВ. Поисковой анализ данных литературы

Таблица 1.

Клиническая характеристика групп пациентов

	РЧА ЛВ	КБА ЛВ
Количество пациентов, n	23	18
Возраст, лет ($M \pm SD$)	$58,1 \pm 7,0$	$62,1 \pm 7,3$
ГБ, n (%)	21 (91,3)	14 (77,7)
Сахарный диабет, n (%)	3 (13,0)	4 (22,2)
ИБС, n (%)	4 (17,3)	6 (33,3)
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	3 (13,0)	1 (5,5)
СНА ₂ DS ₂ -VASc ($M \pm SD$)	$2,1 \pm 1,3$	$2,6 \pm 1,8$
Длительность ФП, лет ($M \pm SD$)	$9,1 \pm 4,7$	$6,3 \pm 3,0$
Антиаритмическая терапия, n (%)	23 (100)	18 (100)
Антикоагулянтная терапия, n (%)	23 (100)	18 (100)
ФВ ЛЖ (%)	$65,7 \pm 4,5$	$66,2 \pm 4,5$
Диаметр ЛП, мм ($M \pm SD$)	$39,6 \pm 4,0$	$39,7 \pm 3,4$

Примечание: здесь и далее РЧА - радиочастотная абляция; ЛВ - легочные вены; КБА - криобаллонная абляция; ГБ - гипертоническая болезнь; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ФП - фибрилляция предсердий; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЛП - левое предсердие.

по использованию методики ВСЭхоКГ для оценки деформации устьев ЛВ у пациентов с ФП свидетельствует об отсутствии аналогов данной работы и уникальности полученных данных. Существуют отдельные работы по использованию ВСЭхоКГ для изучения анатомии ЛВ, в которых площадь отверстия поперечного сечения левой верхней ЛВ определена как прогностический критерий эффективности РЧА с пороговым значением $154 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ (отнесенное к площади поверхности тела) [8]. Также были показаны возможности ВСЭхоКГ в визуализации участков аблации и локальных изменений окружающей

Таблица 2.

Продольная деформация устьев ЛВ в группах пациентов, $M \pm SD$

	Деформация, %			Р
	Исходно	После	Δ	
Группа РЧА				
ЛВЛВ	26±1,4	24,4±1,0	6,1±0,8	0,041
ЛНЛВ	26±1,4	22,6±0,8	13±0,8	0,023
ПВЛВ	23,2±1,2	21,4±1,2	7,7±0,7	0,049
ПНЛВ	24,5±1,1	22,7±1,3	7,3±0,6	0,038
Группа КБА				
ЛВЛВ	26±1,5	23,4±1,1	10±0,7	0,026
ЛНЛВ	24±0,9	21,6±0,9	11±0,8	0,019
ПВЛВ	23,2±1,3	21,4±1,1	7,7±0,6	0,049
ПНЛВ	24,5±1,1	22,2±1,1	9,3±0,7	0,042

Примечание: ЛВЛВ - левая верхняя легочная вена; ЛНЛВ - левая нижняя легочная вена; ПВЛВ - правая верхняя легочная вена; ПНЛВ - правая нижняя легочная вена.

ткани в устьях ЛВ после их изоляции [9]. Несмотря на очевидные возможности и перспективы, метод ВСЭхоКГ недооценен, что ограничивает его широкое внедрение в хирургическую практику.

Многочисленные исследования, посвященные сравнительному анализу существующих в настоящее время двух наиболее эффективных методов лечения ФП, РЧА и КБА ЛВ, в своем большинстве демонстрируют сопоставимые профили эффективности и безопасности. В отдельных исследованиях КБА имела превосходство над радиочастотным воздействием: меньший риск тромбообразования в повреждаемых участках, возможность осуществления изоляции ЛВ в одно воздействие с сокращением времени процедуры и использования в центрах с малым опытом катетерного лечения ввиду более простого технического протокола в сопоставлении с РЧА. Сравнение риска развития осложнений не продемонстрировало превосходства одного метода над другим [10].

Представленное в данной статье исследование выполнено на небольшой выборке пациентов, разделенных на группы применения КБА и РЧА. Интраоперационное изучение показателей продольной деформации устьев ЛВ с использованием ВСЭхоКГ позволяет сделать вывод о том, что после изоляции ЛВ независимо от типа энергии воздействия наблюдается значимое уменьшение продольной деформации устьев изолированных ЛВ. Принимая во внимание данные, полученные ранее и явившиеся основой для разработки способа оценки изолированности ЛВ в нашем центре как альтернативы электрофизиологического исследования, следует, что изменение продольной деформации ЛВ более чем на 6% в сопоставлении с данными контрольного электрофизиологического исследования после воздействия является критерием их изолированности [11].

В нашем исследовании данный критерий был достигнут для всех пациентов независимо от используемого типа интервенционного лечения. В сравнительном анализе влияния двух методов лечения отмечена разнонаправленная реакция с имеющимся трендом большего регресса продольной деформации сразу после использования криобаллонного воздействия, что отмечено для двух из четырех ЛВ. Выявленные различия наиболее вероятно обусловлены техническими особенностями КБА. При общей цели двух методик, сводящейся к полной электрической изоляции ЛВ от предсердий, ее достижение реализуется за счет разной площади и глубины повреждения. Использование криобаллона имеет ряд технических особенностей: более широкую

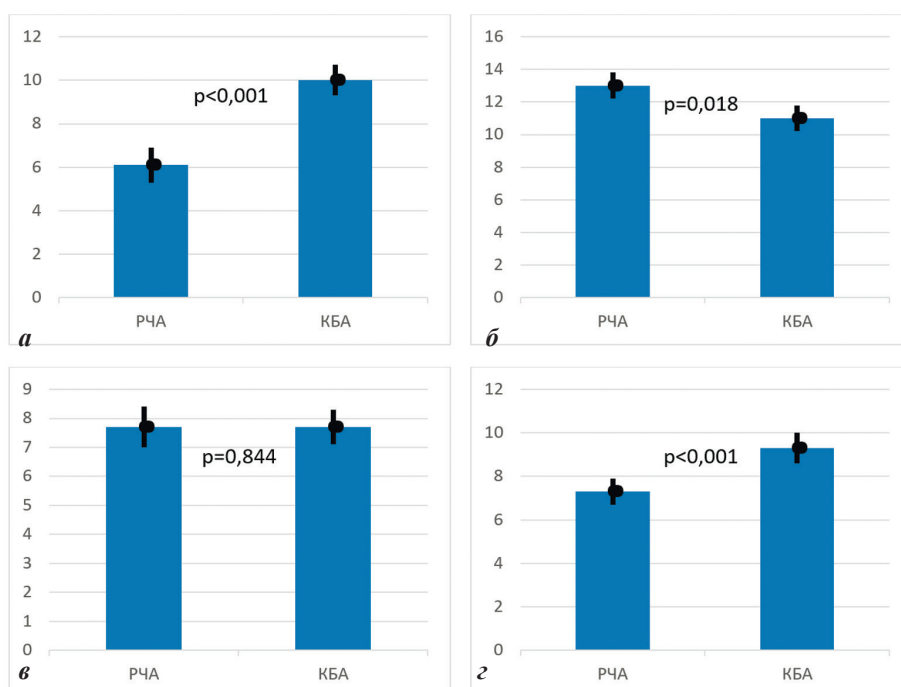


Рис. 3. Сравнительный анализ изменения продольной деформации устьев легочных вен после радиочастотной и криобаллонной аблации: а) в левой верхней легочной вене; б) в левой нижней легочной вене; в) правой верхней легочной вене; г) в правой нижней легочной вене.

площадь повреждения, равномерно циркулярную глубину некроза муфт устьев ЛВ в противопоставление угасающей на периферии выраженности повреждения при точечном радиочастотном воздействии. Анализ результатов исследований других центров в этом направлении не позволяет найти аналогов работ и носит противоречивых характер.

Так в работах И.Н.Мамчур с соавт. (2019) году были подробно изучены показатели механической функции ЛП и ЛВ до и после катетерной абляции. Из 104 включенных в исследование пациентов, подвергшихся изучению функции ЛП, инвазивное манометрическое изучение механики ЛВ выполнено лишь небольшой группе пациентов (17 человек). При этом всем из них выполнена РЧА. Данные об инвазивном изучении функции ЛВ среди пациентов, подвергшихся КБА, в данной работе нет, тем не менее, изучение показателей механической функции ЛП в динамике наблюдения пациентов позволило документировать ухудшение резервуарной и насосной функции после изоляции устьев ЛВ после использования обоих методов катетерного лечения с более выраженными изменениями сразу после процедуры РЧА. Данный факт авторы объяснили суждением о более глубоком и неоднородном повреждении при РЧА в противопоставление более гомогенному при криовоздействии [12]. Ранее этой же группой ученых был предложен способ внутрисердечной ультразвуковой оценки сократимости мышечных муфт путем измерения диаметра просвета устьев ЛВ до и сразу после воздействия [13]. В 2021 году L.Gottlieb с соавт. при исследовании изменений объема ЛП и ЛВ по данным магнитно-резонансной томографии после процедуры РЧА у пациентов с ФП и здоровых овец показали, что уменьшение диаметра ЛВ после их изоляции ассоциировано с протяженностью рубца, а снижение сократимости наблюдалось только в местах абляции. На основании полученных данных авторы сделали предположение о том, что уменьшение размера предсердий после абляции является следствием энергии воздействия и образования рубца в противопоставление данным об обратном развитии структурного ремоделирования [14]. Подобные выводы получены в исследовании 100 пациентов с ФП, где площадь поперечного сечения ЛВ на расстоянии 0,5 см от устьев после РЧА уменьшалась как в группе респондеров так и в группе

нереспондеров, что исключало предсказательную способность данного феномена в удержании синусового ритма [15]. Возможно, именно специфика повреждающего воздействия криобаллона, приводящего к формированию протяженной однородной рубцовой ткани, может объяснять большее изменения деформации ЛВ при криовоздействии в противовес РЧА. Безусловно, следует учитывать тот факт, что наше исследование малочисленное и требует уточнения полученных результатов на большей выборке больных, а потому выявленную тенденцию большего изменения продольной деформации двух из четырех ЛВ оценить однозначно в настоящее время не представляется возможным и дает основания на данном этапе только констатировать факт значительного изменения деформации устьев ЛВ после обоих типов воздействия.

Ограничением выполненной работы является отсутствие датчиков силы контакта на используемых абляционных электродах, что не позволило учитывать эти данные при анализе полученных результатов. Вместе с тем осуществление радиочастотного воздействия в непрекращающемся режиме, позволяло достигать непрерывности линии абляции вокруг ЛВ. Дополнительную информацию в аспекте сравнительного анализа двух методик могли бы представлять данные отсроченного ВСЭхоКГ с изучением деформации устьев ЛВ, однако получение подобного рода данных затруднительно у пациентов без рецидивов аритмии, в связи с чем исследование в динамике не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

И КБА, и РЧА в значительной степени приводят к снижению продольной деформации ЛВ сразу после воздействия по данным ВСЭхоКГ. Продолжение проспективного наблюдения за частотой рецидивов аритмии и динамикой кардиальных структурно-функциональных изменений в группах больных поможет оценить предсказательную способность выявленных изменений в эффективности лечения и влиянии на механику предсердий и желудочков, а сам метод ВСЭхоКГ с технологией speckle-tracking рассматривать в качестве альтернативы интраоперационного электрофизиологического исследования для контроля изолированности ЛВ и его повсеместного внедрения в практическую деятельность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревিশвили АШ, Шляхто ЕВ, Сулимов ВА, и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические Рекомендации. М.: 2017. ISBN 978-5-9500922-0-6. [Revishvili AS, Shlyakhto EV, Sulimov VA, et al. Diagnosis and management of atrial fibrillation. Clinical recommendations. M.: 2017. (In Russ.)] <https://vnoa.ru/upload/iblock/552/552a2e66b804a65431f406f5da5455ba.pdf>.
2. Айвазьян СА, Артюхина ЕА, Горев МВ, и др. Практические рекомендации по выполнению процедуры криобаллонной изоляции легочных вен. М.: Академия постдипломного образования ФГБУ ФМБА России. 2020:112. [Ajvaz'jan SA, Artjuhina EA, Gorev MV, et al. Prakticheskie rekomendacii po vypolneniju procedury krioballonnoj izoljatsii legochnyh ven. M.: Akademiya postdiplomnogo obrazovaniya FGBU FMBA Rossii; 2020:112 (In Russ.)].
3. Ревিশвили АШ, Нардая ШГ, Рзаев ФГ, и др. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной абляции легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2014;1(11): 46-53. [Revishvili AS, Nardaya SG, Rzayev FG, et al. Electrophysiological and clinical predictors of effectiveness of radiofrequency ablation in the pulmonary veins and left atrium in patients with persistent form of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2014;1(11): 46-53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2014.1.6>.

4. Павлюкова ЕН, Кужель ДА, Матюшин ГВ. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5): 675-683. [Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV. Left atrial function: modern assessment methods and clinical significance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5): 675-683. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-675-683>.
5. Хлынин МС, Попов СВ, Криволапов СН, и др. Неинвазивная топическая диагностика нарушений ритма сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;18(4): 96-103 [Khlynin MS, Popov SV, Krivolapov SN, et al. Non-invasive topical diagnostics of heart arrhythmias. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 2014;18(4): 96-103. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.21688/1681-3472-2014-4-96-103>.
6. Donal E, Lip G, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4): 355-83. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev354>.
7. Усенков СЮ, Сморгон АВ, Баталов РЕ, и др. Способ оценки эндокардиальной радиочастотной изоляции легочных вен. Патент на изобретение RU 2645413 C1, 21.02.2018. Заявка № 2016137721 от 21.09.2016. [Usenkov SYu, Smorgon AV, Batalov RE, et al. A method for assessing endocardial radiofrequency isolation of pulmonary veins. Patent for invention RU 2645413 C1, 21.02.2018. Application No. 2016137721 dated 09/21/2016. (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_37364700_85905587.PDF.
8. Nakashima T, Kawasaki M, Toyoshi H, et al. Impact of the pulmonary vein orifice area assessed using intracardiac echocardiography on the outcome of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;51(2): 133-142. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0324-4>.
9. Miyazaki S, Nakamura H, Kajiyama T, et al. Early tissue reaction after second-generation cryoballoon ablation evaluated with intracardiac echocardiography. *Int Heart J*. 2019;60(3): 618-623. <https://doi.org/10.1536/ihj.18-413>.
10. Chen Y, Lu Zh, Xiang Y, et al. Cryoablation vs. radiofrequency ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017;19(5): 784-794. <https://doi.org/10.1093/eu-rorpace/euw330>.
11. Сморгон АВ, Лебедев ДИ, Усенков СЮ, и др. Применение speckle-tracking внутрисердечной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий во время радиочастотной изоляции легочных вен. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7): 117-120. [Smorgon AV, Lebedev DI, Usenkov SYu, et al. Speckle-tracking intracardiac echocardiography in atrial fibrillation patients during radiofrequency isolation of pulmonary veins. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7): 117-120. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-117-120>.
12. Мамчур ИН, Чичкова ТЮ, Мамчур СЕ, и др. Сравнительный анализ нарушения механической функции левого предсердия после процедуры антральной изоляции легочных вен методом радиочастотной и криобаллонной абляции. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(8): 24-30. [Mamchur IN, Chichkova TYu, Mamchur SE, et al. Comparison of the disordered mechanical function of the left atrium after antral isolation of pulmonary veins by radiofrequency or cryoballoon ablation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(8): 24-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-24-30>.
13. Мамчур СЕ, Хоменко ЕА, Мамчур ИН, и др. Способ диагностики нарушения сократимости муфт легочных вен после процедуры радиочастотной абляции. Патент на изобретение RU 2518926 C1, 10.06.2014. Заявка № 2013114893/14 от 02.04.2013. (Mamchur SE, Khomenko EA, Mamchur IN, et al. Method for diagnosing impaired contractility of pulmonary vein couplings after radiofrequency ablation. Invention Patent RU 2518926 C1, 10.06.2014. Application No. 2013114893/14 dated 02.04.2013. (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_37448082_39790475.pdf.
14. Gottlieb L, Jefairi N, Hamrani D, et al. Reduction in left atrial and pulmonary vein dimensions after ablation therapy is mediated by scar. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;37: 100894. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100894>.
15. Khidr S, Doyle M, Rayarao G, et al. Pulmonary vein remodeling following pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation-do pulmonary veins represent only an epiphenomenon? A cardiac MRI study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(1): 8-17. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.09.07>.

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПОЛУЧАЮЩИХ КАРДИОМОДУЛИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ: ВЛИЯНИЕ БРЕМЕНИ КОМОРБИДНОСТИ НА ИСХОДЫ

А.В.Павловская, М.Ю.Ситникова, М.А.Трукшина, В.Л.Галенко, Т.А.Лелявина, М.А.Вандер, Е.Н.Михайлов, Д.С.Лебедев, Е.А.Лясникова

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

Цель. Оценка долгосрочного прогноза пациентов хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ), получающих модуляцию сердечной сократимости (МСС), в фокусе влияния бремени коморбидности на исходы.

Материал и методы исследования. Включено 59 пациентов с СНнФВ II/III функционального класса (ФК), синусовым ритмом, которым были имплантированы устройства МСС с сентября 2015 года по декабрь 2018 года. Наблюдение осуществлялось мультидисциплинарной командой. Средний период наблюдения составил 1916 ± 102 дней. В качестве первичной комбинированной конечной точки (ККТ) рассматривали смерть от всех причин и трансплантацию сердца (ТС). Вторичная ККТ включала смерть от всех причин, ТС, срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора по причине желудочковых тахикардий и госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН). Вероятную выживаемость (ВВ) вычисляли по шкалам MAGGIC (BB_{MAGGIC}) и SHFM (BB_{SHFM}). Исходно для всех пациентов рассчитывали индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ).

Результаты. Трех- и пятилетняя выживаемость составили 79,7% и 66,1%, соответственно, и была выше, чем BB_{MAGGIC} ($p=0,02$) и BB_{SHFM} ($p=0,01$). Среднее время до наступления первичной ККТ составило 1494 дня при годовой смертности 7%. Пациенты с СН III ФК, хронической болезнью почек и $ИКЧ \geq 7$ баллов имели худший прогноз ($p_1=0,002$, $p_2=0,003$, $p_3=0,04$ (log-rank test)). Регистрировалось значимое снижение количества госпитализированных пациентов по причине декомпенсации СН на фоне МСС терапии ($p<0,001$) по сравнению с шестимесячным периодом до постановки кардиомодулирующего устройства. Пациенты со значением $ИКЧ \geq 7$ баллов быстрее достигали вторичной ККТ ($p=0,002$ и $p=0,004$ для трехлетнего и пятилетнего периодов наблюдения соответственно (log-rank test)).

Заключение. Показатели долгосрочной выживаемости пациентов СНнФВ II/III ФК на фоне применения МСС, курируемых мультидисциплинарной командой, были достоверно большими, чем расчетные. Полученные данные подтверждают негативный вклад выраженной коморбидности в клиническое течение и исходы СН на фоне МСС. Применение ИКЧ при комплексной оценке прогноза и идентификации целевой популяции для использования дорогостоящих имплантируемых устройств, включая МСС, может быть полезным инструментом в стратификации рисков и алгоритмах принятия решения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; модуляция сердечной сократимости; прогноз; коморбидность; индекс коморбидности Чарлсона

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2020-800).

Рукопись получена: 31.07.2022 **Исправленная версия получена:** 28.09.2022 **Принята к публикации:** 09.10.2022

Ответственный за переписку: Павловская Алла Владимировна, E-mail: pavlovskaya.av@mail.ru

А.В.Павловская - ORCID ID 0000-0002-3372-6989, М.Ю.Ситникова - ORCID ID 0000-0002-0139-5177, М.А.Трукшина - ORCID ID 0000-0003-3597-6794, В.Л.Галенко - ORCID ID 0000-0002-0503-167X, Т.А.Лелявина - ORCID ID 0000-0001-6796-4064, М.А.Вандер - ORCID ID, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0001-9708-7541, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, Е.А.Лясникова - ORCID ID 0000-0003-0613-829X

Для цитирования: Павловская АВ, Ситникова МЮ, Трукшина МА, Галенко ВЛ, Лелявина ТА, Вандер МА, Михайлов ЕН, Лебедев ДС, Лясникова ЕА. Долгосрочный прогноз у пациентов хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих кардиомодулирующую терапию: влияние бремени коморбидности на исходы. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 42-51. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-06>.

LONG-TERM PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION RECEIVING CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION THERAPY: THE IMPACT OF COMORBIDITY BURDEN ON OUTCOMES

A.V.Pavlovskaya, M.Yu.Sitnikova, M.A.Trukshina, V.L.Galenko, T.A.Lelyavina, M.A.Vander, E.N.Mikhaylov, D.S.Lebedev, E.A.Lyasnikova

Almazov National Medical Research Center, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.

Aim. To investigate the association between comorbidity burden and long-term clinical outcomes of patients with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) undergoing cardiac contractility modulation (CCM).

Methods. Our study included 59 patients with HFrEF, functional class II/III (NYHA), sinus rhythm, who underwent implantation of CCM system between September 2015 and December 2018 and were further followed by a multidisciplinary team. A mean follow-up period was 1916 ± 102 days. All-cause mortality and heart transplantation were considered as primary composite endpoint. The secondary composite endpoint included all-cause mortality, heart transplantation, implantable cardioverter defibrillator shocks due to ventricular tachyarrhythmia and hospitalizations due to decompensated HF. Predicted survival rate were calculated using MAGGIC Risk Calculator and Seattle Heart Failure Model (SHFM). Initially, the Charlson comorbidity index (CCI) was calculated for all patients.

Results. Three- and five-year survival rates were 79,7% and 66,1%, respectively, which were significantly higher than predicted by MAGGIC ($p=0.02$) and SHFM ($p=0.01$). The median time to the primary endpoint was 1494 days and the annual mortality was 7%. Patients with HF NYHA class III, chronic kidney disease and $CCI \geq 7$ points had worse prognosis ($p_1=0.002$, $p_2=0.003$, $p_3=0.04$ (log-rank test)). There was a significant decrease in number of hospitalized patients due to HF decompensated during CCM ($p<0.001$) compared with the six-month period before the system implantation. Patients with CCI value ≥ 7 points reached secondary composite endpoint faster ($p=0.002$ and $p=0.004$ for three-year and five-year follow-up periods, respectively (log-rank test)).

Conclusion. Long-term survival rates of patients with HFrEF II/III (NYHA) receiving CCM and managed on multidisciplinary team were significantly higher than predicted. The heavy comorbidity burden negatively impacts on the clinical course and outcomes of HF patients following CCM implantation. Applying the Charlson index can be useful in a comprehensive assessment of the prognosis and determining the target population for the expensive implantable devices, including CCM, in risk stratification and decision-making algorithms.

Key words: chronic heart failure; cardiac contractility modulation; prognosis; comorbidity; Charlson comorbidity index

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: this work was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 075-15-2020-800).

Received: 31.07.2022 **Revision received:** 28.09.2022 **Accepted:** 09.10.2022

Corresponding author: Pavlovskaya Alla, E-mail: pavlovskaya.av@mail.ru

A.V.Pavlovskaya - ORCID ID 0000-0002-3372-6989, M.Yu.Sitnikova - ORCID ID 0000-0002-0139-5177, M.A.Trukshina - ORCID ID 0000-0003-3597-6794, V.L.Galenko - ORCID ID 0000-0002-0503-167X, T.A.Lelyavina - ORCID ID 0000-0001-6796-4064, M.A.Vander - ORCID ID 0000-0001-9708-7541, E.N.Mikhaylov - ORCID ID 0000-0001-9708-7541, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, E.A.Lyasnikova - ORCID ID 0000-0003-0613-829X

For citation: Pavlovskaya AV, Sitnikova MYu, Trukshina MA, Galenko V, Lelyavina TA, Vander MA, Mikhaylov EN, Lebedev DS, Lyasnikova EA. Long-term prognosis of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction receiving cardiac contractility modulation therapy: the impact of comorbidity burden on outcomes. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 42-51. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-06>.

Растущая проблема сердечной недостаточности (СН) ассоциирована со значительной заболеваемостью и неутешительным прогнозом. Процесс принятия решений о необходимости высокотехнологичных методов лечения СН в клинической практике основан на прогностической оценке рисков. Использование шкал прогноза в алгоритмах маршрутизации поддерживается современными рекомендациями и может оптимизировать лечение, особенно использование имплантируемых устройств [1, 2]. Вместе с тем, прогнозирование исходов у пациентов с СН затруднено из-за увеличения доли пожилых людей, пациентов с множественными сопутствующими за-

болеваниями, постоянного улучшения подходов к менеджменту и разработки новых терапевтических возможностей.

Выявлению более точных критериев для имплантации электрофизиологических устройств, стратификации рисков неблагоприятного прогноза и выбору стратегии лечения уделяется пристальное внимание в ряде научных исследований [3-9]. Стоит заметить, что определённую роль в прогнозировании отводят коморбидной патологии. В ряде исследований показано влияние тяжести сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз у пациентов с СН низкой фракцией выброса (СННФВ),

имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) и устройствами для ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д) [3-9].

Несомненный интерес представляет прогностический потенциал коморбидности у пациентов с СНнФВ, получающих относительно новый метод терапии - модуляцию сердечной сократимости (МСС). В дизайне немногочисленных исследований, посвященных долгосрочному прогнозу пациентов на фоне МСС, реальная выживаемость пациентов сравнивалась с вероятной выживаемостью, рассчитанной по шкалам Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score и Seattle Heart Failure Model (SHFM) [10-14]. Ряд коморбидных состояний включены в прогностическую шкалу MAGGIC. В то же время данные по сопутствующим заболеваниям практически не представлены в шкале SHFM, оценивающей наиболее отдаленный прогноз. Немаловажно, что влияние МСС на исходы у пациентов с СН в эпоху применения ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, препаратов, имеющих самостоятельное влияние на такие важные коморбидные составляющие и предикторы СН, как почечная дисфункция и сахарный диабет, невозможно оценить, поскольку все исследования в основном проводились до широкого использования этих препаратов.

Учитывая вышеизложенное, исследование прогнозируемой и реальной выживаемости больных с СНнФВ на фоне МСС приобретает особенную актуальность. Целью данной работы стало изучение трех- и пятилетнего течения СН у пациентов, получающих кардиомодули-

Таблица 1 (см. продолжение).

