



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

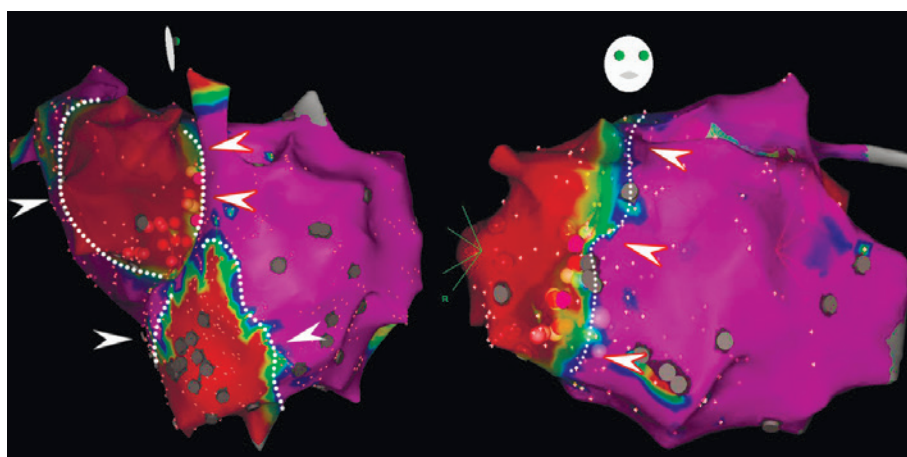


*Рисунок к статье А.М.Осадчего, А.В.Каменева, В.В.Семенюты
и других.*

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

SMARTFREEZE™

Консоль внутрисердечной
криоабляции

POLARx™

Катетер баллонный
для криоабляции

POLARSHEATH™

Катетер интродьюсерный

POLARMAP™

Катетер для циркулярного
картирования



на правах рекламы

Cardiomedics

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

До недавнего времени, неинвазивное получение значений АД на каждом сокращении сердца было доступно только крупным медицинским центрам из-за высокой цены импортной аппаратуры. Запущен в серийное производство и зарегистрирован № РЗН 2022/16496 отечественный прибор по доступный по цене

КАРДИОТЕХНИКА-САКР

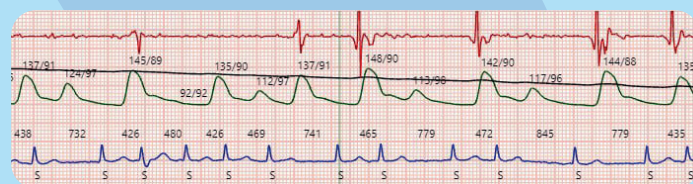
Принцип действия приборов основан на непрерывном измерении АД в пальце руки методом разгруженной артерии (J.Penaz, 1969) с его последующим преобразованием: коррекцией непрерывного сигнала АД таким образом, чтобы результирующий сигнал полностью объяснял моменты возникновения всех тонов Короткова, зафиксированных синхронно при измерении АД рутинным способом в плече другой руки (В.В. Пивоваров и др., 2019).



Выявление количества недостаточно гемодинамически эффективных сердечных сокращений при хронической фибрилляции предсердий (визуализация дефицита пульса). Индивидуализация подбора оптимальной терапии для контроля частоты сердечных сокращений у каждого пациента.

Области применения:

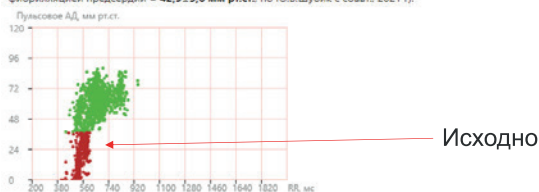
- Фибрилляция предсердий и частая желудочковая экстрасистолия
- Тилт-тест (пассивная ортостатическая проба)
- Велоэргометрические и вегетативные пробы
- Выраженные колебания АД в состоянии покоя



— тоны Короткова — давление в манжете
— непрерывное АД — ЭКГ

Оценка «гемодинамической эффективности» сердечных сокращений, рассчитанная по пульсовому АД

Среднее пульсовое АД пациента = **49 мм рт.ст.** (среднее пульсовое АД у пациентов с хронической нормосистолической фибрилляцией предсердий = **42,9 ± 5,6 мм рт.ст.** по Ю.В.Шубик с соавт., 2021 г.).



Количество недостаточно эффективных сердечных сокращений.

Снижение пульсового АД	Заметное < 0,75 от ср. = 37,1 мм рт.ст.	Выраженное < 0,5 от ср. = 24,7 мм рт.ст.	Сильное < 0,25 от ср. = 12,4 мм рт.ст.
% от общего числа сердечных сокращений у пациента	28,4	18,9	9,9
% от общего числа сердечных сокращений в среднем при хронической нормосистолической фибрилляции предсердий (по Ю.В.Шубик с соавт., 2021 г.)	16,4 ± 5,1	7,0 ± 3,2	2,7 ± 1,4

Процент «недостаточно эффективных» сердечных сокращений высокий: 28,4%.
90% «недостаточно эффективных» сердечных сокращений возникает при длительности RR-интервалов меньше 586 мс.

Оценка «гемодинамической эффективности» сердечных сокращений, рассчитанная по пульсовому АД

Среднее пульсовое АД пациента = **59 мм рт.ст.** (среднее пульсовое АД у пациентов с хронической нормосистолической фибрилляцией предсердий = **42,9 ± 5,6 мм рт.ст.** по Ю.В.Шубик с соавт., 2021 г.).



Количество недостаточно эффективных сердечных сокращений.

Снижение пульсового АД	Заметное < 0,75 от ср. = 44,5 мм рт.ст.	Выраженное < 0,5 от ср. = 29,5 мм рт.ст.	Сильное < 0,25 от ср. = 14,8 мм рт.ст.
% от общего числа сердечных сокращений у пациента	3,7	0,2	0,2
% от общего числа сердечных сокращений в среднем при хронической нормосистолической фибрилляции предсердий (по Ю.В.Шубик с соавт., 2021 г.)	16,4 ± 5,1	7,0 ± 3,2	2,7 ± 1,4

Процент «недостаточно эффективных» сердечных сокращений незначительный: 3,7%.
90% «недостаточно эффективных» сердечных сокращений возникает при длительности RR-интервалов меньше 700 мс.

до лечения

после лечения

Литература

1. Penaz J. Patentova Listina. CISLO 133205. 1969.
2. Пивоваров В.В., Тихоненко В.М., Кормилицын А.Ю., Зайцев Г.К. Система «Кардиотехника-САКР» для измерения в каждом сердечном цикле истинного артериального давления в плече при его высокой вариабельности. Поликлиника. 2019; (1): 30-32.
3. Тихоненко В.М., Пивоваров В.В., Кормилицын А.Ю., Зайцев Г.К. Определение артериального давления по тонам Короткова при наличии «аускультативного провала». // Артериальная гипертензия. 2019; 25(1): 90-96. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-90-96>.
4. Шубик Ю.В., Пивоваров В.В., Зайцев Г.К., Корнеев А.Б., Тихоненко В.М., Кормилицын А.Ю., Гордеева М.В., Берман М.В., Лобов Г.И., Бондарев С.А., Усов А.А. Измерение артериального давления на каждом ударе сердца при фибрилляции предсердий: новый шаг к персонализации лечения пациента. Вестник аритмологии. 2021;28(1):23-32. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-23-32>
5. Федорова Д.Н., Соловьева А.Е., Галенко В.Л., Козленок А.В., Березина А.В., Виллеваальде С.В. Варианты гемодинамического ответа при непрерывной регистрации артериального давления в ортостазе на примере серии клинических случаев хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S3):4574. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4574>.

РЕФРАЛОН®

Оптимальное
решение для
восстановления
синусового ритма¹⁻⁶



Единственный*
антиаритмический препарат
для купирования ФП любой
продолжительности¹



Восстанавливает
синусовый ритм
в ≈ 90% случаев³⁻⁶



Позволяет удерживать
синусовый ритм
в течение 24 часов³⁻⁶



Альтернатива
электрической
кардиоверсии
у пациентов с ФП³⁻⁶



Не накапливается
в тканях⁷



Рекомендован
евразийскими
и российскими экспертами
для лечения ФП/ТП^{1,2}



Включен:



Клинические рекомендации МЗ РФ
«Диагностика и лечение
фибрилляции предсердий» 2020 г.

4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-
(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида
гидрохлорида для купирования ФП любой
продолжительности



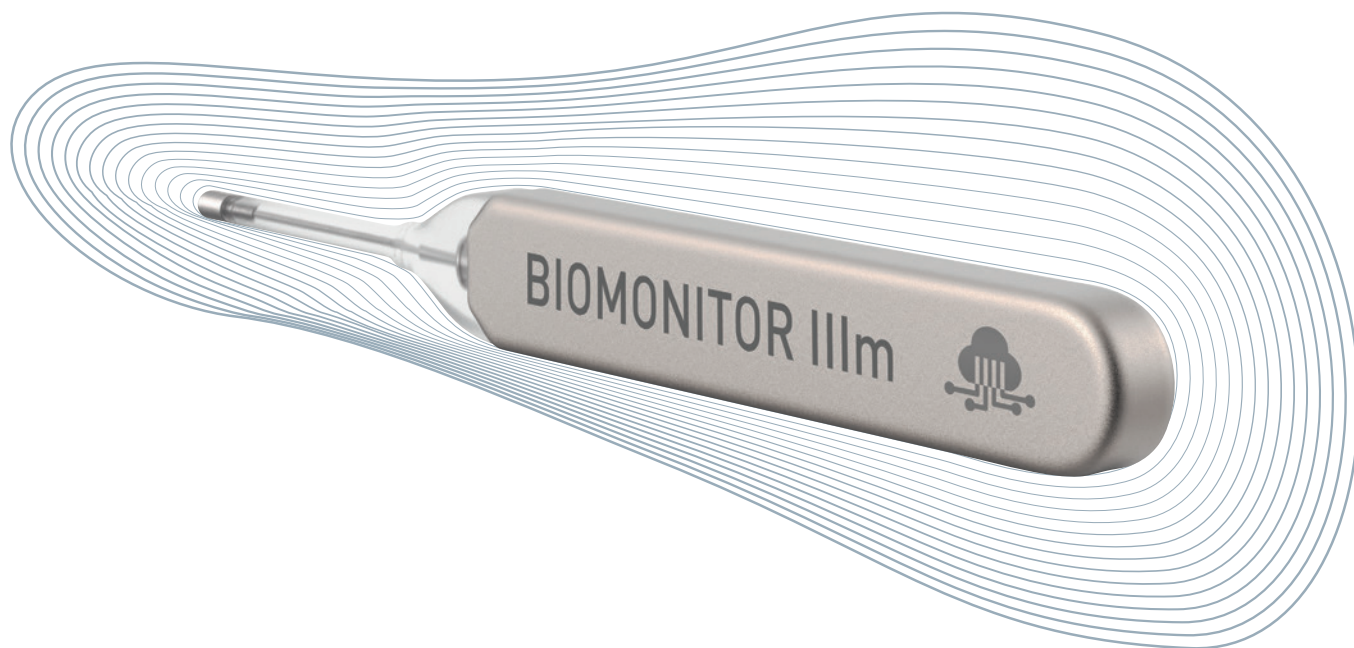
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

П Р И К А З

от 12 мая 2021 г. № 435н

СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ВЗРОСЛЫМ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ
И ТРЕПЕТАНИИ ПРЕДСЕРДИЙ
(ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ
И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

* Среди других антиаритмических препаратов



BIOMONITOR III m

Имплантируемый кардиомонитор нового поколения

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

ООО «Биотроник»:

ул. Николаямская, дом 26, строение 1А, этаж 2, помещение 6

109240 Москва, Россия

Телефон: 8 (495) 789-68-31 | Факс: 8 (495) 789-68-32

Эл. почта: office@biotronik.ru

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

Регистрационное удостоверение № РЗН 2022/17587 от 22.06.2022 г.



BIOTRONIK

excellence for life



Selectra 3D

Стимуляция проводящей системы сердца

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

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

Товарный знак **BIOTRONIK** зарегистрирован в РФ,
Свидетельство № 0649784 от 28.03.2018 г.; включён в Таможенный Реестр
Объектов Интеллектуальной Собственности (ТРОИС),
Решение №14-38/09895.

Регистрационное удостоверение № РЗН 2022/17871 от 02.08.2022 г.



BIOTRONIK
excellence for life

АЛЛАФОРТЕ®

таблетки

новая пролонгированная форма лаппаконитина
гидробромида с уменьшенным количеством
побочных неврологических действий

ПОКАЗАНИЯ:

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



АО «Фармцентр ВИЛАР»

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

Здоровье в гармонии с природой®

INTELLANAV STABLEPOINT™

абляционный катетер,
оснащенный технологией DIRECTSENSE™



на правах рекламы

Cardiomedics

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

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



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

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



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



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



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

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

ВОДОНЕПРОНИЦАЕМЫЙ «ТЕЛЕХОЛТЕР» (прибор для телемониторирования) (КТ-07-3)

- ✓ благодаря водонепроницаемому корпусу, прибор защищен от попадания внутрь пота, влаги, можно принимать душ, не снимая прибор
- ✓ длительность мониторинга — от 24 часов до бесконечности
- ✓ регистрация 3/12 отведений ЭКГ
- ✓ запись реопневмограммы в одном отведении
- ✓ запись положения тела и двигательной активности пациента с помощью внутреннего датчика движения
- ✓ передача данных ЭКГ на центральный сервер для on-line контроля
- ✓ легкость и комфорт процедуры многосуточного обследования на мониторе за счет уникального эргономичного монокабеля
- ✓ вес кардиомонитора с аккумулятором — 28 г.

Периодически монитор подключается к мобильному телефону, который входит в комплект поставки. Во время связи с телефоном суточный монитор заряжается и готов к продолжению наблюдения. Таким образом может проводиться наблюдение «бесконечной» длительности.



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.Леявина, 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, Сосновы 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 следующих 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-

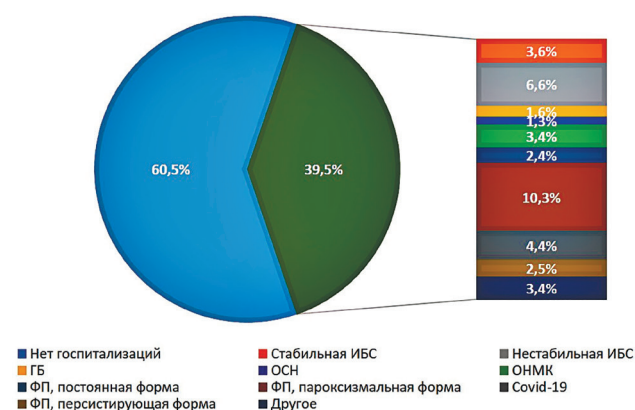


Рис. 1. Причины госпитализаций у больных с фибрилляцией предсердий (n=252). Примечание здесь и далее: ГБ - гипертоническая болезнь, ФП - фибрилляция предсердий, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ОСН - острая сердечная недостаточность, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения.

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-

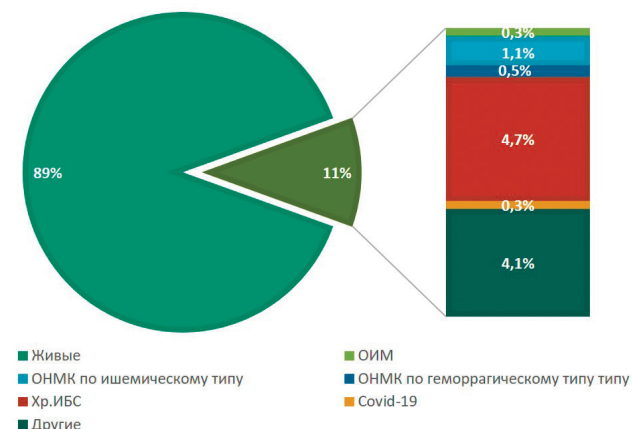


Рис. 2. Причины смерти у больных с фибрилляцией предсердий (n=70). Примечание: ОИМ - острый инфаркт миокарда.

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 гипертонией, 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, Кутищенко 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

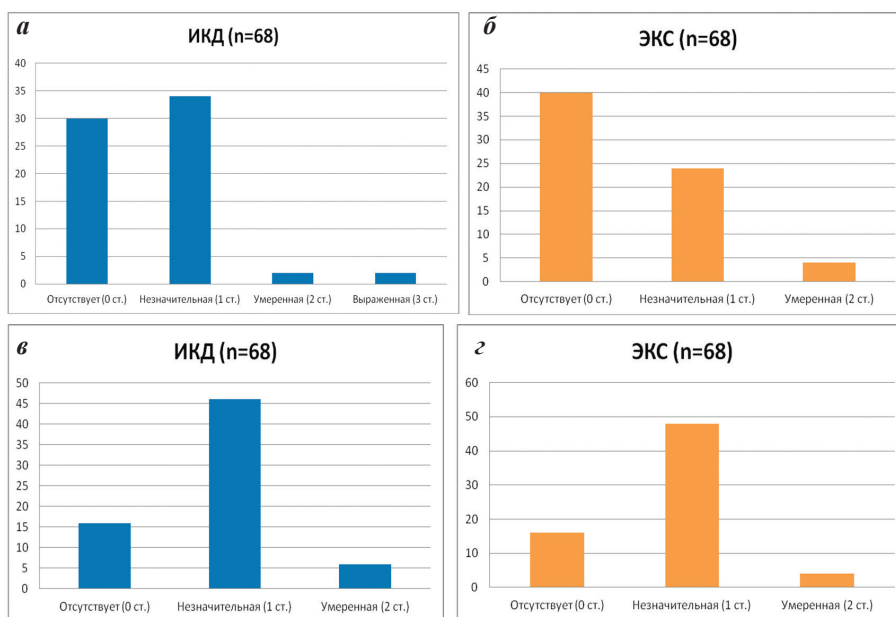


Рис. 1. Распространенность трикуспидальной регургитации исходно (а, б) и в послеоперационном периоде (в, г).

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.

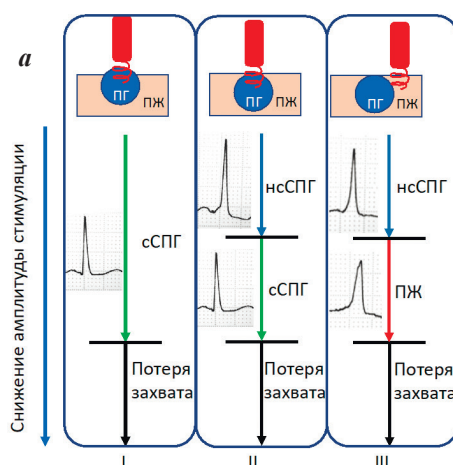
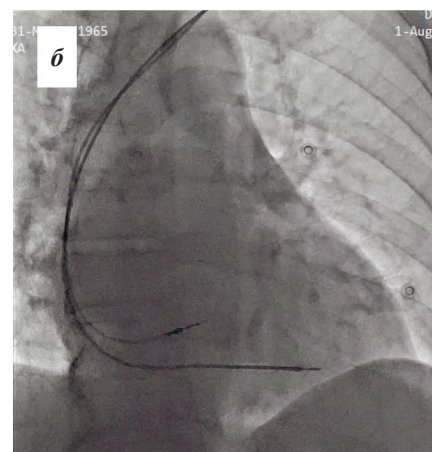


Рис. 2. Варианты захвата пучка Гиса (ПГ) и желудочкового миокарда при различных амплитудах стимуляции (а): I - истинная селективная стимуляция ПГ (СПГ), II - порог стимуляции желудочкового миокарда выше порога СПГ, III - порог СПГ выше порога стимуляции желудочкового миокарда, где ПЖ - миокард правого 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-

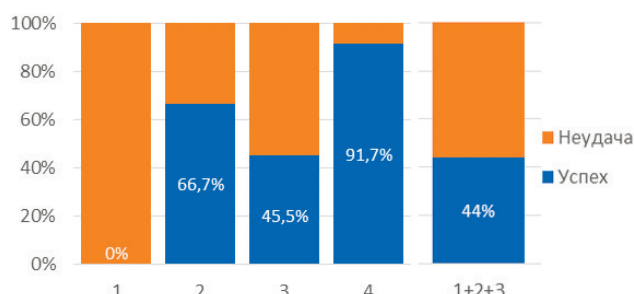


Рис. 3. Успех имплантации электрода в пучок Гиса при использовании различных методик.

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

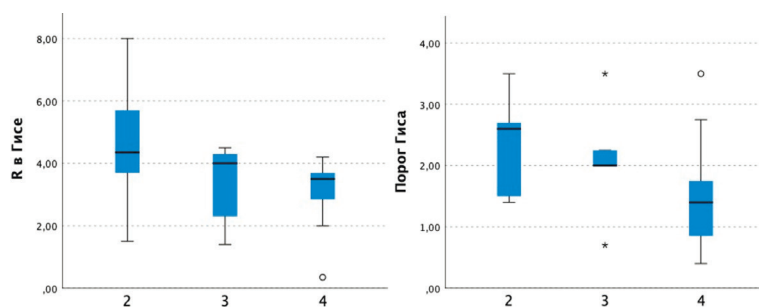


Рис. 4. Параметры детекции спонтанной активности (а) и захвата пучка Гиса (б) при имплантации электрода с использованием различных методик.

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

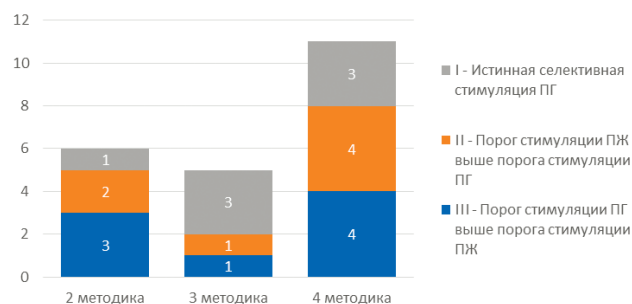


Рис. 5. Распределение пациентов по типу захвата пучка Гиса при 2, 3 и 4 методиках имплантации.

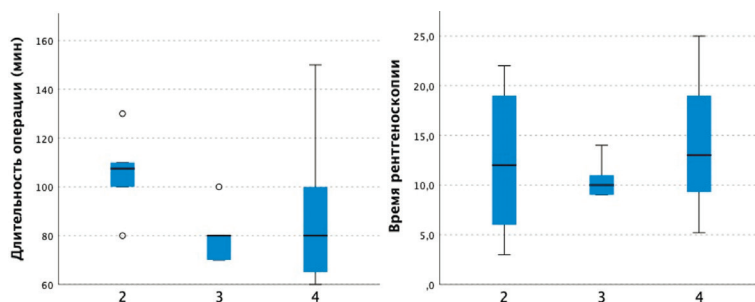


Рис. 6. Длительность операции (а) и рентгеноскопии (б) при использовании различных методик имплантации электрода.

в пучок Гиса. Одной из них является использование теле-скопической 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 (стиллет 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 electrocardiography 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 клинко-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.

Клинко-anamнестические 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 клинко-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, риаодиновые 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 магний-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-

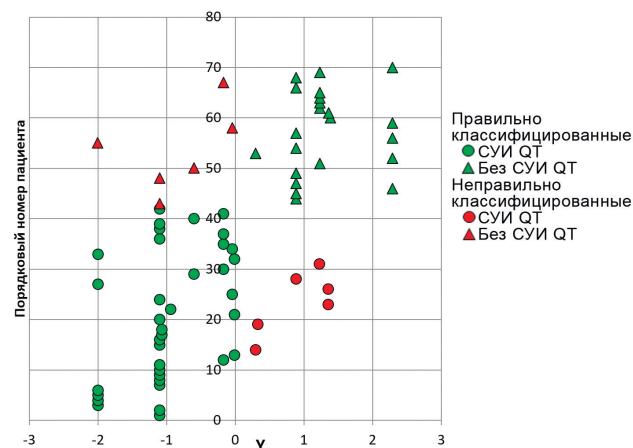


Рис. 1. Распределение классифицируемых объектов. Примечание: СУИ QT - синдром удлиненного интервала QT.

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

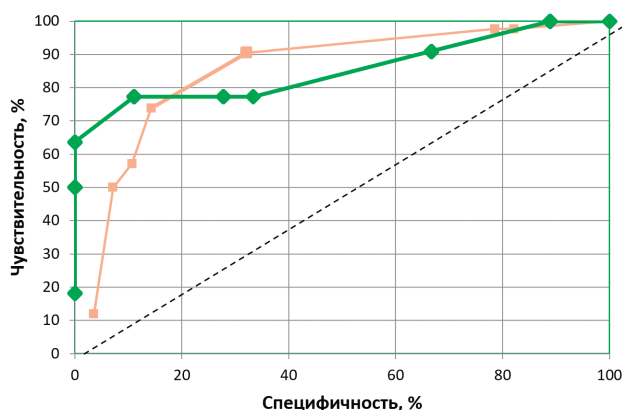


Рис. 2. ROC-кривая прогностической модели для обучающей выборки (красная линия) и тестовой выборки (зеленая линия).

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. Колодцей 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.Smorgon, 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

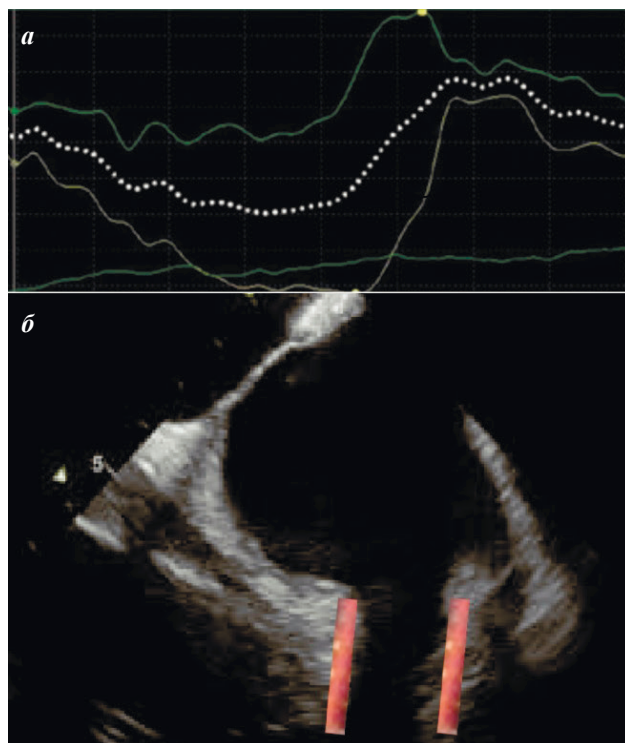


Рис. 1. Кривая продольной деформации устья левой верхней легочной вены (а); установка контрольного объема в предполагаемую область мышечной муфты левой верхней легочной вены (б).