Характеристика пациентов на момент имплантации кардиомодулирующей системы, клиническое течение и исходы (n=59)

Показатель	Значение
Возраст, лет, М±SD	52,3±10,4
Минимальный/максимальный диапазон, лет	25/72
Мужчины, n (%)	49 (83)
Курение, n (%)	33 (56)
АГ, n (%)	45 (76)
Пароксизмальная ФП в анамнезе, n (%)	8 (13,5)
ИБС, постинфарктный кардиосклероз, n (%)	42 (71)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	32 (54)
Стенокардия напряжения II ФК, n (%)	25 (42)
Некоронарогенная КМП, n (%)	19(32)
ИКД, n (%)	14 (22)
ФК СН (NYHA) II, n (%)	44 (74,5)
ФК СН (NYHA) III, n (%)	15 (25)
Давность СН (лет), Ме (Q25;Q75)	3 (2;7)
Госпитализации по поводу декомпенсации СН*, n	41
Количество госпитализированных пациентов**, n (%)	29 (49)
Некардиальные сопутствующие заболевания	
СД2, n (%)	18 (30,5)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких, n (%)	20 (34)
ХБП, n (%)	15 (25)
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	13 (22)
Язвенная болезнь, n (%)	12 (20)
Индекс коморбидности Чарлсона	
Индекс коморбидности Чарлсона, М±SD	5,2±2,4
Индекс коморбидности Чарлсона ≥5 баллов, n (%)	37 (63)
Индекс коморбидности Чарлсона ≥7 баллов, n (%)	20 (34)
Объективный статус на момент постановки МСС	
САД, мм рт.ст., Ме (Q25;Q75)	110 (105;120)
ЧСС, уд в мин, М±SD	68,3±6,4
Индекс массы тела, кг/м ² , М±SD	28,5±4,9
ФВ ЛЖ, %, Ме (Q25;Q75)	26 (21;30),
ФВ ЛЖ, %, минимальное / максимальное значение	15/39
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл, Ме (Q25;Q75)	240 (206;290)
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл, Ме (Q25;Q75)	185 (134;234)
Синусовый ритм, n (%)	59 (100)
QRS, мс, Ме (Q25;Q75)	108 (100;118)
peak VO ₂ , мл/кг/мин, М±SD	14,1±4,5
NT-proBNP, пг/мл, Ме (Q25; Q75)	1050 (586;1746)
Калий, М±SD	4,6±0,3
Натрий, Ме (Q25;Q75)	140 (138;142)
Гемоглобин, г/л, Ме (Q25;Q75)	146 (131;156)
Общий холестерин, М±SD	4,3±0,9
Мочевая кислота, ммоль/л, М±SD	479±139
Лимфоциты, %, Ме (Q25;Q75)	28 (22;32)
СКФ _{СКД-EPI} , мл/мин/1,73м ² , М±SD	80,4±19,6

рующую терапию, с использованием комплексного подхода к анализу клинико-лабораторных и инстру-

ментальных данных и акцентом на предиктивный потенциал бремени коморбидности.

Таблица 1 (продолжение).

Характеристика пациентов на момент имплантации кардиомодулирующей системы, клиническое течение и исходы (n=59)

Показатель	Значение
Медикаментозная терапия на момент включения	
ИАПФ/АРА, n (%)	58 (98)
β-АБ, n (%)	59 (100)
АМКР, n (%)	56 (95)
Диуретики, n (%)	59 (100)
Статины, n (%)	48 (81)
Клиническое течение на протяжении пятилетнего периода наблюдения	
Имплантация ИКД, n (%)	28 (47)
ФП впервые возникшая, n (%)	7 (12)
Абляция зон ФП, n (%)	3 (5)
Электроимпульсная терапия по поводу ФП, n (%)	5 (8,5)
Замена Optimizer IV на Optimizer Smart, n (%)	1 (1,7)
Замена электродов Optimizer IV, n (%)	11 (19)
ЧКВ, n (%)	6 (10)
Онкология, n (%)	3 (5)
Исходы в течение трех лет наблюдения (n=59)	
Выживаемость, %	79,7
Кардиоваскулярная смертность, %	83,3
Трансплантация сердца, n (%)	2 (3)
Желудочковые аритмии, требующие шоковой терапии ИКД, n (%)	0
Госпитализации по причине декомпенсации СН, n	46
Количество госпитализированных пациентов ^{&} , n (%)	19 (32)
Госпитализации по всем причинам, n	48
Исходы в течение пяти лет наблюдения (n=56)	
Выживаемость, %	66,1
Кардиоваскулярная смертность, %	73,6
Трансплантация сердца, n (%)	2 (3,5)
Желудочковые аритмии, требующие шоковой терапии ИКД, n (%)	9 (16)
Госпитализации по причине декомпенсации СН, n	64
Количество госпитализированных пациентов ^{&&} , n (%)	28 (50)
Госпитализации по всем причинам, n	70

Примечание: здесь и далее значения указаны в абсолютных значениях, %, как среднее значение±стандартное отклонение, в виде медианы и квартилей; АГ - артериальная гипертензия; ФП - фибрилляция предсердий; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФК - функциональный класс; КМП - кардиомиопатия; ИКД - имплантированный кардиовертер дефибриллятор; СН - сердечная недостаточность; СД2 - сахарный диабет 2 типа; ХБП - хроническая болезнь почек; МСС - модуляция сердечной сократимости; САД - систолическое артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; peak VO₂ - пиковое потребление кислорода; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА - антагонисты рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 1 типа; АМКР - антагонисты минералкортикоидных рецепторов; β-АБ - бета-адреноблокаторы; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; * - за 6 мес. до имплантации МСС; ** - по причине декомпенсации СН за 6 мес. до имплантации МСС; & и && - по причине декомпенсации СН в течение трех и пяти лет, соответственно.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое наблюдательное исследование 59 пациентов, которым были имплантированы устройства МСС (51 устройство Optimizer IV поколения и 8 устройств Optimizer Smart, Impulse Dynamics, Германия) в период с сентября 2015 года по декабрь 2018 года на базе в НМИЦ им. В.А.Алмазова. Критерии включения / невключения в программу и методика имплантации МСС подробно описаны в наших предыдущих публикациях [15]. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НМИЦ им. В.А.Алмазова (№ 62 от 12.03.2018 г). Все пациенты имели синусовый ритм, СНнФВ II и III функционального класса (ФК) и получали оптимальную медикаментозную терапию согласно текущим рекомендациям не менее 3-х месяцев до имплантации девайса. Наблюдение осуществляли на базе центра компетенции СН НМИЦ им. В.А.Алмазова в рамках мультидисциплинарной команды. Визиты к кардиологу-специалисту по сердечной недостаточности и специалисту по ведению пациентов с имплантированными устройствами проводили каждые 3-6 мес. на протяжении первого года наблюдения, и каждые 6-12 мес. на протяжении второго года наблюдения. Далее визиты осуществляли не реже 1 раза в 18 мес. Пациенты имели круглосуточную интерактивную консультативную доступность специалистов.

Проведен сбор анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных. Рассчитывали индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ), представляющий собой систему балльной оценки ряда сопутствующих заболеваний, с учетом возраста ис-

следуемого [16]. Исходы определяли в течение трех и пяти лет. Данные о трехгодичном прогнозе были получены у 100% пациентов. Три пациента, которым устройства МСС были имплантированы в декабре 2018 г, в расчет пятилетнего прогноза не были включены. Вероятную выживаемость (ВВ) вычисляли по шкалам MAGGIC (BB_{MAGGIC}) SHFM (BB_{SHFM}) [17, 18]. Для каждого пациента оценивали количество госпитализаций за предыдущий 6-месячный интервал до постановки устройства МСС. В качестве первичной комбинированной конечной точки (ККТ) рассматривали смерть от всех причин и трансплантацию сердца (ТС). Вторичная ККТ включала смерть, ТС, срабатывания ИКД по причине желудочковых тахикардий и госпитализации в связи с декомпенсацией СН. Данные о пациентах в случае достижения конечной точки были получены из медицинской документации и от родственников больных.

Статистический анализ проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики программ SPSS Statistics 21.0 (США) и Microsoft Excel 2013г. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде среднее±стандартное отклонение ($M \pm SD$) (в случае нормального распределения), медианы (Me) и квартильных интервалов (Q_{25} и Q_{75}), частот и процентов от общего числа наблюдений n (%). Различия между независимыми выборками оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. Независимые категориальные данные анализировали с помощью двустороннего критерия Фишера. Анализ реальной выживаемости пациентов проводили с помощью метода Каплана-Мейера. Статистическую разницу между наблюдаемой и вероятной выживаемостью, оценку влияний на первичную и вторичную ККТ проверяли с использованием лог-ранк теста в соответствующих временных точках. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний период наблюдения пациентов составил $63,9 \pm 3,4$ месяца (1916 ± 102 дней). Клинические характеристики пациентов на момент имплантации кардиомодулирующей системы, клиническое течение и исходы приведены в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил $52,3 \pm 10,4$ лет, большинство были мужчины с СН II ФК (NYHA). Основной причиной СН выступала ишемическая болезнь сердца, 40 пациентов имели постинфарктный кардиосклероз, в 18-ти случаях причиной развития СН послужили различные типы некоронарогенных кардиомиопатий. Артериальная гипертензия в анамнезе выявлялась у большинства пациентов и выступала как конкурирующая этиология СН. У каждого третьего больного наблюдался сахарный диабет 2 типа (СД2), компенсированный на фоне диеты или в сочетании с применением сахароснижающих препаратов, и хроническая обструктивная болезнь легких. У каждого четвертого пациента была хроническая болезнь почек (ХБП). Индекс коморбидности Чарлсона ≥ 5 баллов регистрировали в 63% случаев (табл. 1).

Исходно 14 пациентам были имплантированы ИКД в целях первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). В течение периода наблюдения в дополнение к МСС в рамках первичной профилактики ВСС ИКД были имплантированы еще 28 больным. На протяжении первого и второго года имплантация ИКД была проведена 19 и 5 пациентам, соответственно, остальным четырем пациентам - в последующем периоде. С 2018 г и в течение всего периода наблюдения терапия АРНИ применялась у 29% пациентов (17 человек). С 2020 г 6 пациентов получали дапаглифлозин. За период наблюдения реваскуляризацию миокарда перенесли 10% пациентов (6 человек) от общего числа включенных в наблюдение пациентов. Пароксизмальную фибрилляцию предсердий (ФП) в анамнезе имели 8 больных, двум пациентам была выполнена радиочастотная катетерная абляция зон ФП за 12 мес. до постановки кардиомодулирующего устройства. Спустя 5 лет наблюдения у 7 пациентов была впервые выявлена ФП, потребовавшая восстановления синусового ритма с помощью электроимпульсной терапии / радиочастотной катетерной абляции аритмии, одному пациенту была проведена замена аппарата Optimizer IV на Optimizer Smart. Желудочковые тахикардии, требующие шоковой терапии ИКД, наблюдались в 15,2% случаев (9 человек)

Таблица 2.

Динамика числа госпитализаций в связи с декомпенсацией СН на фоне МСС за 5 лет

Временной отрезок	Госпитализированные пациенты [#] , n (%)
12 месяцев	8 (14,2)
12-24 месяцев	5 (10)
24-36 месяцев	6 (12,7)
36-48 месяцев	4 (10)
48-60 месяцев	5 (13,5)

Примечание: [#] - от общего числа живых пациентов на конец отрезка наблюдения.

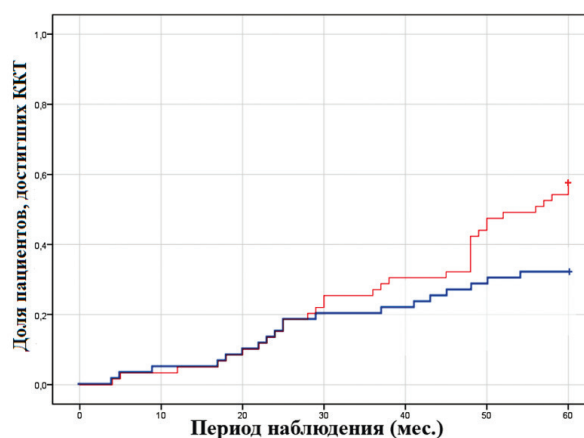


Рис. 1. Кривые дожития пациентов, получающих МСС до наступления первичной (синяя линия) и вторичной (красная линия) комбинированных конечных точек, рассчитанные по методу Каплана-Мейера.

на пятом году наблюдения. Спустя три года у трех пациентов работа МСС была прекращена по различным причинам, включая стимуляцию левого устройства МСС, связанную с нарушением изоляции желудочковых электродов. В связи с технической невозможностью замены электродов устройства одному из них проведена деимплантация системы. Эти случаи были подвергнуты цензурированию при анализе данных в соответствующие моменты времени. Доля терапевтической стимуляции у всех респондентов на протяжении наблюдения составила более 70%.

Спустя год после постановки девайса наблюдалось значимое снижение числа пациентов, госпитализированных по причине декомпенсации СН, по сравнению с шестью месяцами до постановки МСС, причем достоверность разницы сохранялась до конца исследуемого периода для каждого двенадцатимесячного временного отрезка (все $p < 0,001$) (табл. 2).

В течение трёх и пяти лет выживаемость составила 79,7% и 66,1%, соответственно (рис. 1). Первичной ККТ (смерть или ТС) достигли 12 (20,3%) и 19 (33,9%) пациентов в вышеуказанные временные отрезки. Средняя продолжительность жизни до наступления индексного события составила $49,8 \pm 2,21$ месяцев (1494 дня).

Таблица 3.

Наблюдаемая и прогнозируемая выживаемость в течение периода наблюдения

Период наблюдения (месяцы)	Выживаемость, %		
	Реальная Каплан-Майер	SHFM	MAGGIC
12	96	96	91
24	88	92	-
36	79,7	-	77,4 [@]
48	74	-	-
60	66,1	55,7 ^s	-

Примечание: SHFM - Seattle Heart Failure Model; MAGGIC - Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure Risk Score; [@] - $p = 0,024$; ^s - $p = 0,012$.

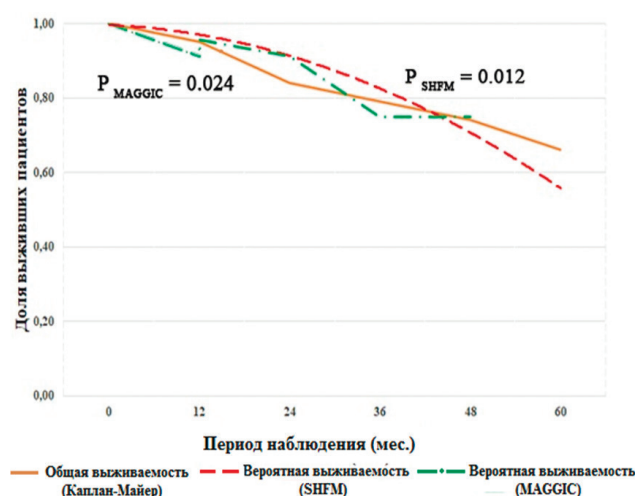


Рис. 2. Кривые реальной выживаемости, рассчитанной по методу Каплана-Майера, и вероятной выживаемости, рассчитанной по шкалам прогноза SHFM и MAGGIC, пациентов на фоне МСС.

Кардиоваскулярную смертность регистрировали в 83,3% и 73,6% случаев за три года и пять лет наблюдения, соответственно, при этом, в её структуре преобладала смертность по причине декомпенсации СН (41,6 % и 47,3% для трех- и пяти лет, соответственно). ТС в связи с прогрессированием СН выполнена двум пациентам на протяжении 3-летнего периода после постановки МСС. По причине ВСС за весь период наблюдения умерло 6,7% респондентов (4 человека). Имплантация системы механической поддержки кровообращения в исследуемой когорте не было. Тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции, потребовавшее госпитализации, отмечалось у пятерых пациентов (8,4 %), у двоих из которых была констатирована госпитальная смерть.

Вторичной ККТ (включающей смертность, ТС, обоснованные шоки ИКД и госпитализации в связи с декомпенсацией СН) за трех- и пятилетний периоды наблюдения достигли 17 (29 %) и 34 (61 %) пациента, соответственно (рис. 1). При оценке вторичной ККТ средняя продолжительность жизни до ее наступления составила $46,5 \pm 2,2$ месяцев (1395 дней).

Показатели реальной выживаемости были сопоставлены с показателями вероятной выживаемости, рассчитанных с помощью шкал SHFM и MAGGIC. Через три и пять лет наблюдения реальная выживаемость была значимо выше, чем BB_{MAGGIC} и BB_{SHFM} 79,7% и 66,1% против 77,4% и 55,7%, соответственно ($p_1 = 0,024$; $p_2 = 0,012$) (табл. 3 и рис. 2). Ежегодная смертность среди исследуемой группы составила в среднем 6,8%.

Был проведен сравнительный анализ групп живых и умерших пациентов, достигших первичную ККТ, с включением широкого спектра прогностических показателей, в т.ч. входящих в шкалы оценки вероятной выживаемости. В группах пациентов, достигших первичную ККТ, по сравнению с группой выживших пациентов на всех сроках наблюдения чаще встречались пациенты с ФВ ЛЖ менее 25%, III ФК СН, ХБП, ИКЧ ≥ 7 баллов (все $p < 0,05$). Более высокое значение индекса коморбидности Чарлсона на момент постановки устройства, более низкие исходные значения пикового потребления кислорода и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а так же частые госпитализации по причине декомпенсации СН на фоне терапии МСС ассоциировались с плохим пятилетним прогнозом. Сравнительные данные групп в зависимости от исхода заболевания представлены в табл. 4.

Для дальнейшей оценки потенциальных факторов, способных повлиять на исходы и представленных в табл. 4, был проведен анализ с применением лог-ранк теста. Возраст, этиология заболевания, наличие ИКД, СД2, применение современной медикаментозной терапии не повлияли на первичную и вторичную ККТ на всех отрезках наблюдения. В то же время достоверные различия в прогнозе по данным лог-ранк теста подтвердились у пациентов разных функциональных классов СН, имеющих ХБП и ИКЧ ≥ 7 баллов ($p_1 = 0,002$, $p_2 = 0,003$ и $p_3 = 0,036$ соответственно) (рис. 3а и рис. 4а,б).

При сравнении прогноза пациентов в зависимости от факта госпитализации по причине декомпенсации СН на фоне терапии МСС были получены

достоверные отличия ($p < 0,001$) в средней продолжительности жизни для 2-х групп сравнения (рис. 36).

Пациенты со значением ИКЧ ≥ 7 баллов значительно быстрее достигали вторичной ККТ ($p_3 = 0,002$ и

Таблица 4.

Особенности клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с СН на момент постановки кардиомодулирующего устройства в зависимости от исхода заболевания

Показатель	3 года наблюдения			5 лет наблюдения		
	Живые (n=47)	Достигшие первичную ККТ (n=12)	p	Живые (n=37)	Достигшие первичную ККТ (n=19)	p
Возраст, лет, M $\pm$ SD	54,32 $\pm$ 10,8	58,7 $\pm$ 9	н.д.	56,7 $\pm$ 11,3	58,2 $\pm$ 8,4	н.д.
Давность СН, лет, Me (Q25;Q75)	6(4;8)	6(4;10)	н.д.	9(7;10)	8(6;13)	н.д.
ХБП, n (%)	8(17)	7(58)	0,007	6(16)	9(47)	0,02
АГ в анамнезе, n (%)	34 (72)	11 (92)	н.д.	27 (73)	16 (84)	н.д.
ИБС (ПИКС), n (%)	32 (68)	10 (83)	н.д.	25 (68)	15 (80)	н.д.
СД2, n (%)	13 (28)	5 (42)	0,48	9 (24)	9 (47)	1,0
ИК Чарлсона, баллы, M $\pm$ SD	5,1 $\pm$ 2,5	7,1 $\pm$ 2,5	н.д.	5,5 $\pm$ 2,7	7,21 $\pm$ 2,5	0,02
ИК Чарлсона ≥ 5 баллов, n (%)	27 (57)	10 (83)	н.д.	22 (59)	15 (79)	н.д.
ИК Чарлсона ≥ 7 баллов, n (%)	11 (23)	9 (75)	0,008	9 (24)	11 (58)	0,02
САД, мм рт.ст., Me (Q25;Q75)	120 (110;120)	115 (100;124)	н.д.	120 (110;120)	110 (100;120)	н.д.
ЧСС, уд в мин, Me (Q25;Q75)	66(64;72)	73(67;79)	н.д.	66(61;73)	75(70;82)	н.д.
Общий холестерин, ммоль/л, M $\pm$ SD	4,1 $\pm$ 1,4	5,3 $\pm$ 1,3	н.д.	4,2 $\pm$ 1,2	4,8 $\pm$ 0,4	н.д.
Натрий, ммоль/л, M $\pm$ SD	140,5 $\pm$ 3,3	142,1 $\pm$ 1,8	н.д.	138,4 $\pm$ 4,7	139,8 $\pm$ 5,3	н.д.
Калий, ммоль/л, M $\pm$ SD	4,5 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,4	н.д.	4,9 $\pm$ 0,5	4,4 $\pm$ 0,4	н.д.
Гемоглобин, г/л, M $\pm$ SD	143,8 $\pm$ 18,4	135 $\pm$ 17	н.д.	172 $\pm$ 17,4	141,3 $\pm$ 23	н.д.
Лимфоциты, %, M $\pm$ SD	30,7 $\pm$ 9,9	24,7 $\pm$ 10	н.д.	33,6 $\pm$ 21	22,4 $\pm$ 10,6	н.д.
Мочевая кислота, мкмоль/л, M $\pm$ SD	471 $\pm$ 122	630 $\pm$ 228	н.д.	455 $\pm$ 127	542 $\pm$ 227	н.д.
ИМТ, кг/м ² , M $\pm$ SD	29,6 $\pm$ 5,4	28,6 $\pm$ 3,6	н.д.	29,5 $\pm$ 5,8	30,4 $\pm$ 4,9	н.д.
СКФ _{СКД-EP1} , мл/мин/1,73м ² , M $\pm$ SD	74,5 $\pm$ 16,5	60,8 $\pm$ 12,5	н.д.	70 $\pm$ 19	55,8 $\pm$ 17,9	0,02
ФВ ЛЖ, %, M $\pm$ SD	33,57 $\pm$ 7,3	27,2 $\pm$ 8,4	н.д.	36,6 $\pm$ 9,1	26 $\pm$ 7	0,003
ФВ ЛЖ < 25%, n (%)	4 (8,5)	4 (33)	0,046	3(8)	7(37)	0,02
ФВ ЛЖ 25-34%, n (%)	19 (40)	6 (50)	н.д.	11(30)	10(53)	н.д.
ФВ ЛЖ >34% , n (%)	24 (51)	2 (17)	0,049	23(62)	2(10,5)	0,0002
СН III ФК, n (%)	8 (17)	7 (58)	0,007	5 (13,5)	9 (47)	0,009
NT-proBNP пг/мл, Me (Q25;Q75)	492 (137;1000)	2200 (1249;11422)	н.д.	190 (45;610)	2020 (1215;8433)	н.д.
peak VO ₂ , мл/кг/мин, M $\pm$ SD	16,7 $\pm$ 5,61	15,1 $\pm$ 4,6	н.д.	23,7 $\pm$ 5,56	14,1 $\pm$ 4,5	0,043
ИКД до постановки МСС, n (%)	10 (21)	4 (33)	н.д.	11 (30)	3 (16)	н.д.
ИКД на 24 мес МСС терапии, n (%)	31 (66)	7 (58)	н.д.	27 (73)	10 (53)	н.д.
ИАПФ/АРА, n (%)	46 (98)	12 (100)	н.д.	37 (100)	18 (94)	н.д.
β -АБ, n (%)	47 (100)	12 (100)	н.д.	37 (100)	19(100)	н.д.
АМКР, n (%)	44 (93)	12 (100)	н.д.	37 (100)	19(100)	н.д.
Диуретики, n (%)	47 (100)	12 (100)	н.д.	37 (100)	19(100)	н.д.
Статины, n (%)	37 (78)	11 (92)	н.д.	29 (78)	19(100)	н.д.
АРНИ с 2018 г, n (%)	15 (32)	2 (17)	н.д.	13 (33)	4 (21)	н.д.
Дапаглифлозин с 2020 г, n (%)	6 (10)	0(0)	н.д.	4 (10)		н.д.
Госпитализированные пациенты ¹ , n (%)	22 (47)	7 (58)	н.д.	17 (46)	12 (63)	н.д.
Госпитализированные пациенты ² , n (%)	12 (25,5)	6 (50)	н.д.	9 (24)	13 (68)	0,003

Примечание: ИК - индекс коморбидности; АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; ¹ и ² - по причине декомпенсации СН в течение 6 мес. до имплантации МСС и в течение периода наблюдения, соответственно.

$p_5=0,004$ для трехлетнего и пятилетнего периодов наблюдения, соответственно (рис. 4в).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе представлено одноцентровое, проспективное исследование, посвященное анализу долгосрочного прогноза пациентов с СНнФВ, получающих кардиомодулирующую терапию. Среднее время до наступления первичной ККТ, включающей в себя смерть или ТС, составило 1494 дня при годовой смертности 7%. Сделать вывод о преимуществах МСС для исходов сложно, по причине отсутствия в этом исследовании контрольной группы. Между тем, трех- и пятилетняя выживаемость пациентов составила 80% и 66% и была существенно выше ВВ, рассчитанной по шкалам MAGGIC и SHFM. Наблюдалось значимое снижение количества госпитализированных пациентов по причине декомпенсации СН на фоне МСС в течение всего пятилетнего периода по сравнению с шестимесячным периодом до постановки устройства.

Учитывая ограниченное применение данного метода электрофизиологического лечения во всем мире, опубликованные работы, посвященные столь долго-

срочному мониторингу пациентов на фоне кардиомодулирующей терапии, единичны и ограничены малочисленными когортами. В проспективном исследовании 41 пациента с СНнФВ, получающих МСС, трехлетняя выживаемость составила 70%, а на сроке наблюдения 75 мес. достигла 61% и была существенно выше по сравнению с группой контроля, получающей медикаментозную терапию, где выживаемость спустя 69 мес. составила 29%. Стоит отметить, что в исследование были включены пациенты III ФК и достоверность различий как в смертности, так и в госпитализациях по причине СН не была получена в группах больных с ФВ ЛЖ <25% [19]. В другой работе, анализирующей когорту из 68 больных СНнФВ II-III ФК, получающих МСС, было показано достоверное увеличение выживаемости по сравнению с расчетным показателем SHFM на среднем сроке наблюдения 4,5 года [12].

В представленной статье показан уникальный российский опыт длительного наблюдения в рамках единой команды «heart team» пациентов, получающих модуляцию сердечной сократимости. Тяжесть клинического течения СН (III ФК СН на момент имплантации системы и госпитализации по причине декомпенсации СН на фоне МСС) является неблагоприятным

прогностическим фактором, что было показано прежде на российской выборке пациентов с СНнФВ даже в условиях мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов [20]. Очевидно, что персонализированный подход к больному, ранний мониторинг пациентов высокого риска на амбулаторном этапе и интерактивная консультативная доступность специалистов, применяемые в данном исследовании, дают возможность своевременно корректировать состояние и не допускать экстренных декомпенсаций, вовремя определять показания к высокотехнологи-

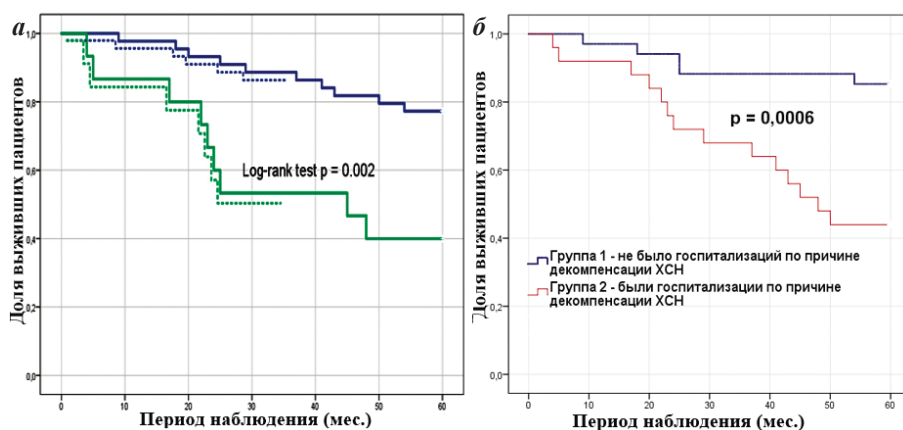


Рис. 3. Кривые выживаемости пациентов на фоне МСС, рассчитанные по методу Каплана-Мейера в зависимости от: а) ФК СН на момент постановки МСС (синяя кривая - больные с СН II ФК, зеленая кривая - больные с СН III ФК); б) факта госпитализации по причине декомпенсации ХСН за время наблюдения.

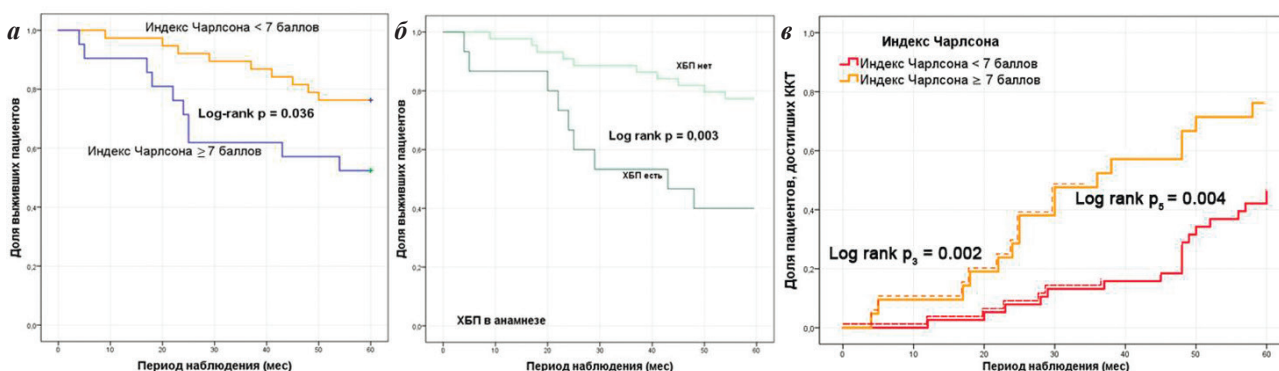


Рис. 4. Влияние коморбидности на прогноз пациентов с СН на фоне МСС. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от индекса коморбидности Чарлсона (а), наличия ХБП на момент постановки устройства (б); трехлетние (пунктирная линия) и пятилетние кривые дожития пациентов до наступления вторичной комбинированной конечной точки в зависимости от индекса коморбидности Чарлсона (в), рассчитанные по методу Каплана-Мейера.

ческому методу лечения и госпитализации, что отчасти обуславливает более низкую смертность по сравнению с расчетными показателями и лучшие клинические результаты [21].

При анализе предикторов в исследуемой выборке наряду с традиционными факторами риска, такими как ФК СН, пиковое потребление кислорода, ФВ ЛЖ и ХБП, было продемонстрировано неблагоприятное влияние интегрального показателя сопутствующих заболеваний как на первичную, так и на вторичную ККТ. Надо заметить, что обычно прогностические шкалы разрабатывают на основании данных рандомизированных клинических исследований, которые редко включают пациентов с выраженной коморбидностью. Вместе с тем, сопутствующие заболевания являются серьезной проблемой при СН, ассоциируемой с увеличением использования медицинских услуг и увеличением смертности [22]. Встречаемость двух и более хронических заболеваний, так называемая мультиморбидность, характерна для большинства пациентов с СН независимо от ФВ ЛЖ и фенотипа СН [23], что подтверждают представленные данные. Немаловажно, что доля смертей, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в представленной работе составила 17% и 26% спустя три и пять лет наблюдения.

Ряд авторов показали значительный риск смерти у пациентов с СНФВ и ИКД / СРТ-Д, у которых есть сопутствующие несердечные заболевания [3-8]. Метаанализ 4 крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке преимуществ ИКД для первичной профилактики ВСС, продемонстрировал, что у пациентов с множественной сопутствующей патологией ИКД не столь эффективен, как у пациентов с меньшим количеством сопутствующих заболеваний [9]. Согласно современным рекомендациям, бремя коморбидности и функциональный статус пациента играют немаловажную роль в оценке годового прогноза и принятия решений о постановке ИКД для первичной профилактики ВСС у пациентов с СНФВ [1]. В серии работ влияние сопутствующих заболеваний на исходы у пациентов с СНФВ на фоне ИКД / СРТ-Д оценивали с помощью индекса коморбидности Чарлсона [3-6]. Однако данные по применению этого показателя в оценке прогноза пациентов, получающих МСС, в доступной литературе на текущий момент отсутствуют. В

то же время результаты итальянского регистра RERA (Registry of Emilia Romagna on Arrhythmia Interventions) показывают, что возраст пациента и более высокий ФК СН в дополнение к большему значению индекса коморбидности Чарлсона являются независимыми факторами, влияющими на исход лечения пациентов с СНФВ в течение пятилетнего наблюдения. Как и в нашем исследовании, в этом регистре ИКЧ ассоциировался не только с выживаемостью, но и с госпитализациями, а также временем жизни вне стен стационара [6]. Представленные данные подчеркивают, что использование ИКЧ при комплексной оценке прогноза и идентификации целевой популяции для применения дорогостоящих имплантируемых устройств, включая МСС, у пациентов с СН может быть полезным инструментом в стратификации рисков и алгоритмах принятия решения персонализированной маршрутизации.

Ограничения исследования

Малый объем выборки, отсутствие группы контроля вносит определённый вклад в ограничения исследования, включая анализ влияния АРНИ и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа на твердые конечные точки, а также влияния бремени коморбидности на структуру госпитализаций у пациентов, получающих МСС терапию. В исследовании не оценивалась выраженность сопутствующей патологии, а также полноценность ее терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выживаемость пациентов СНФВ II-III ФК с синусовым ритмом на фоне трех- и пятилетнего применения МСС составила 80% и 66% и была значимо выше вероятной выживаемости, рассчитанной по шкалам MAGGIC и SHFM.
2. Долгосрочное применение МСС на фоне оптимальной медикаментозной терапии и наблюдения в мультидисциплинарной врачебной команде ассоциировано со снижением числа госпитализаций по причине декомпенсации СН.
3. Полученные нами результаты демонстрируют негативный вклад выраженной коморбидности в клиническое течение и исходы СН на фоне МСС, что предопределяет необходимость проведения исследовательских работ в этой области на больших выборках в условиях современных медикаментозных подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 3:145(18): e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
2. Белялов Ф.И. Использование шкал в клинической практике. Часть III. Сердечная недостаточность. *Клин мед*. 2017;95(1): 72-77. [Belyalov F.I. Medical scores in clinical practice. Part III. Heart Failure. *Clinical Medicine*. 2017;95(1): 72-7. (In Russ)]. <http://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-1-72-77>.
3. Amin MM, Witt CM, Waks JW, et al. Association between the Charlson comorbidity index and outcomes after implantable cardioverter defibrillator generator replacement. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(9): 1236-1242. <https://doi.org/10.1111/pace.13762>.
4. Theuns DA, Schaer BA, Soliman OI, et al. The prognosis of implantable defibrillator patients treated cardiac resynchronization therapy: Comorbidity burden as predictor of mortality. *Europace*. 2011;13(1): 62-9. <https://doi.org/10.1093/europace/euq328>.
5. Ioannou A, Papageorgiou N, Barber H, et al. Impact of an Age-Adjusted Co-morbidity Index on Survival of Patients With Heart Failure Implanted With Cardiac Resynchronization Therapy Devices. *Am J Cardiol*. 2017;120(7): 1158-1165. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.056>.
6. Boriani G, Berti E, Belotti LM, et al. RERA (Registry

- of Emilia Romagna on Arrhythmia Interventions) Investigators. Cardiac device therapy in patients with left ventricular dysfunction and heart failure: 'real-world' data on long-term outcomes (mortality, hospitalizations, days alive and out of hospital). *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6): 693-702. <https://doi.org/10.1002/ejhf.509>.
7. Theuns DAMJ, Schaer BA, Caliskan K, Hoeks SE, Sticherling C, Yap SC, Alba AC. Application of the heart failure meta-score to predict prognosis in patients with cardiac resynchronization defibrillators. *Int J Cardiol*. 2021;330: 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.011>.
8. Ruwald AC, Vinther M, Gislason GH, et al. The impact of co-morbidity burden on appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy and all-cause mortality: insight from Danish nationwide clinical registers. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(3): 377-386. <https://doi.org/10.1002/ejhf.685>.
9. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, et al. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6): 623-9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.06.007>.
10. Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace*. 2011;13(10): 1436-44. <https://doi.org/10.1093/europace/eur153>.
11. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol*. 2015;183: 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.178>.
12. Kloppe A, Lawo T, Mijic D et al. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol*. 2016;209: 291-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.001>.
13. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(9): 1103-1113. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1374>.
14. Kuschyk J, Falk P, Demming T, Marx O, et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7): 1160-1169. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2202>.
15. Вандер МА, Лясникова ЕА, Белякова ЛА, и др. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1): 4035. [Vander MA, Lyasnikova EA, Belyakova LA, et al. Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 4035. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4035>.
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5): 373-83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
17. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113: 1424-1433. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102>.
18. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34: 1404-1413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs337>.
19. Liu M, Fang F, Luo X, et al. Improvement of longterm survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *Int J Cardiol*. 2016;206: 122-126. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.071>.
20. Ситникова МЮ, Лясникова ЕА, Юрченко АВ, и др. Результаты 3-х летней работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSPital Heart Failure Registry - RUSHFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(S10): 9-19. [Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN hoSPital Heart Failure RRegistry —RUSHFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(S10): 9-19. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2483>.
21. Лясникова ЕА, Федотов ПА, Трукшина МА, и др. Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации: горизонты и реалии второй декады XXI века. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9): 4658. [Lyasnikova EA, Fedotov PA, Trukshina MA, et al. Management of heart failure patients in Russia: perspectives and realities of the second decade of the XXI century. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9): 4658. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4658>.
22. Chamberlain AM, St Sauver JL, Gerber Y, et al. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med*. 2015;128(1): 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.024>.
23. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10): 591-602. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.65>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-07>

<https://elibrary.ru/LGOORC>

ВЫБОР СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ СИНУСОВОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ПОЧЕМУ, КОГДА И КАК? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.Г.Канорский

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4.

Через 20 лет существования сомнительных представлений о паритете между стратегиями контроля синусового ритма и контроля частоты желудочковых сокращений у больных с фибрилляцией предсердий появились доказательства прогностического превосходства первой из них. В обзорной статье представлены результаты рандомизированных исследований, поддерживающие ранний контроль ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий, критически оценены возможные медикаментозные и немедикаментозные способы такого лечения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; лечение; антиаритмические препараты; катетерная абляция; контроль синусового ритма

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 02.09.2022 **Исправленная версия получена:** 29.09.2022 **Принята к публикации:** 17.10.2022

Ответственный за переписку: Канорский Сергей Григорьевич, E-mail: kanorskysg@mail.ru

С.Г.Канорский - ORCID ID 0000-0003-1510-9204

Для цитирования: Канорский СГ. Выбор стратегии контроля синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий: почему, когда и как? Обзор литературы. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 52-60. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-07>.

CHOICE OF SINUS RHYTHM CONTROL STRATEGY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: WHY, WHEN AND HOW? A REVIEW

S.G.Kanorskii

Kuban State Medical University, Russia, Krasnodar, 4 Mitrofana Sedina str.

After 20 years of dubious notions of parity between sinus rhythm control and ventricular rate control strategies in patients with atrial fibrillation, there is evidence of the prognostic superiority of the former. The review article presents the results of randomized trials that support early rhythm control in patients with atrial fibrillation, possible pharmacological and non-pharmacological methods of such treatment in real clinical practice.

Key words: atrial fibrillation; treatment; antiarrhythmic drugs; catheter ablation; sinus rhythm control

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 02.09.2022 **Revision received:** 29.09.2022 **Accepted:** 17.10.2022

Corresponding author: Sergey Kanorskii, E-mail: kanorskysg@mail.ru

S.G.Kanorskii - ORCID ID 0000-0003-1510-9204

For citation: Kanorskii SG. Choice of sinus rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: why, when and how? A review. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 52-60. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-07>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией сердца, которая уже в настоящее время диагностирована у десятков миллионов человек во всем мире. С увеличением продолжительности жизни населения заболеваемость ФП быстро возрастает и, согласно прогнозам, к 2050 году количество людей с этой аритмией может увеличиться в 3 раза. ФП повышает риск заболеваемо-

сти и смертности в результате инсульта, сердечной недостаточности и когнитивной дисфункции даже у пациентов, получающих оптимальную по современным представлениям терапию. Поэтому требуется дальнейшая оптимизация лечения ФП для снижения частоты осложнений этой аритмии [1, 2].

Существует четыре основных принципа лечения ФП: уменьшение влияния факторов риска, снижение

риска инсульта, контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) и контроль синусового ритма. В соответствии с действующими рекомендациями контроль ЧЖС для поддержания стабильности гемодинамики при сохранении аритмии остается стандартной терапией ФП, решающей задачи уменьшения выраженности симптомов и частоты развития исходов заболевания (прогрессирования сердечной недостаточности, повторных госпитализаций, случаев смерти от сердечно-сосудистых и иных причин).

Контроль ритма, который включает кардиоверсию (фармакологическую или электрическую), применение антиаритмических препаратов (ААП) и/или абляцию, является терапией ФП, призванной устранить сохраняющиеся симптомы аритмии без убедительных доказательств дополнительного улучшения исходов в сравнении с контролем ЧЖС. Когда выбрана стратегия контроля ритма, катетерная абляция (КА) ФП рассматривается в качестве терапии второй линии при неэффективности или непереносимости по крайней мере одного ААП [3]. Но очевидно, что такой упрощенный подход не включает в себя анализ ряда сложных для принятия врачебных решений ситуаций, нередко разрешающихся при обязательном учете мнения пациента, настаивающего на проведении медикаментозного или интервенционного лечения. Независимо от того, какая стратегия лечения ФП используется, необходимы оценка факторов риска и проведение терапии для предупреждения тромбозов. Несмотря на применение современных клинических рекомендаций по лечению ФП, у пациентов сохраняется риск развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт, сердечная недостаточность и острый коронарный синдром, ассоциирующихся с сердечно-сосудистой смертностью около 5% в год [2].

В начале XXI века представлявшееся логичным для практикующих врачей положение о предпочтительности у больных с ФП стратегии восстановления и поддержания синусового ритма по сравнению с контролем ЧЖС не удалось подтвердить в нескольких рандомизированных исследованиях [4]. Поэтому в течение последних 20 лет рекомендации по ведению пациентов с ФП формировались на основе результатов крупнейшего из этих исследований - AFFIRM (n=4060), которое не показало существенных различий между стратегиями контроля ЧЖС и контроля ритма при сравнении показателей общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений [5]. Во втором по значимости исследовании того времени - RACE (n=522) контроль ЧЖС сравнивался со стратегией контроля синусового ритма у пациентов с персистирующей ФП, перенесших кардиоверсию [6]. Показана аналогичная частота событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, сердечная недостаточность, кровотечение, тромбоз, эмболии, осложнения и побочные реакции на прием ААП) в группах контроля ЧЖС и контроля ритма. Поэтому в условиях быстрого роста количества госпитализаций с ФП контроль ЧЖС был признан стандартом лечения при малосимптомном / бессимптомном течении этой аритмии без ущерба для исходов, с благоприятным профилем переносимости применявшихся для него препаратов и

экономической эффективностью. До недавнего времени признавалось, что контроль синусового ритма с помощью ААП, электрической кардиоверсии и абляции ФП уменьшает симптомы и улучшает качество жизни пациентов с симптомами аритмии, но при этом не было достаточных оснований для утверждения об улучшении сердечно-сосудистых исходов [3, 7].

Между тем следует отметить несколько ограничений упоминавшихся исследований. В AFFIRM и RACE средний возраст участников превышал 65 лет, что вызывало сомнения в применимости их выводов для более молодых пациентов с ФП. Кроме того, ретроспективный анализ исследования AFFIRM показал, что наличие синусового ритма было связано со снижением риска летального исхода на 47% ($p<0,0001$), хотя применение ААП, чаще всего амиодарона, для поддержания синусового ритма ассоциировалось с увеличением риска неблагоприятных событий [8]. Наконец, прекращение антикоагулянтной терапии при складывавшемся на редких визитах пациентов в исследовательские центры впечатлении о сохранении синусового ритма способствовало повышению частоты ишемического инсульта в группе контроля ритма (7,1%) по сравнению с группой контроля ЧЖС (5,5%) [5].

В соответствии с принципами работы по составлению систематического обзора PRISMA [9] с использованием баз данных PubMed/MEDLINE, EMBASE и Cochrane Database of Systematic Reviews проведен поиск литературы, посвященной стратегии контроля синусового ритма при ФП. Применялись ключевые слова «atrial fibrillation» и «rhythm control», фильтры «clinical trial», «meta-analysis», «randomized controlled trial», «review», «systematic review». После скрининга 2367 найденных источников отобраны те из них, которые отражали современные представления о роли контроля синусового ритма в лечении больных с ФП. Предпочтение отдавалось наиболее цитируемым статьям в журналах с высоким импакт-фактором и открытым доступом к полному тексту. В настоящей работе процитированы 55 важнейших источников литературы.

РАННИЙ КОНТРОЛЬ РИТМА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ

Исследование EAST-AFNET 4

Известно, что сама ФП вызывает неблагоприятное электрическое и структурное ремоделирование предсердий, развивающееся уже в течение нескольких недель и способствующее прогрессирующему течению аритмии [10]. Предполагалось, что раннее вмешательство для предотвращения ремоделирования предсердий, обусловленного ФП, способно снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В исследовании EAST-AFNET 4 проверялась гипотеза о том, что терапия для контроля ритма, начатая рано после постановки диагноза ФП, может снизить риск неблагоприятных исходов по сравнению с современной практикой отсроченного перехода к стратегии контроля ритма. В проекте участвовали 2789 пациентов с недавней ФП (диагностированной в срок ≤ 1 года до

включения в исследование) и сопутствующими сердечно-сосудистыми состояниями (возраст старше 75 лет, перенесенные транзиторная ишемическая атака / инсульт или соответствие двум из следующих критериев: возраст старше 65 лет, женский пол, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, тяжелая ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек 3 или 4 стадии (скорость клубочковой фильтрации 15-59 мл в минуту на 1,73 м² площади поверхности тела) и гипертрофия левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки в диастолу >15 мм)). Медиана времени после постановки диагноза ФП у зарегистрированных больных составляла 36 дней. Пациенты, рандомизированные в группу раннего контроля ритма (РКР), получали ААП (87% случаев) или КА ФП (9% в начале лечения и 19% через 2 года наблюдения).

При медиане периода наблюдения 5,1 года риск наступления комбинированной первичной конечной точки (сумма неблагоприятных событий - сердечно-сосудистая смерть, инсульт, госпитализация из-за ухудшения сердечной недостаточности или острого коронарного синдрома) оказался на 21% ниже (относительный риск [ОР] 0,79 при 95% доверительном интервале [ДИ] 0,66-0,94; $p=0,005$) благодаря существенно уменьшению риска смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,72 при 95% ДИ 0,52-0,98) и инсульта (ОР 0,65 при 95% ДИ 0,44-0,97) в группе РКР по сравнению с группой обычного лечения [11]. Более 90% участников EAST-AFNET 4 в обеих группах постоянно получали антикоагулянтную терапию, поэтому можно думать, что именно стратегия РКР обеспечивала улучшение сердечно-сосудистых исходов у больных с ФП. В период наблюдения за пациентами в группе РКР не требовалось увеличения времени пребывания в больнице по сравнению с группой обычного лечения.

Можно предположить, что на ранних стадиях ремоделирование предсердий способно оказаться обратимым, но при длительном существовании ФП оно является менее обратимым или необратимым и только прогрессирует. По этой причине в исследованиях AFFIRM и RACE, в которые включали пациентов с персистирующей ФП и закономерным существенным структурным и электрическим ремоделированием левого предсердия, не выявлялось значимых различий в сердечно-сосудистых исходах между контролем ритма и контролем ЧЖС. У пациентов, получавших в EAST-AFNET 4 терапию для РКР, левое предсердие не подвергалось такой же степени ремоделирования, как в группе обычного лечения, что способно оказывать позитивное влияние на сердечно-сосудистые исходы. В то же время необходимо учитывать, что в данном исследовании прием антикоагулянтов продолжался в процессе РКР, тогда как в исследовании AFFIRM лечение варфарином могло быть прекращено через 4 недели поддержания синусового ритма, а в группе контроля ЧЖС протоколом была предписана непрерывная антикоагулянтная терапия [5].

Субанализы исследования EAST-AFNET 4

В заранее запланированном субанализе у 798 участников EAST-AFNET 4 с симптомами сердечной

недостаточности II или III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации или фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50% сопоставлялось влияние терапии для РКР и обычного лечения на клинические исходы. При медиане периода наблюдения 5,1 года отмечалось снижение на 26% риска событий комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, госпитализация по поводу ухудшения сердечной недостаточности или острого коронарного синдрома) (ОР 0,74 при 95% ДИ 0,56-0,97; $p=0,03$) в группе РКР против группы обычного лечения вне зависимости от характера сердечной недостаточности ($p_{\text{взаимодействия}}=0,63$). Первичная конечная точка безопасности (смерть, инсульт или серьезные нежелательные явления, связанные с терапией контроля ритма) регистрировалась в 17,9% и 21,6% случаев в группах РКР и обычного лечения соответственно (ОР 0,85 при 95% ДИ 0,62-1,17; $p=0,33$), а ФВ ЛЖ улучшалась через 2 года в обеих группах - на 5,3±11,6% и 4,9±11,6%, соответственно ($p=0,43$).

Примечательно, что ААП IC класса применялись для РКР у большинства (54%) пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$; в среднем 61±6,3%), а также у 26% больных с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (40-49%; в среднем 44±2,9%). Согласно выводу авторов субанализа стратегия лечения для РКР приносит клиническую пользу больным с ФП и признаками или симптомами сердечной недостаточности [12].

В другом предварительно запланированном анализе EAST-AFNET 4 сравнивался эффект терапии РКР и контроля ЧЖС у пациентов с ФП без симптомов и с симптомами разной степени тяжести. Бессимптомные больные и пациенты с симптомами получали аналогичную терапию для контроля ритма с равной частотой применения КА, пероральных антикоагулянтов и средств лечения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с ФП без симптомов первичная конечная точка (комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта или госпитализации с ухудшением сердечной недостаточности или острым коронарным синдромом) отмечалась на 24% реже (ОР 0,76 при 95% ДИ 0,60-1,03) в группе РКР по сравнению с группой контроля ЧЖС, что практически идентично результатам исследования у симптомных больных [13]. Кроме того, риск событий первичной конечной точки в равной мере снижался при РКР у пациентов без симптомов ФП, с легкими или умеренными, а также с тяжелыми симптомами аритмии ($p_{\text{взаимодействия}}=0,743$). В действующих клинических рекомендациях применение терапии для контроля ритма ограничивается пациентами с симптомами ФП. Однако в EAST-AFNET 4 клиническая польза РКР не отличалась у бессимптомных и симптомных пациентов с ФП, что может расширить его применение в практике.

На результаты проекта EAST-AFNET 4 кроме более частого поддержания синусового ритма в группе РКР могли повлиять непреднамеренные различия в предоставлении компонентов современной комплексной терапии ФП (прием антикоагулянтов, лечение

сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, интенсивность контактов пациентов с врачами-исследователями). Специально проведенный анализ показал равное применение пероральных антикоагулянтов и равный уровень артериального давления в течение всего периода наблюдения в сравнивавшихся группах. Количество очных визитов больных в исследовательские центры (2,13 на пациента в группе РКР и 1,94 на пациента в группе обычного лечения; $p < 0,001$) различалось только из-за необходимости коррекции терапии ААП в начале исследования. Поскольку группы РКР и контроля ЧЖС практически не различались ни в чем, кроме исследуемого вмешательства, именно оно может объяснить достигнутые преимущества в клинических исходах при первом способе лечения больных с ФП [14].

Еще один заранее запланированный субанализ исследования EAST-AFNET 4 посвящался оценке влияния на исходы клинической формы ФП: впервые диагностированной (ВД) (срок не более 7 дней после постановки первого клинического диагноза ФП; $n=1048$), пароксизмальной ($n=994$) и персистирующей ($n=743$). РКР уменьшал риск событий комбинированной первичной конечной точки эффективности проекта EAST-AFNET 4 при всех трех формах ФП. Однако в группе РКР риск госпитализации по поводу острого коронарного синдрома оказался повышенным при ВД ФП (ОР 1,50 при 95% ДИ 0,83-2,69; $p_{\text{взаимодействия}}=0,032$), хотя снижался при пароксизмальной (ОР 0,64 при 95% ДИ 0,32-1,25) и персистирующей ФП (ОР 0,50 при 95% ДИ 0,25-1,00). Пациенты с ВД ФП провели больше ночей в больнице (ОР 1,38 при 95% ДИ 1,12-1,70; $p_{\text{взаимодействия}}=0,004$), в отличие от больных с пароксизмальной (ОР 0,84; 95% при ДИ 0,67-1,03) и персистирующей ФП (ОР 1,02 при 95% ДИ 0,80-1,30). РКР улучшал качество жизни, связанное со здоровьем (по данным оценки с помощью опросника EQ-5D), у пациентов с пароксизмальной и персистирующей, но не с ВД ФП [15]. Эти неожиданные, на первый взгляд, результаты показали, что больные с ВД ФП относятся к группе высокого риска, который, вероятно, обусловлен причиной дебюта аритмии (острая сердечная недостаточность, гипертонический криз, гипертиреоз, электролитные нарушения, тяжелое острое инфекционное заболевание и т.д.). Также важно помнить, что фенотипы ФП существенно перекрываются, и пациенты могут переходить из одной фенотипической группы в другую, что делает границы между различными группами весьма условными.