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 °C 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 °C 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

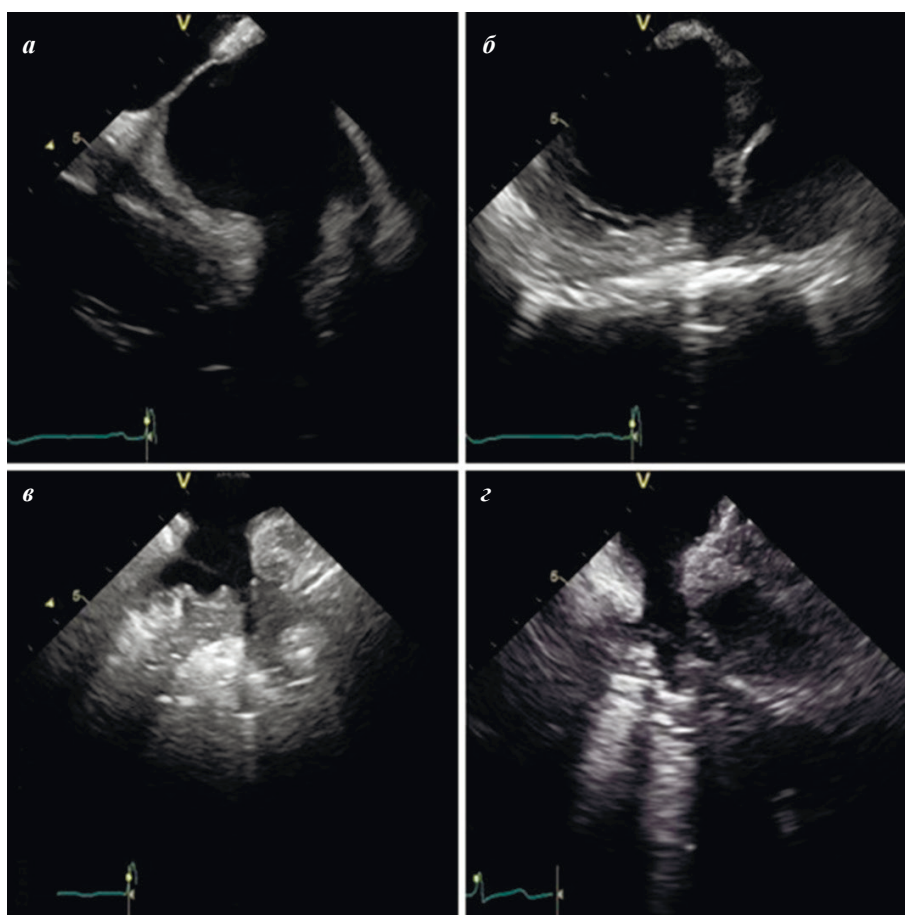


Рис. 2. Визуализация устьев легочных вен с помощью внутрисердечной эхокардиографии: а - левая верхняя легочная вена, б - левая нижняя легочная вена, в - правая верхняя легочная вена, г - правая нижняя легочная вена.

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

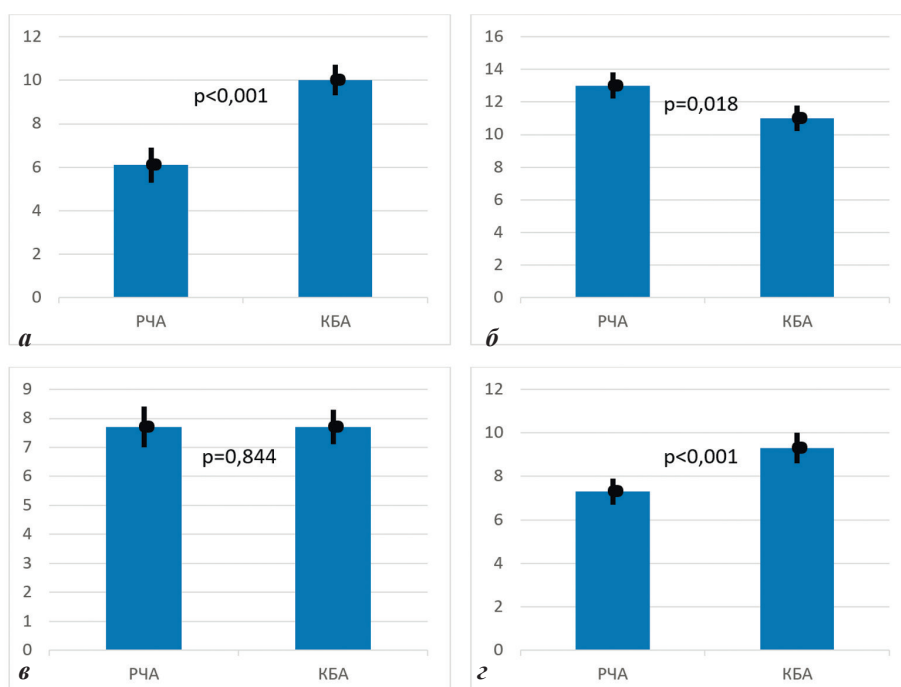


Рис. 3. Сравнительный анализ изменения продольной деформации устьев легочных вен после радиочастотной и криобаллонной аблации: а) в левой верхней легочной вене; б) в левой нижней легочной вене; в) правой верхней легочной вене; г) в правой нижней легочной вене.

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. Айвазян 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>
- горасе/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 кардиомоду-

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 среднего $\pm$ 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.

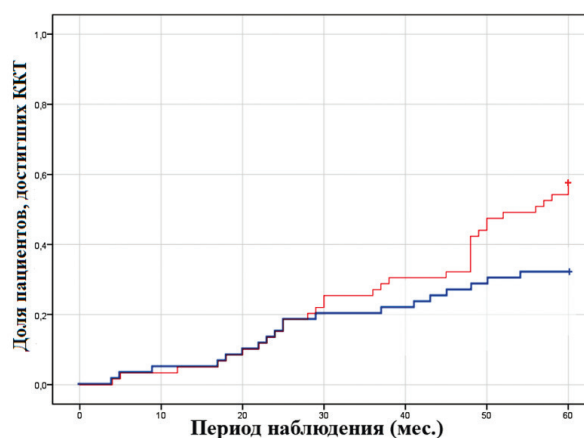


Рис. 1. Кривые дожития пациентов, получающих МСС до наступления первичной (синяя линия) и вторичной (красная линия) комбинированных конечных точек, рассчитанные по методу Каплана-Мейера.

на пятом году наблюдения. Спустя три года у трех пациентов работа МСС была прекращена по различным причинам, включая стимуляцию ложа 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 - $p = 0,012$.

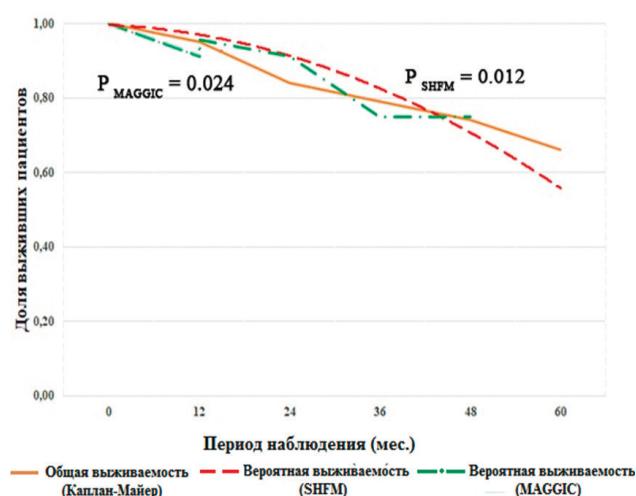


Рис. 2. Кривые реальной выживаемости, рассчитанной по методу Каплана-Майера, и вероятной выживаемости, рассчитанной по шкалам прогноза SHFM и MAGGIC, пациентов на фоне МСС.

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). Имплантаций 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 высокотехнологич-

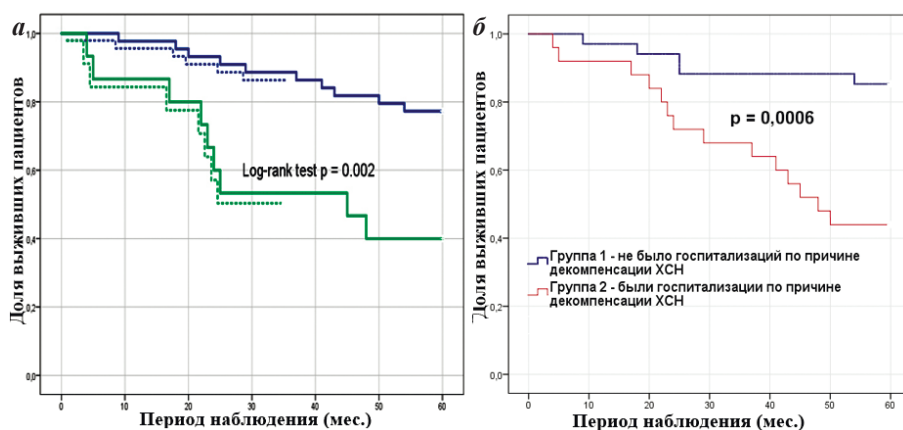


Рис. 3. Кривые выживаемости пациентов на фоне МСС, рассчитанные по методу Каплана-Мейера в зависимости от: а) ФК СН на момент постановки МСС (синяя кривая - больные с СН II ФК, зеленая кривая - больные с СН III ФК); б) факта госпитализации по причине декомпенсации ХСН за время наблюдения.

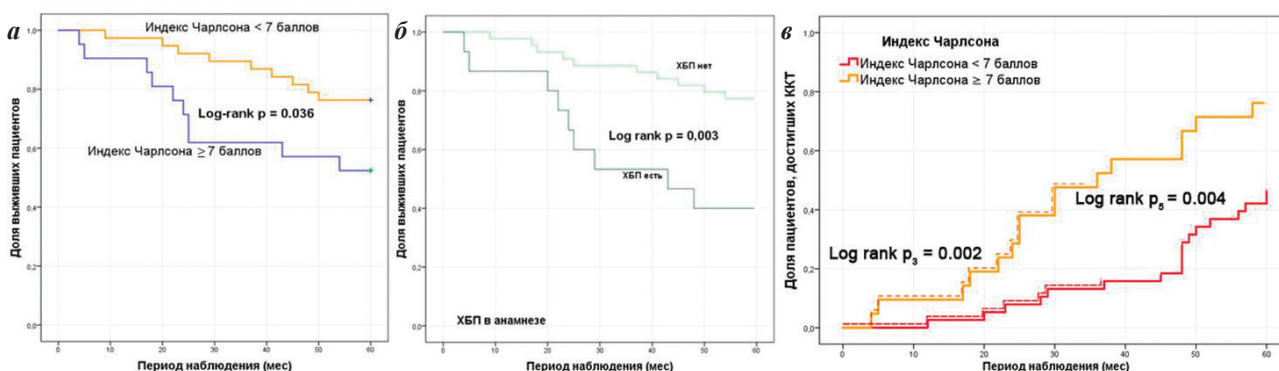


Рис. 4. Влияние коморбидности на прогноз пациентов с СН на фоне МСС. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от индекса коморбидности Чарлсона (а), наличия ХБП на момент постановки устройства (б); трехлетние (пунктирная линия) и пятилетние кривые дожития пациентов до наступления вторичной комбинированной 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, этагизин) только при применении первого не сообщалось о развитии опасной желудочковой проаритмии во время лечения ФП. Создание в Российской Федерации новой лекарственной формы лаптаконитина 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 коннексами. 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 двуправленный 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. Kharbanda 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

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

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, CHA₂DS₂-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 интратрадиосерам 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-

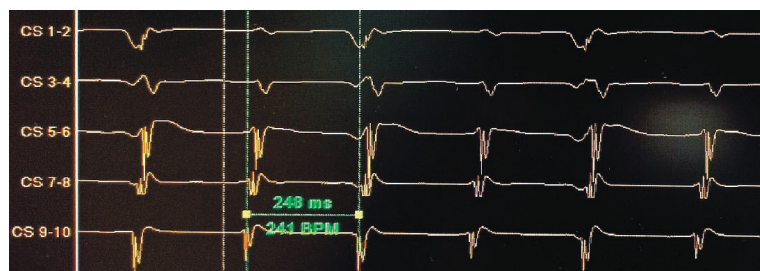


Рис. 1. Индуцированный приступ трепетания предсердий с циклом 240-260 мс и ранним CS 9-10.

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

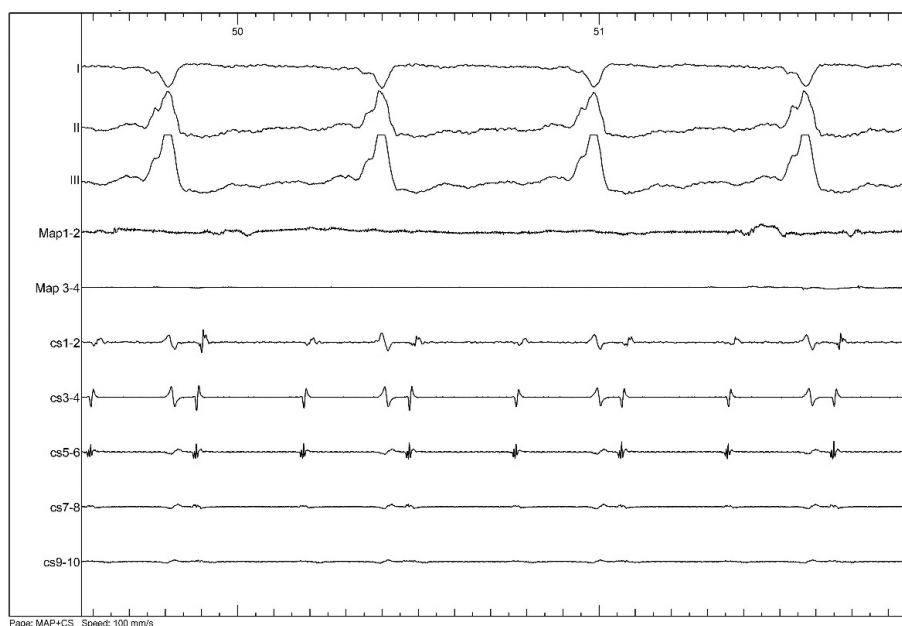


Рис. 2. Трепетание предсердий с циклом 290 мс и ранним CS 7-8.

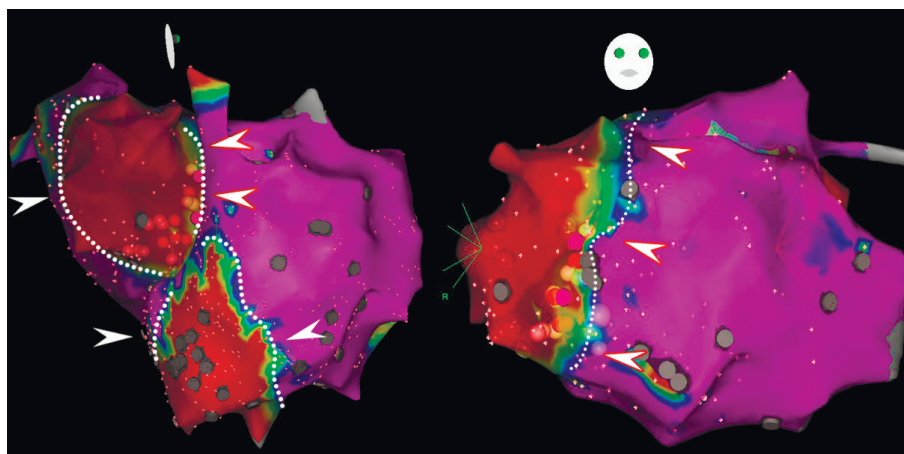


Рис. 3. Активационное и биполярное биатриальное картирование.

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

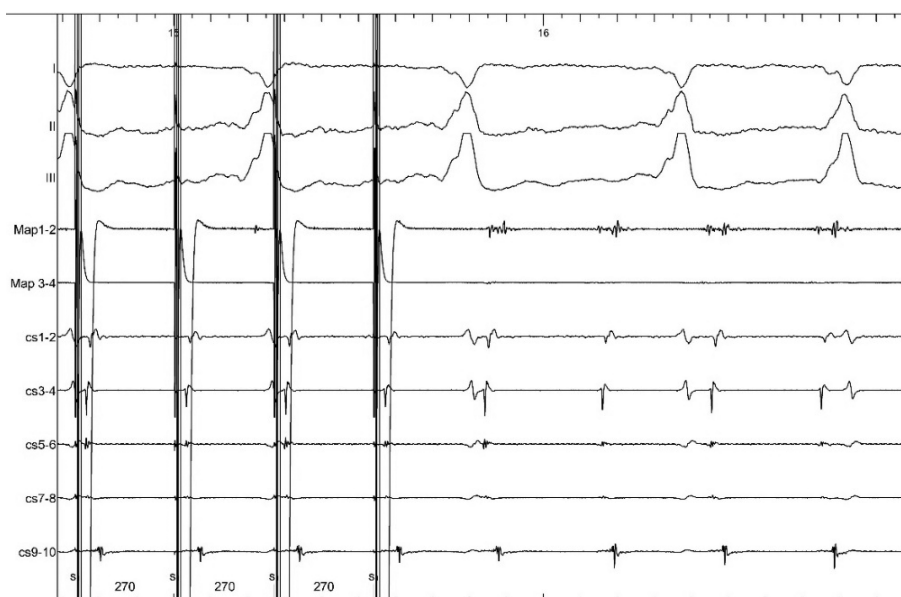


Рис. 4. Энтраймент стимуляция с передней стенки левого предсердия в области правой нижней легочной вены, двойной потенциал на абляционном электроде.

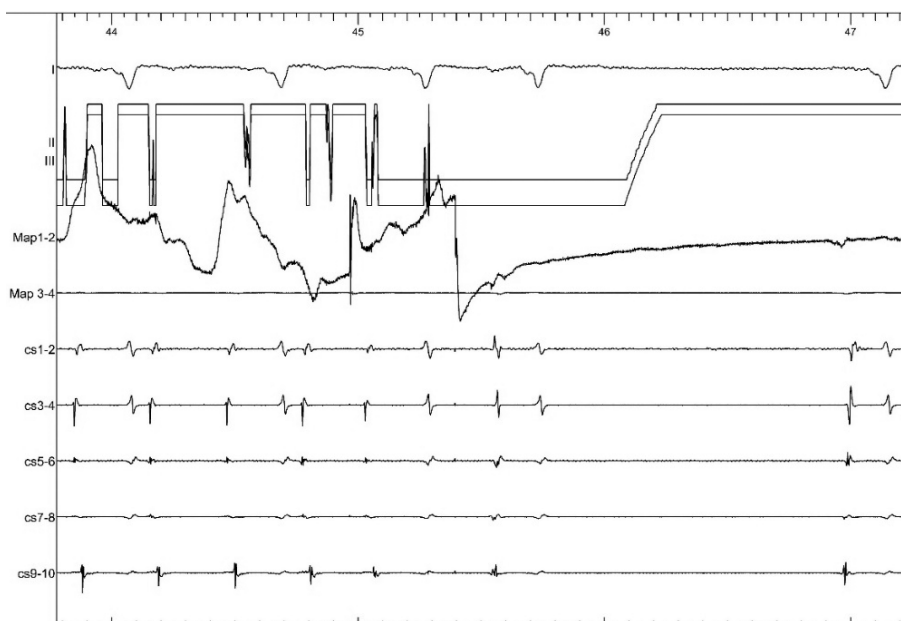


Рис. 5. Восстановление синусового ритма во время радиочастотной абляции.

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

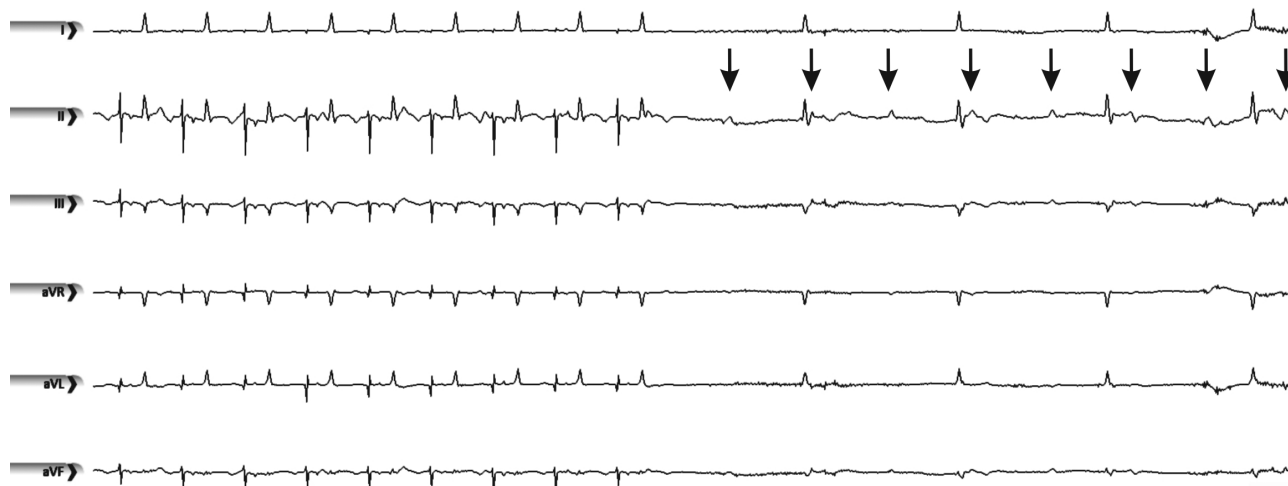


Рис. 1. ЭКГ пациента до имплантации электрокардиостимулятора. Эффективная временная стимуляция в режиме ААI и картина атриовентрикулярной блокады при отключении предсердной стимуляции. Стрелками указаны зубцы Р.

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-

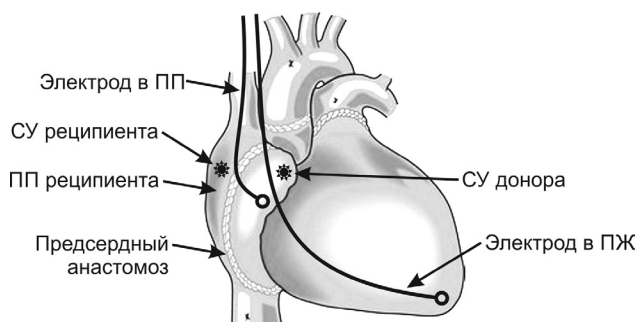


Рис. 2. Механизм развития ЭКГ-картины атриовентрикулярной блокады у пациента Г. Предсердия реципиента сокращается изолированно от правого предсердия донора, поэтому при отключении электрокардиостимулятора регистрируется ЭКГ-картина атриовентрикулярной блокады, так как предсердный водитель ритма донорского 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 Слосаку, ЭКГ картина атриовентрикулярной блокады. Внизу: I отведение по Слосаку, 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

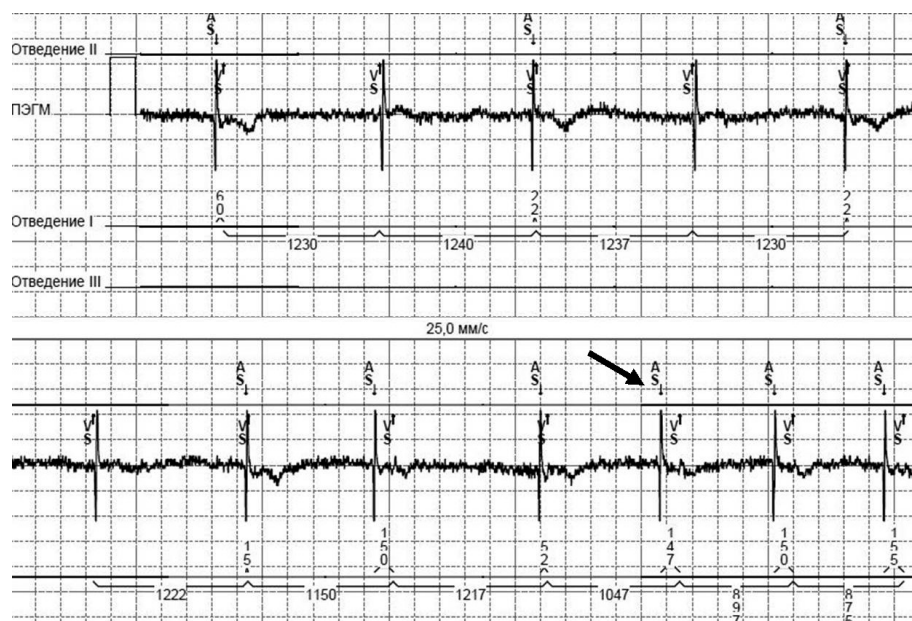


Рис. 4. Фрагмент эндограммы имплантированного электрокардиостимулятора при отключении стимуляции (режим 0D0). Верхняя панель. Ритм из атриовентрикулярного узла с ретроградным проведением на предсердия с блокадой 2:1. Нижняя панель. Восстановление предсердной активности (указано стрелкой) с частотой 72 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-ацетилнейраминная кислота, играющая важную роль в развитии заболеваний коронарных артерий и активизации процессов фиброза в миокарде, таким образом, N-ацетилнейраминная 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 внутрипредсердную 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-

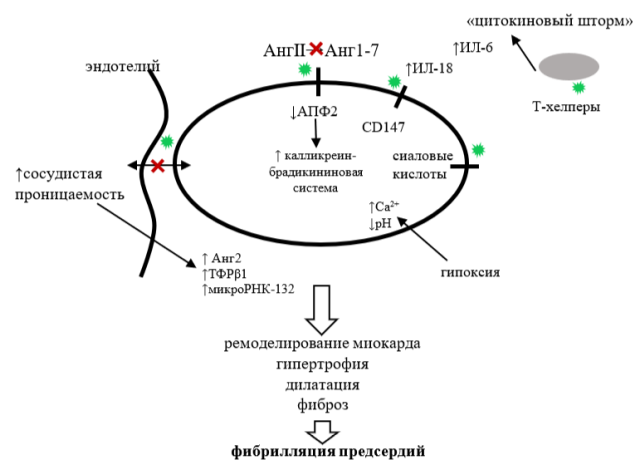


Рис. 1. Предполагаемые механизмы фибрилляции предсердий у пациентов с COVID-19, где Анг - ангиотензин, ИЛ - интерлейкин, ТФР-β1 - трансформирующий фактор β1.

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 мониторинга 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

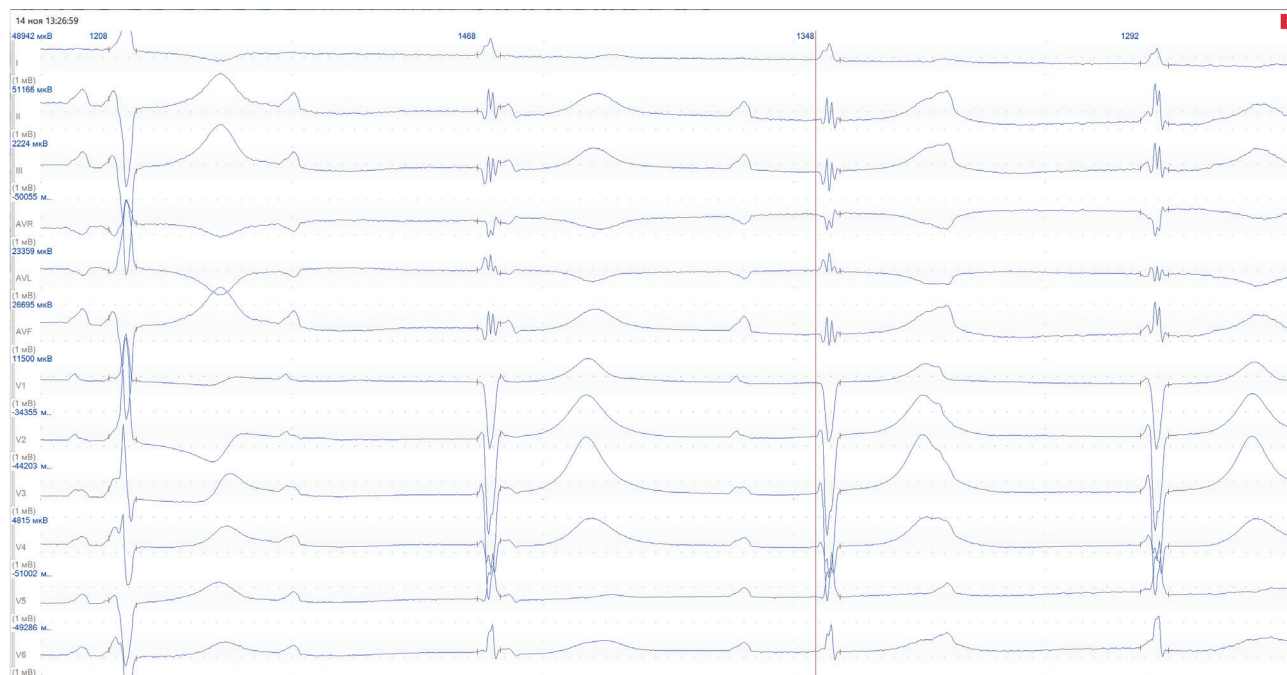


Рис. 1. Фрагмент холтеровского мониторингирования электрокардиограммы больной А., 39 лет. При возникновении атриовентрикулярной блокады «широкие» комплексы QRS с признаками предвозбуждения сменяются «узкими» комплексами QRS, следующими в своем ритме.

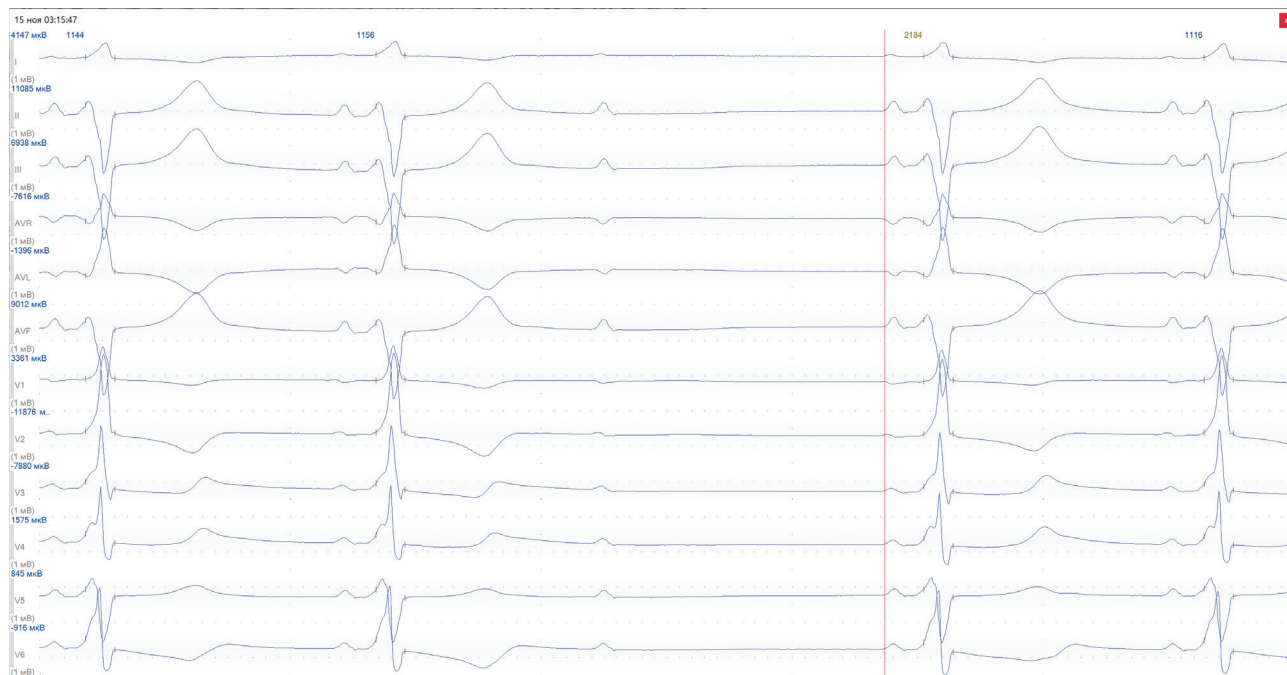


Рис. 2. Фрагмент холтеровского мониторингирования электрокардиограммы больной А., 39 лет. Атриовентрикулярная блокада II степени 2 типа развивается на фоне следования «широких» комплексов QRS с признаками предвозбуждения.

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 мониторингирования 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 мониторингирования. 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.

<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.Duvanova - ORCID ID 0000-0002-4348-3423, S.E.Mamchur - ORCID ID 0000-0002-8277-5584

For citation: Gorbunova EV, Duvanova 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>.

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias; an almost twofold increase in the number of patients with the pathology is expected over the next 50 years [1-3]. It is known that AF itself is not a life-threatening arrhythmia, but it is often associated with fatal cardiovascular events such as stroke and heart attack. It should be noted that the percentage of occurrence of AF in the population increases with age; every fourth patient older than 80 years may have a stroke if anticoagulant therapy is not administered [4, 5]. To assess arrhythmia and determine anticoagulant therapy in accordance with the recommendations for the provision of medical care in clinical practice, pharmacotherapy problems are identified and new approaches to the consideration of this category of patients are practiced [6-8].

All registries with AF can be conditionally divided into those conducted before and after administration of indirect oral anticoagulants (OACs) [9]. Well-known domestic registries are REKVAZA, REKVAZA-CLINIC, Profile [10-12]. Data appeared in the presentation, indi-

cate inconsistency between the initiation of anticoagulant therapy in real clinical practice and the postulates of a closer review [13].

The aim of the study was to analyze the clinical and anamnestic data, the nature of anticoagulant therapy and the incidence of adverse events (hospitalization, death) based on the data of the registry of patients with AF at the outpatient.

METHODS

From July 2019 to March 2020, 638 people (of which 56.7% women) entered in the registry of patients with AF at the age of 68.2±4.5 years (from 33 to 89). Criteria for inclusion in the registry: patients with non-valvular AF over 18 years of age who applied for a consultation with a cardiologist at a cardiological dispensary polyclinic and signed an informed consent.

As part of the implementation of a grant from the Russian Society of Cardiology, a decision-making module 'Personalized choice of anticoagulant in atrial

fibrillation' was developed, which is a program for the implementation of medical decisions based on the algorithm for choosing of anticoagulant therapy in AF with consideration of the use of an anticoagulant (certificate of state registration of the computer program 'Personalized choice of anticoagulant in atrial fibrillation' No. 2019662306 dated 09.20.2019). The information entered in the doctor's electronic outpatient card was taken into account in the disease register of patients with AF (certificate of state registration for the computer 'Electronic register of patients with atrial fibrillation' No. 2019662305 dated 09.20.2019) [14]. Compliance to admission to the PVR was assessed using the Morisky-Green questionnaire, where patients who scored 4 points were considered compliant, and 3 or less points were considered non-compliant.

Statistical analysis. In quantitative analysis, the mean (M) and standard deviation (σ) are calculated. Qualitative parameters are presented by frequencies in percent. Sets of quantitative parameters for two groups, assessed by the Mann-Whitney test. When evaluating the measurement results, comparison tables were built with the subsequent use of Pearson's χ^2 . The critical level of the statistical evaluation is 0.05. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica software package. v. 8.0 (USA).

RESULTS

Among the examined patients, paroxysmal AF was recorded 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 of the $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ scale was 4.8 ± 1.8 , of the HAS-BLED scale - 2.8 ± 1.6 points, of the 2MACE scale - 1.3 ± 0.8 . Compliance to treatment corresponded to 2.5 ± 1.5 points. Signs of chronic heart failure were recorded according to the NYHA classification: functional class (FC) I - in 56 (8.8%), FC II - in 451 (70.7%), FC III and IV - in 120 (18.8%) and 11 (1.7%) of patients, respectively. Arterial hypertension was observed in 588 (92.2%) patients with AF, of which stage II - in 147 (23.1%) and stage III - in 434 (68.1%) of the subjects.

Coronary artery disease was registered in 306 (48%) patients, of which 70 (23%) had myocardial infarction. Past medical history included coronary bypass grafting in 24 (8%) patients, percutaneous coronary intervention with stenting in 64 (21%) patients, catheter ablation in 58 (9%) patients, to restore sinus rhythm in 28 (4.4 %) cases cardioversion was performed. There was a concomitant pathology: ischemic stroke - in 64 (10%), diabetes mellitus - in 103 (16%), peripheral arterial disease - in 44 (7%) patients with AF.

The study analyzed the degree of compliance with the recommended and actually prescribed anticoagulant therapy using the developed by

us PVR 'Personalized choice of anticoagulant in atrial fibrillation'.

In fact, 172 (27%) patients took rivaroxaban, 166 (26%) apixaban, 84 (13%) dabigatran and 210 (33%) patients took warfarin. Six patients, representing 1%, were treated with aspirin. According to the data of the PVR developed by us, anticoagulant therapy should be prescribed: rivaroxaban - 223 (35%), apixaban - 160 (25%), dabigatran - 77 (12%) and warfarin - 178 (28%) patients.

In the AF registry (Kemerovo), 252 (39.5%) patients were hospitalized during one year of follow-up. The first place among the reasons for hospitalizations was paroxysmal AF in 66 (10.3%) patients, the second was unstable coronary artery disease in 42 (6.6%), and the third was Covid-19 in 28 (4.4%) patients. In almost equal proportion, the cause of hospitalization was a stable form of coronary artery disease and stroke, in 23 (3.6%) and 22 (3.4%) patients, respectively. A persistent form of AF was recorded in 16 (2.5%) cases, a permanent form of AF - in 15 (2.4%)

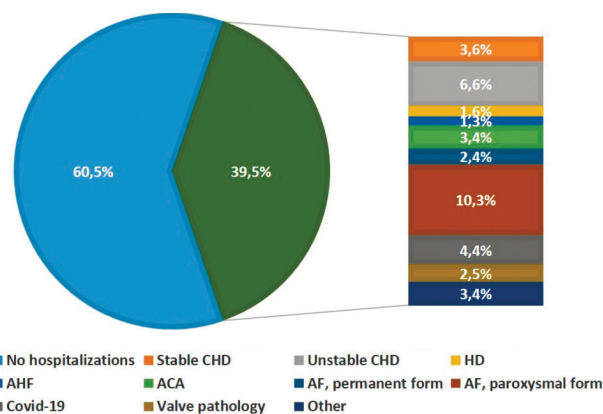


Fig. 1. Causes of hospitalizations in patients with atrial fibrillation (n=252). Note: AH - arterial hypertension, AF - atrial fibrillation, CHD - coronary heart disease, AHF - acute heart failure, ACA - acute cerebrovascular accident.

Table 1.

Comparison of groups of survived and deceased patients

Index		Comparison groups		P-level
		Survivor (n=568)	Dead (n=70)	
Age, years		65.64 ± 8.68	69.70 ± 7.55	0.0002
Sex	female	302 (53.2%)	38 (54.3%)	0.8597
	male	266 (46.8%)	32 (45.7%)	
Paroxysmal AF		320 (56.3%)	30 (42.8%)	0.0325
Persistent AF		126 (22.2%)	20 (28.6%)	0.2300
Long-term persistent AF		-	8 (11.4%)	-
Permanent AF		122(21.5%)	12 (17.2%)	0.4007
Scale $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$		4.62 ± 1.65	5.77 ± 2.08	0.0001
Scale 2MACE		1.43 ± 0.75	1.97 ± 1.33	0.0001
Morisky-Green questionnaire		3.56 ± 0.82	3.51 ± 0.83	0.6309
Therapy	warfarin	130(22.9%)	24 (34.3%)	0.0355
	OAC	436 (76.8%)	46(65.7%)	0.0425
	ASA	2 (0.35%)	-	-

Remark: OAC - direct oral anticoagulants; ASA - acetylsalicylic acid.

cases. The reason for hospitalization in 10 (1.6%) patients was decompensation of arterial hypertension, acute heart failure was registered in 8 (1.3%) patients and other causes in 22 (3.4%) patients (Fig. 1).

According to our study, in the group of hospitalized patients, the score on the 2MACE scale was 1.7 times ($p = 0.0001$) higher (corresponding to 2.0 ± 1.8 points), 11.9% more often than in the group without hospitalizations, warfarin was prescribed and 12.3% less frequently than direct OACs ($p=0.0001$).

The fatal outcome group consisted of 70 (11%) patients, whose age was on average 4 years older ($p=0.0002$) than in the surviving group of 568 (89%) patients. Patients with a fatal outcome had 19.9% ($p=0.0001$) and 37.7% ($p=0.0001$) higher scores on the CHA₂DS₂-VASc and 2MACE scales, respectively. Patients with a fatal outcome were more frequently prescribed warfarin and less frequently direct OACs ($p=0.0355$) (Table 1).

The main cause of death in 30 (4.7%) patients was CHD, in two cases with the development of myocardial infarction. Ischemic stroke caused death in 7 (1.1%) patients, hemorrhagic stroke - in 3 (0.5%) patients. Non-cardiac causes of death were registered in 26 (4.1%) cases, COVID-19 infection was detected in 2 (0.3%) patients with AF (Fig. 2).

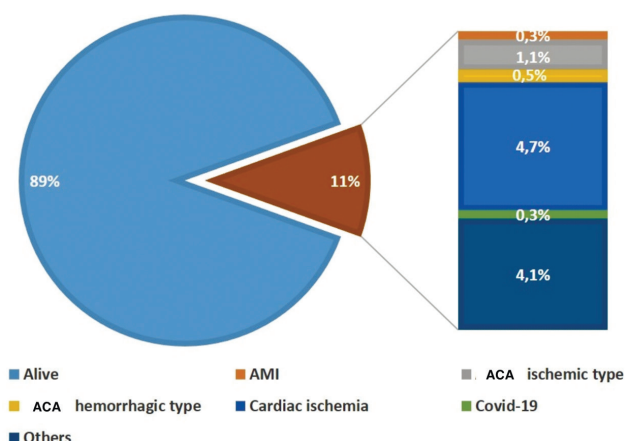


Fig. 2. Causes of death in patients with atrial fibrillation ($n=70$). Note: AMI - acute myocardial infarction.

DISCUSSION

An analysis was made of domestic AF registries, in which elderly patients, mostly women, took part (Table 2). When comparing the AF Register (Kemerovo) with the REKVAZA outpatient registry (Ryazan, 2012-2013), there is an almost identical risk of thrombotic complications. In our registry, in most cases, there were patients with paroxysmal AF; on the contrary, patients with permanent AF predominated in the REQUAZA and REQUAZA-AF registries [15, 16].

In the REKVAZA registry (2012-2013), only 22 (4.2%) patients received anticoagulants, 329 (62.0%) patients received aspirin, while 179 (33.8%) patients were without any antithrombotic therapy [16]. In our registry, 631 (99%) patients took anticoagulants and only 6 (1%) patients took aspirin. In our register, patients were included 7-8 years later. Obviously, over the years, approaches to prescribing anticoagulant therapy have changed, which is consistent with the data of other authors [17].

The study compared our results with the AF registry from St. Petersburg (2014-2018), which, according to clinical, anamnestic, demographic data and the risk of hemorrhagic complications, was more consistent with the AF registry (Kemerovo) (Table 2). It should be noted that in the St. Petersburg registry, 1275 (70%) patients were taking anticoagulants, and direct OACs were used in 87.4% of cases, of which rivaroxaban was prescribed in 52.6%, apixaban - in 34.1%, dabigatran - in 13.3% of patients with AF, and 278 (15.3%) patients took aspirin [18].

A high percentage of warfarin therapy (33%) in the Kemerovo registry may be associated with greater availability of the medication and financial problems in the purchase of direct OACs by patients, as well as insufficient awareness of physicians about the issues of OACs prescribing. At the same time, in the Register of AF (Kemerovo), only 6 patients, which amounted to 1%, took aspirin, and in the register from St. Petersburg, 278 (15.3%) patients with AF took aspirin. Noteworthy is the low percentage (5.1%) of catheter ablations performed

Table 2.

Comparative characteristics of atrial fibrillation registries [15-19]

Register, year	Register, St. Petersburg, 2014-2018	REKVAZA-AF, Yaroslavl, 2013	Kemerovo register, 2019-2020	REKVAZA, 2012-2013
Number of patients, n	1822	215	638	530
Average age, years	69.8 ± 11.7	73.9 ± 11.1	68.2 ± 4.5	72.3 ± 10.1
Woman, %	58.8	63.3	56.7	67.0
First identified AF, %	-	4.2	-	-
Paroxysmal AF, %	65.6	26	48.8	26.4
Persistent AF, %	8.4	4.2	21.6	24.7
Long-term persistent AF, %	-	-	6.9	-
Permanent AF, %	25.5	65.6	22.7	43.2
Unspecified AF, %	0.5	-	-	5.7
CHA ₂ DS ₂ -VASc, score	3.7 ± 1.8	-	4.82 ± 1.8	4.62 ± 1.57

both in the registry from St. Petersburg [18] and in our AF registry, where it was 9%.

Particular attention should be paid to the analysis of actually prescribed and recommended anticoagulant therapy when using PPVR, where rivaroxaban turned out to be the drug of choice, which, when taken once, is preferable in patients with low compliance to treatment [19, 20]. However, in real clinical practice, in most cases, warfarin was prescribed, which is consistent with the results obtained in the REKVAZA registry [16] and contradicts the opinion about the preferred prescription of OACs in non-valvular atrial fibrillation [21].

It is impossible to ignore the fact that AF registry studies have limited information on the frequency of hospitalizations and deaths. In some of them, for example, in the AF Register (Moscow, 2012-2013), at the outpatient stage, one non-fatal stroke and 13 adverse events were registered within a year after discharge from the hospital, among which the cause of death was known only in 10 patients, namely: ischemic stroke - in 4 (2.1%), cerebral hemorrhage - in 2 (1.1%), decompensation of heart failure - in 2 (1.1%) patients, one case of mesenteric thrombosis and one case of oncological disease, which is by 0.6%, respectively [22].

When analyzing the causes of hospitalizations in patients with AF, we were able to compare our data with the RECUR-AF outpatient register of the Kursk region (2015-2016), in which the overall rate of hospitalizations was 1.7 times higher than in our AF Register [23].

CONCLUSION

The analysis of clinical and anamnestic data, peculiarities of anticoagulant therapy prescribing, and the causes of adverse events (hospitalization, death) was carried out according to the register of patients with AF (Kemerovo) at the outpatient stage. A 'portrait' of a patient with AF is presented, which is characterized by a mean age of 68 years, a high risk of thrombotic complications and low compliance to treatment. Among those examined, the most commonly prescribed anticoagulant was warfarin, although, taking into account the recommendation of PPVR, the choice of the factor Xa inhibitor of the coagulation system, rivaroxaban, was preferable.

Our study revealed a small proportion of patients who underwent catheter ablation, with paroxysmal atrial fibrillation being the leading cause of hospitalization. The main cause of death in patients with AF turned out to be coronary artery disease, and therefore, during dynamic monitoring of this category of patients, it is necessary to take into account the risk of coronary events according to the 2MACE scale, as well as to determine the level of patient compliance to treatment using the Morisky-Green questionnaire in order to prescribe an effective and safe anticoagulant therapy.

Undoubtedly, the development of measures for the prevention of hemorrhagic and thrombotic complications, the more active introduction of training programs and the use of Internet technologies, the use of a mobile application for personalized selection of an anticoagulant and improving the quality of medical care are relevant.

REFERENCES

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. 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 County, 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. Nieuwlaet 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): 2422-2434. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi505>.
9. 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. 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. 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. 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. 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. Gorbunova EV, Duvanova SP, Filimonov KM, et al. Effektivnost' modulya prinyatiya reshenij v personalizirovannom vybore antikoagulyanta. *Kardiologiya*. 2021;61(3): 18-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.3.n1511>.
15. 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. Boycov SA, Lukanov MM, Yakushin SS, et al. Registry of Cardiovascular Diseases (REKVAZA): 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. Rychkov AY, Khorkova NY, 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. 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. 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. 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. 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. 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. 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>.

<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>.

Implantable permanent cardioverter defibrillators (ICD) and pacemakers (PM) are used in modern practice for the treatment of cardiac conduction disorders and life-threatening arrhythmias. Since the first use of PM for permanent pacing in 1959, technology in this area has developed rapidly, resulting in a significant increase in the number of implantable devices [1]. Their widespread use is partly due to the increase in the life expectancy of patients, the increase in the number of cardiac surgical interventions and the expansion of the capabilities of the devices themselves. It is quite logical to state that implantation of an endocardial right ven-

tricular lead can contribute to complications. A number of recent studies have shown that "transtricuspid" lead can cause damage to valvular or subvalvular structures, as well as indirectly lead to electrical and mechanical dyssynchrony of the heart chambers [2, 3]. At the same time, defibrillating lead, as the cause of the development and progression of tricuspid valve (TV) insufficiency, has always stood apart due to its design features, which are based on a larger electrode diameter, less flexibility and the presence of shock coils of the right ventricle (RV) / superior vena cava. This can cause greater interference, adhesion and, as a result, fibrosis of valvular

structures, which can eventually lead to early development and progression of insufficiency [4].

The phenomenon of lead-related tricuspid insufficiency is gaining recognition, but the frequency and clinical significance of this problem have not been reliably established. In addition, the significance of the type of implantable device has not been sufficiently studied.

The aim of the study was to evaluate the factors and degree of progression of tricuspid regurgitation (TR) depending on the type of implanted lead in patients after primary implantation of a cardiovascular implantable electronic device (CIED) in the late postoperative period.

METHODS

We analyzed data from 674 patients who underwent primary ICD implantation for the purpose of secondary prevention of sudden cardiac death for the period from 2009 to 2019. Appropriate approval from the local ethics committee was obtained for this retrospective study. Patients were included in the study if the following conditions were met:

- age 18 and over;
- postoperative follow-up ≥ 3 months;
- availability of two-dimensional echocardiography results in the pre- and late postoperative period;
- primary implantation of ICD/PM;
- implantation of the right ventricular lead only in the inter-ventricular septum;
- left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 40\%$; systolic excursion of the TV ring (TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion) ≥ 15 mm;
- no history of severe valvular stenosis and open heart interventions, as well as endocardial lead extraction;
- absence of severe pulmonary hypertension (systolic pressure in the pulmonary artery ≤ 50 mm Hg);
- valvular regurgitation, not exceeding moderate values according to preoperative echocardiography;
- lack of indications for cardiac resynchronization therapy (CRT);
- compliance of patients to adequate drug therapy.

As a result, 75 patients were selected. Using similar criteria, a comparison group was selected from the data of 239 patients who underwent PM implantation for sinus node dysfunction. For maximum comparability of the main and reference groups according to the available confounders, pseudo-randomization was used with the search for the “nearest neighbor”. As a result of group alignment, 68 comparable pairs were formed. The main clinical and demographic characteristics of the patient groups are shown in Table 1.

All interventions were carried out according to the ex-

isting recommendations [5-7], according to the standard technique [8, 9]. The following electronic devices were used as implantable PMs: Sensia VR/DR “Medtronic”, Effecta VR/DR “BIOTRONIK SE & Co. KG”, Verity ADx XL DR/SR and Sustain XL DR “St. Jude Medical” with endocardial right ventricular leads with silicone and silicone-polyurethane coatings and active fixation Capturefix® Novus 5076-58cm (Medtronic) and Safio S 60 (BIOTRONIK SE & Co. KG) with a diameter of 2.0 mm (6 Fr), Flexend 2 (Guidant Corporation) 2.4 mm (7.2 Fr), Tendril ST (St. Jude Medical) 2 mm (6 Fr). The following devices were implanted in the ICD group: 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”. The following endocardial defibrillating leads were used: Sprint quattro secure with polyurethane-coated silicone insulation 2.87 mm (8.6 Fr), Sprint quattro secure S 2.73 mm (8.2 Fr) Medtronic; Linx S 65 with silicone coating and 2.6 mm diameter (7.8 Fr) “BIOTRONIK SE & Co. K.G.”