Результаты терапии с целью РКР в EAST-AFNET 4 сопоставлялись у пациентов с ФП и более высоким ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$ баллов, $n=1093$) или более низким ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} < 4$ балла, $n=1696$) бременем сопутствующей патологии. В группе РКР снижался риск комбинированной первичной конечной точки эффективности проекта у пациентов с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$ балла (ОР 0,64 при 95% ДИ 0,51-0,81; $p < 0,001$), но не с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} < 4$ баллов (ОР 0,93 при 95% ДИ 0,73-1,19; $p=0,56$). По мнению авторов этого субанализа у больных с недавно диагностированной ФП и большей коморбидностью терапия для РКР эффективно сни-

жает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, тогда как у пациентов с меньшим количеством сопутствующих заболеваний результаты РКР могут оказаться не столь благоприятными в сравнении с обычным контролем ЧЖС [16]. Напротив, при использовании корейской общенациональной базы данных рутинной клинической практики ($n=54\,216$) показано, что у больных, которые не соответствовали критериям включения в EAST-AFNET 4 (средний возраст 54 года, медиана риска тромбоэмболии по $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 1 балл), РКР также ассоциировался со снижением риска событий первичной конечной точки эффективности (ОР 0,80 при 95% ДИ 0,66-0,97) [17].

Суммируя данные исследования EAST-AFNET 4 и уже доступных его субанализов, можно заключить, что стратегия РКР должна рассматриваться в качестве нового инструмента лечения пациентов с ФП вне зависимости от симптомов аритмии, наличия хронической сердечной недостаточности и другой коморбидной патологии. Результаты исследования EAST-AFNET 4 и его субанализов не были доступны при подготовке европейских рекомендаций по ФП 2020 года. Они вошли в противоречие с действующими рекомендациями относительно стандарта лечения ФП и показали связь между РКР и улучшением сердечно-сосудистых исходов у больных с недавно диагностированной аритмией по сравнению с общепринятой терапией для контроля ЧЖС. Установленное улучшение исходов может быть связано со снижением бремени аритмии, а также с сохранением структуры и функции левого предсердия, более того, обратным развитием ремоделирования левых отделов сердца, что ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений ФП [18, 19].

С учетом этих новых представлений у стратегии РКР имеются очевидные перспективы широкого применения, поскольку до 80% пациентов с недавно диагностированной ФП имеют основания для проведения такой терапии [20, 21], а ее преимущества наблюдаются у больных в реальной практике минимум до 75-летнего возраста [22]. Важно, что в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (AF-CHF, CASTLE-AF, ATHENA, EAST-AFNET 4) [11, 23-25], а также крупном наблюдательном проекте ($n=31\,220$), основанном на анализе национальной базы данных медицинских заявлений, созданной Национальной службой медицинского страхования (NHIS) Северной Кореи [26], подтверждена безопасность терапии контроля ритма у пожилых пациентов с ФП и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что во многом устранило опасения, возникшие после исследования AFFIRM [27].

Разумеется, часть пациентов не подходит для проведения стратегии контроля синусового ритма, а иногда даже для первоначальной попытки его восстановления. Среди них больные с генетически обусловленной ФП и очень длительным анамнезом бессимптомной аритмии, для которых мало доказательств клинической пользы стратегии контроля ритма [28]; больные с тяжелой предсердной кардиомиопатией и выраженной дилатацией предсердий [29]; отказавши-

еся от контроля ритма; пациенты с короткой ожидаемой продолжительностью жизни и очень старые люди, в отношении которых имеются ограниченные данные.

ВОЗМОЖНЫЕ СПОСОБЫ ПРОВЕДЕНИЯ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ СИНУСОВОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Кардиоверсия - важный компонент стратегии контроля ритма, хотя и не является средством поддержания ритма как таковым, но, как правило, представляет собой переходный этап к приему ААП или КА ФП для достижения долгосрочного эффекта. Отечественный ААП III класса ниферидил (Рефралон®) позволяет успешно решить задачу восстановления синусового ритма примерно у 90% пациентов с персистирующей ФП, то есть является реальной альтернативой электрической кардиоверсии [30].

Опасения по поводу безопасности противорецидивного лечения ФП с помощью ААП сложились исторически, поддерживались результатами исследований AFFIRM и RACE [5, 6]. В AFFIRM 63% пациентов, рандомизированных для контроля ритма, получали амиодарон, и незначительная избыточная смертность в этой группе имела полностью несердечно-сосудистую этиологию, причем в первую очередь оказалась обусловлена заболеваниями легких и раком, которые ассоциировались с хроническим использованием амиодарона [27]. На результаты ранних сравнительных исследований контроля ритма и контроля ЧЖС могли повлиять менее совершенные схемы терапии с использованием неадекватно высоких или субоптимальных доз ААП, потенциально провоцирующие проаритмию или снижающие эффективность лечения, участие пациентов с длительным анамнезом ФП, недостаточно строгий мониторинг, неадекватная антикоагулянтная терапия [31].

Дронедарон, отличающийся от амиодарона отсутствием в молекуле двух атомов йода и наличием метилсульфонамидной группы, в крупном рандомизированном исследовании ATHENA с участием 4628 больных с ФП и дополнительными факторами риска смерти снижал на 24% риск суммы неблагоприятных событий (госпитализация по сердечно-сосудистой причине или смерть) по сравнению с плацебо (ОР 0,76 при 95% ДИ 0,69-0,84; $p < 0,001$), что способствовало оптимистическим настроениям в отношении этого ААП [25]. Однако вскоре по соображениям безопасности было досрочно остановлено рандомизированное исследование дронедарона PALLAS с участием больных с постоянной ФП и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений [32]. После включения в работу 3236 пациентов дронедарон повышал риск событий комбинированной первичной конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда, системная эмболия или смерть от сердечно-сосудистых причин) (ОР 2,29 при 95% ДИ 1,34-3,94; $p = 0,002$), смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 2,11 при 95% ДИ 1,00-4,49; $p = 0,046$), смерти от аритмии (ОР 3,26; 95% ДИ 1,06-10,00; $p = 0,03$), инсульта (ОР 2,32 при 95% ДИ 1,11-4,88; $p = 0,02$), госпитализации

по поводу сердечной недостаточности (ОР 1,81 при 95% ДИ 1,10-2,99; $p = 0,02$) по сравнению с плацебо. За этими негативными результатами последовали рекомендации Food and Drug Administration и European Medicines Agency ограничить применение дронедарона при ФП.

В дальнейшем практикующие врачи не получали новых ААП для контроля синусового ритма у больных с ФП. Энтузиазм в отношении разработки ААП был ослаблен многими факторами, в том числе строгими нормативными требованиями, а также историческим опытом ограниченной эффективности и риска кардиальных / экстракардиальных побочных эффектов. Фармацевтическая промышленность дает ограниченную надежду на прогресс в ближайшее время. Лишь редкие инновации предлагаются за пределами уже известных направлений, включающих бета-адреноблокаторы, блокаторы K^+ каналов клеточных мембран, модуляторы обработки Ca^{2+} в кардиомиоцитах, антиоксиданты или парасимпатолитики [33].

Несмотря на это, ААП продолжают играть доминирующую роль в мировой клинической практике противорецидивного лечения аритмий, и, например, в исследовании EAST-AFNET 4 в группе контроля ритма 92% пациентов с ФП первоначально подвергались антиаритмической лекарственной терапии [11].

КА, как правило изоляция устьев легочных вен, превосходит ААП в эффективности контроля ритма у больных с ФП [34]. Однако КА не может полностью устранить рецидивы этой аритмии - показатели успешного контроля ритма приближаются к 80% при пароксизмальной и составляют около 60% при персистирующей форме ФП [35], а повторные процедуры требуются 20-50% пациентов [36]. При этом вызывает опасение ухудшение резервуарной, насосной и проводниковой функций левого предсердия в результате повреждающего действия КА на ткань левого предсердия, отдаленные последствия которого неизвестны [37].

Исследование CABANA, сопоставлявшее эффективность интервенционного и медикаментозного контроля ритма у больных с ФП, подтвердило большую эффективность КА в снижении риска рецидива аритмии (ОР 0,52 при 95% ДИ 0,45-0,60), но частота событий комбинированной первичной конечной точки (смерть, инвалидизирующий инсульт, серьезное кровотечение или внезапная остановка сердца) не различалась между группами - 8,0% и 9,2% соответственно ($p = 0,30$) [38]. Перипроцедурные осложнения наблюдались у 4,8% пациентов, рандомизированных в группу КА, включали тампонаду перикарда (0,8%), гематомы (2,3%) и псевдоаневризмы (1,1%). В группе антиаритмической медикаментозной терапии проаритмия регистрировалась у 0,8% пациентов, что значительно меньше показателя в подобной группе участников AFFIRM (2,5%) [5] и указывает на совершенствование подходов к применению доступных ААП за последние два десятилетия.

В исследованиях EARLY-AF ($n = 303$) и STOP AF ($n = 203$) участников с симптомной нелеченой пароксизмальной ФП рандомизировали в группы криоаблационной КА (КБА) или антиаритмической медика-

ментозной терапии соответственно [34, 39]. Через 1 год наблюдения с помощью имплантированного кардиомонитора в исследовании EARLY-AF частота рецидивов предсердной тахикардии составляла 42,9% и 67,8% у пациентов, которым были назначены КБА или ААП соответственно [34]. В исследовании STOP AF у 74,6% и 45,0% пациентов в группах КБА и медикаментозной терапии не было рецидивов предсердной тахикардии [39]. Представленные исследования показали преимущества КБА во влиянии на вторичные конечные точки, не обладая достаточной статистической мощностью для демонстрации превосходства процедуры по сравнению с ААП в отношении важнейших неблагоприятных исходов ФП (смерть, инсульт, сердечная недостаточность).

Два наиболее распространенных метода КА, радиочастотная абляция и криоабляция, по-видимому, сопоставимы в отношении эффективности предотвращения рецидивов ФП без статистически значимых различий по показателям осложнений [40, 41]. В целом КА может являться терапией первой линии пароксизмальной (класс рекомендаций Ia) и персистирующей ФП (класс рекомендаций Ib) [3], но эти положения имеют ряд ограничений [42]. КА предполагает риск серьезных осложнений вмешательства (например, интрапроцедурный инсульт, стеноз легочных вен) [43] в условиях отсутствия убедительных доказательств улучшения прогноза [38]. В успешных исследованиях КА участвовали центры с большим опытом и штатом высококвалифицированных профессионалов, однако в реальной практике менее опытные врачи могут выполнять абляцию с меньшей эффективностью и безопасностью. В исследованиях КА ФП включали тщательно отобранных пациентов, что могло повлиять на полученные результаты.

Примером может служить исследование CASTLE-AF, в котором сравнивали КА (n=179) с медикаментозной терапией (ААП или средства контроля ЧЖС, n=184) у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП и хронической сердечной недостаточностью с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Комбинированная первичная конечная точка (смерть от любой причины или госпитализация в связи с обострением сердечной недостаточности) регистрировалась у значительно меньшего количества пациентов в группе КА, чем в группе медикаментозной терапии (ОР 0,62 при 95% ДИ 0,43-0,87; $p=0,007$) [44]. Отбор больных в CASTLE-AF был настолько тщательным (в среднем в каждом центре регистрировался только 1 пациент в год из 10 прошедших за это время скрининг), что возникали обоснованные сомнения в воспроизводимости позитивных результатов исследования при широком применении КА ФП [45]. Качество анализа данных, полученных в этой работе, также подвергалось серьезной критике [46]. При этом CASTLE-AF - единственное рандомизированное исследование, показавшее снижение риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности, на результатах которого основаны рекомендации (в европейском документе класса Ia, в американском - Ib) по применению КА при сочетании ФП и сердечной недостаточности [3, 7].

Контроль ритма является долговременной стратегией лечения ФП и, как правило, требует различных вариантов терапии на разных ее этапах. Они могут предполагать направление на КА ФП, когда ААП не эффективны, на повторную КА ФП или лечение ААП после абляции ФП при рецидивах аритмии [47]. У больных с ФП КА и ААП, по-видимому, имеют синергетический эффект, то есть при совместном применении резко повышают вероятность поддержания синусового ритма [47-49]. Хирургическое вмешательство по поводу ФП может быть успешно у отдельных пациентов, у которых другие варианты контроля ритма оказались безрезультатными [50]. Терапия, направленная на атриовентрикулярный узел, такая как бета-адреноблокаторы, верапамил/дилтиазем, препараты наперстянки или абляция / кардиостимуляция играет важную роль у пациентов со стойкими формами ФП и/или выраженным бременем аритмии. Но попытку восстановления синусового ритма следует рассматривать у многих таких пациентов [51].

При выборе стратегии контроля ритма весьма вероятно, что снижение бремени ФП обеспечит ожидаемое благоприятное влияние лечения на клинические исходы [52], поэтому для многолетней противорецидивной терапии целесообразно применять совместно с КА или без нее наиболее эффективные ААП без органотоксического действия. Последнее положение, исходя из приоритета безопасности, ставит под сомнение ведущую роль амиодарона при длительном лечении ФП [53]. Амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма у пациентов с ФП, в том числе при хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ, однако из-за его экстракардиальной токсичности в первую очередь следует по возможности рассматривать другие ААП (класс рекомендаций I) [3]. При этом у больных с сердечной недостаточностью выбор ААП ограничен амиодароном.

В условиях отсутствия соответствующих рандомизированных исследований представляют интерес результаты крупного проекта TREAT-AF, в котором ретроспективно сопоставляли исходы лечения недавно диагностированной ФП с помощью ААП IC класса (n=3973) или III класса (n=6909). При медиане наблюдения 4,9 года терапия ААП класса IC ассоциировалась с более низким риском госпитализации по поводу ФП (ОР 0,77 при 95% ДИ 0,73-0,81), сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,78 при 95% ДИ 0,75-0,81) или сердечной недостаточности (ОР 0,70 при 95% ДИ 0,64-0,76) и более низкой частотой ишемического инсульта (ОР 0,74 при 95% ДИ 0,65-0,85) по сравнению с терапией ААП III класса [54].

Из доступных в нашей стране ААП IC класса (аллапинин, пропафенон, этазинин) только при применении первого не сообщалось о развитии опасной желудочковой проаритмии во время лечения ФП. Создание в Российской Федерации новой лекарственной формы лапаконитина гидробромида - Аллафорте® (таблетки пролонгированного действия по 25 мг и 50 мг с медленным высвобождением действующего вещества) привело к выраженному снижению частоты его неврологических побочных действий.

Фармакокинетическое исследование показало существенное удлинение периода полувыведения лаппаконитина после приема Аллафорте®, что позволяет уменьшить кратность его приема по сравнению с другими ААП класса IC и повысить приверженность пациентов к лечению [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение почти 20 лет существовало и находило отражение в клинической практике спорное представление об эквивалентности влияния терапии ФП с целью контроля ритма или контроля ЧЖС на сердечно-сосудистые исходы. За это время в целом повысилась безопасность лечения ФП для контроля ритма и антикоагулянтной терапии. Недавно было показано, что при проведении стратегии контроля ритма снижа-

ется риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению со стандартным контролем ЧЖС у пациентов с недавно (в срок до 1 года) диагностированной ФП. РКР значительно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин и инсульта по сравнению с контролем ЧЖС. Настало время рассматривать у большинства пациентов с недавно выявленной ФП перспективный вариант терапии, включающий РКР в сочетании с применением пероральных антикоагулянтов с учетом риска инсульта, диагностикой и лечением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска. Такой подход может позволить снизить риск неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, сердечная недостаточность, госпитализация), уменьшить симптомы и улучшить качество жизни пациентов с ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8): e153-e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>.
2. Kornej J, Borschel CS, Benjamin EJ, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ Res*. 2020;127(1):4-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
4. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, et al. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(19): 1932-48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.337>.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23): 1825-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021328>.
6. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23): 1834-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021375>.
7. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1): 104-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>.
8. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12): 1509-13. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11>.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134: 178-189. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>.
10. Qiu D, Peng L, Ghista DN, et al. Left Atrial Remodeling Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Eng Technol*. 2021;12(3): 361-372. <https://doi.org/10.1007/s13239-021-00527-w>.
11. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14): 1305-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>.
12. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation*. 2021;144(11): 845-858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323>.
13. Willems S, Borof K, Brandes A, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2022;43(12): 1219-1230. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab593>.
14. Metzner A, Suling A, Brandes A, et al. Anticoagulation, therapy of concomitant conditions, and early rhythm control therapy: a detailed analysis of treatment patterns in the EAST - AFNET 4 trial. *Europace*. 2022;24(4): 552-564. <https://doi.org/10.1093/europace/euab200>.
15. Goette A, Borof K, Breithardt G, et al. EAST-AFNET 4 Investigators. Presenting Pattern of Atrial Fibrillation and Outcomes of Early Rhythm Control Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(4): 283-295. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.058>.
16. Rillig A, Borof K, Breithardt G, et al. Early Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation and High Comorbidity Burden. *Circulation*. 2022 Aug 15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060274>. Online ahead of print.
17. Kim D, Yang PS, Joung B. Optimal Rhythm Control Strategy in Patients With Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2022;52(7): 496-512. <https://doi.org/10.4070/kcj.2022.0078>.

18. Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, et al. Restoring Sinus Rhythm Reverses Cardiac Remodeling and Reduces Valvular Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(10): 951-961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.029>.
19. John JJ, Cabello RJ, Hong J, et al. Cardiovascular Outcomes With an Early Rhythm Control Strategy in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Cardiol Res*. 2022;13(3): 123-127. <https://doi.org/10.14740/cr1399>.
20. Dickow J, Kirchhof P, Van Houten HK, et al. Generalizability of the EAST-AFNET 4 Trial: Assessing Outcomes of Early Rhythm-Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11): e024214. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024214>.
21. Kany S, Cardoso VR, Bravo L, et al. Eligibility for early rhythm control in patients with atrial fibrillation in the UK Biobank. *Heart*. 2022 Jul 14. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321196>. Online ahead of print.
22. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Age and Outcomes of Early Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(5): 619-632. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.02.014>.
23. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25): 2667-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708789>.
24. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al.; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5): 417-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>.
25. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7): 668-78. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803778>.
26. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2021;373: n991. <https://doi.org/10.1136/bmj.n991>.
27. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109(16): 1973-80. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000118472.77237.FA>.
28. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1): 6. <https://doi.org/10.3390/ijms23010006>.
29. Goette A, Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells*. 2021;10(10): 2605. <https://doi.org/10.3390/cells10102605>.
30. Миронов НЮ, Юричева ЮА, Влодзяновский ВВ, и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть I: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2): 193-199. [Mironov NY, Yuricheva YA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2): 193-199. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-03-05>.
31. Valembois L, Audureau E, Takeda A, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9): CD005049. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub5>.
32. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(24): 2268-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109867>.
33. Nattel S, Sager PT, Hüser J, et al. Why translation from basic discoveries to clinical applications is so difficult for atrial fibrillation and possible approaches to improving it. *Cardiovasc Res*. 2021;117(7): 1616-1631. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab093>.
34. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4): 305-315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029980>.
35. Perino AC, Leef GC, Cluckey A, et al. Secular trends in success rate of catheter ablation for atrial fibrillation: The SMASH-AF cohort. *Am Heart J*. 2019;208: 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.10.006>.
36. Willems S, Meyer C, de Bono J, et al. Cabins, castles, and constant hearts: rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2019;40(46): 3793-3799c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz782>.
37. Московских ТВ, Сморгон АВ, Арчаков ЕА, и др. Оценка влияния катетерного лечения фибрилляции предсердий на функции левого и правого предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7): 5087. [Moskovskikh TV, Smorgon AV, Archakov EA, et al. Effect of catheter ablation for atrial fibrillation on left and right atrial function. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7): 5087. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5087>.
38. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13): 1261-74. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>.
39. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4): 316-324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029554>.
40. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23): 2235-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602014>.
41. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(22): 1779-1788. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042622>.
42. Alrumayh A, Alobaida M. Catheter ablation superiority over the pharmacological treatments in atrial fibrillation:

- a dedicated review. *Ann Med.* 2021;53(1): 551-7. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1905873>.
43. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2015;17(3): 370-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euu376>.
 44. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5): 417-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal707855>.
 45. Noseworthy PA, Van Houten HK, Gersh BJ, et al. Generalizability of the CASTLE-AF trial: Catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. *Heart Rhythm.* 2020;17(7): 1057-65. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.02.030>.
 46. Packer M, Kowey PR. Building Castles in the Sky: Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2018;138(8): 751-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034583>.
 47. Darkner S, Chen X, Hansen J, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J.* 2014;35(47): 3356-64. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu354>.
 48. Fabritz L, Crijns HJGM, Guasch E, et al. Dynamic risk assessment to improve quality of care in patients with atrial fibrillation: the 7th AFNET/EHRA Consensus Conference. *Europace.* 2021;23(3): 329-344. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa279>.
 49. Duytschaever M, Demolder A, Philips T, et al. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J.* 2018;39(16): 1429-1437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx666>.
 50. Petersen J, Reichenspurner H, Pecha S. Atrial fibrillation surgery with a focus on patients with reduced left ventricular function and heart failure. *Europace.* 2020;22(4): 517-521. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa016>.
 51. Schnabel RB, Marinelli EA, Arbelo E, et al. Early diagnosis and better rhythm management to improve outcomes in patients with atrial fibrillation: the 8th AFNET/EHRA consensus conference. *Europace.* 2022 Jul 27. <https://doi.org/10.1093/europace/euac062>. Online ahead of print.
 52. Brachmann J, Sohns C, Andresen D, et al. Atrial Fibrillation Burden and Clinical Outcomes in Heart Failure: The CASTLE-AF Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(5): 594-603. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.021>.
 53. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, et al. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res.* 2020;151: 104521. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104521>.
 54. Kipp R, Askari M, Fan J, et al. Real-World Comparison of Classes IC and III Antiarrhythmic Drugs as an Initial Rhythm Control Strategy in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation: From the TREAT-AF Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(2): 231-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.08.025>.
 55. Арчакова ОА, Багаева НС, Комаров ТН, и др. Изучение фармакокинетики пролонгированного антиаритмического препарата лаппаконитина гидробромида (Аллафорте®, АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(1): 140-7 [Archakova OA, Bagaeva NS, Komarov TN, et al. Pharmacokinetics Study of the Long-acting Antiarrhythmic Drug of Lappaconitine Hydrobromide (Allaforte®, JSC "Pharmcenter VILAR", Russia). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration.* 2022;11(1): 140-7. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-140-147>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-08><https://elibrary.ru/MOAIIEA>

РОЛЬ ГРЕБЕНЧАТЫХ МЫШЦ СЕРДЦА В МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МИОКАРДА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.Е.Милюков¹, В.А.Брюханов², Х.М.Шарифова², К.К.Нгуен³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И.Пирогова» МЗ РФ, Москва, ул. Островитянова, д.1; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» МЗ РФ, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ³Университет им. Йерсена, Вьетнам, Далат, ул. Тон Тхат Тунг, д. 27.

Гребенчатые мышцы расположены на внутренней поверхности правого и левого предсердий, но их функциональное значение остается неизвестным. В настоящем обзоре описывается развитие гребенчатых мышц на молекулярно-генетическом уровне, особенности ионных каналов и межклеточных соединений, которые позволяют гребенчатым мышцам осуществлять быстрое проведение возбуждения для координированной работы предсердий, а также рассматривается влияние гребенчатых мышц на развитие фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: гребенчатые мышцы; электрофизиология; предсердная аритмия; фибрилляция предсердий; анатомия сердца

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 02.05.2022 **Исправленная версия получена:** 11.08.2022 **Принята к публикации:** 17.10.2022

Ответственный за переписку: Брюханов Валерий Александрович, E-mail: bryuhanov02@mail.ru

В.Е.Милюков - ORCID ID 0000-0002-8552-6727, В.А.Брюханов - ORCID ID 0000-0001-8445-3688, Х.М.Шарифова - ORCID ID 0000-0003-3966-0738, К.К.Нгуен - ORCID ID 0000-0003-2190-6648

Для цитирования: Милюков ВЕ, Брюханов ВА, Шарифова ХМ, Нгуен КК. Роль гребенчатых мышц сердца в морфофункциональной регуляции сократительной деятельности миокарда: обзор литературы. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 61-67. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-08>.

ROLE OF PECTINATE MUSCLE IN THE MORPHOFUNCTIONAL REGULATION
OF THE CONTRACTILE ACTIVITY OF THE HEART: A REVIEW

V.E.Milyukov¹, V.A.Bryukhanov², Kh.M.Sharifova², C.C.Nguyen³

¹FSBEIHE «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov», Moscow, 1 Ostrovityanova str;

²FSBEIHE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 8 Trubetskaya str, build. 2; ³Yersin University, Vietnam, Da Lat, 27 Ton That Tung str.

The pectinate muscles are located on the inner surface of the right and left atria, but their functional significance remains unknown. This review describes the development of pectinate muscles at the molecular-genetic level, the features of ion channels and intercellular connections that allow pectinate to provide rapid conduction of excitation for the coordinated work of the atria and examines the influence of pectinate muscles on the development of atrial fibrillation.

Key words: pectinate muscles; electrophysiology; atrial arrhythmia; atrial fibrillation; cardiac anatomy

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 02.05.2022 **Revision received:** 11.08.2022 **Accepted:** 17.10.2022

Corresponding author: Valeriy Bryukhanov, E-mail: bryuhanov02@mail.ru

V.E.Milyukov - ORCID ID 0000-0002-8552-6727, V.A.Bryukhanov - ORCID ID 0000-0001-8445-3688, Kh.M.Sharifova - ORCID ID 0000-0003-3966-0738, C.C.Nguyen - ORCID ID 0000-0003-2190-6648

For citation: Milyukov VE, Bryukhanov VA, Sharifova KhM, Nguyen CC. Role of pectinate muscle in the morphofunctional regulation of the contractile activity of the heart: a review. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 61-67. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-08>.

На современном этапе развития медицинской науки фундаментальной проблеме изучения функциональной анатомии сердца уделяется большое внимание как теоретиками, так и клиницистами, так как заболевания сердечно-сосудистой системы ассоциируются с самыми распространенными причинами смертности в мире - ишемической болезнью сердца и инсультом [1, 2]. Особый интерес представляет проводящая система сердца, которая, выполняя роль ритмичной координации деятельности миокарда отдельных камер сердца, обеспечивает стабильную функционально оптимальную работу сердечной помпы на протяжении всей жизни организма [3]. Патология проводящей системы сердца может быть фактором развития заболеваний, приводящих к ухудшению качества жизни пациентов, их инвалидизации и, в тяжелых случаях, к летальному исходу.