In the pre- and postoperative periods, all patients received optimal drug therapy for the underlying and concomitant diseases, in accordance with modern clinical guidelines. Also in the postoperative period, a routine assessment of the work of the PM and ICD was carried out.

Echocardiographic studies were carried out on the basis of generally accepted modern recommendations [10, 11] using ultrasound diagnostic systems (General Electric) Vivid 9, Vivid 7 Dimension, Vivid 7 Pro with sensors with variable frequency from 1.5/3 to 2.3/4 .6 MHz - for trans-thoracic studies. The progression of TR was considered the appearance or increase in the degree of insufficiency by 1 or more steps.

Statistical analysis of the study results was performed using IBM® SPSS® Statistics version 26 (SPSS, Chicago, IL, USA). Pseudorandomization was used to equalize scores across groups. Logistic regression was

Table 1.

Clinical and demographic characteristics of patient groups

	ICD (n=68)	PM (n=68)	p
Male sex, n (%)	48 (70.6)	46 (67.6)	0.853
Age, years	64.5 [56.0; 70.0]	67.5 [63.0; 70.0]	0.143
BMI, kg/m ²	29.6 $\pm$ 4.8	29.7 $\pm$ 5.4	0.876
Hypertension, n (%)	59 (86.7)	64 (94.1)	0.243
Diabetes mellitus, n (%)	10 (14.7)	10 (14.7)	1.000
CHD, n (%)	22 (32.4)	32 (47.1)	0.114
TIA/CVA, n (%)	4 (5.9)	4 (5.9)	1.000
COPD, n (%)	4 (5.9)	10 (14.7)	0.156
Paroxysmal/persistent AF, n (%)	37 (54.4)	43 (63.2)	0.296
Duration of observation (months)	55.0 $\pm$ 30.2	51.3 $\pm$ 28.4	0.543
V pacing percentage, %	1 [0; 5.75]	2 [0.25; 26.8]	0.091
Mode VVIR / DDDR, n (%)	22 / 46 (32.4 / 67.6)	20 / 48 (29.4 / 70.6)	0.711

Note: BMI - body mass index; CHD - coronary heart disease; TIA - transient ischemic attack; CVA - cerebrovascular accident; COPD - chronic obstructive pulmonary disease; AF - atrial fibrillation.

Table 2.

Comparison of echocardiography parameters in the preoperative and late postoperative periods

	ICD (n=68)			PM (n=68)			ICD + PM (n=136)			P ₁	P ₂
	Preoperative period	Postoperative period	p	Preoperative period	Postoperative period	p	Preoperative period	Postoperative period	p		
LVEF, %	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
LVED volume (ml)	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
MR (degree)	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
LA volume (ml)	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
TR (degree)	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
Tricuspid annular diameter (mm)	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
RV basal dimension (mm)	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
RA volume (ml)	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
Tricuspid regurgitation gradient (mmHg)	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 (mm)	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

Note: LVEF - left ventricular ejection fraction; LVED - left ventricular end-diastolic; TR - tricuspid regurgitation, RV - right ventricular, LA - left atrium, RA - right atrium, MR - mitral regurgitation, TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion.

used with the selection of pairs of observations comparable to each other with the closest values of the correspondence index (propensity score, PS). The pairs of observations were aligned according to 12 factors: gender, age, body mass index (BMI), duration of follow-up, median cumulative percentage of right ventricular pacing, type of CIED, history of hypertension, diabetes, coronary heart disease (CHD), transient ischemic attack (and/or acute cerebral circulation), chronic obstructive pulmonary disease, paroxysmal/persistent atrial fibrillation (AF). The distribution of parameters was checked using the Shapiro-Wilk test. In the case of a normal distribution, the arithmetic mean with indication of the standard deviation ($M \pm SD$) was used; in other cases, the median and interquartile range were indicated - the 25th and 75th percentiles. Frequencies and proportions (in %) were used to describe qualitative data. Data from populations with a normal distribution were compared using Student's t-test for independent samples. Comparison of data from populations with a non-normal distribution was carried out using the Mann-Whitney U-test and the χ^2 test (in some cases, the Fisher test was used). For dependent samples, the Wilcoxon test was used. The critical level of statistical significance when testing statistical hypotheses was taken as 0,05.

Multiple logistic regression was used to analyze predictors of the onset/progression of TR in the postoperative period. The recorded fact of TR progression in the long-term period was determined as a dependent variable; independent variables included: age, duration of follow-up, type of device (ICD/PM), BMI, history of paroxysmal/persistent AF, CHD, hypertension.

RESULTS

In the preoperative period, LVEF and the degree of mitral regurgitation (MR) had differences, however, they were within the normal range or slightly exceeded the normal values, as well as other indicators (Table 2). In the ICD group 36 (52.9%) patients had mild TR and 2 (2.9%) patients had moderate valvular insufficiency; in the PM group only 28 (41.2%) patients had an insignificant TR (Fig. 1 a,b).

In the postoperative period, differences in echocardiographic parameters had a similar picture, and the values themselves were also within or slightly exceeded the indexed indicators of age norms (Table 2). In both groups 52 (76.5%) patients were diagnosed with a minor degree of TR (Fig. 1 c, d).

Evaluation of the postoperative dynamics of echocardiography parameters within the studied groups of patients showed a slight progression of TR, regurgitation gradient and volumes of both atria, while in the PM group there was a regres-

sion of parameters of the end-diastolic volume of the LV and the size of the annulus fibrosus TV (Table 2).

In the late postoperative period, there was an increase in the volumes of both atria, an increase in the degree and gradient of TR, and the indicators of LV EF and end-diastolic volume of the left ventricle had a slight reverse trend (Table 2), when analyzing the generalized population of patients with implanted electronic devices ($n=136$). There were no cases of TR increase in the postoperative period by 2 or more steps. All echocardiographic data obtained in the postoperative period were within the limits of generally accepted standards or slightly exceeded them.

A relationship was found between such independent predictors as age, BMI, a history of CHD, and progression of TV deficiency in the long-term period after implantation of an electronic device, according to the results of multiple logistic regression (Table 3).

DISCUSSION

The problem of tricuspid insufficiency in a patient with CIED is not new. Classically, valvular regurgitation is usually divided into functional and structural. If the former is associated with acquired pathology of the heart and is accompanied by a change in its geometry, then the latter is associated with congenital malformations and iatrogenic mechanical damage to the valvular apparatus [12]. Theoretically, in a patient with CIED, one of these mechanisms may predominate, or a combination of both may occur. Secondary (functional) TR was neglected for a long time, considered a minor problem, a consequence of other pathologies of the heart (mitral valve disease, pulmonary hypertension, or AF). Regarding TV, it is not unreasonable that the term "forgotten valve" is found in a number of foreign works [13]. This is primarily due to the significant clinical needs in the treatment of TR [14].

The exact reason for the progression of TV deficiency in patients with CIED is not known, most likely it is the result of a physical impact of the electrode on the valve, less often perforation or rupture of the valve leaflets and/

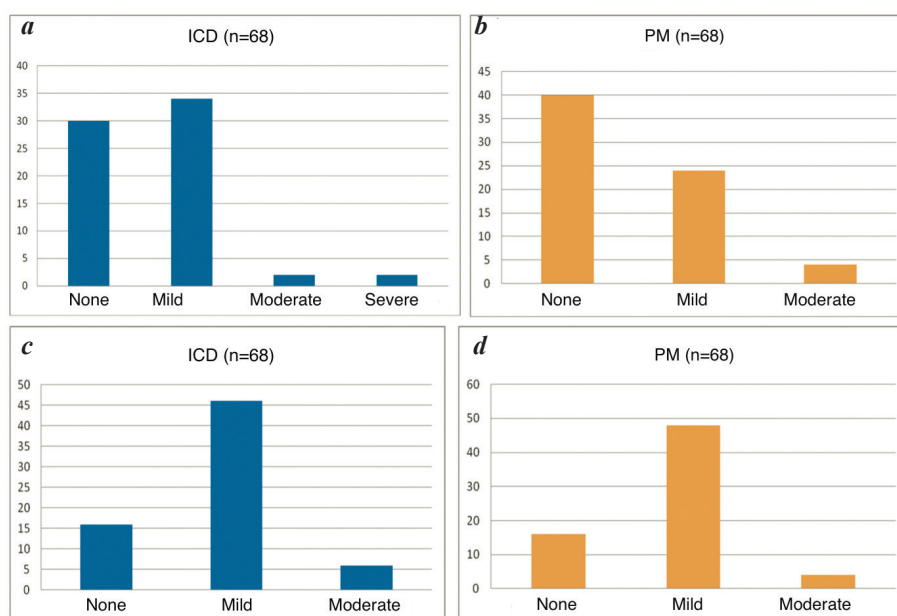


Fig. 1. Prevalence of TR in the preoperative period (a, b). Prevalence of TR in the postoperative period (c, d).

or the formation of fibrous tissue, which subsequently leads to “adhesion” with lead [3]. This postulate is reflected in the study by G.Lin et al. (2005), which showed that in all patients (n=41) with severe TR, who underwent reconstructive surgery of the tricuspid valve, the fact of damage to the valvular structures by the electrode was recorded [15]. Taking into account the selection criteria of our study, as well as the results of postoperative echocardiography, which did not show additional structures and formations in the area of the right ventricular lead, it can be assumed that there is no significant mechanical damage to TV. However, more detailed information about the anatomy and interaction of valve and electrode structures can only be obtained using 3D echocardiography, which was not performed in our study.

If we take into account the fact of the presence of a foreign body (electrode) in the right ventricle and impaired valve sealing function, then several prospective studies have not revealed the development of significantly progressive valvular incompetence in the early (first 3-5 days) and mid-term (6-12 months) periods [8, 9]. In the present work, the analysis of echocardiographic results of the combined group of patients (n=136) showed a slight increase in the volumes of both atria, an increase in the degree and regurgitation gradient of TR in the late postoperative period.

The fact that right ventricular pacing affects the functioning of the left chambers of the heart, due to asynchronous electromechanical activation of the left ventricle, is a generally recognized cause of MR. How this mechanism relates to the development of TR remains a controversial issue. It is suggested that RV remodeling, dilatation of the fibrous ring of TV and, as a result, the appearance of functional TR are the outcome of either systolic dyssynchrony in the case of apical stimulation, or a progressive decrease in systolic and diastolic LV function. This hypothesis is supported by a retrospective study by M. Sadreddini et al. (2014) of patients who underwent primary implantation of PM and CRT. At the same time, it was found that the degree of TR significantly increases after implantation of a two-chamber PM but does not progress against the background of biventricular stimulation, which suggests the “suppression” of the pathophysiological mechanisms of the development of valvular insufficiency in the CRT group [12]. On the contrary, analysis of the PROTECT-PACE study (145 patients, 76 of them with apical stimulation)

showed that after 2 years of follow-up, the degree of TR increased, but the location of stimulation in the RV was not associated with changes in echocardiography parameters of the right heart chambers [16]. Stimulation of the RV septum is also far from physiological, but leads to the appearance of a narrower QRS complex on the ECG and may be characterized by a less negative effect on echocardiographic and hemodynamic parameters of both the left and right ventricles.

Anatomically, the leaflets of TV are held by chordae in three separate regions of the RV. It is reasonable to assume that any change in the timing of the reduction of these areas may change the degree of valve closure, which will eventually lead to the emergence or exacerbation of a pre-existing TR. This view is supported by a small prospective study by M. Vaturi et al. (2009), which included only patients who were independent of the pacemaker. As a result, there was a progression of the degree of TR in the mode of active pacing, but no changes in contractility RV were detected [17]. Along with this, there are also studies indicating that the percentage of right ventricular stimulation does not correlate with the progression of the degree of TR and only the physical presence of the electrode plays the main, if not the only role in TV dysfunction [18]. It should be noted that in one of the prospective studies that assessed the “acute” effect of active right ventricular pacing on the degree of TR and RV contractility, no significant changes in echocardiographic parameters were found [19]. According to the results of this study, in both cohorts of patients, the cumulative percentage of right ventricular pacing was insignificant, so it is impossible to objectively judge the effect of right ventricular pacing on RV or TV function.

If we approach the problem of lead-related TR in a differentiated way, then it is logical to separate patients with ICD from patients with PM, due to the design features of defibrillating lead. Larger and stiffer defibrillator leads are more likely to cause injury or disruption of the coaptation of the TV leaflets. This postulate is reflected in the work of J.B. Kim et al. (2008) [20]. An analysis of large studies has shown that ICD implantation, even with a minimal percentage of RV pacing, is associated with an increased risk of hospitalization for congestive heart failure and death compared with the control group [21, 22]. In other words, in the ICD group, TV failure may be the result of progression of pre-existing significant cardiac pathology.

We were able to exclude patients with severe valvular stenosis and a significantly reduced LV ejection fraction from the study. At the same time, both groups did not differ significantly from each other in the pre- and postoperative period. There were no cases of increase in valvular insufficiency of TV in the postoperative period by 2 or more degrees. Evaluation of postoperative parameters within both groups showed a similar slight increase in the degree of TR.

F.N.Delling et al. (2016), using a multivariate regression analysis of 1245 patients, found a number of variables that led to the progression of lead-related TR: increased age, decreased BMI, increased heart

Predictors of progression of TR. Results of multiple logistic regression (n=136)

	B	Значимость	Exp (B)	95% ДИ
Age	0,064	0,037	1,066	1,004-1,132
BMI	-0,098	0,020	0,906	0,834-0,985
Hypertension	-1,181	0,253	0,307	0,040-2,328
CHD	1,428	0,001	4,170	1,751-9,933
AF	-0,041	0,922	0,959	0,417-2,209
Type of lead	0,580	0,163	1,786	0,790-4,034
DO (months)	-0,001	0,926	0,999	0,983-1,016

Note: BMI - body mass index; CHD - coronary heart disease; AF - atrial fibrillation; DO - duration of observation.

Table 3.

rate, history of mitral valve repair or replacement, severe MR, increased pulmonary systolic pressure arteries ≥ 37 mmHg and RV dilation. Somewhat similar results were obtained in our study. A relationship was found with such independent predictors as age, BMI, and a long history of CHD. At the same time, with each year of the patient's age, the chances of an increase in the degree of TR increased by 6.6%, CHD in history increased the probability of an increase in the dependent variable by 4 times, a decrease in BMI for every 1 kg/m² increased the chances of progression of TR by 10%. Relationships of the dependent variable with such factors as the period of observation, the type of device, and a history of paroxysmal/persistent AF were not found [23].

Study limitations

The limitations of our study include the standard disadvantages of a retrospective study. The selected group of

patients is limited to one center, which does not allow to avoid sampling bias. The intervals between echocardiographic studies were variable. Consequently, chronologically structural and functional changes in the chambers and structures of the heart could not be fully assessed, which certainly requires prospective follow-up.

CONCLUSION

Tricuspid regurgitation in patients after primary implantation of a cardiac electronic device in the late postoperative period progresses slightly, regardless of the type of implanted electrode.

A long history of coronary heart disease in patients with implanted electronic devices is associated with the highest risk of progression of tricuspid valve regurgitation.

REFERENCES

1. 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.
2. 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/annaritmol.2017.1.3>.
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>.
4. 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. Revishvili AS, 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. 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. 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. 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. 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/annaritm.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>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-03>

CARDIAC CONDUCTION SYSTEM PACING LEAD IMPLANTATION: DELIVERY TOOL IS THE CLUE TO SUCCESS

¹M.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.Rzaev

¹AO 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-stylet in 6 pts (19%), on-stylet 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>.

Stimulation of the cardiac conduction system is becoming a common method of permanent pacing. The first description of implanting an electrode in the bundle branch was made by P. Deshmukh et al. in 2000 [1]. The first procedures were performed with non-specialised instruments and were characterised by unsatisfactory intraoperative performance. Subsequently, papers appeared describing new implantation techniques using different introducers and electrodes. To determine the most effective technique for implanting electrodes in the bundle branch, we analysed our own experience with these procedures and compared it with data from other authors.

METHODS

Between 2018 and 2022, 32 patients underwent the pacemaker implantation with electrode insertion in the bundle branch at our institution. The mean age of the patients (22 (66%) were men) was 69±15 years.

Implantation techniques

1. Implantation on a stylet

This implantation technique uses endocardial electrodes with an active fixation mechanism. For implantation in the bundle branch, a standard J-shaped stylet with a relatively

long knee is used, which is manually bent outwards and somewhat septally (Fig. 1). The electrode is inserted into the right atrial cavity, the shaped stylet is inserted and then mapping of the interatrial and interventricular septum in the atrioventricular (AV) sulcus is performed with longitudinal displacements and rotations about its axis, followed by standard electrode fixation in the area of recording of the bundle branch potential and selective or non-selective recording of the conduction system (Fig. 2) with stimulation from the distal pole of the implantable electrode. This technique allows relatively easy positioning of the electrode in the AV node and bundle branch, but the lack of rigidity of the system (even when using a rigid stylet) prevents insertion of the fixation spiral electrode directly into the tissue of the AV node or bundle branch. In our study, we attempted to implant Ingevity MRI 7742 (Boston Scientific, USA) electrodes in 1 patient, CapsureFix Novus 5076 (Medtronic, USA) in 3 patients, Crystalline Fix Pro (Vitatron, Netherlands) in 1 patient and Tendril STS 2088TC (Abbott, USA) in 1 patient using this technique.

2. Implantation on a stylet via a delivery introducer (DI)

Delivery introducers for the implantation of a left ventricular electrode into the venous system of the heart can also

be used for bundle branch stimulation. The use of DIs gives the system sufficient rigidity and the use of a septal bend stylet allows the electrode to be implanted at almost straight angles to the endocardium. This improves the quality of electrode fixation and helps to reduce the stimulation threshold. An important consideration is to match the length of the DI to the length of the electrode [2]. Insufficient size of “cushioning” loop increases the risk of electrode dislocation or microdislocation during DI removal. In our study CapsureFix Novus 5076 (Medtronic, USA) - in 3 patients, Crystalline Fix Pro (Vitatron, Netherlands) - in 1 patient, Ingevity MRI 7742 (Boston Scientific, USA) - in 2 patients, Tendril STS 2088TC (Abbott, USA) - in 3 patients were implanted using this technique. Acuity Pro CS-EH coronary sinus electrode implantation devices (Boston Scientific, USA) were used as DI in this group.

3. Implantation of a stylet-free electrode through a controlled DI

In this technique, a 3830 SelectSecure 4Fr (Medtronic, USA) stylet-free electrode with a C304 SelectSite DI (Medtronic, USA) is inserted into the right atrial or right ventricular cavity and fixed in the area of the bundle branch electrogram registration. The DI is then removed by cutting.

4. Implantation of a stylet-free electrode through a modified guided DI

The creation of a septal bend on the C304 Select Site MD significantly facilitates bundle branch mapping and reliable electrode fixation. Due to the loss of septal curvature after 5-7 min of DI stay in the vascular bed, in some patients the re-modification of the delivery device was performed up to 2-4 times.

Implantation success

The final point for implantation of the electrode in the bundle branch was a reliable (no signs of intraoperative dislocation, even after provocation tests with coughing and deep breathing) fixation of the electrode with a satisfactory threshold for stimulation of the bundle branch (not higher than 3.5 V at a pulse duration of 0.4 ms). If it was not possible to implant the electrode in the bundle branch with the described parameters, the electrode was fixed in the area of the interventricular septum. After fixation of the electrode in the bundle branch, different combinations of bundle branch and ventricular myocardium were observed at different amplitudes of stimulation (Fig. 2).

Statistical processing

Data were statistically analysed using SPSS Statistics 26.0 software (IBM, USA). The normality of the definition was analysed using the Shapiro-Wilk test. Quantitative data are presented as arithmetic mean and standard deviation. Categorical data are presented as number of patients and proportion in percent. Comparison of groups by categorical parameters was done using

Fisher's exact test. Quantitative comparisons were made using the Mann-Whitney test. The Kruskal-Wallis test was used for comparisons of more than two groups. Differences were considered statistically significant if $p < 0.05$.

RESULTS

Characteristics of patients and implant procedures performed

The indications for implantation of the pacemaker were:

- acquired AV block of grade 1-3 - 22 (70%) patients: 15 (48%) on a background of sinus rhythm, 7 (22%) on a background of atrial fibrillation;
- pacemaker implantation prior to radiofrequency ablation of the AV node for tachysystole atrial fibrillation - 7 (22%) patients;
- vasovagal syncope due to VASIS 2B-type cardioinhibitory mechanism - 1 patient (3%);
- syndrome of sinus node weakness - 1 patient (3%);
- 3rd degree congenital AV block - 1 patient (3%).

The mean left ventricular ejection fraction was $56 \pm 11\%$. A single chamber pacemaker was implanted in 10 patients (30%), a dual chamber pacemaker in 19 (60%) and a biventricular device in 1 patient (3.3%). Safety electrodes were implanted in the interventricular septum in 4 patients (3 with dual-chamber and 1 with biventricular pacemaker).

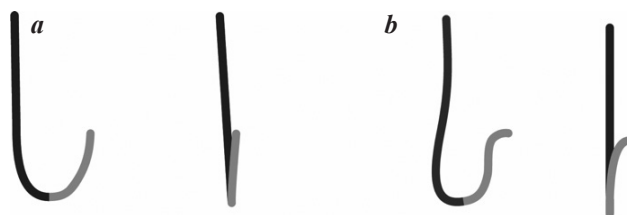


Fig. 1. Modification of the standard J-shaped stylet for implantation into the bundle branch: *a* - standard J-shaped stylet for electrode implantation with active fixation in the atrial position, *b* - modified stylet with additional curvature outwards and in the septal direction for implantation into the bundle branch.

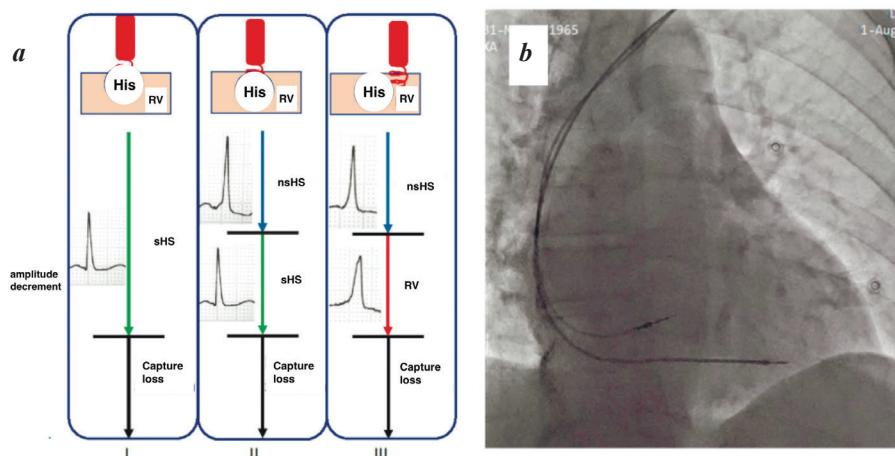


Fig. 2. Variants of bundle branch (BB) and ventricular myocardium capture at different amplitudes of stimulation (*a*): *I* - true selective BB stimulation (SBB), *II* - ventricular myocardium stimulation threshold above SBB threshold, *III* - SBB threshold above ventricular myocardium stimulation threshold, where RV is right ventricular myocardium, sSBB - selective SBB, nSBB - non-selective SBB. Direct projection X-ray imaging of a patient with electrodes implanted in the bundle branch and right ventricular apex (*b*).

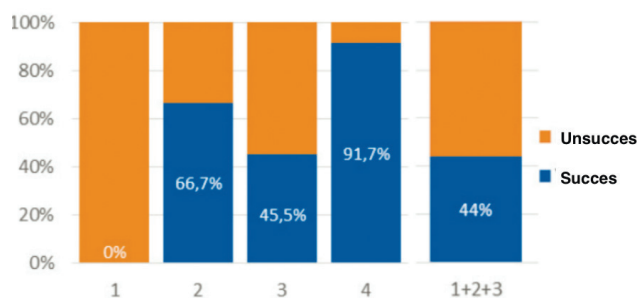


Fig. 3. Successful implantation of the electrode in the bundle branch using different techniques. Note: here and hereafter, DI refers to delivery introducer, 1 - on stylet, 2 - stylet+DI, 3 - controlled DI, 4 - modified controlled DI.

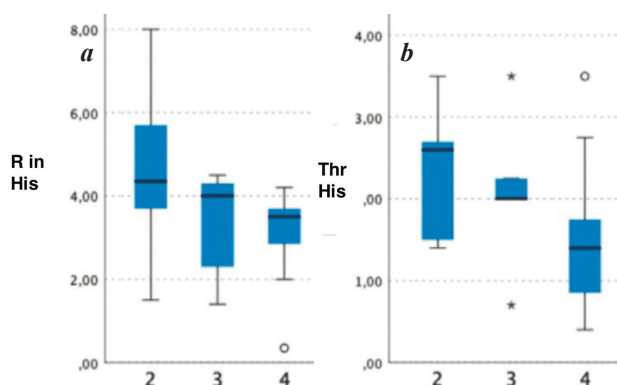


Fig. 4. Parameters of spontaneous activity detection (a) and bundle branch capture (b) during electrode implantation using different techniques.

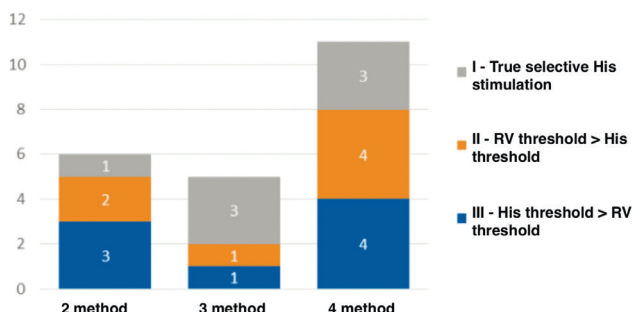


Fig. 5. Distribution of patients according to the type of bundle branch capture for 2, 3 and 4 implantation techniques.

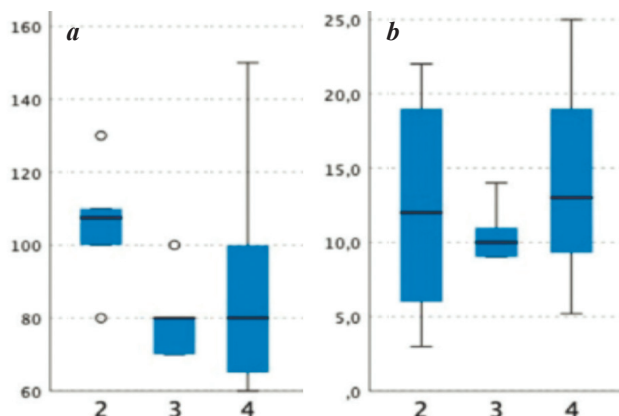


Fig. 6. Length of operation (a) and X-ray control (b) with the different techniques of electrode implantation.

er). In the remaining patients, the electrode in the bundle branch was the only one stimulating the ventricles.

The following techniques were used to implant the electrode in the bundle branch:

- on stylet - 6 (19%) patients;
- on stylet through DI - 9 (28%) patients;
- via controlled DI - 10 (31%) patients;
- via modified DI - 12 (37%) patients.

Two techniques were used in 5 patients: after ineffective stylet implantation (1 technique), implantation was attempted with an introducer and a stylet (2 techniques).

Implantation success

Patients were divided into 4 groups according to the techniques used. The efficacy of the different techniques for implanting the electrode in the bundle branch ranged from 0% for stylet implantation (group 1) to 92% for implantation with a modified controlled DI (group 4), although the differences found were not statistically significant (Fig. 3). The efficacy of implanting the electrode in the bundle branch with the modified C304 SelectSite CI was higher than with the other techniques (91.7% vs. 44%, $p=0.006$) (Fig. 3).

Electrode parameters for successful implantation

In this section, only the results of successful implantation of an electrode in the bundle branch region were examined. The amplitude of ventricular activity ($p=0.203$) and the bundle branch threshold ($p=0.161$) as well as the ratio of bundle branch threshold to ventricular myocardium were not significantly different between the groups (Fig. 4 and 5).

Length of surgery and X-ray control

There were no statistically significant differences when comparing patient groups in terms of duration of surgery ($p=0.07$) and X-ray control time ($p=0.519$) (Fig. 6).

DISCUSSION

Choosing an implantation technique

Since the first description of permanent pacemaker implantation in the bundle branch by Deshmukh et al. in 2000, the surgical technique has changed considerably [1]. In the first procedures, electroanatomical mapping was used to clarify the localisation of the bundle branch. The additional use of three-dimensional electroanatomical navigation increased the duration and cost of surgery without improving efficiency. Our clinic has also attempted electro-anatomical mapping of the bundle branch, but this technique was not routinely used because of the long duration of the procedure and the need for additional vascular access for insertion of the mapping catheter.

The first surgeries performed with the stent-implantation technique had low efficacy (35-67%) and required a large amount of time for surgery and X-ray control (1, 3-5). This is most likely since the stylet cannot ensure adequate contact of the electrode with the endocardium and reliable penetration of the fixation coil into the myocardium. The main advantage of stylet electrode implantation is the cost, which is comparable to that of a conventional permanent pacing system. The appearance of the C304 SelectSite controlled delivery system and the 3830 SelectSecure stylet-free electrode has made it possible to simplify and speed up the implantation technique considerably, al-

though the characteristic feature of bundle branch pacing is still the high pacing threshold [6], which is most likely related to the absence of septal curvature. This feature prevents effective fixation of the electrode perpendicular to the endocardium. Nevertheless, thanks to the possibility of changing the curvature, the controlled CI C304 SelectSite allows to reach the AV sulcus in different anatomical features, especially in cases of marked atriomegaly.

The development of a specialized delivery uncontrolled DI with an additional curvature in the direction of interventricular septum C315His (Medtronic, USA) made the procedure highly effective, fast and simple [2, 7, 8]. At the same time, in some patient's anatomical peculiarities (especially dilatation of the right atrium) do not allow effective implantation of the lead into the conduction system, as C315His DI is not manageable and only applicable in relatively small hearts.

The limitations of available delivery systems have led to the development of new techniques for implanting electrodes in the bundle branch. One of these is the use of a telescopic system with the insertion of an uncontrolled C315His septal bend DI via a coronary sinus DI [9]. Another alternative implantation technique proposed by Orlov et al. 2019 involves the simultaneous use of a DI and a stylet [10]. The obvious advantage of this technique is the ability to implant any endocardial lead with active fixation. On the other hand, the use of DI increases the cost of the procedure, and the need for simultaneous control of DI, stylet and electrode during fixation of the latter greatly increases the complexity of the manipulation and the risk of complications. In recent years, the possibility of implanting Solia (Biotronik, Germany) stylet electrodes with a retractable coil into the conductive system has been reported, using special DIs with a Selectra 3D (Biotronik, Germany) septal bend [11, 12].

The advantages and disadvantages of the techniques for implanting electrodes in the bundle branch that we used in this study are listed in Table 1.

Implantation success

In the early years of bundle branch implantation in our clinic, different techniques were used, from implanta-

tion of standard electrodes with active fixation on a modified stylet [2] to the use of a modified guided insertion system. The main reason for changing the technique is the intraoperative success of the implantation. According to F. Zanon et al. implantation with DI is more likely to be successful than implantation with a stylet [7]. This correlation was also confirmed in our clinic (Fig. 3). Due to the lack of success of implantation with a stylet DI (group 2) and using the C304 SelectSite DI (group 3), attempts were made to manually modify the guided delivery system by giving it a septal bend. This increased implantation efficiency to 92% in 12 subsequent operations and made this technique more effective than the others. In the only implantation that was found to be ineffective in group 4, selective stimulation of the bundle branch was achieved, but due to a stimulation threshold above 3.5 V, the electrode was repositioned to the left bundle branch with satisfactory parameters.

In some patients in groups 2 and 3, implantation was attempted against a background of grade 3 AV block with an idioventricular replacement rhythm. They contributed significantly to the statistics of ineffective implantations due to the lack of antegrade potential of the bundle branch. Mapping of the bundle branch in the absence of spontaneous AV conduction is a significant physiological pacing problem for which there is currently no clear solution. Methods for mapping retrograde activation during ventricular pacing have been described, but are difficult to apply in daily practise [13].

Electrode parameters

The electrode parameters are significantly influenced by the fixation point of the electrode [14-16]. For example, O. Tang et al. have shown that a more distal (ventricular) electrode position is associated with a higher amplitude of ventricular signal than the atrial side of the tricuspid valve annulus [14]. Similar results were obtained by X. Liu et al, patients with more distal electrode fixation showed a higher amplitude of the R wave as well as a lower pacing threshold [15]. In our study, the amplitude of spontaneous activity was only marginally lower in groups 3 and 4. Considering the studies described above, this could be due to a more proxi-

Table 1.

Advantages and disadvantages of different techniques for implanting an electrode into the bundle branch

	Technique			
	1	2	3	4
Advantages	Price, standard tools	Fixation perpendicular to the endocardium	Curvature adaptable to different anatomies	Curvature adaptable to different anatomies, fixation perpendicular to the endocardium, possibility of implantation in the left bundle branch
Disadvantages	Implantation time, difficult to manipulate, low probability of success, proximal electrode positioning, no possibility of implantation in the left bundle branch	High price, additional tool, difficult to manipulate, two tools (stylet and DI)	High price	High price

mal (atrial) electrode position. Furthermore, these differences may be due to anatomical features of the location of the bundle branch in relation to the endocardium [17] and the different depth of insertion of the fixation coil.

The type of bundle branch capture also depends on the location where the electrode is fixed. According to Y. Hu et al. implantation in the distal (ventricular) part of the bundle branch reduces the probability of selective capture compared to stimulation of the proximal part [18].

In our data, isolated selective capture of the bundle branch (without the possibility of ventricular myocardial pacing) was most common in the C304 SelectSite DI implantation group. Given the rather high threshold of bundle branch stimulation in this group and the relatively low amplitude of the R-waves, we assume that in this technique the electrode is attached at an acute angle and rather superficially in the area of the penetrating part of the bundle branch.

Length of surgery and X-ray control

The duration of the procedure to implant an electrode in the bundle branch depends on several factors: the

surgeon's experience in performing electrophysiological studies and knowledge of the X-ray anatomy of the heart, experience in implanting electrodes in the bundle branch, and technical equipment. While the first operations described in the literature lasted up to 3 hours and required careful X-ray control (up to 35 minutes of X-ray) [1, 6], according to some authors, today the duration does not differ from traditional pacemaker implantation with minimal use of X-rays to performing the operation with the X-ray-free technique [19]. In our study, there was no significant difference in the duration of surgery and X-ray time, most likely due to the small group size.

CONCLUSION

The effectiveness of implanting an electrode into the bundle branch depends to a large extent on the surgical technique. Implantation of electrodes into the bundle branch by means of delivery devices opens the possibility of using conduction stimulation as an alternative to conventional electrocardiostimulation.

REFERENCES

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. 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. *Eu-*

ropace. 2020;27-35. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa309>.
19. Zanon F, Marcantoni L, Zuin M, et al. Electrogram-only guided approach to His bundle pacing with minimal fluoros-

copy: A single-center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(4): 805-812. <https://doi.org/10.1111/jce.14366>.

<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 electrocardiography 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>.

Long QT syndrome (LQTS) is a potentially life-threatening channelopathy characterized by QT interval prolongation on the 12-lead electrocardiogram (ECG), syncope, and a high risk of sudden cardiac death (SCD) due to polymorphic ventricular tachycardia «torsades de pointes» [1, 2].

LQTS can be either congenital or acquired. Congenital variants of the syndrome occur due to rare mutations in genes encoding subunits of ion channels (sodium, potassium, and calcium) or their regulatory proteins [3]. The acquired form of LQTS is associated with the use of QT-prolonging drugs (antiarrhythmic, antibacterial, antihistamine, anticancer drugs, etc.), or other conditions, such as electrolyte disturbances (hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia), slow heart rhythms, nervous and endocrine

system diseases, hypothermia, systemic inflammatory processes, as well as autoimmune diseases associated with the presence of Anti-Ro SSA antibodies, etc [4-6]. Besides nowadays the role of the genetic component in the pathogenesis of drug-induced LQTS is beyond doubt. The list of possible candidate genes is quite extensive and includes the genes of many metabolic and physiological systems, including the nitric oxide (NO) synthesis system [7-9].

An epidemiological study conducted in Germany estimates the incidence of acquired LQTS as 2.5 cases per million in men and 4.0 cases per million in women, with 60% being drug-induced [10]. J.Tisdale et al. (2012) report that QT prolongation greater than 470 ms develops in 28% of patients, and greater than 500 ms in 6% of patients in intensive care units [11]. According to A.D.Ismagilov et al.

(2016), prevalence of drug-induced QT interval prolongation in Russian Federation is 7.5% among inpatients and 9.2% among outpatients [12]. There is no such statistical data available in Belarus.

To date, there are more than two hundred drugs that have the ability to cause QT interval prolongation and ventricular arrhythmias [6, 13]. Most often drug-induced LQTS is associated with antiarrhythmic drugs (AAD) of IA and III classes according to the Vaughan-Williams classification, the mechanism of action of which is based on slowing the rate of repolarization of the ventricular myocardium [13].

It is known that the frequency of AAD prescription throughout the world is steadily increasing. According to the results of C.Poulsen et al. (2020) from 1999 to 2017 in Europe it increased by 16%, amounting to 41.9 established daily doses per 1000 per day [14]. According to the results of T.M.Markman et al. (2020), a similar trend is observed in the USA, where from 2004 to 2016 the number of patients taking AAD increased from 345 to 979 per 100,000, with the most significant increase in the prescription of amiodarone and sotalol [15].

Risk stratification of the drug-induced QT interval prolongation remains a difficult, but extremely relevant and necessary problem. A different degree of QT interval prolongation in response to the same drug intake, different time of development and clinical manifestations of this electrocardiographic phenomenon - all this dictates an individual approach to each patient, taking into account clinical, demographic, electrophysiological, biochemical and genetic features.

Currently, there have been developed a number of scores and indices to assess the risk of drug-induced QT interval prolongation. The most common of them are the Tisdale score and QT-DDI score [16, 17]. However, neither of the above mentioned scores allows predicting the risk of QT prolongation with a sufficiently high degree of accuracy. Moreover, these scores were developed for patients admitted to intensive care units and are not recommended for use in patients in inpatient units and at the outpatient stage.

The aim of this study was to develop a personalized risk assessment score for the development of drug-induced QT interval prolongation while taking class III AAD.

METHODS

We evaluated the data of 110 patients with coronary artery disease and/or arterial hypertension that have cardiac arrhythmias and take class III AAD (amiodarone or sotalol) in the inpatient cardiology department. Patients with atrial fibrillation (AF) were referred to the hospital for electrical cardioversion or to select antiarrhythmic

therapy. Patients with ventricular and supraventricular arrhythmias were hospitalized in order to clarify the diagnosis and determine tactics and strategies for further treatment.

Exclusion criteria from the study were: QTc interval greater than 450 ms in men and 470 ms in women before class III AAD initiation; taking any drugs other than Class III AAD with a confirmed or probable risk of torsades de pointes, listed in the «CredibleMeds» database [18]; taking class III AAD at the outpatient stage (prior to admission to the hospital); genotyped congenital LQTS; recent acute myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, or coronary angioplasty (less than 3 months before enrollment in the study); left ventricular hypertrophy (Sokolov-Lyon index >35mm); an increase in the duration of the QRS complex ≥ 100 ms; permanent and long-term persistent form of AF; 24 hours after restoration of sinus rhythm in patients with paroxysmal and persistent AF; disorders of atrioventricular conduction; uncorrected pathology of the endocrine system; active inflammatory process of any localization of infectious, autoimmune or other etiology.

All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies, including history taking, 12-lead ECG recording, biochemical blood test, determination of the levels of neuronal NO-synthase (NOS1) and the neuronal NO-synthase adapter protein (NOS1AP) in blood plasma by ELISA, as well as the determination of polymorphism G84A of the NOS1 gene using polymerase chain reaction. The duration of the corrected QT interval was calculated using Bazett formula ($QT/\sqrt{RR}$). Determination of the duration of the waves and intervals was carried out manually using 12 standard ECG leads, with a record of at least five complete cardiac cycles. The definition of the end of the T wave was carried out

Table 1.
Clinical and anamnestic indicators and pharmacological history data of patients in the training sample and test sample

Parameters	Training sample	Test sample	P
Number of patients, n (%)	70 (63.6)	40 (36.4)	
Female sex, n (%)	38 (54.3)	18 (45)	0.416
Age, years	56 [51; 65]	57 [52; 62]	0.788
SCD family history, n (%)	3 (4.2)	1 (2.5)	0.874
Hypertension, n (%)	64 (91.4)	34 (85)	0.566
Atrial fibrillation, n (%)	40 (57.1)	24 (60)	0.799
Myocardial infarction history, n (%)	11 (15.7)	6 (15)	0.952
Non-sustained MVT history, n (%)	19 (27.1)	6 (15)	0.282
LVEF <50%, n (%)	6 (8.6)	3 (7.5)	0.926
Percentage of drugs*, %	21 [14; 24]	19 [14; 23]	0.673
Amiodarone intake, n (%)	46 (65.7)	28 (70)	0.707
Sotalol intake, n (%)	24 (34.3)	12 (30)	
Diuretic intake, n (%)	20 (28.6)	16 (40)	0.312
QT interval prolongation, n (%)	42 (60)	22 (55)	0.662

Note: here and further SCD - sudden cardiac death; MVT - monomorphic ventricular tachycardia; LVEF - left ventricular ejection fraction, * - QT prolonging drugs.

using the slope method, at the intersection of the baseline with a tangent drawn from the top of the T wave along its descending part. The average duration of QT and RR intervals was determined as the arithmetic mean of their duration in leads II, V2 and V5 in five cardiac cycles. QTc interval was considered prolonged if it was greater than 450 ms in men and greater than 470 ms in women in accordance with the recommendations of the European Medicine Agency (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], as well as the 2009 AHA/ACCF/HRS Guidelines for Standardization and Interpretation of Electrocardiogram [20].

The study was performed in accordance with Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants prior to inclusion in the study.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10.0 software package. Quantitative data, the distribution of which was not normal (the hypothesis of normal distribution was tested using the Liliefors and Shapiro-Wilk tests), were presented in the form of Me [Q1; Q3], where Me is the median, Q1, Q3 are the 1st and 3rd

quartiles, respectively. The Mann-Whitney U-test was used to assess differences in quantitative traits between two independent groups. The statistical significance of differences between qualitative characteristics was assessed using the χ^2 -Pearson test. The threshold value of the level of statistical significance was taken equal to 0.05.

In order to develop a prediction score for drug-induced QT interval prolongation and to assess its diagnostic accuracy, the initial sample was divided into two groups using a random number generator: a training sample (70 patients), on which the score was developed, and a test sample (40 patients), which was used for checking the model accuracy. The training and test samples were comparable in terms of the main clinical and anamnestic parameters and features of the pharmacological history (Table 1).

When conducting discriminant analysis, the method of stepwise inclusion was used. To convert the obtained indicators into standardized coefficients, a canonical analysis was carried out, after which the obtained scores were rounded up to an integer. To assess the prognostic significance of the score and find the threshold value, a ROC analysis was performed with the calculation of sensitivity and specificity. The score was tested on a test sample with the construction of a ROC curve, calculation of AUC, sensitivity and specificity.

Table 2.

Values of clinical, pharmacological, laboratory and molecular-genetic parameters in the studied groups of patients.

	With QT prolongation	Without QT prolongation	p
Number of patients, n (%)	42 (60)	28 (40)	-
Female sex, n (%)	26 (61.9)	12 (42.8)	0.237
Age, years	56 [49; 67]	54 [51; 61]	0.448
SCD family history, n (%)	2 (4.8)	1 (3.6)	0.867
Hypertension, n (%)	38 (90.5)	26 (92.8)	0.857
Atrial fibrillation, n (%)	24 (57.1)	16 (57.1)	1.000
Myocardial infarction history, n (%)	7 (16.7)	4 (14.3)	0.867
Non-sustained MVT history, n (%)	13 (30.9)	6 (21.4)	0.769
Diabetes mellitus (type 1 and 2), n (%)	3 (7.1)	1 (3.6)	0.799
LVEF <50%	5 (11.9)	1 (3.6)	0.547
Amiodarone intake, n (%)	29 (66.7)	17 (64.3)	0.908
Sotalol intake, n (%)	13 (33.3)	11 (35.7)	
Diuretic** intake, n (%)	15 (35.7)	5 (17.9)	0.125
Loop diuretic intake, n (%)	4 (9.5)	0 (0)	0.490
Potassium, mmol/l	4.22 [3.91; 4.50]	4.45 [4.14; 4.65]	0.283
Calcium, mmol/l	2.24 [2.09; 2.32]	2.32 [2.14; 2.48]	0.195
Magnesium, mmol/l	0.81 [0.84; 0.89]	0.92 [0.85; 0.99]	0.001
NOS1, μ g/l	1.78 [1.41; 1.92]	2.13 [1.62; 2.49]	0.015
NOS1AP, ng/l	431 [280; 572]	543 [391; 738]	0.035
Pm [#] G84A of the NOS1 gene, n (%)	6 (14.3)	2 (7.1)	0.608
Pm [*] G84A of the NOS1 gene, n (%)	25 (59.5)	11 (39.3)	0.251

Note: here and further ** - loop or thiazide; NOS1 - neuronal NO-synthase; NOS1AP - neuronal NO-synthase adapter protein; Pm[#] - AA genotype of the polymorphism; Pm^{*} - A allele of the polymorphism.

RESULTS

The training sample included 42 patients (60%) with drug-induced QT interval prolongation and 28 patients (40%) without QT interval prolongation. At the first stage of the analysis we assessed the clinical and pharmacological history, laboratory and genetic parameters of the studied patients. The results are presented in Table 2.

As it follows from Table 2, the patients of both groups were comparable in terms of clinical and anamnestic features, the structure of arrhythmias, and the antiarrhythmic therapy taken. In patients with QT interval prolongation, there was a trend towards more frequent use of diuretics compared with patients without LQTS (35.7% vs. 17.9%, $p=0.125$), but it did not reach statistically significant values. When analyzing electrolyte parameters, patients with QT interval prolongation had significantly lower serum magnesium levels compared with patients without QT interval prolongation (median 0.81 vs. 0.92 mmol/l, $p=0.001$), but comparable serum potassium (median 4.22 vs 4.45 mmol/l,

$p=0.283$) and calcium (median 2.24 vs 2.32 mmol/l, $p=0.195$) levels.

It should be noted that there were significant inter-group differences in the concentrations of NOS1 (median 1.78 vs. 2.13 $\mu\text{g/l}$, $p=0.015$) and NOS1AP (median 431 vs. 543 ng/l, $p=0.035$). However, the frequency of the recessive allele A and the homozygous genotype AA of the G84A polymorphism of the NOS1 gene in both groups were comparable ($p>0.05$).

Then we carried out a linear discriminant analysis, which allowed us to perform an in-depth study of the interaction of predictors and the response function. Using the stepwise inclusion method, we obtained a discriminant function with the following characteristics: Wilks' lambda - 0.603, Fisher's test - 10.719, $p<10^{-12}$. Mahalanobis distance between the analyzed groups was 2.669935, $p<10^{-14}$.

The stepwise 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, serum magnesium levels, plasma NOS1 and NOS1AP levels.

To assess the risk of drug-induced QT interval prolongation caused by class III AAD, the following equation was obtained:

$y=0.9 \cdot X_1 + 1.36 \cdot X_2 + 1.4 \cdot X_3 + 0.93 \cdot X_4 - 2.29$, where
 X_1 - thiazide or loop diuretic intake (1 - yes; 0 - no);
 X_2 - serum magnesium level (1 - ≤ 0.85 mmol/l, 0 - > 0.85 mmol/l);
 X_3 - plasma NOS1 level (1 - ≤ 2.07 $\mu\text{g/l}$, 0 - > 2.07 $\mu\text{g/l}$);
 X_4 - plasma NOS1AP level (1 - ≤ 407.7 ng/l, 0 - > 407.7 ng/l).

Thus, if $y \leq 0$, drug-induced QT interval prolongation caused by class III AAD can be predicted with a sensitivity of 90.47%, specificity of 78.57% and overall accuracy of 84.52%. The distribution of classified objects is shown in Fig. 1. Correctly classified observations are presented as green markers, incorrectly classified ones are presented as red markers.

For practical application the data were recalculated. The standardized coefficients were multiplied by 5 and rounded to integers, and on the original sample the encrypted indicators were replaced with the values of the coefficients obtained in the course of the discriminant analysis.

As it follows from Table 3, the total score can vary from 0 to 10. When conducting a ROC analysis on the initial sample of patients, we received a threshold value of 6 points. AUC was 0.848 (0.759 - 0.937, $p=0.002$), sensitivity - 73.81%, specificity - 85.71%, which, according to the expert scale for AUC values, corresponds to the good quality of the model (Fig. 2, red line).

The applying of the score to the test sample demonstrated sensitivity of 77.27%, specificity of 77.77% and AUC of 0.843 (0.721 - 0.965, $p=0.001$), which also corresponds to the good quality of the predictive model (Fig. 2, green line).

Thus, patients with a score of ≥ 6 have a high risk of drug-induced QT interval prolongation while taking class III AAD. Therefore in this category of patients, it is advisable to prescribe other classes of antiarrhythmic drugs that do not cause QT interval prolongation, taking into account possible indications and contraindications.

DISCUSSION

Risk stratification in drug-induced LQTS remains challenging. To date, there is no comprehensive, easily measured and widely available indicator that would have sufficiently high ability to predict the development of drug-induced QT interval prolongation, and therefore, there is an active development of predictive models and indices.

Thus, to calculate the risk of QT interval prolongation in patients in intensive care units, it was proposed to use the J. Tisdale score (2013), which includes such indicators as age ≥ 68 years, female sex, loop diuretic intake, potassium level < 3.5 mmol/l, QTc interval at admission > 450 ms, acute period of myocardial infarction, sepsis, as well as taking 1 or 2 QT-prolonging drugs [16].

According to the developed algorithm, patients who scored less than 7 points belong to the low risk group for drug-induced QT interval prolongation, from 7 to 11 points - to the medium risk group, and more than 11 points - to the high risk group.

In accordance with the data obtained by J. Tisdale et al. (2013), this score has a sensitivity of 74% and a specificity of 77% for identifying patients at high risk of drug-associated QT interval prolongation [16].

In a study by K.Su et al. (2020), which included 264 patients admitted to intensive care units, sensitivity of J.Tisdale score for identifying patients at high risk of

Table 3.
Score for the risk assessment of drug-induced QT interval prolongation caused by class III antiarrhythmic drugs.

Criteria	Levels	Points
Diuretic intake**	yes	2
	no	0
Magnesium, mmol/l	≤ 0.85	3
	> 0.85	0
NOS1, $\mu\text{g/l}$	≤ 2.07	3
	> 2.07	0
NOS1AP, ng/l	≤ 407.7	2
		0

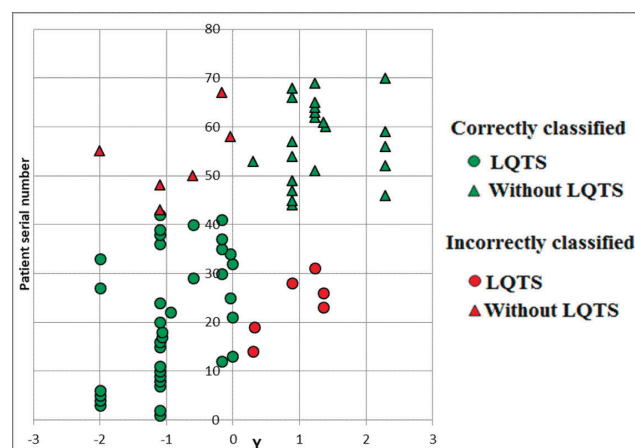


Fig. 1. Distribution of classified objects. Note: LQTS - long QT interval syndrome

LQTS was 97% (95% confidence interval (CI) 91-99%), but specificity was only 16% (95% CI 11-23%) [21]. Comparable data were obtained by W.Zhao et al. (2021), who used J.Tisdale score to identify a high risk of QT interval prolongation in patients with novel coronavirus infection [22]. Thus, sensitivity of this score was 85.7%, specificity - 7.6%, and area under the ROC-curve was 0.60 (95% CI 0.46-0.75). Risk factors independently associated with QT prolongation included end-stage renal disease (odds ratio (OR) - 6.42; 95% CI, 1.28-32.13) and serum potassium level ≤ 3.5 mmol/l at admission to the hospital (OR - 4.97; 95% CI 1.51-16.36) [22].