Нарушение проводимости и возбудимости миокарда приводит к развитию фибрилляции предсердий (ФП), которая является самой часто встречающейся разновидностью наджелудочковой тахикардии с хаотической электрической активностью предсердий, исключающей возможность их координированного сокращения [4]. В 2010 году в Европейском союзе 8,8 миллиона взрослых старше 55 лет страдали ФП, а по прогнозам к 2060 году это число удвоится и составит 17,9 миллиона [5]. В России же в 2010 году было зарегистрировано 2,5 миллиона случаев ФП за год, а к 2017 году регистрация случаев увеличилась до 3,7 миллиона [6]. Известно, что ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и при этом течение заболевания имеет неблагоприятный прогноз [7]. На современном уровне изученности проблемы считается, что ФП развивается и сохраняется благодаря наличию триггера, запускающего аритмию, и электроанатомических субстратов, которые ее поддерживают, являясь очагом циркуляции повторного входа возбуждения [8]. Потенциально к таким структурам могут быть отнесены и гребенчатые мышцы, расположенные на внутренней поверхности правого предсердия, которые способны инициировать и поддерживать повторный вход возбуждения [9]. При этом их функциональное значение и взаимодействие с проводящей системой сердца остаются недостаточно исследованными.

Цель данного обзора современной доступной литературы, заключается в уточнении роли и степени влияния гребенчатых мышц на проведение возбуждения и регуляции сократительной деятельности правого предсердия, а также в определении особенностей анатомии этих структур, которые в патологических условиях могут приводить к возникновению ФП.

АНАТОМИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА

Сердце представляет собой полый мышечный орган, который принимает кровь из вен, впадающих в него, и изгоняет кровь в артериальную систему. Предсердия сердца имеют полые отростки - правое и левое ушки предсердий, которые охватывают основание аорты и легочного ствола. Важную роль в сократительной деятельности сердца и в координации работы

мускулатуры отдельных камер сердца играет его проводящая система, образованная специализированными кардиомиоцитами, структурные компоненты которых позволяют генерировать и проводить возбуждение. В проводящей системе сердца различают узлы и пучки. Центральными элементами проводящей системы сердца являются: 1) синусно-предсердный узел (синусовый узел, узел Кисса-Флека), который располагается в стенке правого предсердия возле отверстия верхней полой вены, он обеспечивает ритмичное сокращение предсердий, являясь водителем ритма первого порядка; 2) предсердно-желудочковый узел (узел Ашоффа-Тавары), расположенный над местом прикрепления септальной створки трёхстворчатого клапана. Волокна этого узла, непосредственно связанные с мускулатурой предсердия, продолжают в перегородку между желудочками, формируя предсердно-желудочковый пучок (пучок Гиса) - путь проведения возбуждения от предсердий к желудочкам, который в перегородке желудочков делится на две ножки, идущие к правому и левому желудочкам. Данные разветвления пучка Гиса проходят под эндокардом, широко ветвятся и заканчиваются сетью волокон Пуркинье [10].

ЩЕЛЕВЫЕ КОНТАКТЫ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА

Важной особенностью волокон Пуркинье является способность к высокой скорости проведения возбуждения, что обеспечивает синхронное сокращение желудочков, при этом сначала возбуждается межжелудочковая перегородка, далее верхушка сердца и только после этого базальные отделы желудочков. Данная функциональная особенность обусловлена экспрессией уникальных ионных каналов в щелевых контактах клеток - коннексин 40 и коннексин 43 [11, 12]. Щелевые контакты (gap-junctions) - являются типом соединения клеток, которые состоят из двух белковых полуканалов, называемых коннексаонами. В свою очередь каждый коннексон представляет собой набор из шести белков - коннексинов, которые образуют поры для образования щелевого перехода между цитоплазмой двух соседних клеток. Этот канал обеспечивает двусторонний поток ионов и сигнальных молекул. Коннексины обозначаются аббревиатурой Сх, за которой следует обозначение молекулярной масса в кДа, например, коннексин с молекулярной массой 40 кДа, обозначается как Сх40 [13]. В сердце экспрессируется три основных изотипа коннексинов, это коннексин Сх40, Сх43 и Сх45. Отличаются они областью экспрессии и величиной проводимости ионов [14, 15]. В литературе описано, что мутации генов коннексинов и изменение экспрессии распределения Сх40, Сх43 могут быть факторами развития ФП [16, 17]. Основываясь на данных о снижении экспрессии коннексинов при ФП, O.Vikou et al. (2011), используя аденовирусный вектор с Сх43, увеличили экспрессию Сх43 в предсердии свиньи, что привело к увеличению проводимости и предотвращению развития ФП [18]. Исходя из данных этого исследования, вероятным представляется, что коннексины в будущем можно использовать в качестве терапии при ФП. Кроме того, говоря о проводящей системе серд-

ца стоит обязательно учитывать изотипы коннексинов, экспрессируемых в разных областях сердца.

ЭМБРИОЛОГИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА И ГРЕБЕНЧАТЫХ МЫШЦ

Для глубокой оценки взаимосвязи гребенчатых мышц и проводящей системы сердца также необходимо рассматривать более подробно эмбриогенез сердца. Сердце развивается из двух билатеральных полей в эмбриональной мезодерме, которые сливаются по средней линии и образуют первичную сердечную трубку, выстланную изнутри эндокардом, а снаружи миокардом, состоящим из двух слоев клеток. Между ними расположена толстая базальная мембрана, так называемый «сердечный гель (желе)» [19]. После того, как сердце начинает сокращаться на 21-22 день эмбриогенеза, происходит быстрый рост сердечной трубки, что приводит к изменению ее формы. На данном этапе в сердце различают: венозный синус, следующий за ним венозный отдел, артериальный отдел (первичный желудочек) и затем артериальный ствол [20, 21].

Как описывает D.Sedmera et al. (2008), развитие миокарда сердца происходит стадийно. На первой стадии, в раннем тубулярном сердце стенка сердца состоит из 2-3 слоев эпителиоподобного миокарда, «сердечного желе» и эндокарда. Во второй стадии, соответствующей концу четвертой недели беременности, наблюдается формирование характерных для полости выступов миокарда - трабекул. Третьим этапом является уплотнение базальных участков этих трабекул, что коррелирует с вращением коронарной сосудистой системы из эпикарда и соответствует 10-12 неделе беременности. Заключительным этапом является развитие многослойной спиральной системы волокон миокарда желудочков на 4 месяце беременности [21, 22]. Из трабекуляций в желудочках образуются мышечные тяжи - трабекулы, сосочковые мышцы и сети волокон Пуркинье. В предсердиях из трабекуляций развиваются гребенчатые мышцы, причем в правом предсердии трабекуляции появляются раньше, чем в левом предсердии [23].

D.Sedmera et al. (2008), на основе своих исследований описывает развитие гребенчатых мышц следующим образом: гребенчатые мышцы появляются в будущих ушках предсердий после образования перегородки предсердий и выполняют двойную роль. Они, во-первых, укрепляют довольно тонкую стенку предсердия, похожую на стойки зонтика, и, во-вторых, выполняют роль морфологического субстрата предпочтительных путей проводимости, которые, по-видимому, существуют для обеспечения синхронной активации и сокращения предсердий, а не для быстрой передачи импульсов между синусно-предсердным и предсердно-желудочковым узлами. Это же было подтверждено в исследованиях проведения возбуждения в предсердиях цыплят [21, 22, 24].

Из вышеописанного, можно сделать вывод, что гребенчатые мышцы выполняют схожую функцию с волокнами Пуркинье, но литературе не в полной мере обосновано данное мнение, что требует более подробного исследования и морфофункционального анализа

развития данных структур сердца в процессе эмбриогенеза на клеточном и молекулярном уровне.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА

Клетки миокарда первичной сердечной трубки не имеют щелевых контактов и имеют плохо развитый саркоплазматический ретикулум, поэтому они обладают автоматизмом, медленной проводимостью и плохой сократимостью. В процессе роста и деления сердечной трубки на камеры происходит дифференцировка клеток миокарда вследствие экспрессии характерной для сердечных камер генетической программы. Данная программа контролирует развитие миокарда камер сердца, в результате чего клетки приобретают белки щелевых контактов (Cx40, Cx43) и натриевые каналы (Scn5a), направленные на обеспечение высокой проводимости и сократимости миокарда [25]. Важную роль в дифференцировке кардиомиоцитов играют T box (Tbx) факторы транскрипции, которые экспрессируются в различных частях сердца. Так, факторы Tbx5 и Tbx20 функционируют в ранней сердечной трубке, активируя генетическую программу дифференцировки миокарда камер сердца, тогда как факторы Tbx2 и Tbx3 способствуют развитию проводящей системы [26-28]. Большинство аритмогенных областей в сердце взрослого человека возникают из тех областей эмбрионального сердца, где данная генетическая программа не обеспечивает правильную дифференцировку, в особенности этому подвержены области экспрессии Tbx3 [29, 30].

Как описывают D.S.Park et al. (2017), быстрая проводимость является отличительной чертой формирования камер сердца, где гребенчатые мышцы предсердий и трабекулированный миокард в желудочках «получают фенотип быстрой проводимости». Субэндокардиальные кардиомиоциты трабекул в желудочках подвергаются дальнейшей дифференцировке с последующим формированием высокоспециализированных волокон Пуркинье, тогда как в предсердиях гребенчатые мышцы предсердий сохраняет фенотип быстрой проводимости без дополнительной дифференцировки. Известно, что свойства медленной проводимости узлов проводящей системы сердца определяются почти полным отсутствием порообразующей субъединицы сердечного натриевого канала NaV1.5 (кодируемой Scn5a) и преимущественной экспрессией белков с низкой проводимостью Cx30.2 и Cx45 (кодируемых Gjd3 и Gja7 соответственно) [31]. Тогда как, ткани с быстрой проводимостью, такие как гребенчатые мышцы миокарда предсердий и волокна Пуркинье, обогащены NaV1.5 и белками Cx40 и Cx43 с высокой проводимостью и щелевыми соединениями (кодируемыми Gja5 и Gjal соответственно) [31].

Исследование M.C.Bressan et al. (2014) подтверждает, что развитие гребенчатых мышц коррелирует с увеличением общей скорости проведения возбуждения, при этом области с гребенчатыми мышцами сопровождались экспрессией Cx40 и Nav 1.5, благодаря чему происходит образование каналов

большого диаметра для распространения потенциала действия. Аналогичная экспрессия Cx40 и Nav 1.5 наблюдается в развитии сети Пуркинье в желудочках. В этом же исследовании было обнаружено, что растяжение миокарда развивающихся предсердий приводит к увеличению экспрессии белков быстрой проводимости (Cx40, Nav 1.5) [32].

В исследовании A.Shekhar et al. (2016) было обнаружено, что в области гребенчатых мышц в предсердиях и волокон Пуркинье в желудочках экспрессируется один и тот же фактор транскрипции ETV1, который регулирует экспрессию Nkx2-5, Gja5 и Scn5a, ключевых сердечных генов, необходимых для быстрой проводимости. Мыши с дефицитом ETV1 демонстрировали выраженные дефекты сердечной проводимости в сочетании с аномалиями развития волокон Пуркинье, включая блокаду ножек пучка Гиса [33].

Таким образом, функциональным значением гребенчатых мышц в развивающемся сердце является регуляция синхронной сократительной деятельности предсердий, которая коррелирует с экспрессией белков клеточных соединений и каналов Cx40, Cx43 и Nav 1.5, обеспечивающих быструю проводимость возбуждения.

СВЯЗЬ ГРЕБЕНЧАТЫХ МЫШЦ С ПОГРАНИЧНЫМ ГРЕБНЕМ

Говоря о взаимоотношении проводящей системы с гребенчатыми мышцами, необходимо упомянуть другую важную анатомическую структуру - пограничный гребень или же *crista terminalis*, от которого начинаются гребенчатые мышцы. В данной области могут инициироваться тахикардии, получившие название «Cristal Tachycardias» [34]. В нормальном предсердии пограничный гребень функционально и морфологически отличается от гребенчатых мышц большим количеством коллагена, другим типом экспрессируемых коннексинов и другими клеточными соединениями [35]. Однако в ряде исследований на животных были обнаружены клетки с пейсмейкерной активностью в пограничном гребне, которые в патофизиологических условиях могут стать доминирующими [36, 37]. Интересным является и тот факт, что некоторые исследователи относят данные скопления клеток с функциональными характеристиками, такими же как в синусно-предсердном узле к «паранодальной области» (*paranodal area*) или называют «вспомогательными водителями ритма» (*subsidiary atrial pacemaker*) [36, 38]. По данным R.S.Stephenson et al. (2017) существует связь паранодальной области с гребенчатыми мышцами, что и было показано на снимках компьютерной томографии образцов предсердий человека [39].

Другая важная особенность пограничного гребня заключается в том, что он является анизотропной областью, за счет обнаруженной разницы направлений щелевых соединений, что приводит к нарушению проведения импульса в поперечном направлении, в отличие от сохраняющиеся проводимости в продольном направлении [40]. Анизотропия сердечной ткани проявляется в зависимости скорости проведения возбуждения от направления, и определяется направле-

нием кардиомиоцитов, при этом анизотропная проводимость усиливается в патологических условиях, что является фактором развития аритмий [41].

Исходя из этого, область соединения гребенчатых мышц и пограничного гребня потенциально является аритмогенной, а также здесь располагается паранодальная область, функциональное значение которой как при нормальных условиях, так и в патологических условиях требует уточнения.

ГРЕБЕНЧАТЫЕ МЫШЦЫ КАК СУБСТРАТ И ТРИГГЕР ФП

В литературе существует достаточно много исследований, где с помощью методов электрофизиологического картирования доказано, что гребенчатые мышцы могут создавать «повторный вход» возбуждения в предсердиях, что приводит к развитию ФП [42, 43]. Так в исследовании, которое проводили на изолированных образцах тканей предсердий собак, определили, что крупные гребенчатые мышцы формируют морфологическую основу для инициации повторного входа возбуждения в предсердиях и пролонгируют продолжительность жизни волн возбуждения повторного входа (*anchoring*), что может приводить к фибрилляционной активности [9]. В другом исследовании на образцах предсердий человека считают, что созданная неоднородность поверхности из-за гребенчатых мышц, создает электроанатомические субстраты для повторного входа возбуждения. Стоит отметить, то, что в данном исследовании также выяснили, что в областях предсердия подверженных фибрилляции наблюдается увеличение процента фиброза в гребенчатых мышцах [44].

В целом, многие исследователи связывают способность гребенчатых мышц создавать повторный вход возбуждения с утолщением предсердной ткани в данной области и сложным ветвящимся строением гребенчатых мышц, что приводит к возникновению предпочтительных путей быстрого проведения возбуждения вдоль гребенчатых мышц, связанных с пограничным гребнем [45, 46].

В доступной нам литературе мы также нашли информацию о способности гребенчатых мышц к автоматизму: Z.G.Guo et al. (1983) в своем исследовании выделили гребенчатые мышцы из ушка правого предсердия человека для изучения их физиологических свойств. Для сравнения были взяты мышечные образцы из правого предсердия человека. В данном исследовании установили, что изолированные образцы гребенчатых мышц способны к сокращениям и автоматизму и, также, они развивают стабильную большую амплитуду сокращений при меньшем размере по сравнению с образцами из предсердия, что можно связать с когерентным расположением мышечных волокон и относительно большей площадью поверхности [47]. Однако остается неясным, что может быть причиной автоматизма гребенчатых мышц, так как в литературе нет данных о наличии кардиомиоцитов, генерирующих возбуждение. Мы считаем данное свойство патологическим, так как нет данных о наличии в нормальных условиях специальных клеток и ионных каналов

для генерации возбуждения. Особенностью данной области является отсутствие экспрессии ионного канала hcn4 (Potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4), который необходим для генерации возбуждения в водителях ритма сердца [48]. При этом доказано, что экспрессия hcn4 вне водителей ритма в ушке правого предсердия, где расположены гребенчатые мышцы увеличивается с возрастом, но еще сильнее увеличивается экспрессия у пациентов с ФП, по сравнению со здоровыми людьми [49]. Другими словами, обнаруженные свойства автоматизма в гребенчатых мышцах может являться источником эктопической стимуляции, что в свою очередь инициирует ФП. Однако исследований, подтверждающих возможность гребенчатых мышц проявлять автоматизм в доступной литературе крайне мало, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований.

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В последнее время на основе использования так называемой “upstream therapy” (упреждающая терапия) предпринимались многочисленные попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП за счет воздействия на основное сердечно-сосудистого заболевания и естественное течение самой аритмии. Однако успехи в этой области оказались ограниченными. Обнаружение электроанатомических субстратов и зон эктопической активности за пределами устьев легочных вен в предсердиях и гребенчатых мышцах, может объяснять малую эффективность операции абляции устьев легочных вен у пациентов с персистирующей ФП. Дальнейшие исследования морфофункционального значения гребенчатых мышц и их взаимодействия

с проводящей системой сердца могут выявить ранее неизвестные звенья патогенеза данного заболевания, способствовать коррекции лечебной тактики и улучшению результатов лечения, позволяющее защитить пациента не только от последствий аритмии, но и от прогрессирования ФП от стадии, легко поддающейся лечению, к состоянию, рефрактерному к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя все вышеизложенное, можно заключить, что одной из главных функций гребенчатых мышц является способность к быстрому проведению возбуждения, за счет чего осуществляется синхронная регуляция сократительной деятельности предсердий. Это функциональное свойство имеет важное значение в эмбриогенезе сердца, так как развитие гребенчатых мышц коррелирует с увеличением скорости проведения возбуждения в предсердиях. Данная функция возможна из-за наличия специальных белков Sx 40, Sx 43, NaV1.5, которые также обнаруживаются в волокнах Пуркинье и являются необходимым условием для быстрого проведения возбуждения. При этом сложная архитектура гребенчатых мышц создает условия для возникновения повторного входа возбуждения и развития ФП. Тем не менее, остаются недостаточно исследованными ряд вопросов, связанных с автоматизмом гребенчатых мышц и их взаимодействием с другими анатомическими структурами, что может являться инициирующим механизмом возникновения и развития ФП. Для получения ответов на данные вопросы в целях улучшения результатов лечения этой категории больных требуется проведение дальнейших морфоанатомических и электроанатомических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6): e005375. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>.
2. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018;2018: 3238165. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>.
3. van Weerd JH, Christoffels VM. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development*. 2016;143(2): 197-210. <https://doi.org/10.1242/dev.124883>.
4. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 190-260. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 190-260. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35): 2746-2751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd280>.
6. Колбин АС, Мосикян АА, Татарский БА. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы). *Вестник аритмологии*. 2018; (92): 42-48. [Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarsky BA. Socioeconomic Burden of Atrial Fibrillations in Russia: Seven-Year Trends (2010-2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92): 42-48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25760/VA-2018-92-42-48>.
7. Alkhouli M, Alqahtani F, Aljohani S, et al. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(5): 618-625. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.02.021>.
8. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105(24): 1860-1867. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>.
9. Wu TJ, Yashima M, Xie F, et al. Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry: potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Res*. 1998;83(4): 448-462. <https://doi.org/10.1161/01.res.83.4.448>.
10. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(1): 15-25. <https://doi.org/10.1111/pace.14107>.
11. Sedmera D, Gourdie RG. Why do we have Purkinje fibers deep in our heart? *Physiol Res*. 2014;63(Suppl 1):

- S9-S18. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932686>.
12. Olejnickova V, Kocka M, Kvasilova A, et al. Gap Junctional Communication via Connexin43 between Purkinje Fibers and Working Myocytes Explains the Epicardial Activation Pattern in the Postnatal Mouse Left Ventricle. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5): 2475. <https://doi.org/10.3390/ijms22052475>.
 13. Rodríguez-Sinovas A, Sánchez JA, Valls-Lacalle L, et al. Connexins in the Heart: Regulation, Function and Involvement in Cardiac Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9): 4413. <https://doi.org/10.3390/ijms22094413>.
 14. Johnson RD, Camelliti P. Role of Non-Myocyte Gap Junctions and Connexin Hemichannels in Cardiovascular Health and Disease: Novel Therapeutic Targets? *Int J Mol Sci.* 2018;19(3): 866. <https://doi.org/10.3390/ijms19030866>.
 15. Jindal S, Chockalingam S, Ghosh SS, et al. Connexin and gap junctions: perspectives from biology to nanotechnology-based therapeutics. *Transl Res.* 2021;235: 144-167. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.008>.
 16. Guo YH, Yang YQ. Atrial Fibrillation: Focus on Myocardial Connexins and Gap Junctions. *Biology (Basel).* 2022;11(4): 489. <https://doi.org/10.3390/biology11040489>.
 17. Kanthan A, Fahmy P, Rao R, et al. Human Connexin40 Mutations Slow Conduction and Increase Propensity for Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2018;27(1): 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.02.010>.
 18. Bikou O, Thomas D, Trappe K, et al. Connexin 43 gene therapy prevents persistent atrial fibrillation in a porcine model. *Cardiovasc Res.* 2011;92(2): 218-225. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr209>.
 19. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Poelmann RE, et al. Embryology of the heart and its impact on understanding fetal and neonatal heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(5): 237-244. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.04.008>.
 20. Kloesel B, DiNardo JA, Body SC. Cardiac Embryology and Molecular Mechanisms of Congenital Heart Disease: A Primer for Anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2016;123(3): 551-569. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001451>.
 21. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Fail Clin.* 2008;4(3): 235-245. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2008.02.007>.
 22. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec.* 2000;258(4): 319-337. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(20000401\)258:4<319::AID-AR1>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(20000401)258:4<319::AID-AR1>3.0.CO;2-O).
 23. Faber JW, Hagoort J, Moorman AFM, et al. Quantified growth of the human embryonic heart. *Biol Open.* 2021;10(2): bio057059. <https://doi.org/10.1242/bio.057059>.
 24. Sedmera D, Wessels A, Trusk TC, et al. Changes in activation sequence of embryonic chick atria correlate with developing myocardial architecture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(4): H1646-H1652. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01007.2005>.
 25. Moorman AF, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev.* 2003;83(4): 1223-1267. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2003>.
 26. Sylva M, van den Hoff MJB, Moorman AFM. Development of the human heart. *American Journal of Medical Genetics.* 2014;6: 1347-71. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35896>.
 27. Park DS, Fishman GI. T for Two: T-Box Factors and the Functional Dichotomy of the Conduction System. *Circ Res.* 2020;127(3): 357-359. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317421>.
 28. Christoffels VM, Hoogaars WM, Tessari A, et al. T-box transcription factor Tbx2 represses differentiation and formation of the cardiac chambers. *Dev Dyn.* 2004;229(4): 763-770. <https://doi.org/10.1002/dvdy.10487>.
 29. Christoffels VM, Moorman AF. Development of the cardiac conduction system: why are some regions of the heart more arrhythmogenic than others? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(2): 195-207. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.829341>.
 30. Lu A, Kamkar M, Chu C, et al. Direct and Indirect Suppression of Scn5a Gene Expression Mediates Cardiac Na⁺ Channel Inhibition by Wnt Signalling. *Can J Cardiol.* 2020;36(4): 564-576. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.09.019>.
 31. Park DS, Fishman GI. Development and Function of the Cardiac Conduction System in Health and Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2017;4(2): 7. <https://doi.org/10.3390/jcdd4020007>.
 32. Bressan MC, Louie JD, Mikawa T. Hemodynamic forces regulate developmental patterning of atrial conduction. *PLoS One.* 2014;9(12): e115207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115207>.
 33. Shekhar A, Lin X, Liu FY, et al. Transcription factor ETV1 is essential for rapid conduction in the heart. *J Clin Invest.* 2016;126(12): 4444-4459. <https://doi.org/10.1172/JCI87968>.
 34. Kalman JM, Olgin JE, Karch MR, et al. "Cristal tachycardias": origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(2): 451-459. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00492-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00492-0).
 35. Morris GM, Segán L, Wong G, et al. Atrial Tachycardia Arising From the Crista Terminalis, Detailed Electrophysiological Features and Long-Term Ablation Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(4): 448-458. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.01.014>.
 36. Morris GM, D'Souza A, Dobrzynski H, et al. Characterization of a right atrial subsidiary pacemaker and acceleration of the pacing rate by HCN over-expression. *Cardiovasc Res.* 2013;100(1): 160-169. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt164>.
 37. Soattin L, Borbas Z, Caldwell J, et al. Structural and Functional Properties of Subsidiary Atrial Pacemakers in a Goat Model of Sinus Node Disease. *Front Physiol.* 2021;12: 592229. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.592229>.
 38. Chandler N, Aslanidi O, Buckley D, et al. Computer three-dimensional anatomical reconstruction of the human sinus node and a novel paranodal area. *Anat Rec (Hoboken).* 2011;294(6): 970-979. <https://doi.org/10.1002/ar.21379>.
 39. Stephenson RS, Atkinson A, Kottas P, et al. High resolution 3-Dimensional imaging of the human cardiac conduction system from microanatomy to mathematical

- modeling. *Sci Rep*. 2017;7(1): 7188. Published 2017 Aug 3. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07694-8>.
40. Houck CA, Lanters EAH, Heida A, et al. Distribution of Conduction Disorders in Patients With Congenital Heart Disease and Right Atrial Volume Overload. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(5): 537-548. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.12.009>.
41. Kotadia I, Whitaker J, Roney C, et al. Anisotropic Cardiac Conduction. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(4): 202-210. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.04>.
42. Ramlugun GS, Thomas B, Biktashev VN, et al. Dynamics of cardiac re-entry in micro-CT and serial histological sections based models of mammalian hearts. Published online September 4, 2018. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1809.01186>.
43. Kharche SR, Biktasheva IV, Seemann G, et al. A Computer Simulation Study of Anatomy Induced Drift of Spiral Waves in the Human Atrium. *Biomed Res Int*. 2015;2015: 731386. <https://doi.org/10.1155/2015/731386>.
44. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J*. 2015;36(35): 2390-2401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv233>.
45. Castaño-Vélez AP, Ruiz-Villa CA, Castillo-Sanz A. Implication of the inferior vena cava in the generation of reentry in the pectinate muscles. *Revista Facultad de Ingeniería*. 2015;1(75): 15-23. <https://doi.org/10.17533/udea.redin.n75a03>.
46. Kharbada RK, Knops P, van der Does LJME, et al. Simultaneous Endo-Epicardial Mapping of the Human Right Atrium: Unraveling Atrial Excitation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(17): e017069. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017069>.
47. Guo ZG, Levi R, Aaronson LM, et al. The isolated human pectinate muscle: a reliable preparation of human cardiac tissue. *J Pharmacol Methods*. 1983;9(2): 127-135. [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(83\)90004-9](https://doi.org/10.1016/0160-5402(83)90004-9).
48. Kahr PC, Tao G, Kadow ZA, et al. A novel transgenic Cre allele to label mouse cardiac conduction system. *Dev Biol*. 2021;478: 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2021.07.005>.
49. Li YD, Hong YF, Yusufuaji Y, et al. Altered expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and microRNA-1 and -133 in patients with age-associated atrial fibrillation. *Mol Med Rep*. 2015;12(3): 3243-3248. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3831>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-09><https://elibrary.ru/OZVQYZ>

СЛУЧАЙ ОДНОМОМЕНТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И АБЛАЦИИ СУБСТРАТА
БИАТРИАЛЬНОГО ТРЕПЕТАНИЯ У ПАЦИЕНТА С МЕХАНИЧЕСКИМ ПРОТЕЗОМ МИТРАЛЬНОГО
КЛАПАНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
А.М.Осадчий¹, А.В.Каменев², В.В.Семенюта³, Д.Абдулкарим¹, Н.Е.Павлова¹, С.В.Власенко¹, С.В.Лебедева¹,
М.А.Вандер², Т.А.Любимцева², С.Г.Щербак⁴, Д.С.Лебедев²
¹СПБ ГБУЗ Городская больница №40 Курортного района, Россия, ул. Борисова, д. 9а; ²ФГБУ Национальный
медицинский научно-исследовательский центр имени В.А.Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д.2; ³ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени
И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
⁴ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, Университетская наб., д 7/9.