However, it should be noted that this score was developed for patients hospitalized in cardiologic intensive care units, and cannot be used in patients in inpatient departments and at the outpatient stage. Thus, patients included in the study by J.Tisdale et al. (2013), were hospitalized for exacerbation of chronic heart failure, acute coronary syndrome, acute kidney injury, pneumonia or sepsis [16]. All of the above conditions contribute to the development of acquired prolongation of the QT interval and make it difficult to assess the direct effect of drugs on the process of ventricular repolarization.

Another score for assessment of the risk of drug-induced QT interval prolongation was developed by F.Berger et al. (2020) based on a prospective follow-up study of 107 patients who underwent inpatient treatment at the Erasmus University Medical Center in Rotterdam [17]. The score was called QT-DDI (drug-drug interactions) and included such risk factors as female gender, age ≥ 75 years, hypertension, diabetes mellitus (type 1 and 2), chronic kidney disease with creatinine clearance ≤ 50 ml/min, potassium level < 3.4 mmol/l, as well as taking QT-prolonging drugs.

Applying the developed score to an independent sample of 1579 patients, area under the ROC-curve was 0.54 (95% CI 0.51-0.56) when the QT prolongation was defined as $> 450/470$ ms, and 0.59 (95% CI 0.54-0.63) when QT prolongation was defined as > 500 ms. Threshold value of 6 points showed sensitivity of 76.6% and 83.9% and specificity of 28.5% and 27.5%, respectively [17].

Our score developed by stepwise discriminant analysis showed quite good results of sensitivity and specificity, as well as the area under the ROC-curve, both on the training and on the test sample of patients, which demonstrates its high predictive value in comparison with previ-

ously proposed models. Use of the discriminant analysis technique made it possible to derive a linear mathematical model, on the basis of which a personalized risk score for the development of drug-induced QT interval prolongation was proposed.

The prognostic parameters included in this score combine both traditional risk factors for QT interval prolongation (diuretic intake and serum magnesium level) and new, little-studied indicators such as NOS1 and NOS1AP levels.

The effect of magnesium on the duration of the QT interval is mediated by complex molecular mechanisms involving potassium and calcium channels of cardiomyocytes, ryanodine receptors, and the calcium-binding protein calmodulin. A decrease in serum magnesium levels has been described in heart failure, CAD and hypertension, as well as in LQTS [23, 24]. K.Hoshino et al. (2002) found that more than half of patients with LQTS are in a magnesium-deficient state, which aggravates QT interval prolongation and stimulates the development of ventricular arrhythmias. When comparing the group of patients with congenital LQTS ($n=22$) and the control group ($n=30$), magnesium deficiency of less than 0.8 mmol/l was detected in 53% of patients in the main group and in 33% of participants of the control group ($p<0.01$) [24].

NO is a unique molecule involved in a wide range of biological functions, ensuring the normal functioning of the cardiovascular system under physiological conditions and its adaptation under pathological conditions [27]. NO, synthesized by almost all types of cardiac cells, is a universal cellular messenger that plays an important role in the regulation of the cardiovascular system. NO formed in cardiomyocytes can have an intracrine effect or change the functional properties of neighboring cardiomyocytes. NO generated from non-cardiomyocyte sources (endocardial and endothelial cells, autonomic nerves and ganglia) can have a direct effect on cardiomyocytes and an indirect effect by modulating coronary blood flow and/or the work of the autonomic nervous system [25].

The influence of NO on the ion channels and the electrical activity of the heart, as well as the role of its deficiency in the genesis of ventricular arrhythmias, is a relatively little-studied area. Studies on animal models have shown that NO deficiency leads to inhibition of the fast delayed rectifying current through potassium Kv 11.1 channels, blocking the alpha subunit of the potassium channel encoded by the hERG gene [26]. This coincides with the mechanisms of drug-induced LQTS, where potassium channels are blocked by variety of drugs, including class III AAD [27].

The production of the NO molecule is carried out from the amino acid L-arginine with the formation of L-citrulline with the participation of nitric oxide synthases [25]. To date, three such enzymes have been described: neuronal NO synthase (NOS1), cytokine-inducible NO synthase (NOS2), and endothelial NO synthase (NOS3).

In 1999 K.Y.Xu et al. demonstrated that NOS1 is expressed not only in brain neurons, but also in the sarcoplasmic reticulum of cardiomyocytes and regulates the reuptake of calcium ions by sarcoplasmic Ca^{2+} -AT-Pase [28].

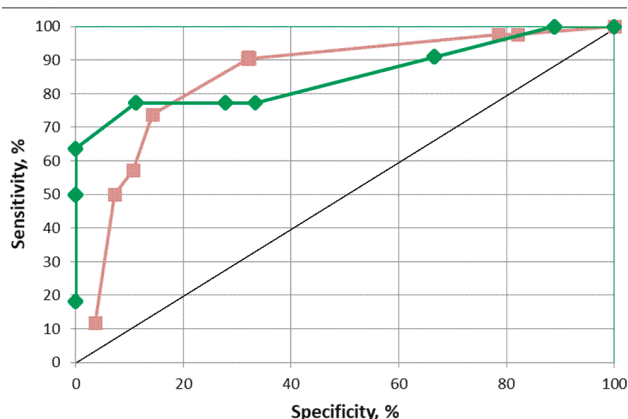


Fig. 2. ROC-curve of the predictive model for the training sample (red line) and test sample (green line).

It is known that disturbances in intracellular calcium homeostasis play an important role in the development of ventricular arrhythmias leading to SCD. The main channel for the release of Ca^{2+} ions from the sarcoplasmic reticulum in cardiomyocytes is the ryanodine receptor-2 (RyR2) [29]. Neuronal NO synthase is responsible for endogenous S-nitrosylation of the RyR2 calcium channel [27, 28], and its deficiency leads to an increase in calcium levels and diastolic calcium waves. In turn, diastolic calcium waves are associated with early and delayed post-depolarizations, which lead to QT interval prolongation on the ECG and create a potential substrate for the development of polymorphic VT [30, 31].

The significance and functions of NOS1 have been shown in detail in animal model studies. In the study by S.Ronchi et al. it has been shown that inhibition of NOS1 function in guinea pig cardiomyocytes leads to the QT interval prolongation [31]. Pharmacological inhibition of NOS1 function led to an increase in the action potential, as well as an increase in the density of L-type calcium channels and a predisposition to the post-depolarizations caused by instability of the sarcoplasmic reticulum [32].

NOS1 contains an extended terminal domain that allows it to interact with adapter proteins. The most important of these proteins is NOS1AP, which binds the NOS1 molecule and regulates its activation [27]. Although NOS1 is capable of direct S-nitrosylation without an adapter protein, in this case there are certain difficulties in implementing S-nitrosylation as a signaling mechanism for NO. Therefore, the role of NOS1AP as an adapter protein for NOS1 is to direct it to other specific target proteins to perform the corresponding biological functions [30, 32].

NOS1AP presents significant clinical interest, primarily from the point of view of searching for genetic mutations associated with QT prolongation and an increased risk of SCD in the NOS1AP gene [7, 31, 33]. Thus, participants of the Rotterdam study with a homozygous GG genotype of the rs10494366 polymorphism of the NOS1AP gene, who took therapeutic doses of verapamil, had a more pronounced prolongation of the corrected QT interval (25.4 ms, $p=0.0038$) than patients with a homozygous TT genotype [33]. In the study by Y.Jamshidi et al. (2012) author s searched for associations between polymorphic variants

of the NOS1AP gene, the degree of QT prolongation, and the risk of ventricular arrhythmias in patients taking class III AAD: amiodarone and sotalol [7]. There was conducted a study of 167 single nucleotide polymorphisms, the most significant of which was rs10919035, the mutant T allele of which was associated with the risk of drug-induced VT ($p=3.0 \times 10^{-4}$). However, in these studies, plasma concentration of NOS1AP was not studied and only genetic methods of research were carried out.

A significant advantage of our score is the simplicity of calculating the total points, which does not require additional mathematical calculations. We recommend this score to be used before prescribing AAD, and therefore, if a patient scores more than 6 points, we suggest considering an AAD belonging to another class, taking into account individual indications and contraindications.

However, its use has some limitations, primarily due to the exclusion criteria from this study, as well as the small size of the sample of patients and the single-center nature of the study. It should also be noted that in this work we did not touch upon aspects of risk stratification for the development of ventricular arrhythmias caused by drug-induced QT interval prolongation, which are reflected in our previous publications [34].

Further research on the development of complex models for predicting the risk of drug-induced QT interval prolongation seems to be an extremely actual problem. Differentiated therapy of patients with cardiac arrhythmias based on such criteria will lead to a decrease in the number of side effects when taking class III AAD and will make it possible to make the right decision on the most appropriate AAD in each specific case.

CONCLUSION

As a result of the stepwise discriminant analysis, the risk assessment score for the drug-induced LQTS in patients receiving class III AAD included the following predictors: diuretic intake, serum magnesium level and plasma NOS1 and NOS1AP levels.

Patients who scored ≥ 6 points have a high risk of drug-induced QT interval prolongation caused by class III AAD (sensitivity - 77.27%, specificity - 77.77%, AUC - 0.834).

REFERENCES

1. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of Long QT syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2014;10(1): 29-33. <https://doi.org/10.14797/mdcj-10-1-29>.
2. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, et al. Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4): 453-462. <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. 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. 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. 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. Kalatsei LV, Snezhitskiy VA, Kopyckiy 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>

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.Smorgon, 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. Remarkable 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: chekruzhova@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>.

The use of interventional treatment today finds increasingly widespread application. The catheter ablation can be applied as a first-line treatment option for patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) as an alternative to antiarrhythmic therapy (recommendation class IIa, level of evidence B) according to the 2020 Clinical Guidelines for Atrial Fibrillation and Flutter of the Ministry of Health of the Russian Federation. Along with radiofrequency ablation (RFA), which has established itself as the “gold” standard for interventional treatment of AF, cryoballoon ablation (CBA) is strengthening its position every year, demonstrating clear advantages over antiarrhythmic therapy [1, 2].

Structural remodeling of atrial myocardium, pulmonary vein (PV) muscle, is considered one of the leading causes of AF due to development of atrial fibrosis and its electrical heterogeneity. The restoration of conduction in the PV is the cause of arrhythmia recurrence in 92.7% of cases. An earlier application of catheter AF treatment is a way to solve this problem and to reduce the structural remodeling of the left atrium (LA) and the frequency of ar-

rhythmia recurrence [3]. Such a tactic allows reaching 80% of the effectiveness of AF treatment, considering repeated interventions. LA strain, as a manifestation of its remodeling, is currently considered one of the factors determining success in the strategy of maintaining sinus rhythm as well as predicting the risk of arrhythmia recurrence after catheter treatment [4]. Among the wide variety of instrumental methods, the most informative for studying of the atria are ultrasound and tomography [5]. The factors that might limit the tomography methods in a routine clinical practice are their high cost, the use of contrast, inability to use these methods in patients with implanted devices, time for image processing and obtaining results.

Speckle-tracking echocardiography (STE) allows for an accurate quantitative assessment of myocardial strain, systolic and diastolic function by analysis of the movement of gray scale spots obtained by two-dimensional sonography. The use of STE interventional treatment today finds increasingly widespread application. In 2018, a consensus of experts on imaging diagnostic methods in patients with AF was published (EACVI/EHRA Expert Consensus Doc-

ument on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation). This document specifies an approach to the use of STE for studying an atrial mechanical function. At the same time, the methodology for assessing the PV strain, as a structure directly involved in the electrophysiology of AF, is not mentioned in this agreement and has not yet been developed [6].

The dynamic intraoperative intracardiac echocardiography (ICE) using STE (before and after RFA) as a promising direction makes it possible to visualize all of PV ostia and assess the global longitudinal atrial strain, which is difficult with transesophageal way. The successful use of this technique made it possible to create a new method for assessing the damage transmural in 2018. It's based on the changes in the PV ostia strain after its electrical catheter isolation. It has been shown that changes in the longitudinal PV ostia strain after the ablation on 6% and more correspondent to complete electrical PV isolation [7]. Based on the developed methodology the patent for invention of the Russian Federation No. 2645413 was obtained. In addition, the use of ICE allows to realize the intraoperative safety control to exclude possible complications of the intervention.

The treatment is aimed at disconnecting the bidirectional electrical conduction between the atria and PV ostia, achieved by damaging the muscle couplings. The expected effect is a change in the PV ostia longitudinal strain, realized by reducing of the muscle cells contractility, accessible to the study with ICE.

Another effect of the ablation is a change in the LA strain due to the lack of contractility of isolated PV ostia and their contribution to the realization of atrial contrac-

tility. However, due to the technical differences of RFA and CBA, a different severity of the damaging effects is assumed. This data are interesting in the perspective of studying the influence of PV ostia strain after RFA and CBA on the atria and ventricles mechanics. Now, this data is insufficient and is discussed only in individual articles. Based on this, the aim was to study the changes in the PV ostia strain intraoperatively after RFA and CBA of PVs in patients with paroxysmal AF using ICE.

METHODS

The patients with paroxysmal AF aged 60.1 ± 7.1 years were included in the study. AF had to be confirmed by 12-lead electrocardiogram or 24-hour electrocardiogram monitoring. All patients had been treated with anticoagulant and antiarrhythmic therapy in maximum tolerated therapeutic doses and had a duration of AF of 7.7 ± 4.8 years. Among the included patients, 10 people were diagnosed with coronary artery disease, 35 with hypertension, 7 with type 2 diabetes mellitus, 4 - had anamnestic indications of a stroke.

The study was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences and performed based on the Department of Surgical Arrhythmology and Cardiac Pacing (Tomsk).

Criteria for inclusion in the study:

- Patients of both sexes over 18 years of age
- Paroxysmal AF
- Written consent of the patient to participate in the study
- Availability of indications for interventional treatment

Exclusion Criteria:

- Persistent, long-term persistent and permanent forms of AF
- Thrombosis of heart chambers
- Any other medical condition precluding intervention in the study: acute myocardial infarction; stenosis or insufficiency of any valve requiring cardiac surgery; cardiomyopathy (hypertrophic or dilated cardiomyopathy); severe heart failure (IV functional class according to NYHA).

All patients underwent a standard preoperative clinical and instrumental examination, including transthoracic echocardiography using an expert class apparatus (Philips HD15) in accordance with the standard protocol.

The patients included in the study, in accordance with a simple non-stratified randomization sequence obtained using computer random number generation, were divided into 2 groups: group 1 - PV isolation was performed with RFA ($n=23$) and 2nd group - PV isolation was performed with CBA ($n=18$).

Interventional treatment

RFA of the PVs was performed in the X-ray operating room under medical sedation using the right femoral approach with the installation of 3 introducers: 8 Fr, 6 Fr and Fast-Cath 8.5 Fr. Catheter electrodes NaviStar ThermoCool 3.5 mm (Biosense Webster, USA) and 4-pole diagnostic Viking (Boston Scientific, USA) were inserted into the heart chambers through the first two introducers. Additionally, the left femoral vein was punctured, 10 Fr introducer was inserted and a catheter for ICE (SoundStar 3 D (Biosense Webster, USA)) was passed through it into the right atrium. Under the control of ICE, the atrial septum was punctured using a Fast-

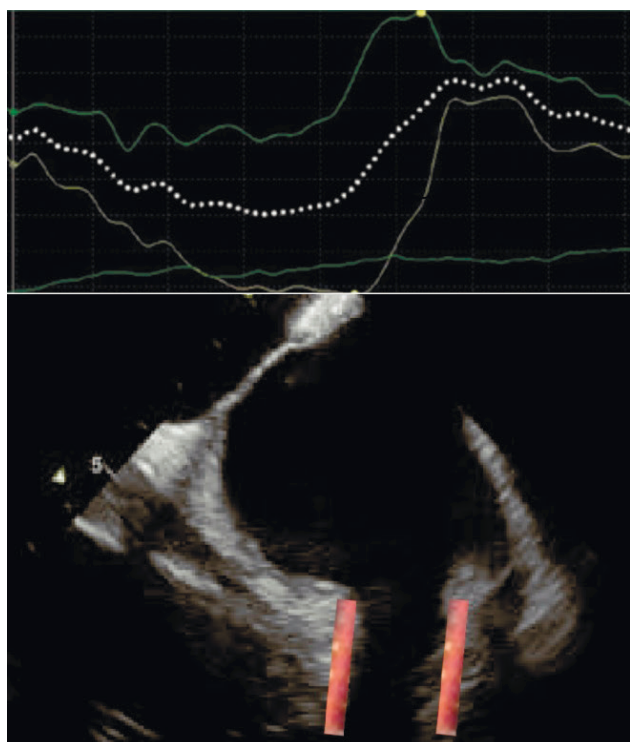


Fig. 1. Upper figure - the curve of longitudinal strain of the left superior pulmonary vein ostia; lower figure - installation of the control volume in the proposed area of the muscular coupling of the left superior pulmonary vein.

Cath 8.5 Fr introducer and a BRK-1 needle (St. Jude Medical, USA). The Lasso circular electrode (Biosense Webster, USA) was passed through the introducer into the left atrium and an ablation electrode through the atrial septum with initiation of heparin infusion to the target range of activated clotting time of 300-350 sec. ICE was performed using STE, tissue PV strain was measured, expressed as a percentage, and the rate of PV strain, measured in 1/sec. Visualization of the left PVs was performed from the right atrium, for visualization of the right PVs an ultrasound catheter was passed through the post-operative opening of the atrial septum into the LA. An electrophysiological study was performed on the «Elkart» hardware-software complex (Electropulse, Russia). Anatomical reconstruction of the LA was performed using a three-dimensional non-fluoroscopic system CARTO 3 (Biosense Webster, USA) using FAM technology. The electrical PV isolation was performed using the ablation electrode and radiofrequency destructor RF100-TZ (Electropulse, Russia) with power control of 45 W, target temperature of 50°C and exposure time of 10-15 seconds with the formation of radiofrequency damage lines at a distance of 0.5 -1 cm around the each PV ostia and subsequent control of the destruction efficiency. The disappearance of PV potentials on a Lasso circular electrode (Biosense Webster, USA) was the electrophysiological criterion of isolation. During the stimulation of PV and LA, a block of “input” and “output” was recorded. ICE was repeated after PV antral isolation to assess PV strain and the strain rate with STE. The results were analyzed on a GE Vivid q ultrasonic scanner (USA) using the Q-Analysis quantitative analysis software. The procedure was completed by removing the electrodes and introducers and applying pressure bandages to the puncture sites.

CBA of the PVs. After the puncture of the right femoral vein the puncture of the atrial septum was performed under the ICE control with following passing of FlexCath Advance (Medtronic, USA). The cryocatheter was alternately placed in all of PVs. Occlusion control was performed by injecting a contrast agent. Under the control of Achieve 20 mm electrode (Medtronic, USA), cryoisolation of PVs was performed using a second-generation Arctic Front Advance 28 mm catheter (Medtronic, USA), temperature up to -40-60 °C and exposure time 180-240 seconds. Isolation of the right PVs was performed against the background of the phrenic nerve stimulation from the right subclavian vein. The ICE technique was the same.

Speckle-tracking echocardiography is a quantitative ul-

trasound technique for assessing myocardial function by analyzing the movement of “spots” (speckle) detected on conventional 2-dimensional echograms. When tracking the movement of “speckles” during the cardiac cycle, the strain and strain rate can be measured immediately after the study. Speckle nuclei are registered simultaneously in several zones within the image plane and provide information about local displacement with studying such parameters of myocardial function as speed, strain, and strain rate. Displacement is a parameter that determines the distance by which the “speckle” changes position in two consecutive frames and is measured in cm. Strain reflects the change in the length of the myocardial segment, is measured in percent and, at the same time, can have positive or negative values corresponding to shortening or lengthening of the segment.

STE analysis included 3 consecutive cardiac cycles to measure strain. STE provides data on myocardial strain in 3 spatial directions: longitudinal, radial and circular. In our study, we assessed only the longitudinal strain of the PV ostia. Based on the PVs structure, the PV ostia strain can be due to the inclusion of muscle cells in the wall, the thickness of which decreases towards the distal sections. The control volume for strain measurement was in the region of the PV ostia. At the same time, the longitudinal strain reflected changes in the length of the control volume directed from the PV ostia to their distal parts. The obtained data were processed using specific acoustic-tracking software (Fig. 1 and 2). This technique does not conflict

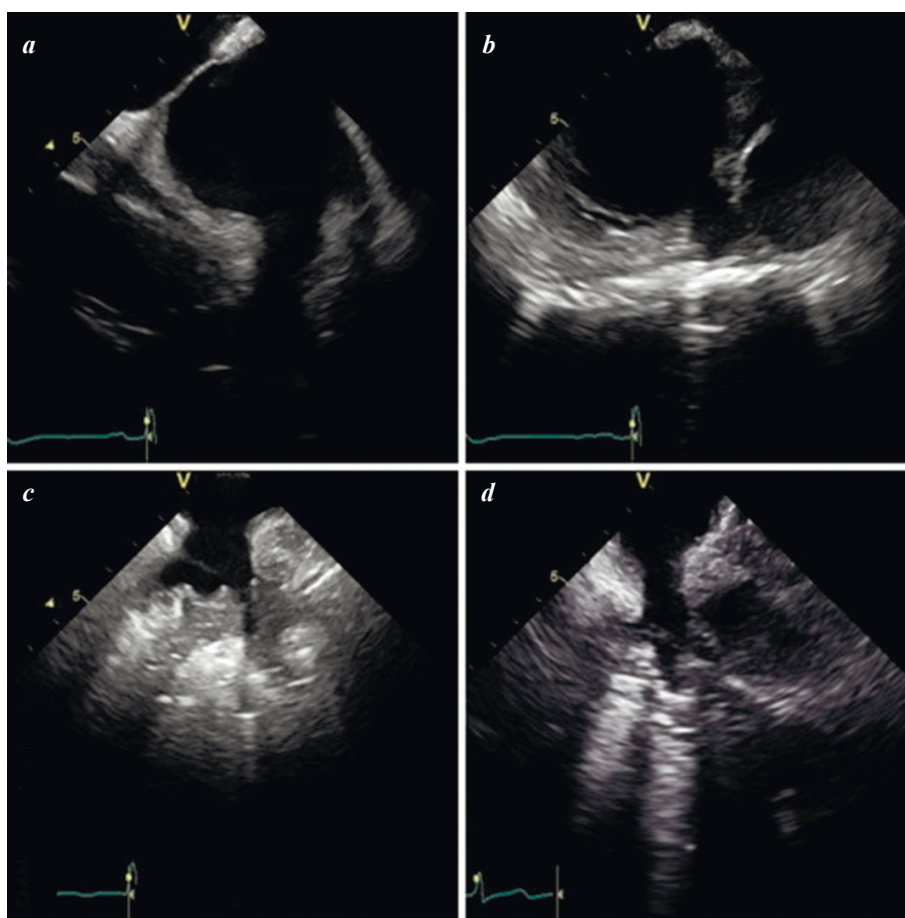


Fig. 2. Pulmonary vein ostia visualization using intracardiac echocardiography: a - left superior pulmonary vein, b - left inferior pulmonary vein, c - right superior pulmonary vein, d - right inferior pulmonary vein.

with the accepted consensus EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with AF, because it does not affect the aspects of studying the mechanical properties of the LA.

Statistical analysis of the obtained data was performed using the STATISTICA ver. 10.0 application software package for Windows. The type of sample distribution was determined using the Shapiro-Wilkes criterion. The analysis was based on the use of the Student's t-test for two groups on a dependent and independent basis. To compare the percentages, the criterion of consent χ^2 was applied. A p-value < 0.05 was considered as significant. The data is presented in the form of $M \pm SD$, M - the arithmetic mean, SD - the standard deviation,

Table 1.

Clinical characteristics of patient groups

	RFA	CBA
Number of patients, n	23	18
Age, years ($M \pm SD$)	58.1 $\pm$ 7.0	62.1 $\pm$ 7.3
Hypertension, n (%)	21 (91.3)	14 (77.7)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (13.0)	4 (22.2)
CAD, n (%)	4 (17.3)	6 (33.3)
Stroke, n (%)	3 (13.0)	1 (5.5)
CHA ₂ DS ₂ -VASc ($M \pm SD$)	2.1 $\pm$ 1.3	2.6 $\pm$ 1.8
AF duration, years ($M \pm SD$)	9.1 $\pm$ 4.7	6.3 $\pm$ 3.0
Antiarrhythmic therapy, n (%)	23 (100)	18 (100)
Anticoagulant therapy, n (%)	23 (100)	18 (100)
LVEF (%)	65.7 $\pm$ 4.5	66.2 $\pm$ 4.5
LA diameter, mm ($M \pm SD$)	39.6 $\pm$ 4.0	39.7 $\pm$ 3.4

Note: RFA of PVs - radiofrequency ablation of pulmonary veins; CBA of PVs - cryoballoon ablation of pulmonary veins; CAD - coronary artery disease; LVEF - left ventricle ejection fraction.

Table 2.