Катетерная радиочастотная абляция субстрата фибрилляции предсердий может быть затруднена у пациентов после открытой операции на сердце. Трудности могут возникнуть при наличии протеза митрального клапана, предсердных аритмий нескольких морфологий (преобладает левопредсердное атипичное трепетание), в том числе и инцизионных. Данные случаи требуют тщательного и скрупулёзного подхода для достижения полноценной абляции всех субстратов аритмий. Отличительной особенностью данного наблюдения является успешное одномоментное устранение субстрата фибрилляции предсердий (изоляция легочных вен) и двух предсердных re-entry аритмий у пациента с механическим митральным протезом.

Ключевые слова: радиочастотная абляция; фибрилляция предсердий; митральный протез; навигационное картирование; инцизионная аритмия

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 07.04.2022 **Исправленная версия получена:** 16.07.2022 **Принята к публикации:** 03.09.2022

Ответственный за переписку: Семенюта Вячеслав Владимирович, E-mail: semeniyuta0@gmail.com

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

А. М. Осадчий - 0000-0002-2406-942X, А. В. Каменев - 0000-0001-8780-2601, В. В. Семенюта - 0000-0002-9402-3179, Д. Абдулкарим - 0000-0002-4630-6545, Н. Е. Павлова - 0000-0003-4443-5797, С. В. Власенко - 0000-0002-6864-0210, С. В. Лебедева - 0000-0002-9286-2171, М. А. Вандер - 0000-0001-9708-7541, Т. А. Любимцева - 0000-0002-8651-7777, С. Г. Щербак - 0000-0001-5036-1259, Д. С. Лебедев - 0000-0002-2334-1663

Для цитирования: Осадчий АМ, Каменев АВ, Семенюта ВВ, Абдулкарим Д, Павлова НЕ, Власенко СВ, Лебедева СВ, Вандер МА, Любимцева ТА, Щербак СГ, Лебедев ДС. Случай одномоментной изоляции легочных вен и абляция субстрата биатриального трепетания у пациента с механическим протезом митрального клапана: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 68-72. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-09>.

SIMULTANEOUS PULMONARY VEIN ISOLATION AND ABLATION
OF THE SUBSTRATE OF BIATRIAL FLUTTER IN A PATIENT WITH A MECHANICAL MITRAL VALVE
PROSTHESIS: A CASE REPORT

A.M.Osadchiy¹, A.V.Kamenev², V.V.Semeniyuta³, D.Abdulkarim¹, N.E.Pavlova¹, S.V.Vlasenko¹, S.V.Lebedeva¹,
M.A.Vander², T.A.Lyubimtseva², S.G.Shcherbak⁴, D.S.Lebedev²

¹Saint Petersburg State Health Care Establishment the City Hospital No 40 of the Resort District, Russia,
9a Borisova str; ²Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Saint Petersburg, 2 Akkuratova str; ³North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya str;
⁴Saint-Petersburg State University, Russia, 7/9 Universitetskaya emb.

Catheter radiofrequency ablation of the atrial fibrillation substrate may be difficult in patients after open heart surgery. Difficulties may arise in the presence of a mitral valve prosthesis, atrial arrhythmias of several morphologies (more often left atrial atypical flutter), including incisional ones. These cases require a thorough and scrupulous approach to achieve complete isolation of all available arrhythmia substrates. A distinctive feature of this observation is the successful simultaneous pulmonary vein isolation and two atrial arrhythmias in a patient with a mechanical mitral prosthesis.

Key words: radiofrequency ablation; atrial fibrillation; mitral prosthesis; navigation mapping; incisional arrhythmia

Conflict of interests: none.

Funding: none.

Received: 07.04.2022 **Revision Received:** 16.07.2022 **Accepted:** 03.09.2022

Corresponding author: Semenyuta Vyacheslav, E-mail: semenyuta0@gmail.com

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.

A.M.Osadchiy - ORCID ID 0000-0002-2406-942X, A.V.Kamenev - ORCID ID 0000-0001-8780-2601, V.V.Semenyuta - ORCID ID 0000-0002-9402-3179, D.Abdulkarim - ORCID ID 0000-0002-4630-6545, N.E.Pavlova - ORCID ID 0000-0003-4443-5797, S.V.Vlasenko - ORCID ID 0000-0002-6864-0210, S.V.Lebedeva - ORCID ID 0000-0003-4443-5797, M.A.Vander - ORCID ID 0000-0001-9708-7541, T.A.Lyubimtseva - ORCID ID 0000-0002-8651-7777, S.G.Shcherbak - ORCID ID 0000-0001-5036-1259, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663

For citation: Osadchiy AM, Kamenev AV, Semenyuta VV, Abdulkarim D, Pavlova NE, Vlasenko SV, Lebedeva SV, Vander MA, Lyubimtseva TA, Shcherbak SG, Lebedev DS. Simultaneous pulmonary vein isolation and ablation of the substrate of biatrial flutter in a patient with a mechanical mitral valve prosthesis: a case report. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 68-72. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-09>.

Фибрилляция предсердий (ФП) - наиболее частая предсердная тахикардия у пациентов после операций на открытом сердце. Радиочастотная катетерная абляция для изоляции легочных вен (ЛВ) - доказанный и эффективный способ лечения ФП [1]. Однако наличие механического протеза митрального клапана, возникновение других предсердных аритмий, в том числе и инцизионных, может ограничивать использование катетерных радиочастотных методик. Нередко встречаются и технические трудности при выполнении доступа к левому предсердию (ЛП).

При анализе данных литературы, нам удалось встретить отдельные клинические сообщения о выполнении успешной катетерной абляции у пациентов с механическим протезом митрального клапана. Данные сообщения также подтверждают эффективность процедуры и призывают к тому, чтобы абляция выполнялась тщательно и скрупулёзно, до достижения полноценной абляции субстрата аритмии [2].

Отличительной особенностью данного наблюдения является устранение субстрата ФП и двух предсердных тахикардий одновременно у пациента с механическим митральным протезом.

Пациент 72 лет поступил для радиочастотной абляции субстрата ФП. Диагноз основной: Приобретенный митральный порок сердца. Протезирование митрального клапана механическим протезом в 2015 году. Гипертоническая болезнь III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Осложнения:

Персистирующая форма фибрилляции предсердий, тахисистолия, CHA_2DS_2-VASc 3 балла. Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса по классификации NYHA.

В течении 7 лет пациент отмечает частые предсердные экстрасистолы, однако после протезирования митрального клапана в 2015 г., отмечаются также частые симптомные пароксизмы фибрилляции-трепетания предсердий с явлениями сердечной недостаточности. Назначалась антиаритмическая терапия: аллапинин, соталол, пропафенон, амиодарон. Удовлетворительный контроль ритма не достигнут. Поэтому, с учетом неэффективности медикаментозной терапии, частых, симптомных пароксизмов ФП и прогрессирования сердечной недостаточности на их фоне, определены показания к выполнению катетерной абляции субстрата аритмии. В плане предоперационной подготовки была выполнена коронарная ангиография (без признаков атеросклероза коронарных сосудов) и за день до операции - чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ). В полости ЛП и ушке тромбов не визуализируется.

Исходно наблюдался синусовый ритм с частотой 65 уд/мин. Под местной анестезией трижды выполнена пункция правой бедренной вены. В коронарный синус (CS) электрод позиционирован нижним доступом. Выполнена попытка стандартной пункции межпредсердной перегородки под контролем рентгенографии, однако ввиду измененной анатомии возникли сложности с позиционированием иглы. Принято решение о выполнении пункции под дополнительным контролем ЧП ЭхоКГ (в операционную был приглашен врач функциональной диагностики). В ЛП по двум транссептальным интратрабьюсерам заведены навигационный электрод и диагностический 20 полюсный катетер Lasso. Построена анатомическая карта ЛП, выполнено картирование устьев легочных вен (ЛВ). Выявлена электрическая активность в правых и левых ЛВ, выполне-

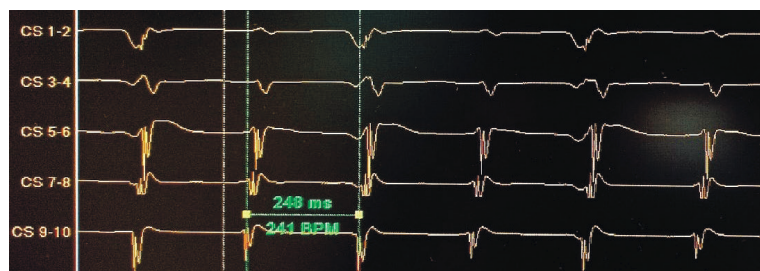


Рис. 1. Индуцированный приступ трепетания предсердий с циклом 240-260 мс и ранним CS 9-10.

ны радиочастотные воздействия с широким антральным захватом (мощностью 40 Вт - по задней стенке, 45 Вт - по передней стенке ЛП, длительностью по 10-15 секунд) до их изоляции. При проведении протокола программной стимуляции предсердий индуцирован устойчивый приступ трепетания предсердий с длительностью цикла 240-260 мс и ранней электрической активностью в проксимальном отделе CS 9-10 (рис. 1). На тахикардии проведена стимуляция области каватрикуспидального истмуса (КТИ) в режиме «entrainment», при этом отмечалось приемлемое значение так называемого «постстимуляционного интервала» (PPI), отличавшегося от цикла тахикардии на 10 мс, что указывало на участие КТИ в цепи re-entry трепетания. Выполнены три линейные абляции в области КТИ, после чего отмечен переход в устойчивую предсердную тахикардию с длительностью цикла 290 мс и смещением наиболее ранней предсердной активности в область CS 7-8 (рис. 2). По результатам активационного картирования правого предсердия (ПП) во время аритмии по задней стенке ПП у нижней полой вены выявлена область примыкания наиболее «ранних» и наиболее «поздних» предсердных сигналов - так называемая картина «голова-хвост» re-entry. При стимуляции в данной области во время аритмии в режиме «entrainment», отмечалось неприемлемое значение PPI - на 70 мс больше цикла тахикардии. При помощи биатриального амплитудного картирования установлена локализация рубцовых зон по задней стенке ПП с переходом через межпредсердную на переднюю стенку ЛП в области правой нижней ЛВ. Данные низкоамплитудные зоны, вероятнее, явились причиной «инцизионного» биатриального трепетания (рис. 3). При стимуляции передней стенки ЛП в режиме «entrainment» получено значение PPI 20 мс, что подтверждает участие данной зоны в цепи re-entry. Также, на абляционном электроде регистрировались двойные потенциалы (рис. 4). В данной зоне выполнено радиочастотное воздействие с восстановлением синусового ритма на 4-й секунде (рис. 5). Выполнен контроль проведения через зону КТИ, подтверждена двунаправленная блокада проведения (180-200 мс). После абляции при проведении программной, частой и сверхчастой стимуляции предсердий индукции тахи-

кардии не отмечается. Выполнен контроль электрической активности в ЛВ, подтверждена их изоляция. Длительность операции составила 157 минут (от момента укладки пациента и до снятия с операционного стола). На момент окончания операции гемодинамика стабильная, пациент переведен в отделение реанимации под наблюдение.

Контрольная консультация была проведена через 3 месяца, клинических данных за ФП и трепетание предсердий нет, сохраняются единичные предсердные экстрасистолы на фоне синусового ритма.

ОБСУЖДЕНИЕ

Катетерная изоляция ЛВ у пациента с механическим митральным протезом является серьезной задачей для хирурга. Это связано с высокой сложностью транссептального доступа и манипуляциями катетером в ЛП в условиях измененной анатомии и рубцовых изменений предсердий [3]. Использование дополнительных методов визуализации (внутрисердечная ультразвуковая визуализация или ЧП ЭхоКГ, как в нашем случае) могут облегчить транссептальный доступ и снизить риск осложнений [4]. Одним из самых грозных осложнений является дисфункция механического протеза

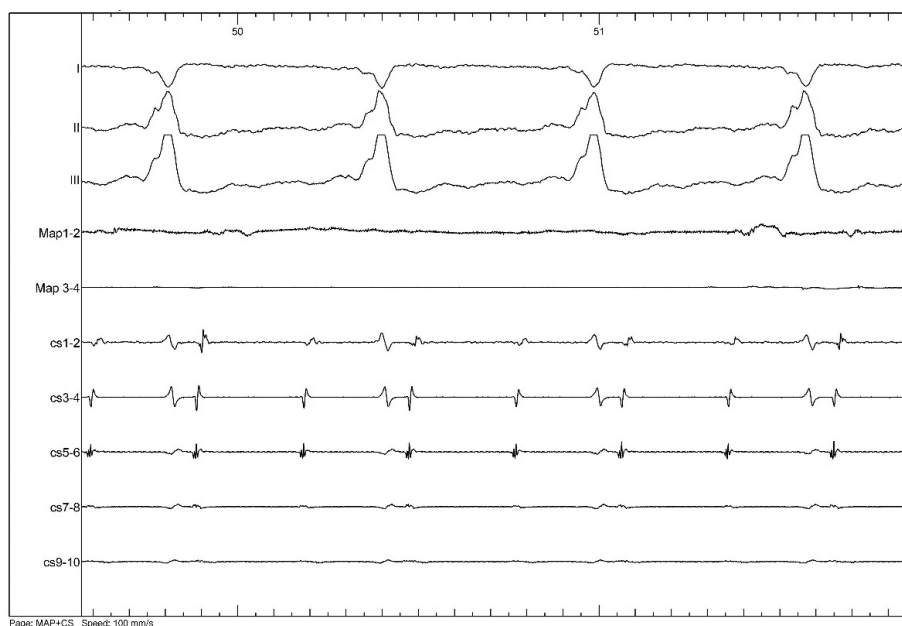


Рис. 2. Трепетание предсердий с циклом 290 мс и ранним CS 7-8.

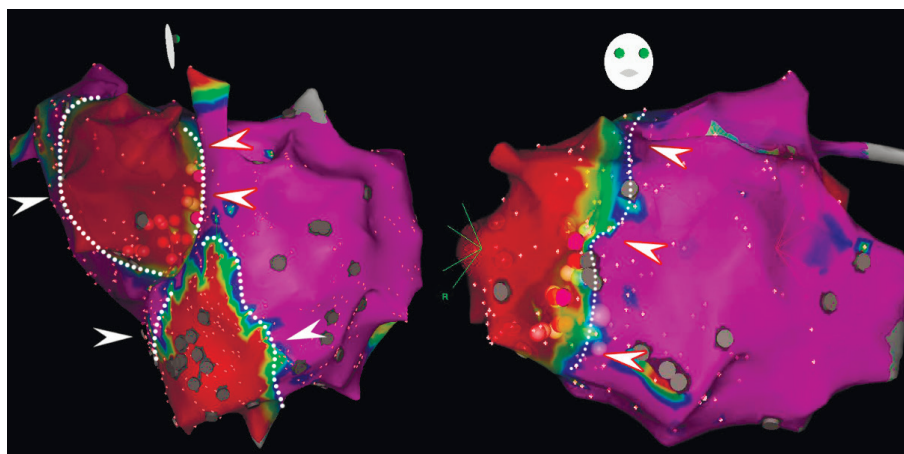


Рис. 3. Активационное и биполярное биатриальное картирование.

из-за манипуляций катетером, а также заклинивание катетера между элементами протеза [5]. Такие условия требуют особой скрупулёзности при манипуляции катетером и достаточного опыта хирурга. Классические приемы при манипуляции катетером не всегда могут быть применимы, что связано с широкими низкоамплитудными полями в зоне расположения рубца и протеза митрального клапана. Также, важно отметить, что выявление механизма аритмии и последующая субстратная абляция сегодня достаточно эффективно достигается с использованием активационного высокоплотного картирования (при условии индуцируемой тахикардии).

Ряд исследований продемонстрировали более низкую безрецидивную выживаемость с более частым развитием трепетаний предсердий после изоляции ЛВ у пациентов после кардиохирургических операций [3, 6]. Это обуславливает необходимость более тщатель-

ного подхода к выполнению операции. Метод навигационного картирования хорошо зарекомендовал себя в лечении сложных предсердных тахикардий у пациентов после кардиохирургических операций. В том числе, данный метод позволяет с высокой точностью локализовать и устранить инцизионные и эктопические тахикардии, что в конечном счете, значительно повышает эффективность операции [7]. Поэтому, рекомендуется использовать навигационное картирование для более точного выявления и абляции всех доступных аритмогенных субстратов в правом и левом предсердиях. В сложных случаях хирургу часто приходится сочетать несколько методик. Альтернативой могут быть электрофизиологические методики с выявлением фракционированных и низкоамплитудных сигналов, а также электрически «немых» зон в критически значимых областях re-entry в предсердиях, в том числе анализ униполярных сигналов с абляционным катетером.

Не менее важным аспектом перед выполнением операции является уточнение способа и доступа при протезировании клапана. Поскольку имеется вероятность инцизионных аритмий в месте доступа по межпредсердной перегородке или в области канюляции ПП или полых вен [8, 9]. Полученные данные позволяют запланировать ход операции, заблаговременно подготовить инструменты и дополнительное оборудование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радиочастотная абляция фибрилляции предсердий у пациентов с протезированным митральным клапаном - довольно сложная процедура, требующая применения навигационного картирования, электрофизиологических диагностических манёвров, а также достаточного опыта оператора. Подобные процедуры должны выполняться в современных стационарах, оснащенных всем необходимым электрофизиологическим и анестезиологическим оборудованием, включая возможность выполнения больным чреспищеводной или внутрисердечной эхокардиографии. Это является залогом эффективного и безопасного катетерного лечения аритмий. Важным условием длительного антиаритмического эффекта катетерной абляции по поводу фибрилляции предсердий у

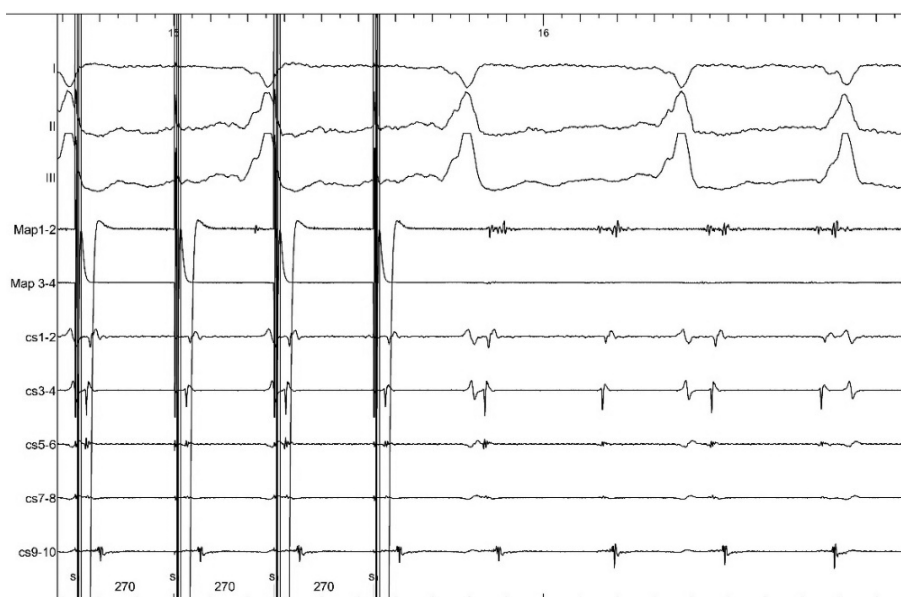


Рис. 4. Энтраймент стимуляция с передней стенки левого предсердия в области правой нижней легочной вены, двойной потенциал на абляционном электроде.

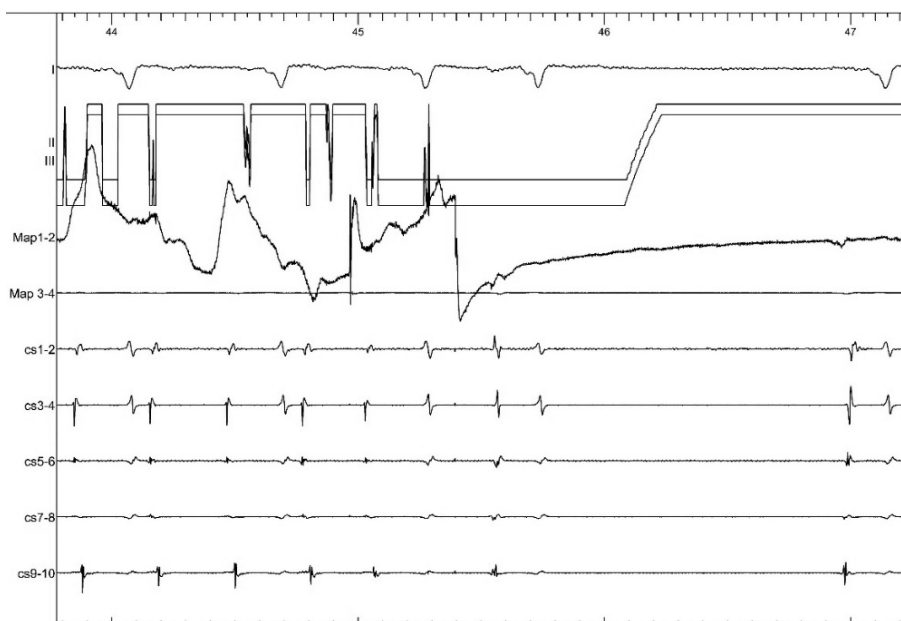


Рис. 5. Восстановление синусового ритма во время радиочастотной абляции.

больных с протезированным митральным клапаном является одномоментное устранение всех индуцируемых ва-

риантов предсердных аритмий, включая так называемое «инцизионное» трепетание предсердий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. Zipse MM, Nguyen DT. Ablation of Atrial Fibrillation in a Patient with a Mechanical Mitral Valve. *Card Electrophysiol Clin*. 2016;8(1): 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.10.017>.
3. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Advances in Catheter Ablation: Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Mitral Mechanical Prosthetic Valve. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4): 362-367. <https://doi.org/10.2174/157340312803760767>.
4. Alkhouli M, Rihal CS, Holmes DR. Transseptal Techniques for Emerging Structural Heart Interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(24): 2465-2480. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.10.035>.
5. Sheldon S.H., Good E. PentaRay entrapment in a mechanical mitral valve during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm Case Rep*. 2016;2: 200-201. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2015.11.006>.
6. Lakkireddy D, Nagarajan D, Di Biase L, et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral or aortic mechanical prosthetic valves: A feasibility, safety, and efficacy study. *Heart Rhythm*. 2011;8(7): 975-980. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.02.012>.
7. Tatarskiy R, Garkina S, Lebedev D. Catheter Ablation of Incisional Atrial Tachycardia. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(3): 1476. <https://doi.org/10.4022/jafib.1476>.
8. Cosío FG. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2017;6(2): 55. <https://doi.org/10.15420/aer.2017:5:2>.
9. Zipse MM, Nguyen DT. Ablation of Atrial Fibrillation in a Patient with a Mechanical Mitral Valve. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2016;8(1): 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.10.017>.

РАЗВИТИЕ «ЛОЖНОЙ» АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДЫ У ПАЦИЕНТА
ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.А.Хоменко, С.Е.Мамчур

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6.

Описан клинический случай развития брадикардии после пересадки сердца. Данные электрокардиографии соответствовали атриовентрикулярной (АВ) блокаде на фоне синусовой брадикардии, что послужило поводом для имплантации электрокардиостимулятора. На основании интраоперационного тестирования проводящей системы сердца выявлено отсутствие данных за АВ дисфункцию. Представление об АВ блокаде возникло за счет того, что сокращающаяся часть предсердий реципиента была электрически изолирована от предсердия донора, в донорском сердце предсердная активность отсутствовала, а желудочки сокращались за счет ритма АВ узла, что создало возможность для наличия двух диссоциированных ритмов.

Ключевые слова: трансплантированное сердце; атриовентрикулярная блокада; электрокардиостимуляция; электрофизиологическое исследование

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 24.05.2022 **Исправленная версия получена:** 25.07.2022 **Принята к публикации:** 28.08.2022

Ответственный за переписку: Егор Александрович Хоменко, E-mail: homea@kemcardio.ru

Е.А.Хоменко - ORCID ID 0000-0002-1933-7768, С.Е.Мамчур - ORCID ID 0000-0002-8277-5584

Для цитирования: Хоменко ЕА, Мамчур СЕ. Развитие «ложной» атриовентрикулярной блокады у пациента после трансплантации сердца: клинический случай. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): e1-e5. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-10>.

DEVELOPMENT OF “FALSE” AV BLOCK IN A PATIENT AFTER HEART TRANSPLANTATION:
CASE REPORT

Е.А.Khomenko, S.E.Mamchur

Federal state budgetary scientific institution “Research institute for complex issues of cardiovascular diseases”, Russian Federation, Kemerovo, 6 Sosnoviy bld.

A clinical case of the development of bradycardia after heart transplantation is described. Electrocardiography data corresponded to atrioventricular (AV) block against the background of sinus bradycardia, which was the reason for the implantation of a pacemaker. Using intraprocedural electrophysiological study, the absence of data for AV dysfunction was revealed. The concept of AV block arose since the contracting part of the recipient's atria was electrically isolated from the donor's atria, there was no atrial activity in the donor heart, and the ventricles contracted due to AV node rhythm, which created the possibility for the presence of two dissociated rhythms.

Key words: transplanted heart; atrioventricular block; pacemaker; electrophysiological study

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 24.05.2022 **Revision received:** 25.07.2022 **Accepted:** 28.08.2022

Corresponding author: Egor Khomenko, E-mail: homea@kemcardio.ru

Е.А.Khomenko - ORCID ID 0000-0002-1933-7768, S.E.Mamchur - ORCID ID 0000-0002-8277-5584

For citation: Khomenko EA, Mamchur SE. Development of “false” atrioventricular block in a patient after heart transplantation: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): e1-e5. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-10>.

Проведение ортотопической трансплантации сердца (ОТС) часто сопровождается развитием брадикардии, особенно при биатриальной методике ее проведения [1]. При этом клинические варианты блокад

достаточно разнообразны. Нарушения проводимости могут быть как ранние послеоперационные, так и сохраняться на длительный период; быть клинически незначимыми или же требовать временной и постоян-

ной кардиостимуляции; проявляться в виде синусовой дисфункции или атриовентрикулярной (АВ) блокады.