The longitudinal strain of pulmonary veins ostia in patient groups after RFA and CBA, $M \pm SD$

	Longitudinal strain, %			p
	before	after	Δ	
RFA group				
LS PV	26±1.4	24.4±1.0	6.1±0.8	0.041
LI PV	26±1.4	22.6±0.8	13±0.8	0.023
RS PV	23.2±1.2	21.4±1.2	7.7±0.7	0.049
RI PV	24.5±1.1	22.7±1.3	7.3±0.6	0.038
CBA group				
LS PV	26±1.5	23.4±1.1	10±0.7	0.026
LI PV	24±0.9	21.6±0.9	11±0.8	0.019
RS PV	23.2±1.3	21.4±1.1	7.7±0.6	0.049
RI PV	24.5±1.1	22.2±1.1	9.3±0.7	0.042

Note: LS PV – left superior pulmonary vein; LI PV – left inferior pulmonary vein; RS PV – right superior pulmonary vein; RI PV – right inferior pulmonary vein.

RESULTS

The clinical characteristics of the patients' groups are presented in table 1.

The groups were comparable in terms of the main clinical and instrumental parameters. All patients had a normal PV anatomy according to the ICE data.

Both interventional treatments were performed in sinus rhythm with the possibility of pre- and post-operative ICE with STE analysis of 3 consecutive cardiac cycles for the strain measurement. The received data were processed using specific acoustic-tracking software.

The analyzed data of the RFA and CBA of PV ostia in patients' groups are presented in table 2.

According to analyzed data before and after isolation the longitudinal strain of PV ostia regressed in both groups. The value of regression corresponds to their complete electrical isolation according to previously obtained data [7].

The strain rate of PV ostia was excluded from the analysis due to the large variation in the values. It was associated with the difficulty of stabilizing the ultrasonic sensor in the longitudinal direction in the LA. The decision to exclude this indicator was also based on a small sample of patients and the high probability of distorting the results. Continuing the collection of data will minimize the measurement error and increase the reliability of the results.

A comparative analysis of the changes in the PV ostia longitudinal strain after the CBA and RFA has led to ambiguous results. A significantly better regression of longitudinal strain was shown after the CBA of PV ostia for the upper left (6.1 $\pm$ 0.8% and 10.0 $\pm$ 0.7%, $p < 0.001$) and lower right PV (7.3 $\pm$ 0.6% and 9.3 $\pm$ 0.7%, $p < 0.001$), with no significant differences for the upper right PV (7.7 $\pm$ 0.7% and 7.7 $\pm$ 0.6%, $p = 0.844$) compared with RFA. At the same time, a significantly better regression in the longitudinal strain of the left lower PV was shown after RFA (13.0 $\pm$ 0.8% and 11.0 $\pm$ 0.8%, $p = 0.018$) (Fig. 3).

There were no periprocedural complications reported in the groups.

DISCUSSION

Intraoperative ICE with STE, used in our study as the main technique to assess the PV ostia strain, is not currently routine to evaluate the PV isolation. At the same time, the experience in the use of ICE in our center has proved the informative and practical value in the intraoperative assessment of the intervention efficacy, the possibility to determine the LA and PV anatomy along with the assessment of structural and functional changes, the exclusion of intracardiac thrombosis in patients with stable anticoagulation therapy in the previous 3 weeks and complications of intervention, and the information on the catheter position in the PV ostia. A search for other literature data on the use of ICE for assessment of PV ostia strain in the patients with AF reveals the absence of analogues and the uniqueness of the obtained data. Separate works studied the possibility of using ICE to study a PV anatomy; as a result, they defined the area of left upper PV cross-sectional opening as a prognostic criterion of RFA efficacy with the threshold value of 154 mm²/m² (referred to the body surface area) [8]. The visualization capabilities for the detection of the ablation

sites, local PV ostia changes and the surrounding tissue after PV isolation was investigated [9]. Despite the obvious possibilities and potential, the ICE method is obviously underestimated, so it is limiting its widespread introduction into surgical practice.

There are numerous studies devoted to the comparative analysis of two currently existing most effective methods for AF treatment, RFA and CBA of PVs, in the majority show comparable profiles of efficacy and safety. In separate studies CBA had superiority over RFA: lower risk of thrombosis in damaged sites, possibility of the LV isolation in one action that significantly reduces time of procedure, and the opportunity to be used in the centers with low experience of catheter treatment due to the simpler technical protocol. There were no significant changes between two methods in a safety profile [10].

Our study was performed on a group of patients who were divided into two groups: the 1st undergone CBA, the 2nd - RFA. Intraoperative analysis of PV ostia longitudinal strain with ICE allows us to conclude the significant regression of a longitudinal strain after the PV ostia isolation regardless of the energy type. Previously obtained in our center data used to form an alternative method of assessing the effectiveness of PV isolation. It indicates the successful isolation in a case of changes in PV ostia longitudinal strain by the 6% and more in a comparison with data of the control electrophysiological study [11]. In our study, these benchmarks were achieved in all patients regardless of the type of interventional treatment used. Two of the four PVs showed a multidirectional response with a trend of greater regression of the longitudinal strain immediately after the CBA. Revealed differences are most likely due to technical features of CBA. While the common goal of the two techniques, leading to complete electrical PV isolation, its achievement is realized by different lesion area and depth. The use of cryoballoon has several technical features: a wider damage area, a uniformly circular depth of the muscle couplings necrosis in opposition to the damage severity fading at the periphery during pointwise RFA. Search of studies does not allow us to find analogues of this study and the results are contradictory.

For example, in the works of Mamchur I.N. et al. (2019) the parameters of LA and PV mechanical function before and after catheter ablation were deeply studied. Out of 104 included patients who were subjected to the study of LA function, invasive manometric study of PV mechanics was performed in only a small group of patients (n=17). All of them were treated with RFA. There is no data on invasive study of PV function among patients who underwent CBA. Nevertheless, study

of LA mechanical function in dynamics of observation in the patients group allowed to document a regression of reservoir and pump function after PV ostia isolation both after RFA and CBA with more significant changes immediately after RFA procedure. Authors explained this fact by the judgment of deeper and more heterogeneous damage during RFA in contrast to more homogeneous one during CBA [12]. Earlier the same group of scientists proposed a method of ICE assessment of muscle couplings contractility by measuring the lumen diameter of PV ostia before and immediately after isolation [13]. In 2021 Gottlieb L. et al. studied changes of PV and LA volume according to magnetic resonance imaging after RFA procedure for patients with AF and healthy sheep. They showed that reduction of PV diameter after its isolation was associated with scar length, and reduction of contractility was observed only in places of ablation. So the authors have supposed that atria size reduction after ablation is a consequence of energy type and scar formation in contrast to the data on an opposite development of structural remodeling [14]. Analogous conclusions were received in research of 100 patients with AF, where the area of PV cross section at 0.5 cm from the ostium after RFA decreased both in a group of responders and group of non responders, that excluded predictive ability of this data in maintenance of sinus rhythm [15]. Perhaps, the specificity of the damaging effect of cryoballoon leads to the formation of an extended homogeneous scar tissue and can explain a greater change in PV strain after CBA compared with RFA. Obviously, we should consider the fact that our study is small and requires refinement of the obtained results on a larger sample of patients. Therefore, the revealed tendency of greater changes in the longitudinal strain of two out of four PVs cannot be clearly assessed at present and gives grounds at this stage only to

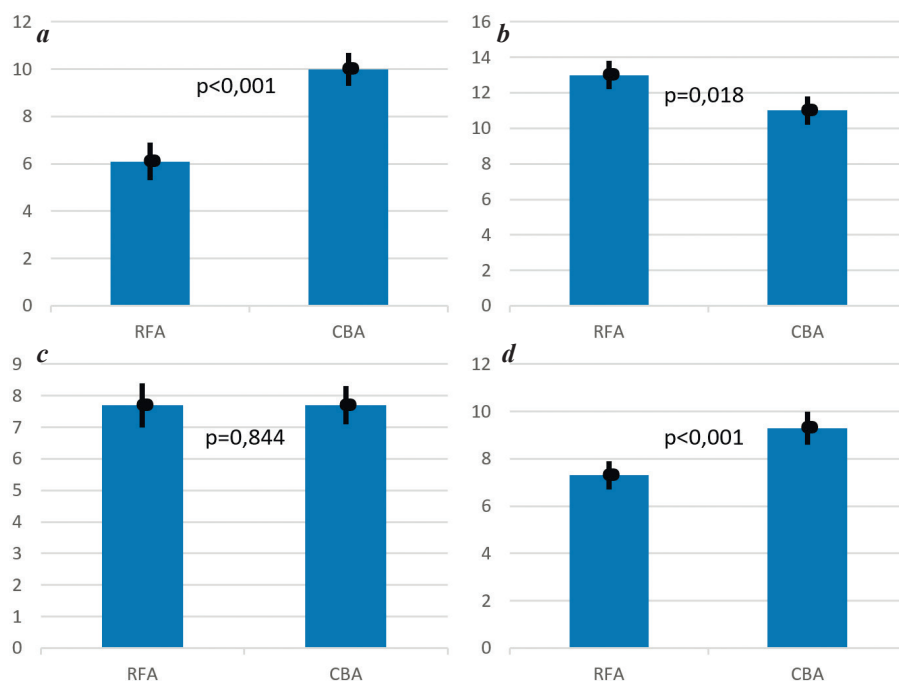


Fig. 3. Comparative analysis of changes in the longitudinal strain of pulmonary veins ostia after radiofrequency and cryoballoon ablation: a) left superior pulmonary vein, b) left inferior pulmonary vein, c) right superior pulmonary vein, d) right inferior pulmonary vein.

state the fact of significant changes in the PV ostia strain after both types of ablations.

An absence of contact force sensors on the ablation electrodes used was a limitation of the work performed, which did not allow taking this data into analysis of the results obtained. However, implementation of radiofrequency exposure in a persistent mode, allowed achieving continuity of the ablation line around the PVs. The data of the delayed ICE with the study of PV ostia strain could provide additional information in the aspect of comparative analysis of two techniques, but the study was not performed in the dynamics due to the difficulties in obtaining such data in patients without recurrent arrhythmias.

CONCLUSION

Both CBA and RFA significantly reduce PV longitudinal strain immediately after isolation according to ICE data. Further monitoring of arrhythmia recurrence rates and dynamics of cardiac structural and functional changes in the patients' groups will help to evaluate the predictive ability of the revealed changes in treatment efficacy and influence on atrial and ventricular mechanics. Also, it will help to consider the method of ICE with STE as an alternative to intraoperative electrophysiological study for control of PV isolation and its widespread introduction into practice.

REFERENCES

1. 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/552/552a2e66b804a65431f406f5da4545ba.pdf>.
2. 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. 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. 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. 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. 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/europace/euw330>.
11. 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. 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. 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>.

<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>.

The growing problem of heart failure (HF) is associated with significant morbidity and a poor prognosis. In clinical practice, the necessity of HF's high-tech treatment methods are determined by predictive risk assessment. The practice of using validated calculators of projected survival in algorithms of HF treatment is supported by current guidelines and helps to optimize treatment, especially the use of device therapy [1, 2]. At the same time, increasing numbers of elderly people, patients with multiple comor-

bilities, constant improvement of management approaches and development of new therapeutic options complicate prediction of outcomes in patients with heart failure.

In recent studies, close attention is paid to identifying more accurate criteria for electrophysiological devices implantation, stratifying the prognostic risks, and choosing an optimized treatment strategy [3-9]. The significant role of comorbidity in predicting patient's outcomes was studied. Great number of studies showed negative prognostic

impact of severe comorbidity on long-term prognosis in patients with low ejection fraction HF (HFrEF), implant-

ed with an ICD and resynchronization therapy devices (CRT-D) [3-9].

Table 1. (see continuation)

Baseline characteristics of patients, clinical course and outcomes (n=59)

Parameter	Value
Age (years), M±SD	52.3±10.4
Min/max, years	25/72
Male, n (%)	49 (83)
Smoking, n (%)	33 (56)
AH, n (%)	45 (76)
Anamnesis of paroxysmal AF, n (%)	8 (13.5)
CAD, postinfarction cardiosclerosis, n (%)	42 (71)
Myocardial revascularization, n (%)	32 (54)
Stable chronic angina pectoris II, n (%)	25 (42)
Non-coronary disease, n (%)	19(32)
ICD, n (%)	14 (22)
HF II (NYHA), n (%)	44 (74.5)
HF III (NYHA), n (%)	15 (25)
Anamnesis of HF (years), Me (Q25;Q75)	3 (2;7)
Hospitalization due to decompensated HF*, n	41
Number of patients, who had hospitalization**, n (%)	29 (49)
Non-cardiac comorbidities	
Diabetes mellitus type 2, n (%)	18 (30.5)
COPD, n (%)	20 (34)
CKD, n (%)	15 (25)
Cerebrovascular disease, n (%)	13 (22)
Peptic ulcer disease, n (%)	12 (20)
The Charlson comorbidity index, M±SD	5.2±2.4
The Charlson comorbidity index ≥ 5 points, n (%)	37 (63)
The Charlson comorbidity index ≥ 7 points, n (%)	20 (34)
Objective patient's status at baseline	
Systolic BP (mm Hg), Me (Q25;Q75)	110 (105;120)
HR, bpm, M±SD	68.3±6.4
Body mass index (kg/m ²), M±SD	28.5±4.9
LV EF, Me (Q25;Q75), %	26 (21;30).
LV EF, min/max, %	15/39
End diastolic volume of LV, Me (Q25;Q75)	240 (206;290)
End systolic volume of LV, Me (Q25;Q75)	185 (134;234)
Sinus rhythm, n (%)	59 (100)
QRS (ms), Me (Q25;Q75)	108 (100;118)
Peak VO ₂ , ml/kg/min, M±SD	14.1±4.5
NT-proBNP (pg/ml) Me (Q25; Q75)	1050 (586;1746)
Potassium, M±SD	4.6±0.3
Sodium, Me (Q25;Q75)	140 (138;142)
Heamoglobin, g/l, Me (Q25;Q75)	146 (131;156)
Total cholesterol, mmol/l, M±SD	4.3±0.9
Urine acid, mmol/l, M±SD	479±139
Lymphocytes (%), Me (Q25;Q75)	28 (22;32)
GFR CKD-EPI (ml/min/1.73m ²), M±SD	80.4±19.6

However, the prognostic potential of comorbidity in patients with HFrEF receiving a relatively new method of therapy, cardiac contractility modulation (CCM) is unknown. In a few studies design, investigating the long-term outcomes of patients with CCM, the observed survival rate compared with predicted survival levels, calculated using the Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score and Seattle Heart Failure Model (SHFM). The MAGGIC calculator includes some comorbid conditions, but at the same time, the data on comorbidity diseases is not presented in the SHFM, which calculates the most long-term prognosis. It is important that independent impact of CCM on outcomes in patients with HF cannot be assessed, because most of the studies were conducted prior to the era of using angiotensin receptors and neprilysin inhibitors (ARNIs) and sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors, drugs that have an independent effect on such important comorbidities and predictors of HF as renal dysfunction and diabetes mellitus.

Given the above, the study of predicted and observed survival of patients with HFrEF, receiving CCM is relevance. The aim of this research was to study three- and five-year prognosis of patients with HF receiving cardiac modulation, using an integrative approach, including the analysis of clinical, laboratory and instrumental data and focusing on the predictive potential of the comorbidity burden.

METHODS

This prospective study includes 59 patients who underwent implantation of CCM devices (51 Optimizer IV generation devices and 8 Optimizer Smart devices, Impulse Dynamics, Germany) between September 2015 and December 2018 in Almazov National Medical

Research Centre (Almazov NMRC). Inclusion/exclusion criteria and the CCM implantation technique are described in detail in our previous publications [15]. The study protocol was approved by the ethics committee of Almazov National Medical Research Center (No. 62 dated March 12, 2018). All patients had sinus rhythm, II and III functional class (FC) (NYHA) of HFrEF and received optimal drug therapy according to current guidelines for at least 3 months prior to device implantation. Patients were followed up by multidisciplinary team at the Centre for Heart Failure competency of Almazov NMRC. Visits to a heart failure specialized cardiologist and a cardiac electrophysiologist were every 3–6 months, during the first year of observation, and every 6–12 months, during the second year. Further visits were at least every 18 months. Also, patients could get 24/7 online consultation with the specialists.

At baseline, anamnesis, clinical, laboratory and instrumental data were analyzed. The Charlson comorbidity index (CCI) age-adjusted was calculated [16]. Outcomes were determined over three and five years follow-up periods. Three-year prognosis data were obtained in 100% of patients. Three patients, who implant CCM in December 2018 were excluded from the five-year prognosis. Predicted survival (PS) was calculated using the MAGGIC (PSMAGGIC) and SHFM (PSSHFM) scales [17, 18]. Number of hospitalizations for the 6-month period prior to implantation of CCM was assessed for each patient.

All-cause mortality and heart transplantation were considered as primary composite endpoint (PCE). The secondary composite endpoint (CE) included all-cause mortality, heart transplantation, and implantable cardioverter defibrillator shocks due to ventricular tachyarrhythmia and hospitalizations due to decompensated HF. Data on reaching the endpoint were obtained from medical records and from patient's relatives.

Statistical analysis was performed using SPSS (version 16.0) for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Microsoft Excel 2013 year. The Kolmogorov–Smirnov test de-

termined the distribution of quantitative parameters. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (M $\pm$ SD), median (Me) and quartile intervals (Q25 and Q75), frequencies and percentages of the total number of observations n (%), depending on the Gaussian distribution. Differences between independent samples were compared using the Mann-Whitney test. The independent categorical parameters were analyzed using the Fisher's exact test. The observed survival was analyzed using the Kaplan-Meier method. Statistical difference between observed and pre-

Table 1. (continuation)

Baseline characteristics of patients, clinical course and outcomes (n=59)

Parameter	Value
Baseline medical treatment	
ACEi/ARB, n (%)	58 (98)
Beta-blockers, n (%)	59 (100)
Aldosterone antagonist, n (%)	56 (95)
Diuretics, n (%)	59 (100)
Statin, n (%)	48 (81)
Clinical course during five-year follow-up period	
ICD implantation, n (%)	28 (47)
First diagnosed AF, n (%)	7 (12)
AF catheter ablation, n (%)	3 (5)
Electrical cardioversion due to AF, n (%)	5 (8.5)
Replace with Optimizer IV for Optimizer Smart, n (%)	1 (1.7)
Replacing Optimizer IV leads, n (%)	11 (19)
PCI, n (%)	6 (10)
Oncology, n (%)	3 (5)
Three-year clinical outcomes (n=59)	
Survival rate, %	79.7
Cardiovascular death, %	83.3
Heart transplantation, n (%)	2 (3)
Ventricular tachyarrhythmia, requiring ICD shocks, n (%)	0
Hospitalizations due to decompensated HF, n	46
Number of patients, who had hospitalization ^{&} , n (%)	19 (32)
All-cause hospitalizations, n	48
Five-year clinical outcomes (n=56)	
Survival rate, %	66.1
Cardiovascular death, %	73.6
Heart transplantation, n (%)	2 (3.5)
Ventricular tachyarrhythmia, requiring ICD shocks, n (%)	9 (16)
Hospitalizations due to decompensated HF, n	64
Number of patients, who had hospitalization ^{&&} , n (%)	28 (50)
All-cause hospitalizations, n	70

Note: data are given as mean $\pm$ standard deviation, median value and 25/75 quartiles or n (%). AH - arterial hypertension; AF - atrial fibrillation; ACEi - angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB - angiotensin receptor blocker; BP - blood pressure; CAD - coronary artery disease; CKD - chronic kidney disease; COPD - chronic obstructive pulmonary disease; HR - heart rate; GFR - glomerular filtration rate, ICD - implantable cardioverter defibrillator; NYHA - New York Heart Association; LVEF - left ventricular ejection fraction; HF - heart failure; PCI - percutaneous coronary intervention; peak VO_2 - peak of oxygen consumption; ^{&&} - due to decompensated HF during five-year period.

dicted by the SHFM and the MAGGIC survival, factor's impact on primary and secondary CE were accomplished using a log-rank test at the respective time points. Differences were considered significant at p -value <0.05 .

RESULTS

The mean follow-up period was 63.9 ± 3.4 months (1916 ± 102 days). Clinical characteristics of patients at the baseline, clinical course and outcomes are shown in Table 1.

The mean age of the patients was 52.3 ± 10.4 years, the majority were men with HF II FC (NYHA). The main cause of HF was coronary heart disease, 40 patients had postinfarction cardiosclerosis, in 18 cases the cause of HF was various types of non-coronary cardiomyopathies. Anamnesis of arterial hypertension was detected in most cases and counted as a competitive etiology of HF. Every third patient had chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus type 2 (DM), compensated by a diet or in combination with hypoglycemic drugs. One of four patients had chronic kidney disease (CKD). The CCI ≥ 5 point was observed in 63% of cases (Table 1). At baseline, 14 patients were implanted with ICDs for the primary prevention of sudden cardiac death (SCD). During the follow-up period, in addition to the CCM, ICDs were implanted in 28 more patients for the primary prevention of SCD. During the first and second

years, ICD implantation was performed in 19 and 5 patients, respectively, the remaining four patients in the subsequent period.

ARNI therapy was used in 29% of patients (17 people) during entire follow-up period. Dapagliflozin was prescribed for 6 patients since 2020. Myocardial revascularization was performed to 10% of patients (6 people) during follow-up period. Eight patients had a history of paroxysmal atrial fibrillation (AF), two of them underwent AF catheter ablation 12 months prior to CCM device implantation. After 5 years of follow-up, 7 patients were first diagnosed with AF, which requires cardioversion using electrical impulse therapy / catheter ablation, and one patient was replaced with the Optimizer Smart device for Optimizer IV. Ventricular tachyarrhythmia, requiring ICD shocks were observed in 15.2% of cases (9 people) at the fifth year of follow-up.

Three years later, CCM was discontinued in three patients for various reasons, including pocket stimulation associated with insulation breaches of CCM ventricular leads. One of them underwent CCM system removal due to the technical inability of replacing device's leads. These cases were censored at the respective time points. The proportion of therapeutic stimulation during the follow-up period was more than 70% in all respondents. One year later after device implantation a significant decrease in number

Table 2.

Dynamics of hospitalization due to HF decompensation number over 5 years during CCM

Time period	Number of hospitalized patients*, n (%)
12 months	8 (14.2)
12-24 months	5 (10)
24-36 months	6 (12.7)
36-48 months	4 (10)
48-60 months	5 (13.5)

Note: * - the number of hospitalized patients due to HF decompensation from the total number of survived patients at the end of certain follow-up period.

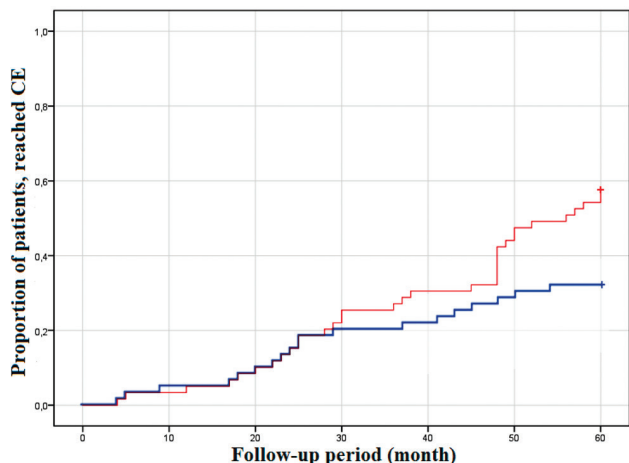


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves for primary (blue line) and secondary (red line) composite endpoints in cardiac contractility modulation patients.

Table 3.

Comparison of observed and predicted survival during follow-up period

Follow-up period (months)	Survival rate (%)		
	Kaplan-Meier	SHFM	MAGGIC
12	96	96	91
24	88	92	-
36	79,7	-	77,4
48	74	-	-
60	66,1	55,7	-

Note: SHFM - Seattle Heart Failure Model, MAGGIC - Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure Risk Score.

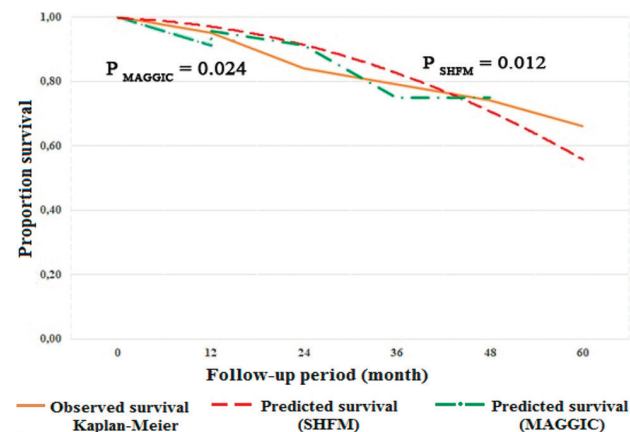


Fig. 2. Comparison of Kaplan-Meier analysis for observed survival rate and predicted survival rate by SHFM and MAGGIC in cardiac contractility modulation patients.

Table 4.

Differences in clinical, anamnestic, laboratory and instrumental parameters of patients with HF at the time of CCM implantation depending on their outcomes.