Наиболее часто встречающимся видом нарушений проводимости является синусовая дисфункция, что обусловлено самой методикой проведенной операции [2]. При биатриальном методе ОТС задняя часть правого и левое предсердие донора с сохраненной проводящей системой анастомозируются с участком правого предсердия сердца реципиента, содержащей синусовый узел (СУ). Получается, что в сердце пациента создаются условия для существования двух синусовых узлов, при том, что донорский синусовый узел анатомически и функционально денервирован. В норме частота сердечных сокращений определяется собственной частотой синусового узла, синоатриальным проведением и рядом других факторов главным из которых считается влияние вегетативной нервной системы. Именно вегетативная денервация, то есть отсутствие симпатического контроля над донорским сердцем, вносит основной вклад в проявление хронотропной некомпетентности. Данное состояние развивается у 50% пациентов в раннем послеоперационном периоде, а необходимость во временной кардиостимуляции зависит от выраженности урежения ЧСС и неэффективности кардиотонической терапии [3]. Следует заметить, что в отсутствие симпатической иннервации СУ все же реагирует изменением частоты выработки импульсов в ответ на растяжимость предсердий вследствие венозного возврата, а также в результате стимулирующего действия циркулирующих катехоламинов [4]. В дальнейшем наблюдается некоторое восстановление иннервации области СУ, которое все же не достигает исходного уровня.

Принято считать, что развитие ранней синусовой дисфункции не является предиктором неблагоприятных исходов операции и в большинстве случаев склонно к устранению в сроки от нескольких месяцев до года. Наоборот, в случаях имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) в ранние сроки в дальнейшем приходится нередко сталкиваться с ситуацией, когда работа ЭКС не требуется [5]. Возникновение необходимости имплантации ЭКС в позднем периоде ОТС связано с

худшим клиническим прогнозом. Поэтому все пациенты с длительно сохраняющейся брадикардией или развитием ее в сроки более 30 дней требуют пристального обследования с целью исключения реакции отторжения, васкулопатии или ишемии миокарда, затрагивающей область СУ.

Развитие АВ блокады происходит намного реже, с неясным механизмом развития, и в качестве возможной причины, рассматривается реакция отторжения. Блокада проведения может развиваться до второй и третьей степени. Стоит заметить, что прогноз для восстановления адекватного ритма в этом случае хуже, что требует в подавляющем большинстве случаев имплантации ЭКС [6]. В целом же имплантация постоянного ЭКС при всех формах нарушения проводимости требуется в 2-24% случаев [7]. Наличие других нарушений ритма: желудочковых и предсердных экстрасистол, эпизодов фибрилляции и трепетания предсердий, как правило, не имеет существенного самостоятельного значения, не влияет на прогноз и корректируется медикаментозно.

Как уже указывалось выше, синусовая дисфункция является наиболее часто встречающимся видом нарушений ритма, но и наиболее изученным. Развитие перманентной синусовой дисфункции многофакторно и включает в себя такие механизмы, как ишемия синусового узла на этапе доставки донорского сердца, особенности хирургического этапа, вовлеченность артерии СУ и особенности ее анатомии, исходная дисфункция синусового узла донорского сердца, развитие миокардиального фиброза в ответ на прием иммуносупрессоров, реакция отторжения, неадекватный ответ донорского сердца на действие катехоламинов [8].

Электрофизиологические изменения в предсердиях подробно описаны в работе R.S.Bexton et al. (1984) [9]. Было проведено многоэлектродное картирование и электрофизиологические тесты на участках донорского предсердия и предсердия реципиента. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях электрофизиологических свойств в обоих предсердиях. Причем в донорском предсердии изменения показателей частоты синусового ритма, синоатриального

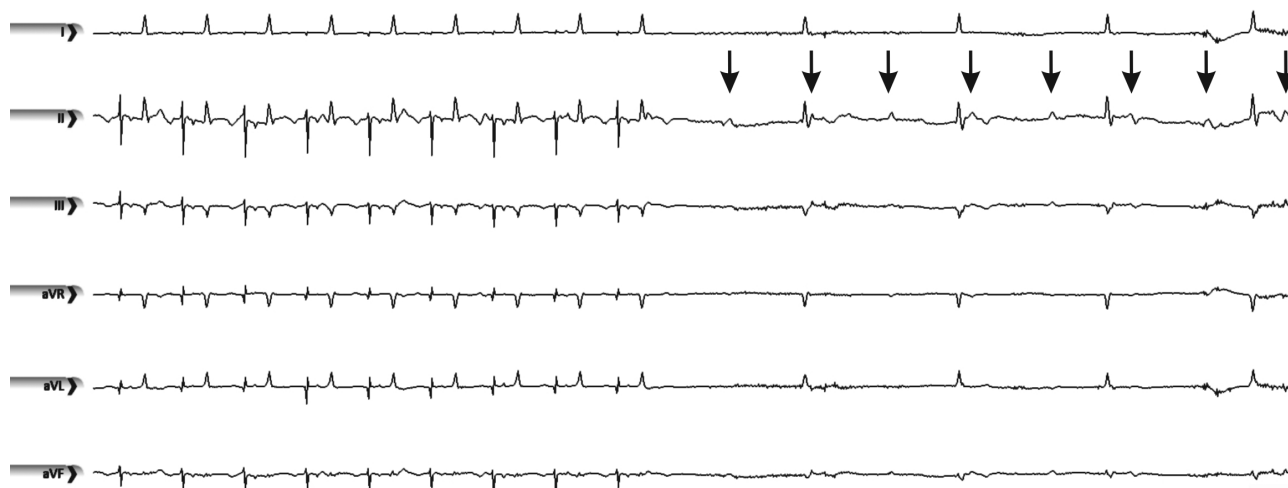


Рис. 1. ЭКГ пациента до имплантации электрокардиостимулятора. Эффективная временная стимуляция в режиме ААI и картина атриовентрикулярной блокады при отключении предсердной стимуляции. Стрелками указаны зубцы P.

проведения, времени восстановления функции СУ были относительно гомогенными, что укладывалось в концепцию денервации. В то же время, аналогичные показатели предсердий реципиента характеризовались значительной дисперсией, вдобавок к этому встречалась фибрилляция предсердий, синусовая дисфункция и асистолия. Данное наблюдение у реципиентов трактовалось авторами как возможные исходные нарушения, измененное кровоснабжение СУ реципиента (коллатеральный кровоток из бронхиальных артерий недостаточен), а также упомянутые технические моменты проведенной операции.

Если рассматривать проблему с позиции необходимости имплантации ЭКС, то решение об операции принимается в сроки более трех недель после ОТС. При выборе метода стимуляции предложены различные подходы [10]. Так, нефизиологическая однокамерная стимуляция правого желудочка (VVI) представляется как наиболее технически несложная и надежная, а главный аргумент в ее пользу - высокая вероятность деимплантации ЭКС в течение ближайшего года ввиду дальнейшей нецелесообразности. Однока-

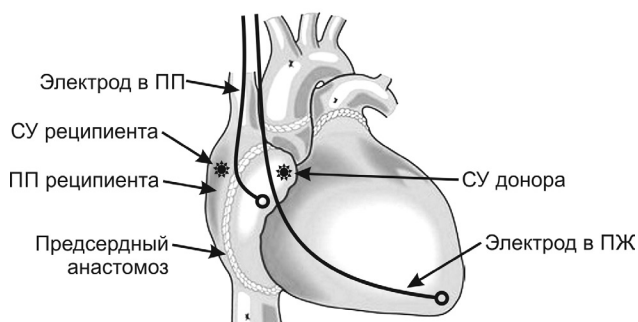


Рис. 2. Механизм развития ЭКГ-картины атриовентрикулярной блокады у пациента Г. Предсердия реципиента сокращается изолированно от правого предсердия донора, поэтому при отключении электрокардиостимулятора регистрируется ЭКГ-картина атриовентрикулярной блокады, так как предсердный водитель ритма донорского сердца демонстрирует дисфункцию. При включении стимуляции правого предсердия атриовентрикулярное проведение нормализуется, поскольку правопредсердный электрод установлен в донорское предсердие.



Рис. 3. ЭКГ, записанные в течение одного дня. Вверху: I и II отведения по Слопаку, ЭКГ картина атриовентрикулярной блокады. Внизу: I отведение по Слопаку, предсердный ритм с проведением по атриовентрикулярному узлу 1:1.

мерная стимуляция правого предсердия (AAI) донорского сердца является физиологической стимуляцией и, по мнению авторов, преимуществом ее является отсутствие электрода в желудочке, что не мешает проведению биопсии миокарда. Интересное решение предложено для физиологического управления частотой сердечных сокращений с использованием двух электродов в предсердии (AAI r+d): электроды имплантируются в предсердие реципиента и донора и подсоединяются, соответственно к предсердному и желудочковому каналу двухкамерного ЭКС. Предполагается, что в таком варианте часть предсердия реципиента, сохранившая вегетативный контроль будет задавать оптимальный ритм для предсердий донора. Однако данному методу присущи определенные технические сложности, связанные с позиционированием электродов. Также необходимо учесть, что предсердие реципиента далеко не всегда обладает адекватной функцией ритмовождения. [9]. Большее распространение приобрела стандартная имплантация двухкамерного частотно-адаптивного (DDDR) ЭКС с электродами в донорских предсердии и желудочке. Функция частотной адаптации этих устройств позволяет в определенной мере поддерживать адекватный хронотропный ответ, наличие определенных алгоритмов работы не препятствует спонтанному проведению по атриовентрикулярному узлу, а при АВ блокаде обеспечивается стимуляция желудочков.

Пациенту Г. 47 лет с диагнозом дилатационной кардиомиопатии была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по биатриальной методике. Операция проведена стандартно: общее время 250 мин, время искусственного кровообращения - 112 мин, время ишемии - 80 мин. В течение первых дней после операции регистрировался синусовый ритм. Далее в течение первой недели произошла смена на предсердный ритм с постепенным урежением ЧСС с 90 до 80 уд/мин, что требовало временной наружной кардиостимуляции в режиме AAI через временные эпикардальные электроды, подшитые интраоперационно. Через неделю после ОТС выполнена эндоваскулярная биопсия миокарда из правого желудочка. После чего был отмечен эпизод АВ блокады третьей степени с частотой сокращений желудочков 65 уд/мин, что расценено как возможное повреждение проводящей системы при биопсии. Режим ЭКС изменен на DDD с удлиненной АВ задержкой для сохранения возможности спонтанного проведения через АВ узел. В дальнейшем при ежедневной оценке наличия спонтанного ритма в момент отключения ЭКС стабильно регистрировалась картина АВ блокады продолжительностью до нескольких минут с последующим восстановлением проведения по АВУ 1:1 на фоне частоты предсердного ритма около 80 уд/мин.

Полученные данные биопсии не указывали на наличие реакции отторжения. Учитывая наличие ЭКГ-картины устойчивой дисфункции АВ проведения на фоне

хронотропной некомпетентности предсердного водителя ритма, на 18-е сутки после ОТС (11-е после биопсии) было принято решение имплантировать пациенту ЭКС в режиме DDDR. Имплантирован ЭКС Adapta DR (Medtronic) с фиксацией желудочкового электрода в области верхушки правого желудочка и предсердного в переднесептальной области правого предсердия. Однако во время тестирования имплантируемых электродов отмечена необычная клиническая ситуация. При стимуляции предсердия как исходно эпикардially, так и эндокардially во время имплантации, регистрировалось устойчивое проведение по АВ узлу. Однако при отключении стимуляции регистрировалась ЭКГ-картина АВ блокады с частотой сокращения для предсердий 81 уд/мин и 47 уд/мин для желудочков (рис. 1). Последующее за этим возобновление предсердной стимуляции демонстрировало способность АВ узла поддерживать стабильное проведение 1:1 на желудочки при частоте даже выше 130 уд/мин. Имплантированный ЭКС, благодаря алгоритму поиска спонтанного АВ проведения (MVP), обеспечил эффективную физиологическую стимуляцию предсердий с минимальной стимуляцией желудочков ($V_{расе}$ 0,1%).

Анализируя данный случай, оценивая ретроспективно данные ЭКГ и тестирования ЭКС, можно прийти к выводу, что у данного пациента не было ни одного эпизода дисфункции АВ узла донорского сердца. Причиной ЭКГ картины АВ блокады стала асистолия донорского предсердия с замещающим АВ узловым ритмом и сокращения оставшейся части предсердия реципиента. Стимуляция временными эпикардiallyми электродами предсердий донора обеспечивала эффективную стимуляцию сердца в целом. При этом функция предсердного водителя ритма донора подавлялась работой наружного ЭКС (рис. 2).

Оценить функцию предсердия реципиента на фоне работы временного ЭКС не представлялось возможным ввиду более редкой частоты сокращений. Во время записи ЭКГ пробное прекращение стимуляции демонстрировало остановку донорских предсердий с восстановлением активности предсердного водителя ритма в течение нескольких секунд или позже (рис. 3). Обращает на себя внимание различная конфигурация Р-волн при наличии АВ блокады и без нее, что можно объяснить восстановлением активности водителя ритма в донорском предсердии с дальнейшим проведением на желудочки через интактный АВ узел. Данные тестирования ЭКС также подтверждают наличие преходящей остановки предсердий донора (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай еще раз подтверждает, что развитие АВ блокады значительно уступает синусовой дисфункции по частоте встречаемости, поскольку техника проведения трансплантации сердца не предполагает хирургического повреждения области атриовентрикулярного узла. По данным литературы [6, 8, 10], случаи развития ранней АВ блокады описывают крайне редко и при этом нет четкого объяснения патогенеза данного осложнения. Предполагается только, что механизмом развития АВ блокады могут выступать технические сложности на этапе забора донорского сердца и транспортировки, а также особенности проведения самой операции. Большую роль играет также фактор недообследованности донора. Например, ранее нами описан клинический случай проведения радиочастотной абляции после трансплантации сердца пациенту, у которого в послеоперационном периоде возникла пароксизмальная наджелудочковая тахикардия за счет наличия скрытого синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта [11]. Имплантация ЭКС в ранние сроки требует взвешенного решения, когда альтернативы данному методу не остается. С другой стороны, развитие АВ блокады, по мнению большинства авторов, ассоциировано с худшим прогнозом в плане восстановления АВ-проводимости, что ставит под сомнение целесообразность выжидательного подхода.

В описанном случае, несмотря на отсутствие данных за отторжение, ошибочное представление о развитии АВ блокады основывалось на возможной ее хронологической связи с проведенной эндокардiallyной биопсией, что ускорило принятие решения о необходимости имплантации ЭКС. Определенный вклад в решение оперировать добавило также наличие

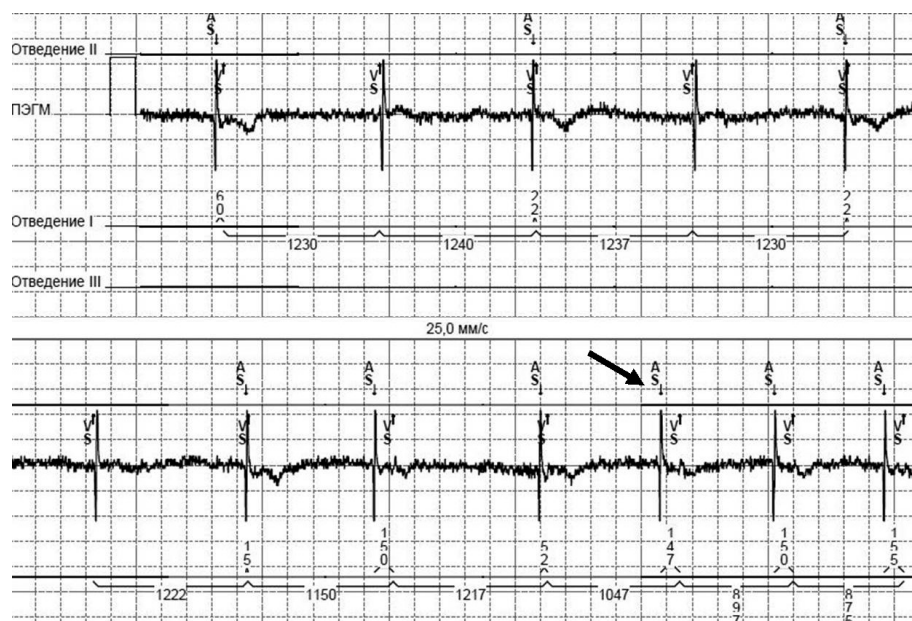


Рис. 4. Фрагмент эндограммы имплантированного электрокардиостимулятора при отключении стимуляции (режим 0D0). Верхняя панель. Ритм из атриовентрикулярного узла с ретроградным проведением на предсердия с блокадой 2:1. Нижняя панель. Восстановление предсердной активности (указано стрелкой) с частотой 72 уд/мин.

явной синусовой дисфункции. Синусовая дисфункция у данного пациента, мы предполагаем, не отвечала критериям вегетативной денервации, так как наблюдалась остановка СУ, а не снижение частоты выработки импульсов. Причиной этому, вероятно, могло быть хирургическое повреждение области синусового узла при заборе донорского сердца или практически полное отсутствие СУ донора.

Мы считаем, что в ведении данного пациента было допущено несколько недочетов, что привело к принятию более активной хирургической тактики. Не было изначально уделено достаточного внимания данным ЭКГ на фоне АВ блокады и без нее: имеется в виду недооценка морфологии Р-волны. Не было проведено электрофизиологическое исследование функции проводящей системы сердца, которое мог-

ло быть выполнено через эпикардальные электроды. Однако дальнейшее наблюдение за пациентом подтвердило наличие сохраняющейся дисфункции предсердного водителя ритма, что позволяет судить о правильности принятия решения о необходимости имплантации ЭКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случаи развития брадикардии после ОТС требуют пристального изучения причин ее возникновения, вероятности обратимости процесса, степени хронотропной некомпетентности, уровня поражения проводящей системы сердца. Следует учитывать, что эти пациенты находятся в группе высокого риска необходимости имплантации ЭКС, которая должна быть выполнена при наличии показаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mallidi HR, Bates M. Pacemaker Use Following Heart Transplantation. *Ochsner J.* 2017;17(1): 20-24.
2. Scott CD, Omar I, McComb JM, et al. Long term pacing in heart transplant recipients is usually unnecessary. *Pace.* 1991;14: 1792-6. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1991.tb02768.x>.
3. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Sinus node function after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24: 1334-1341. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90117-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90117-1).
4. Rowan RA, Billingham ME. Myocardial innervation in long-term heart transplant survivors - a quantitative ultrastructural survey. *J Heart Transplant.* 1988;7: 448-52.
5. Mujamoto Y, Curtiss E, Kormos RL, et al. Bradycardia after heart transplantation: incidence, time course and outcome. *Circulation.* 1990;82(suppl IV): IV-313-7.
6. DiBiase A, Tse TM, Schnittger I, et al. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. *Am J Cardiol.* 1991;67(16): 1385-1389. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90469-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90469-2).
7. Woo GW, Schofield RS, Pauly DF, et al. Incidence, predictors, and outcomes of cardiac pacing after cardiac transplantation: an 11-year retrospective analysis. *Transplantation.* 2008;85(8): 1216-1218. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816b677c>.
8. Bacal F, Bocchi EA, Vieira ML, et al. Permanent and temporary pacemaker implantation after orthotopic heart transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74: 9-12.
9. Bexton RS, Nathan AW, Hellestrand KJ, et al. The electrophysiologic characteristics of the transplanted heart. *Am Heart J.* 1984;107(1): 1-7. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90124-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90124-8).
10. Thompson MA, Patel H. Posttransplant pacemaker placement: case series and review. *Ochsner J.* 2010;10(4): 236-40.
11. Мамчур СЕ, Малышенко ЕС, Хоменко ЕА, и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта донорского сердца и катетерная абляция пучка Кента после ортотопической трансплантации сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2014;4: 33-37. [Mamchur SE, Malyshenko ES, Khomenko EA, et al. The Wolff-Parkinson-White syndrome of heart allograft and catheter ablation of accessory pathway after orthotopic heart transplantation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2014;4: 33-37 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2014-4-33-37>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-11><https://elibrary.ru/VGXXKUZ>

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ COVID-19

К.А.Мосейчук, Е.В.Филиппов

**ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9**

У пациентов с COVID-19 наиболее распространенной формой аритмий является фибрилляция предсердий (ФП). Возникновение пароксизмов ФП часто по времени связано с острым периодом инфекции. При этом патофизиологические механизмы возникновения ФП, ассоциированной с COVID-19, остаются недостаточно изученными. В обзоре рассмотрены имеющиеся данные о влиянии таких факторов, как снижение доступности рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2, взаимодействие вируса с кластером дифференцировки 147 и сialic кислотой, усиленная передача сигналов воспаления, воспалительный «цитокиновый шторм», прямое вирусное повреждение эндотелия, нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса в острой фазе тяжелого заболевания и усиление симпатической активности.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; COVID-19; рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2; фиброз миокарда; ремоделирование миокарда; цитокиновый шторм

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 25.05.2022 **Исправленная версия получена:** 10.07.2022 **Принята к публикации:** 20.07.2022

Ответственный за переписку: Мосейчук Ксения Анатольевна, E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

К.А.Мосейчук - ORCID ID 0000-0002-4444-2439, Е.В.Филиппов - ORCID ID 0000-0002-7688-7176

Для цитирования: Мосейчук КА, Филиппов ЕВ. Механизмы возникновения фибрилляции предсердий при COVID-19. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): e6-e11. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-11>.

MECHANISMS OF ATRIAL FIBRILLATION IN COVID-19

K.A.Moseichuk, E.V.Filippov

Ryazan State Medical University, Russia, Ryazan, 9 Visokovoltynaya str.

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent form of cardiac arrhythmia in COVID-19 infected patients. The occurrence of AF paroxysms is often associated with the acute period of infection in time. At the same time, the pathophysiological mechanisms of the occurrence of AF associated with COVID-19 remain insufficiently studied. The review considers the available literature data on the influence of factors such as reduced availability of angiotensin-converting enzyme 2 receptors, interaction of the virus with the cluster of differentiation 147 and sialic acid, increased inflammatory signaling, "cytokine storm", direct viral damage to the endothelium, electrolyte and acid-alkaline balance in the acute phase of severe illness and increased sympathetic activity.

Key words: atrial fibrillation; COVID-19; angiotensin-converting enzyme 2 receptor; myocardial fibrosis; myocardial remodeling; cytokine storm

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 25.05.2022 **Revision received:** 10.07.2022 **Accepted:** 20.07.2022

Corresponding author: Moseichuk Kseniia, E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

К.А.Мосейчук - ORCID ID 0000-0002-4444-2439, Е.В.Филиппов - ORCID ID 0000-0002-7688-7176

For citation: Moseichuk KA, Filippov EV. Mechanisms of atrial fibrillation in COVID-19. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): e6-e11. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-11>.

После вспышки новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной штаммом коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), появилось большое количество данных об эпидемиологической связи между сердечно-сосудистыми

заболеваниями и COVID-19. У пациентов с COVID-19 одним из частых осложнений являются аритмии, наиболее распространенной формой из которых является фибрилляция предсердий (ФП). Несмотря на то, что электрическая нестабильность, кальциевый обмен и

структурное ремоделирование играют ключевую роль в патофизиологии ФП, ее точные причины и механизмы у большинства пациентов с COVID-19 остаются невыясненными [1]. Цель этой публикации - рассмотреть возможные патологические и иммунологические механизмы возникновения ФП при COVID-19.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ COVID-19, АССОЦИИРОВАННОЙ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Инфекция COVID-19 представляет собой острое заболевание с инкубационным периодом в среднем от пяти до шести дней, в некоторых случаях до 14 дней [2]. Этого относительно короткого периода времени недостаточно для развития фиброза, который бы послужил субстратом для развития ФП [3]. Однако возникновение пароксизма ФП часто по времени связано именно с острым периодом инфекции. В исследовании, включившем 414 пациентов с COVID-19, впервые выявленная ФП была зарегистрирована у 12,1% госпитализированных пациентов [4]. У пациентов, потребовавших госпитализации в отделения интенсивной терапии, частота встречаемости впервые зарегистрированной ФП достигала 27,5% [5].

Ряд работ продемонстрировал, что пациенты с COVID-19, у которых развилась ФП, были старше, и у большинства из них был по крайней мере один ранее существовавший фактор риска, включая артериальную гипертензию [6, 7]. Пожилой возраст и наличие сердечной недостаточности также ассоциировались с большей вероятностью возникновения ФП во время острого периода COVID-19 [8, 9]. Стоит отметить, что наличие ФП в остром периоде оказывало заметное влияние на прогноз. Появление ФП рассматривается как независимый предиктор эмболических событий у пациентов с COVID-19 [10]. Кроме того, возникновение ФП ассоциировалось с более высоким риском развития желудочковых аритмий [4].

Таким образом, пациенты с COVID-19 с впервые зарегистрированной ФП могут иметь ранее существовавший субстрат для ФП, а острая инфекция COVID-19 может служить триггером для инициации ФП, что согласуется с временной связью между впервые возникшей ФП и COVID-19 [11].

Патофизиология ФП, связанной с COVID-19, изучена недостаточно, предполагаемые механизмы включают снижение доступности рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), взаимодействие кластера дифференцировки 147 (CD147) и белков с сialовой кислотой, усиленную передачу сигналов воспаления, воспалительный «цитокиновый шторм», прямое вирусное повреждение эндотелия, нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса в острой фазе тяжелого заболевания и дисбаланс вегетативной нервной системы [12] (рис. 1).

АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ

АПФ2 - трансмембранный рецептор, имеющий внеклеточный N-гликозилированный N-концевой участок, на котором находится карбоксипептидазный

сайт, а также короткий внутриклеточный C-концевой цитоплазматический хвост. N-концевой пептидазный домен является местом связи АПФ2 с SARS-CoV [13]. Хотя было показано, что другие рецепторы на поверхности клеток человека, такие как сialовая кислота [14] и индуктор металлопротеиназы внеклеточного матрикса (CD147) [15], также опосредуют проникновение SARS-CoV-2 в клетку, АПФ2, вероятно, является основным входным путем. SARS-CoV-2 через свой поверхностный шиповидный гликопротеин взаимодействует с АПФ2 и проникает в клетки-хозяева, такие как пневмоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, перициты и кардиомиоциты. Перициты окружают эндотелий в микроциркуляторном русле и участвуют в поддержании целостности микрососудов, обеспечивая структурную стабилизацию сосудистой сети и предотвращение сосудистой проницаемости [16]. Если микрососудистое кровообращение повреждено, это может привести к дальнейшему воспалению, сердечному фиброзу и тромбозу [17].

Инфекция SARS-CoV2 может нарушать взаимодействие перицитов и эндотелия и вызывать увеличение сосудистой проницаемости. Если это происходит, перициты или эндотелиальные клетки начинают высвобождать ряд факторов роста, которые пытаются восстановить целостность микрососудов. Было показано, что перициты высвобождают такие медиаторы, как фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов, гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, фактор роста кератиноцитов, трансформирующий фактор роста- β 1 (ТФР- β 1), фактор роста тромбоцитов, тромбопоэтин, ангиопоэтин 1, ангиопоэтин 2 (Анг2), фактор роста гепатоцитов, фактор стволовых клеток, фактор-1 альфа и др. [18]. Некоторые из этих факторов связаны с ФП, например, Анг2 [19], ТФР- β 1 [20], микроРНК-132 [21] и фактор роста гепатоцитов [22]. Эти факторы также способствуют локальному воспалению ткани, нарушая клеточную электрофизиологию предсердий либо напрямую, либо через структурные изменения всего предсердия и/или клеточного матрикса [23].

АПФ2 играет важную регулируемую роль в ренин-ангиотензиновой системе благодаря своей способности превращать мощный сосудосуживающий ангиотензин II (АнгII) в сосудорасширяющий пептид ангиотензин-1-7 (Анг1-7). После связывания с SARS-CoV-2 экспрессия АПФ2 на клеточной поверхности уменьшается за счет интернализации, что приводит к подавлению ключевого пути деградации АнгII до Анг1-7. Увеличение отношения АнгII:Анг1-7 способствует развитию гипертрофии миокарда, сужению сосудов, фиброзу тканей и окислительному стрессу, потенциально повышая восприимчивость к ФП [24].

Кроме того, снижение экспрессии АПФ2 в сосудистой сети может вызывать активацию калликреин-брадикининовой системы, тем самым повышая проницаемость сосудов, способствуя эндотелиальной дисфункции и воспалению и усугубляя существующий атеросклероз и диабет - два общих фактора риска ФП [25]. Следует отметить, что снижение экспрессии АПФ2 предрасполагает к развитию вос-

паления эпикардиальной жировой ткани, перикардиту и развитию перикардиального выпота, при этом каждый из этих факторов может способствовать возникновению ФП [26-27].

БАЗИГИН

Одним из возможных патогенетических механизмов возникновения ФП при COVID-19 является базигин (CD147) - трансмембранный гликопротеин, принадлежащий к классу иммуноглобулинов и играющий функциональную роль в облегчении инвазии SARS-CoV-2 в клетки-хозяева, включая кардиомиоциты [28]. В экспериментальных исследованиях показано, что CD147 является мощным индуктором экспрессии мРНК интерлейкина-18 (ИЛ-18) в кардиомиоцитах. ИЛ-18 активирует металлопротеиназы и увеличивает деградацию компонентов внеклеточного матрикса, вызывая ремоделирование сердца [29]. В ряде исследований было продемонстрировано, что уровень циркулирующего ИЛ-18 положительно коррелирует с развитием ФП [30, 31].

СИАЛОВЫЕ КИСЛОТЫ

Спайковые белки ряда коронавирусов способны связываться с сиаловыми кислотами, присутствующими на поверхности клеток. Одним из таких белков является N-ацетилнейраминовая кислота, играющая важную роль в развитии заболеваний коронарных артерий и активизации процессов фиброза в миокарде, таким образом, N-ацетилнейраминовая кислота может способствовать возникновению ФП [32].

«ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»

Дополнительным объяснением возникновения ФП при COVID-19 является активация иммунной системы. Инфекция SARS-CoV-2 проявляется развитием системного воспалительного ответа и гиперактивацией иммунных клеток, что приводит к возникновению «цитокинового шторма», вызванного повышенным уровнем цитокинов в результате дисбаланса между клетками Т-хелпер-1 и Т-хелпер-2 [33]. Избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов может привести к апоптозу или некрозу клеток миокарда, что может нарушить внутрисердечную реполяризацию и проводимость. Некоторые цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), обладают прямым проатерогенным действием, включая стимуляцию пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, активацию эндотелиальных клеток и активацию тромбоцитов. Следует отметить, что в состоянии гипервоспалительной реакции коронарные атеросклеротические бляшки склонны к разрыву, вызывая острое повреждение миокарда и повышая восприимчивость к аритмиям [34].

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Более чем у половины госпитализированных пациентов с COVID-19 встречается гипокалиемия. Вероятно, это связано с повышенной потерей калия с мочой за счет снижения влияния АПФ2 на систему ренин-Анг II, что приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды, повышение артериального давления и экскреции

калия. Кроме того, у пациентов с COVID-19 часто возникают желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея и рвота, снижающие запасы калия в организме человека [35, 36]. Впоследствии гипокалиемия приводит к клеточной гиперполяризации, увеличению мембранного потенциала покоя и ускорению деполяризации в клетках сердца, что предрасполагает к ФП [37].

ГИПОКСИЯ

Острая дыхательная недостаточность в результате поражения легких у пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 приводит к развитию гипоксии. Гипоксия может активировать анаэробный гликолиз, снижая внутриклеточный pH, увеличивая образование свободных радикалов кислорода и повышая уровень кальция в кардиомиоцитах. Это, в свою очередь, может способствовать ранней и поздней деполяризации, а также вызывать временные изменения продолжительности потенциала действия. Гипоксия также вызывает повышение уровня внеклеточного калия, что снижает пороговый уровень потенциала действия, ускоряя электропроводность [38]. Ограничение воздушного потока и динамическая гиперинфляция приводят к повышению давления в легочной артерии и трикуспидальной регургитации [39]. Эти пациенты с легочной гипертензией подвержены значительному риску повышения давления в правом предсердии и растяжения предсердий, что связано со значительным риском развития ФП [40].

ДИСФУНКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Тяжелые инфекции активируют симпатическую нервную систему, в свою очередь существует связь между активностью симпатической нервной системы и развитием ФП [41]. Симпатическая нервная система опосредованно увеличивает приток кальция в кардиомиоциты, что может приводить к генерации отсроченных постдеполяризаций и триггерных потенциалов действия, таким образом увеличивая вероятность индукции ФП [42]. Также было продемонстрировано, что воспалительные цитокины, особенно ИЛ-6, могут вы-

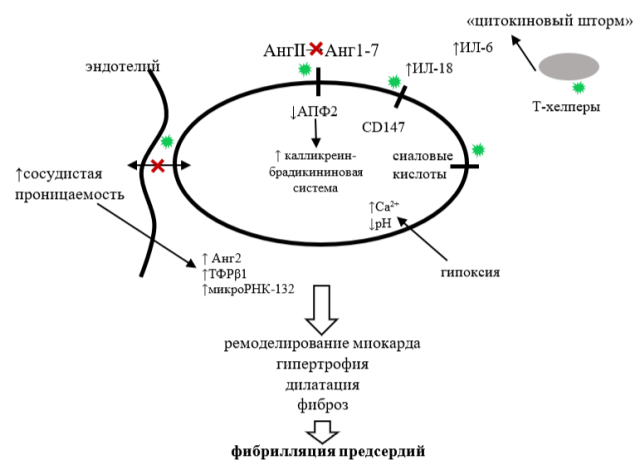


Рис. 1. Предполагаемые механизмы фибрилляции предсердий у пациентов с COVID-19, где Анг - ангиотензин, ИЛ - интерлейкин, ТФР-β1 - трансформирующий фактор β1.

зывать гиперактивацию симпатической нервной системы через центральный гипоталамус-опосредованный и периферический пути [43]. У некоторых пациентов с COVID-19 тревога также может вызывать гиперактивацию симпатической нервной системы с последующим развитием аритмий [12].

Клинические наблюдения показывают, что усиление парасимпатической активности также способствует возникновению пароксизмальной ФП. Активация парасимпатической нервной при COVID-19 связана с контролем за иммунным ответом и подавлением «цитокинового шторма», что реализуется через пути ингибирования продукции фактора некроза опухоли- α [44], интерлейкин-6, интерлейкин- 1β [45]. Электрофизиологические механизмы ФП в этом случае в основном включают удлинение потенциала действий предсердий, укорочение рефрактерного периода за счет активации тока калия. Холинергическая стимуляция также

может усиливать фокальную электрическую активность в области легочных вен [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом острая инфекция COVID-19 может повышать риск развития ФП как в остром периоде заболевания, так и в долгосрочной перспективе за счет множества патофизиологических механизмов. Потенциальные механизмы, которые могут привести к аритмогенезу у пациентов с COVID-19, включают гипоксию, снижение доступности рецепторов АПФ2, взаимодействие вирусов с базигином и сialовыми кислотами, воспалительный «цитокиновый шторм», нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса, нарушения функции вегетативной нервной системы. Дальнейшее изучение этих механизмов позволит оптимизировать тактику ведения пациентов с высоким риском развития ФП при COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Molina CE, Abu-Taha IH, Wang Q, et al. Profibrotic, Electrical, and Calcium-Handling Remodeling of the atria in heart failure patients with and without atrial fibrillation. *Frontiers in physiology*. 2018;9: 1383. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01383>.
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 73. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf?sfvrsn=5ae25bc7_4_CdC-SRAJ.
3. Осадчий АМ, Семенюта ВВ, Каменев АВ, и др. Особенности электроанатомического субстрата фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7): 4526. [Osadchy AnM, Semenyuta VV, Kamenev AV, et al. Electroanatomic substrate of atrial fibrillation in patients after COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26 (7): 4526. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4526>.
4. Russo V, Di Maio M, Mottola FF, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized COVID-19 patients with incident sustained tachyarrhythmias: A multicenter observational study. *European journal of clinical investigation*. 2020;50(12): e13387. <https://doi.org/10.1111/eci.13387>.
5. Colon C, Barrios J, Chiles J, et al. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;6(9): 1189-1190. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.05.015>.
6. Taha ME, Alsafi W, Taha M, et al. Coronavirus Disease and New-Onset Atrial Fibrillation: Two Cases. *Cureus*. 2020;12(5): e8066. <https://doi.org/10.7759/cureus.8066>.
7. Sala S, Peretto G, De Luca G, et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2020;43(8): 891-893. <https://doi.org/10.1111/pace.13987>.
8. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias. *Heart rhythm*. 2020;17(9): 1439-1444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>.
9. Асфандиярова НС, Филиппов ЕВ, Дашкевич ОВ, и др. Преимущества и недостатки режима самоизоляции в период первой волны коронавирусной инфекции для пациентов с полиморбидной патологией. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. 2021;29(3): 363-368. [Asfandiyarova NS, Filippov EV, Dashkevich OV, et al. Advantages and disadvantages of lockdown (self-isolation regime) introduced during the first wave of coronaviral infection for patients with polymorbid pathology. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(3): 363-368. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79388>.
10. Sanz AP, Tahoces LS, Pérez RO, et al. New-onset atrial fibrillation during COVID-19 infection predicts poor prognosis. *Cardiology journal*. 2021;28(1): 34-40. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0145>.
11. Сережина ЕК, Обрезан АГ. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией: механизмы и терапевтические подходы. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2021;2(27): 14-20. [Serezina EK, Obrezan AG. Atrial fibrillation associated with a new coronavirus infection: mechanisms and therapeutic approaches. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2021; 2(27): 14-20 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-2-14-20>.
12. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020;31(5): 1003-1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
13. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(34): 30113-9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505111200>.
14. Tortorici MA, Walls AC, Lang Y, et al. Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nature structural & molecular biology*. 2019;26(6): 481-489. <https://doi.org/10.1038/s41594-019-0233-y>.
15. Chen Z, Mi L, Xu J, et al. Function of HAB18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(5): 755-760. <https://doi.org/10.1086/427811>.

16. Murray IR, Baily JE, Chen WCW, et al. Skeletal and cardiac muscle pericytes: functions and therapeutic potential. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;171: 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.09>.
17. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular research*. 2020;116(6): 1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.
18. Sweeney M, Foldes G. It takes two: endothelial-perivascular cell cross-talk in vascular development and disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5: 154. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00154>.
19. Bontekoe J, Lee J, Bansal V, et al. Biomarker profiling in stage 5 chronic kidney disease identifies the relationship between angiotensin-2 and atrial fibrillation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(9_suppl): 269S-276S. <https://doi.org/10.1177/1076029618808909>.
20. Chang SH, Yeh YH, Lee JL, et al. Transforming growth factor- β -mediated CD44/STAT3 signaling contributes to the development of atrial fibrosis and fibrillation. *Basic research in cardiology*. 2017;112(5): 58. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0647-9>.
21. Qiao G, Xia D, Cheng Z, et al. miR-132 in atrial fibrillation directly targets connective tissue growth factor. *Molecular medicine reports*. 2017;16(4): 4143-4150. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7045>.
22. Li M, Yi X, Ma L, et al. Hepatocyte growth factor and basic fibroblast growth factor regulate atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(5): 1121-1126. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1274>.
23. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(5): 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002>.
24. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;318(5): H1084-H1090. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>.
25. Sahara M, Ikutomi M, Morita T, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 promotes the development of atherosclerosis and arterial neointima formation. *Cardiovascular research*. 2014;101(2): 236-246. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt245>.
26. Patel VB, Oudit GY. Response to Comment on Patel et al. ACE2 Deficiency Worsens Epicardial Adipose Tissue Inflammation and Cardiac Dysfunction in Response to Diet-Induced Obesity. *Diabetes*. 2016;65(2): e3-4. <https://doi.org/10.2337/dbi15-0037>.
27. Angeli F, Spanevello A, De Ponti R, et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *European journal of internal medicine*. 2020;78: 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.015>.
28. Seizer P, Gawaz M, May AE. Cyclophilin A and EMM-PRIN (CD147) in cardiovascular diseases. *Cardiovascular research*. 2014;102(1): 17-23. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu035>.
29. Venkatesan B, Valente AJ, Prabhu SD, et al. EMM-PRIN activates multiple transcription factors in cardiomyocytes, and induces interleukin-18 expression via Rac1-dependent PI3K/Akt/IKK/NF-kappaB and MKK7/JNK/AP-1 signaling. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;49(4): 655-663. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.05.007>.
30. Luan Y, Guo Y, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. *Europace*. 2020;12(12): 1713-1718. <https://doi.org/10.1093/europace/euq321>.
31. Racca V, Torri A, Grati P, et al. Inflammatory Cytokines During Cardiac Rehabilitation After Heart Surgery and Their Association to Postoperative Atrial Fibrillation. *Scientific reports*. 2020;10(1): 8618. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65581-1>.
32. Hu W, Xie J, Zhu T, et al. Serum N-Acetylneuraminic Acid Is Associated with Atrial Fibrillation and Left Atrial Enlargement. *Cardiology research and practice*. 2020;2020: 1358098. <https://doi.org/10.1155/2020/1358098>.
33. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet*. 2020;395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
34. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Texas Heart Institute Journal*. 2007;34(1): 11-18.
35. Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA network open*. 2020;3(6): e2011122. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11122>.
36. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11): 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
37. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(6): 5411-5415. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.048>.
38. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(5): 531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
39. Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm*. 2010;7(9): 1263-1270. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.03.020>.
40. Nowroozpoor A, Malekmohammad M, Seyyedi SR, et al. Pulmonary hypertension in Intensive Care Units: an updated review. *Tanaffos*. 2019;18(3): 180-207.
41. Linz D, Elliott AD, Hohl M, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2019;287: 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.091>.
42. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Frontiers in Physiology*. 2018;9: 1380. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00138>.

org/10.3389/fphys.2018.0138.

43. Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! *Circulation*. 2020;142(1): 7-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293>.
44. Rosas-Ballina M., Ochani M., Parrish W. R. et al. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105: 11008-13. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803237105>.
45. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405: 458-62. <https://doi.org/10.1038/35013070>.
46. Yeh Y., Lemola K., Nattel S. Vagal atrial fibrillation. *Acta Cardiologica Sinica*. 2007;23(1): 1-12.

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-12><https://elibrary.ru/ZSZVLL>

НЕОБЫЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ БОЛЬНОЙ

М.М.Медведев

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

Приводятся фрагменты холтеровского мониторинга 39-летней пациентки с сочетанием электрокардиографической картины, характерной для феномена предвозбуждения желудочков, и нарушений атриовентрикулярного проведения. Предоставляется возможность удаленного анализа данных мониторинга электрокардиограммы пациентки в двенадцати общепринятых отведениях.

Ключевые слова: холтеровское мониторирование электрокардиограммы; дополнительные пути проведения; атриовентрикулярное проведение; постоянная электрокардиостимуляция

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 11.12.2022 **Принята к публикации:** 19.12.2022

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

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

Для цитирования: Медведев ММ. Необычные результаты холтеровского мониторирования больной. *Вестник аритмологии*. 2023; 30(1): e12-e14. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-12>.

UNCONVENTIONAL RESULTS OF THE HOLTER MONITORING IN A PATIENT

М.М.Медведев

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

Fragments of Holter monitoring of a 39-year-old patient with a combination of an electrocardiographic pattern of the ventricular preexcitation phenomenon and atrioventricular block are presented. The possibility of remote analysis of the patient's monitoring electrocardiogram data in twelve leads is provided.

Key words: holter monitoring; accessory pathway; atrioventricular conduction; pacing

Conflict of Interests: none.

Funding: none.

Received: 11.12.2022 **Accepted:** 19.12.2022

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

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

For citation: Medvedev MM. Unconventional results of the holter monitoring in a patient. *Journal of Arrhythmology*. 2023; 30(1): e12-e14. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-12>.

Выявление при холтеровском мониторировании (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) или при регистрации стандартной ЭКГ «классических» признаков наличия дополнительных путей проведения (ДПП) короткого интервала PQ, дельта-волны, расширения комплекса QRS и изменений процессов реполяризации, как правило, не вызывает затруднений при постановке диагноза феномена или синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ). Впрочем, иногда и при наличии «классических» признаков феномена или синдрома ВПУ могут возникать проблемы с его идентификацией. В случаях, когда имеются не все признаки предвозбуждения, например, интервал PQ находится в пределах нормаль-

ных значений или дельта-волна выражена минимально и не сопровождается увеличением продолжительности комплекса QRS свыше 120 мс и соответствующими изменениями процессов реполяризации, формирование диагноза затрудняется. Помочь в подтверждении наличия ДПП в подобных ситуациях может проведение чреспищеводного или эндокардиального электрофизиологического исследования и/или проб с быстрым внутривенным введением аденозинтрифосфата.

Гораздо реже при выполнении ХМ ЭКГ выявляется сочетание признаков наличия ДПП и нарушений атриовентрикулярного (АВ) проведения. У таких больных проведение чреспищеводного электрофизи-

зиологического исследования и/или проб с быстрым внутривенным введением аденозинтрифосфата, как правило, невозможно. В постановке правильного диагноза важнейшую роль играет общеклиническое исследование и детальный анализ данных ХМ ЭКГ. К сожалению, нередко, доктор производящий расшифровку данных ХМ ЭКГ не располагает сведениями о заболеваниях пациента и проводимой ему терапии. Информации, имеющейся в дневнике ХМ ЭКГ, заполняемого больным бывает недостаточно, а обсудить выявленные ЭКГ-феномены с лечащим врачом паци-

ента не всегда возможно, особенно в последние годы, когда значительная часть ХМ ЭКГ расшифровывается удаленно. К сожалению, писать эпикриз перед проведением такого рутинного исследования, каким стало ХМ ЭКГ, не принято.

Нам прислали данные мониторингирования больной А., 39 лет. Какими-либо сведениями о ее заболевании на момент расшифровки данных ХМ ЭКГ мы не располагали. Обращало внимание наличие двух основных форм комплексов QRS (рис. 1). Превалировали «узкие» комплексы QRS, ширина которых не

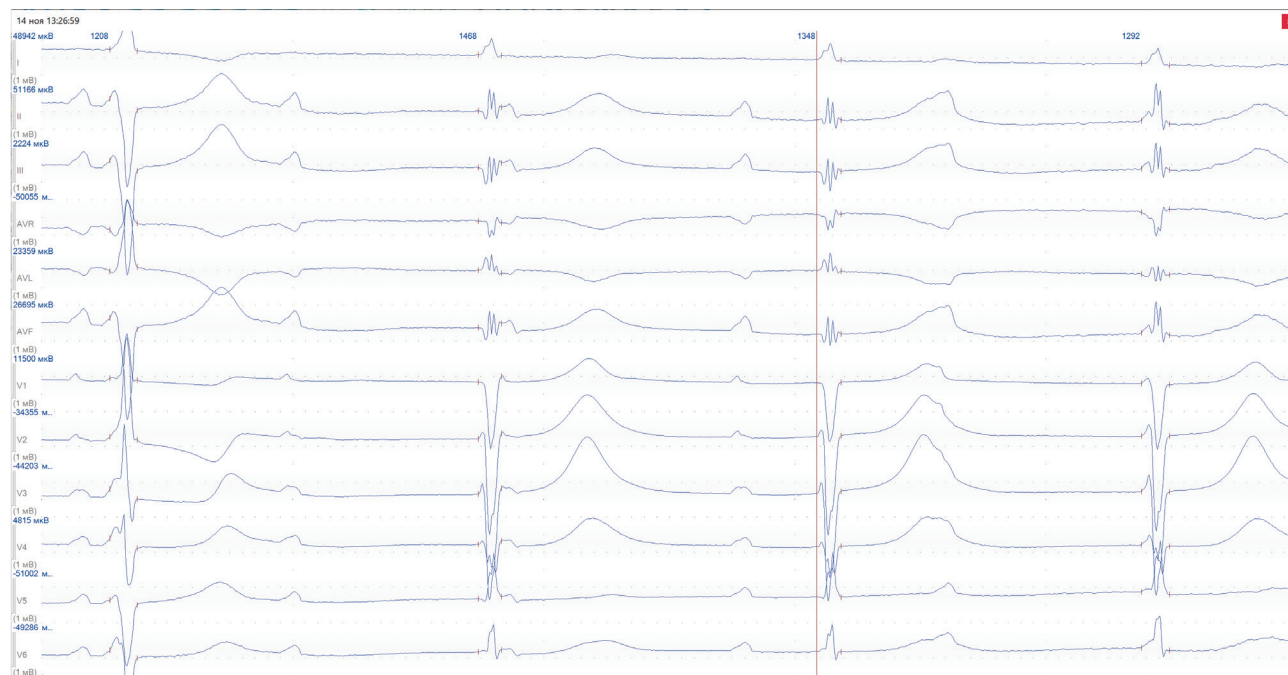


Рис. 1. Фрагмент холтеровского мониторингирования электрокардиограммы больной А., 39 лет. При возникновении атриовентрикулярной блокады «широкие» комплексы QRS с признаками предвозбуждения сменяются «узкими» комплексами QRS, следующими в своем ритме.

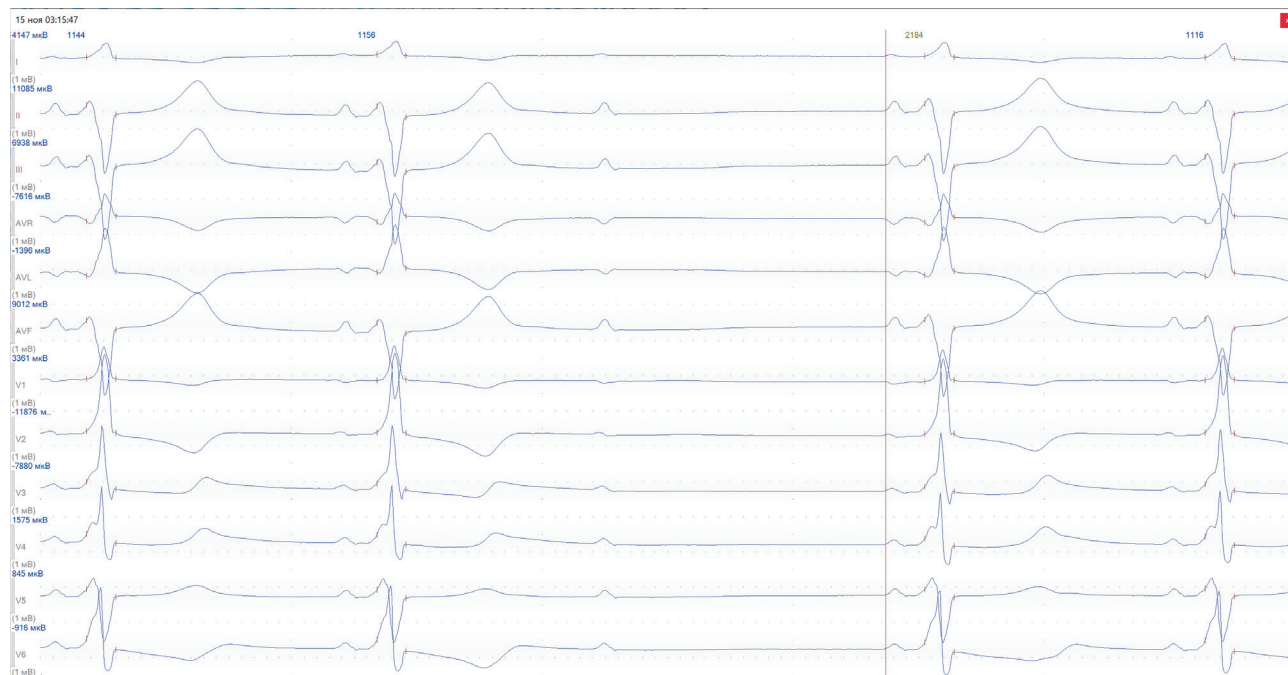


Рис. 2. Фрагмент холтеровского мониторингирования электрокардиограммы больной А., 39 лет. Атриовентрикулярная блокада II степени 2 типа развивается на фоне следования «широких» комплексов QRS с признаками предвозбуждения.

достигала 100 мс, следующие в своем ритме независимо от волн Р. Так как количество «узких» комплексов QRS было меньше, чем волн Р диагноз АВ блокады не вызывал сомнений. При контурном анализе обращала на себя внимание низкая амплитуда (не более 600 мкВ) и выраженная фрагментация этих комплексов QRS в отведениях «от конечностей», а также высокая амплитуда, достигающая 3000 мкВ и более с отведениях V2 и V3.

«Широкие» комплексы QRS, продолжительность которых составляла порядка 130 мс, следовали после

волн Р с интервалом PQ около 130 мс. Начинались эти комплексы с зубца, похожего на дельта-волну при феномене или синдроме ВПВ. Интересно, что и при следовании этих комплексов QRS наблюдалась АВ блокада II степени 2 типа (без периодики Венкебаха) - см. рис. 2. Такое сочетание признаков проведения по ДПП и дистальной АВ блокады представляется нам весьма необычным и требующим объяснения. Интересно, что после части «узких» комплексов QRS регистрировались ретроградно проведенные волны Р с интервалом RP' порядка 100 мс (рис. 3).



Рис. 3. Фрагмент холтеровского мониторирования электрокардиограммы больной А., 39 лет. На фоне атриовентрикулярной блокады с «узкими» комплексами QRS, следующими в своем ритме, отмечаются признаки ретроградного проведения возбуждения на предсердия.

Приложение

Предлагаем вам сформировать собственное представление о пациентке и провести анализ записи мониторирования. В следующем выпуске журнала мы предложим нашу интерпретацию. Для удаленного доступа к данным описываемого в статье холтеровского монитора необходимо подать заявку, воспользовавшись ссылкой <https://qrs.page.link/holter>. В течение трех рабочих дней на указанную вами электронную почту придет письмо с соответствующими инструкциями. Эта опция будет доступна в течение 2023 года.