Parameter	3 year of observation			5 year of observation		
	Survived (n=47)	Patients, reached PCE (n=12)	p	Survived (n=37)	Patients, reached PCE (n=19)	p
Age (years), M±SD	54.32±10.8	58.7±9	ns	56.7±11.3	58.2±8.4	ns
HF anamnesis, years, Me (Q25;Q75)	6(4;8)	6(4;10)	ns	9(7;10)	8(6;13)	ns
CKD, n (%)	8(17)	7(58)	0.007	6(16)	9(47)	0.02
Anamnesis of AH, n (%)	34 (72)	11 (92)	ns	27 (73)	16 (84)	ns
CAD, n (%)	32 (68)	10 (83)	ns	25 (68)	15 (80)	ns
Diabetes mellitus type 2, n (%)	13 (28)	5 (42)	0.48	9 (24)	9 (47)	1.0
CCI, points, M±SD	5.1±2.5	7.1±2.5	ns	5.5±2.7	7.21±2.5	0.02
CCI ≥ 5 points, n (%)	27 (57)	10 (83)	ns	22 (59)	15 (79)	ns
CCI ≥ 7 points, n (%)	11 (23)	9 (75)	0.008	9 (24)	11 (58)	0.02
SBP, mm Hg, Me (Q25;Q75)	120 (110;120)	115 (100;124)	ns	120 (110;120)	110 (100;120)	ns
HR, bpm, Me (Q25;Q75)	66(64;72)	73(67;79)	ns	66(61;73)	75(70;82)	ns
Total cholesterol, mmol/l, M±SD	4.1±1.4	5.3±1.3	ns	4.2±1.2	4.8±0.4	ns
Potassium, M±SD	140.5±3.3	142.1±1.8	ns	138.4±4.7	139.8±5.3	ns
Sodium, Me (Q25;Q75)	4.5±0.5	4.5±0.4	ns	4.9±0.5	4.4±0.4	ns
Heamoglobin, g/l, Me (Q25;Q75)	143.8±18.4	135±17	ns	172±17.4	141.3±23	ns
Lymphocytes (%), M±SD	30.7±9.9	24.7±10	ns	33.6±21	22.4±10.6	ns
Urine acid, mmol/l, M±SD	471±122	630±228	ns	455±127	542±227	ns
BMI, kg/m ² , M±SD	29.6±5.4	28.6±3.6	ns	29.5±5.8	30.4±4.9	ns
GFR CKD-EPI (ml/min/1.73m ²), M±SD	74.5±16.5	60.8±12.5	ns	70±19	55.8±17.9	0.02
LVEF, %, M±SD	33.57±7.3	27.2±8.4	ns	36.6±9.1	26±7	0.003
LVEF < 25%, n (%)	4 (8.5)	4 (33)	0.046	3(8)	7(37)	0.02
LVEF 25-34%, n (%)	19 (40)	6 (50)	ns	11(30)	10(53)	ns
LVEF >34% , n (%)	24 (51)	2 (17)	0.049	23(62)	2(10.5)	0.0002
HF III (NYHA), n (%)	8 (17)	7 (58)	0.007	5 (13.5)	9 (47)	0.009
NT-proBNP pg/ml, Me (Q25;Q75)	492 (137;1000)	2200 (1249;11422)	ns	190 (45;610)	2020 (1215;8433)	ns
peak VO ₂ , ml/kg/min, M±SD	16.7±5.61	15.1±4.6	ns	23.7±5.56	14.1±4.5	0.043
ICD prior to CCM implantation, n (%)	10 (21)	4 (33)	ns	11 (30)	3 (16)	ns
ICD after 24 months CCM, n (%)	31 (66)	7 (58)	ns	27 (73)	10 (53)	ns
ACEi/ARB, n (%)	46 (98)	12 (100)	ns	37 (100)	18 (94)	ns
Beta-blockers, n (%)	47 (100)	12 (100)	ns	37 (100)	19(100)	ns
Aldosterone antagonists, n (%)	44 (93)	12 (100)	ns	37 (100)	19(100)	ns
Diuretics, n (%)	47 (100)	12 (100)	ns	37 (100)	19(100)	ns.
Statin, n (%)	37 (78)	11 (92)	ns	29 (78)	19(100)	ns
ARNI* since 2018 yr , n (%)	15 (32)	2 (17)	ns	13 (33)	4 (21)	ns
Dapagliflozin since 2020 yr , n(%)	6 (10)	0(0)	ns	4 (10)		ns
Hospitalized patients ¹ , n (%)	22 (47)	7 (58)	ns	17 (46)	12 (63)	ns
Hospitalized patients ² , n (%)	12 (25.5)	6 (50)	ns	9 (24)	13 (68)	0.003

Note: data are given as mean ± standard deviation, median value and 25/75 quartiles or n (%), ns - non-significant differences; PCE - primary composite endpoint; CCI - Charlson's comorbidity index; * - ARNI - angiotensin receptors and neprilysin inhibitor; ¹ and ² - number of hospitalized patients due to HF decompensation patients 6 month prior to CCM device implantation and due to HF decompensation patients during follow-up period, respectively. Other abbreviations same as table 1.

of patients, hospitalized due to decompensated HF was observed and compared with six months period prior to CCM implantation, furthermore, significance of the difference remained during whole follow-up period for each twelve-month (all $p < 0.001$) (Table 2).

At three and five years, survival rate was 79.7% and 66.1%, respectively (Fig. 1). Primary CE (all-cause death and HT) was reached by 12 (20.3%) and 19 (33.9%) patients in the above time periods. The average event-free survival before reaching PCE was 49.8 ± 2.21 months (1494 days).

Cardiovascular mortality was observed in 83.3% and 73.6% of cases over three and five years of follow-up, respectively, while mortality due to HF decompensation was dominated (41.6% and 47.3% for three- and five years, respectively). HT due to the progression of HF was performed in two cases during the 3-year period after the CCM. SCD were in 6.7% cases (4 people) during the entire follow-up period. There were no implantations of a mechanical circulatory support system in the study cohort. Five patients (8.4%) had severe forms of the new coronavirus infection that required hospitalization, two of them were declared with hospital deaths.

Secondary CE (including all-cause mortality, HT, ICD shocks and hospitalizations due to decompensated

HF) was reached by 17 (29%) and 34 (61%) patients, respectively, during the three- and five-year follow-up periods (Fig. 1). The average event-free survival before reaching secondary CE was 46.5 ± 2.2 months (1395 days).

Observed survival rates were compared with predicted by the SHFM and MAGGIC scales. After three and five years of follow-up, observed survival was significantly higher than PSMAGGIC and PSSHF 79.7% and 66.1% versus 77.4% and 55.7%, respectively ($p_1 = 0.024$; $p_2 = 0.012$) (Table 3 and Fig. 2). The average annual mortality rate in cohort was 6.8%.

Comparative analysis between surviving and deceased patients groups, who reached primary CE, included a wide range of prognostic factors and parameters provided in the prediction survival scales. Patients with LV EF less than 25%, FC III (NYHA), CKD, CCI ≥ 7 points were more common in groups of patients who reached primary CE compared with the group of survived patients at all-time points (all $p < 0.05$). Higher baseline value of the CCI, as well as lower baseline values of peak oxygen consumption, glomerular filtration rate (GFR) and frequent hospitalizations due to HF decompensation during CCM therapy were associated with a poor five-year prognosis. Comparative data of groups depending on the outcome are presented in Table 4.

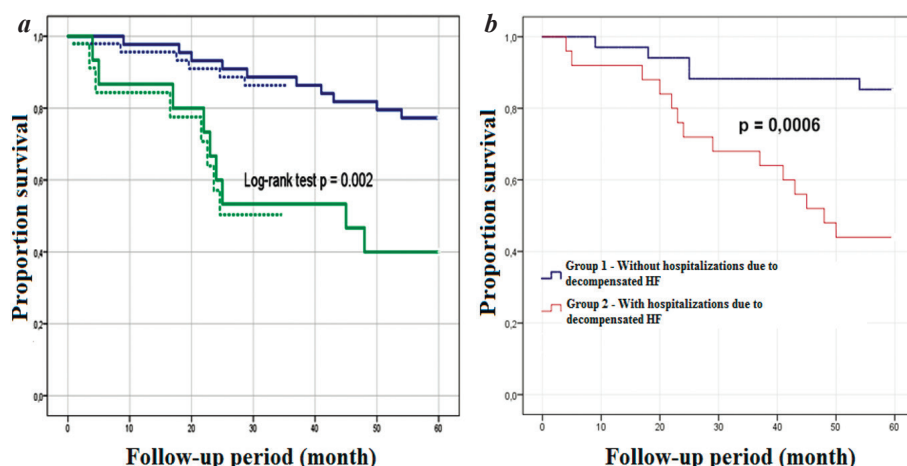


Fig. 3. Kaplan-Meier analysis of survival rates in cardiac contractility modulation patients depending on a) HF functional class (blue line - patients with HF II (NYHA), green line - patients with HF III (NYHA); b) hospitalizations due to decompensated HF during follow-up period.

A log-rank analysis was performed to determine potential factors that could influence outcomes. Age, HF etiology, fact of ICD implantation, DM type 2, and optimal drug therapy did not affect primary and secondary CE in every follow-up point. At the same time, patients with different functional classes of HF, CKD and CCI ≥ 7 points showed significant differences in the prognosis according to the log-rank test ($p_1 = 0.002$, $p_2 = 0.003$ and $p_3 = 0.036$, respectively) (Fig. 3 A and Fig. 4 A, B).

Also, there was significant differences in the average lifetime between 2 groups of

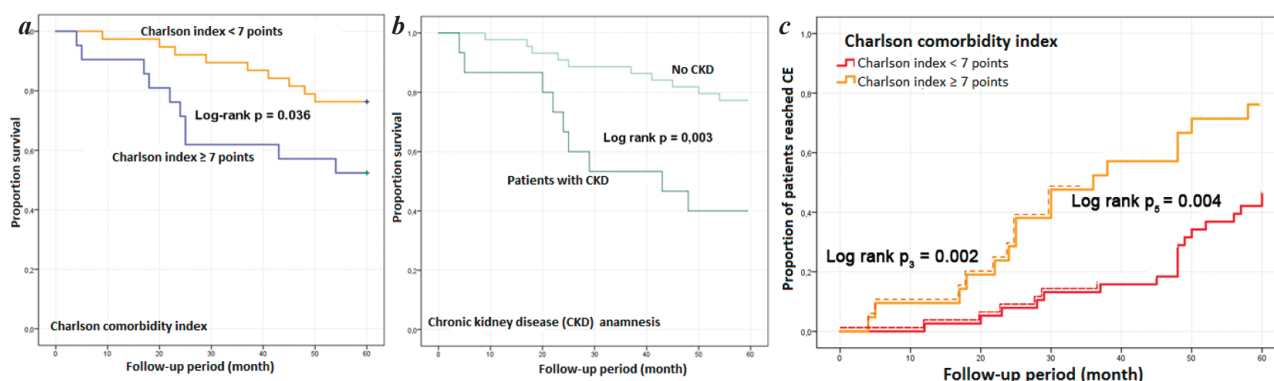


Fig. 4. Impact of comorbidity burden on clinical outcomes of HFrEF patients undergoing CCM. Kaplan-Meier survival curves depending on: a) Charlson comorbidity index; b) chronic kidney disease (CKD) anamnesis before CCM; c) 3-year (dotted lines) and 5-year survival curves for secondary combined endpoints depending on Charlson comorbidity index.

patients, depending on the fact of hospitalization due to decompensated HF during CCM ($p < 0.001$) (Fig. 3 B).

Patients with a CCI score ≥ 7 reached secondary CE significantly faster ($p_3 = 0.002$ and $p_5 = 0.004$ for the three-year and five-year follow-up periods, respectively) (Fig. 4B).

DISCUSSION

This paper presents the long-term single center prospective study dedicated to analysis of survival in HFrEF patients receiving the CCM. The median event-free survival before reaching primary CE, included death or HT, was 1494 days with an annual mortality rate of 7%. It is difficult to draw a conclusion about the benefits of CCM for clinical outcomes, due to the lack of a control group in this study. Meanwhile, the three- and five-year survival rates of patients were 80% and 66%, which significantly higher than the PS, calculated by the MAGGIC and SHFM scales were. There was a significant reduction in the number of hospitalized patients due to decompensated HF treated with CCM during the entire five-year period compared to the six-month period before device implantation.

Considering the limited use of this electrophysiological treatment method throughout the world, published studies providing such long-term monitoring of patients during CCM are rare and limited to small cohorts. In a prospective study of 41 patients with HFrEF receiving CCM, the three-year survival rate was 70%. At 75 months it reached 61% that was significantly higher compared to the control group receiving drug therapy, where survival rate after 69 months was 29%. It should be noted that this study included patients with III FC (NYHA) and there were no significant differences in both mortality and hospitalizations due to HF in group of patients with LV EF $< 25\%$ [19]. Another study analyzed a cohort of 68 patients with II-III FC (NYHA) HFrEF receiving CCM and showed a significant increase in survival rate compared to the calculated by SHFM. Mean follow-up period at this study was 4.5 years [12].

This article presents unique Russian experience of long-term follow-up of patients receiving CCM by a multidisciplinary "heart team". The severity of the clinical course of HF (FC III (NYHA) at the time of CCM implantation and frequent hospitalization due to HF decompensation) is an worsening prognostic factor, which has been previously shown in a Russian cohort of patients with HFrEF, even in the context of a multidisciplinary approach [20]. It is obvious that a personalized medical approach, early monitoring of high-risk patients at the outpatient stage, and online availability of specialists demonstrated in this study, make it possible to correct treatment in a timely manner, prevent decompensations, and determine clinical indications for a necessary high-tech treatment or hospitalization, which is partly causes lower mortality rate and better clinical results compared to calculated ones [21].

During analysis of poor prognosis predictors in studied cohort, a negative impact of the integral comorbidity index was demonstrated, along with traditional risk factors, such as HF FC, peak oxygen consumption, LV EF and CKD. It should be noted that predictive scales are usually based on randomized clinical trials results, which rarely include patients with severe comorbidity. However,

comorbidity is a major problem in HF patients, which is associated with more frequent use of medical services and increased mortality rate [22]. The anamnesis of two or more chronic diseases, so-called multimorbidity, is typical for most patients with HF, regardless of LV EF and HF phenotype [23], which is confirmed by the presented data. It is important that the proportion of deaths not related to cardiovascular diseases in the present study was 17% and 26% after three and five years of follow-up.

Several authors have shown a significant increase of mortality risk in patients with HFrEF and ICD/CRT-D who have accompanying non-cardiac diseases [3–8]. Meta-analysis of 4 large randomized clinical trials, evaluated the benefits of ICD for primary prevention of SCD, showed lower efficiency of the device in group of patients with multiple comorbidities [9]. The burden of comorbidity and patient's functional status are important components in assessing the annual prognosis and determining clinical indications for the ICD implantation in patients with HFrEF for SCD primary prevention, according to current guidelines [1]. In some articles, the impact of comorbidities on outcomes in patients with HFrEF and implanted ICD/CRT-D was assessed using the CCI [3–6]. However, there is currently no data on using this index to evaluate impact on outcomes of patients treated with cardiac modulation. At the same time, the results of the Italian RERA (Registry of Emilia Romagna on Arrhythmia Interventions) show that patient's age and high HF FC, in addition to a high value of CCI, are independent factors, worsening outcome of patients with HFrEF during a five-year follow-up. As in our study, in this register CCI was associated not only with survival, but also with hospitalizations frequency [6]. The presented data confirm that calculation of the Charlson index in patients with HF can be useful for risk stratification, comprehensive analysis of possible outcomes, and identification of the target population for expensive implantable devices, including CCM.

Study limitations. The small sample size and the absence of a control group contribute to the limitations of the study, including the analysis of the impact of ARNI and sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors on composite endpoints, as well as the impact of comorbidity burden on the structure of hospitalizations in patients receiving CCM. This study did not evaluate the severity of comorbidity, as well as the quality of its therapy.

CONCLUSIONS

1. The three- and five-year survival rates of patients with HFrEF II-III FC and sinus rhythm, treated with CCM therapy was 80% and 66% and was significantly higher than the predicted survival calculated by the MAGGIC and SHFM scales.
2. Long-term cardiac contractility modulation addition to optimal medical therapy and monitoring in a multidisciplinary medical team is associated with decreased number of hospitalizations due to decompensated heart failure.
3. Our results demonstrate the negative impact of severe comorbidity on the clinical course and outcomes of HF patients with implanted CCM system, which determines the need for further research on large samples, using modern drug approaches.

REFERENCES

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. 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. 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. 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. *Kardiologiia*. 2018;58(S10): 9-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2483>.
21. 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>

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>.

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia, which has already been diagnosed in tens of millions of people worldwide. With the increase in life expectancy of the population, the incidence of AF is rapidly increasing and, according to forecasts, by 2050 the number of people with this arrhythmia may increase 3 times. AF increases the risk of morbidity and mortality due to stroke, heart failure, and cognitive dysfunction, even in patients receiving current optimal therapy. Therefore, further optimization of the treatment of AF is required to reduce the incidence of complications of this arrhythmia [1, 2].

There are four main principles in the treatment of AF: reduction of the influence of risk factors and the risk of stroke, ventricular rate control (VRC), and control of sinus rhythm. In accordance with current recommendations, ventricular rate control to maintain hemodynamic stability while maintaining arrhythmia remains the standard therapy for AF, which solves the problem of reducing the severity of symptoms and the incidence of disease outcomes (progression of heart failure, repeated hospitalizations, deaths from cardiovascular and other causes). Rhythm control, which includes cardioversion (pharmacological or electrical), antiarrhythmic drugs (AADs), and/or ablation, is an AF therapy introduced to resolve persistent symptoms of arrhythmia without strong evidence of additional improvement in outcomes compared with VRC. When a rhythm control strategy is chosen, catheter ablation (CA) of AF is considered as a second-line therapy for patients who have failed or are intolerant of at least one AAD [3]. However, it is obvious that such a simplified approach does not include the analysis of a number of situations that are difficult for medical decision-making, often resolved with the obligatory consideration of the opinion of the patient, who insists on medical or interventional treatment. Regardless of which AF management strategy is used, risk factor assess-

ment and therapy are required to prevent thromboembolism. Despite the application of modern clinical guidelines for the treatment of AF, patients remain at risk of developing cardiovascular complications, such as stroke, heart failure, and acute coronary syndrome, associated with cardiovascular mortality of about 5% per year [2].

At the beginning of the 21st century, the position that seemed logical for practitioners about the preference in patients with AF for the strategy of restoring and maintaining sinus rhythm compared to VRC could not be confirmed in several randomized trials [4]. Therefore, over the past 20 years, recommendations for the management of patients with AF have been based on the results of the largest of these studies, AFFIRM (n=4060), which did not show significant differences between VRC and rhythm control strategies when comparing overall mortality and cardiovascular complications. [5]. In the second most important study of that time, RACE (n=522), rate control was compared with a sinus rhythm control strategy in patients with persistent AF who underwent cardioversion [6]. A similar frequency of primary endpoint events (cardiovascular death, heart failure, bleeding, thromboembolic complications, and adverse reactions to AADs) was shown in the VRC and rhythm control groups. Therefore, in the context of a rapid increase in the number of hospitalizations with AF, rate control was recognized as the standard of care for oligosymptomatic/asymptomatic course of this arrhythmia without compromising outcomes, with a favorable tolerability profile of the drugs used for it and cost-effectiveness. Until recently, it was recognized that sinus rhythm control with AADs, electrical cardioversion, and AF ablation reduces symptoms and improves quality of life in patients with symptoms of arrhythmia, but there was insufficient evidence to claim an improvement in cardiovascular outcomes [3, 7].

Meanwhile, several limitations of the mentioned studies should be noted. In AFFIRM and RACE, the average age of participants was over 65 years, that having raised questions about the applicability of their findings to younger patients with AF. In addition, a retrospective analysis of the AFFIRM study showed that the presence of sinus rhythm was associated with a 47% reduction in the risk of death ($p < 0.0001$), although the use of AADs, most commonly amiodarone, to maintain sinus rhythm was associated with an increased risk of adverse events [8]. Finally, discontinuation of anticoagulant therapy in the presence of an impression of maintaining sinus rhythm on rare visits to research centers contributed to an increase in the incidence of ischemic stroke in the rhythm control group (7.1%) compared with the rate control group (5.5%) [5].

In accordance with the principles of the PRISMA systematic review [9], the literature on sinus rhythm control strategy in AF was searched using the PubMed/MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Database of Systematic Reviews databases. The keywords “atrial fibrillation” and “rhythm control”, the filters “clinical trial”, “meta-analysis”, “randomized controlled trial”, “review”, “systematic review” were used. After screening 2367 found sources, those of them were selected that reflected modern ideas about the role of sinus rhythm control in the treatment of patients with AF. Preference was given to the most cited articles in journals with a high impact factor and open access to the full text. In this paper, 55 major sources of literature have been cited.

EARLY RHYTHM CONTROL IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ADVERSE CARDIOVASCULAR OUTCOMES

EAST-AFNET 4 study

It is known that AF itself causes unfavorable electrical and structural remodeling of the atria, developing for several weeks and contributing to the progressive course of arrhythmia [10]. It has been suggested that early intervention to prevent atrial remodeling due to AF could reduce the risk of adverse cardiovascular events. The EAST-AFNET 4 study tested the hypothesis that rhythm control therapy, initiated early after the diagnosis of AF, may reduce the risk of adverse outcomes compared with the current practice of delayed transition to a rhythm control strategy. The project included 2789 patients with recent AF (diagnosed ≤ 1 year prior to enrollment) and comorbid cardiovascular conditions (age over 75 years, history of transient ischemic attack/stroke, or meeting two of the following criteria: age over 65 years, female gender, heart failure, arterial hypertension, diabetes, severe ischemic heart disease, stage 3 or 4 chronic kidney disease (glomerular filtration rate 15-59 ml per minute per 1.73 m² of body surface area) and left ventricular hypertrophy (interventricular thickness septum to diastole >15 mm.) The median time after diagnosis of AF in registered patients was 36 days. Patients randomized to early rhythm control (ERC) received AADs (87% of cases) or AF CA (9% at baseline and 19% at 2 years of follow-up.) At a median follow-up of 5.1 years, the risk of the combined primary endpoint (sum adverse events - cardiovascular death, stroke, hospitalization due to worsening heart failure or acute coronary syndrome) was 21% lower

(relative risk [RR] 0.79, 95% confidence interval [CI] 0.66-0.94; $p=0.005$) due to a significant reduction in the risk of death from cardiovascular causes (RR 0.72, 95% CI 0.52-0.98) and stroke (RR 0.65, 95% CI 0.44-0.97) in the ERC group compared with the conventional treatment group [11]. More than 90% of the participants in EAST-AFNET 4 in both groups were constantly receiving anticoagulant therapy, so it can be assumed that it was the ERC strategy that provided improved cardiovascular outcomes in patients with AF. During the observation period, patients in the ERC group did not require an increase in hospital stay compared to the conventional treatment group.

It can be assumed that in the early stages, atrial remodeling can be reversible, but with prolonged existence of AF, it is less reversible or irreversible and only progresses. For this reason, the AFFIRM and RACE studies, which included patients with persistent AF and consistent significant left atrial structural and electrical remodeling, did not show significant differences in cardiovascular outcomes between VRC and rate control. In patients treated with EAST-AFNET 4 for ERC, the left atrium did not undergo the same degree of remodeling as in the conventional treatment group, which may have a positive effect on cardiovascular outcomes. At the same time, it should be considered that in this study, anticoagulants were continued during the ERC, while in the AFFIRM study, warfarin treatment could be stopped after 4 weeks of maintaining sinus rhythm, and in the VRC group, continuous anticoagulant therapy was prescribed by the protocol [5].

EAST-AFNET 4 Sub-Analyses

In a pre-planned sub-analysis of 798 EAST-AFNET 4 participants with New York Heart Association functional class II or III heart failure symptoms or left ventricular ejection fraction (LVEF) $<50\%$, the effect of therapy was compared to ERC and conventional treatment on clinical outcomes. At a median follow-up of 5.1 years, there was a 26% reduction in the risk of events for the combined primary endpoint (cardiovascular death, stroke, hospitalization for worsening heart failure or acute coronary syndrome) (RR 0.74; 95% CI 0.56-0.97; $p=0.03$) in the RCR group versus the usual treatment group, regardless of the nature of the heart failure (p -interactions=0.63). The primary safety endpoint (death, stroke, or serious adverse events associated with rhythm control therapy) was recorded in 17.9% and 21.6% of cases in the ERC and usual treatment groups, respectively (RR 0.85; 95% CI 0.62 -1.17; $p=0.33$), and LVEF improved after 2 years in both groups by $5.3 \pm 11.6\%$ and $4.9 \pm 11.6\%$, respectively ($p=0.43$).

Notably, IC class AADs were used for ERC in the majority (54%) of patients with preserved LVEF ($\geq 50\%$; mean $61 \pm 6.3\%$), as well as in 26% of patients with moderately reduced LVEF (40-49%, on average $44 \pm 2.9\%$). According to the conclusion of the authors of the sub-analysis, the treatment strategy for ERC brings clinical benefit to patients with AF and signs or symptoms of heart failure [12].

Another pre-planned EAST-AFNET 4 analysis compared the effect of ERC therapy and VRC in oligosymptomatic and symptomatic patients with AF. Oligosymptomatic and symptomatic patients received similar therapy for rhythm control with equal frequency of CA, oral anticoagulants, and treatments for comorbid cardiovascular

disease. In patients with asymptomatic AF, the primary endpoint (combination of death from cardiovascular causes, stroke, or hospitalization with worsening heart failure or acute coronary syndrome) was 24% less common (RR 0.76; 95% CI 0.60-1.03) in the ERC group compared with the VRC group, which is almost identical to the results of the study in symptomatic patients [13]. In addition, the risk of primary endpoint events was equally reduced in ERC in patients without AF symptoms, with mild or moderate symptoms, and with severe symptoms of arrhythmia (p interactions = 0.743). Current clinical practice guidelines limit the use of rhythm control therapy to patients with symptomatic AF. However, in EAST-AFNET 4, the clinical benefit of ERC did not differ between oligosymptomatic and symptomatic patients with AF, which may expand its use in practice.

The results of the EAST-AFNET 4 project, in addition to more frequent maintenance of sinus rhythm in the ERC group, could be affected by unintended differences in the provision of components of modern complex therapy for AF (taking anticoagulants, treating concomitant cardiovascular diseases, intensity of contacts between patients and investigators). A specially conducted analysis showed equal use of oral anticoagulants and an equal level of blood pressure during the entire observation period in the compared groups. The number of face-to-face visits of patients to research centers (2.13 per patient in the ERC group and 1.94 per patient in the usual treatment group; $p < 0.001$) differed only because of the need to adjust anti-AADs therapy at the beginning of the study. Since the ERC and VRC groups practically did not differ in anything other than the study intervention, it may explain the benefits achieved in clinical outcomes with the first method of treating patients with AF [14].

Another pre-planned sub-analysis of the EAST-AFNET 4 study was devoted to assessing the impact on outcomes of the clinical form of AF: newly diagnosed (ND) (up to 7 days after the first clinical diagnosis of AF; $n=1048$), paroxysmal ($n=994$) and persistent ($n=743$). ERC reduced the risk of EAST-AFNET 4 combined primary efficacy endpoint events in all three forms of AF. However, in the ERC group, the risk of hospitalization for acute coronary syndrome was increased in ND AF (RR 1.50 at 95% CI 0.83-2.69; p -interaction = 0.032), although it decreased in paroxysmal (RR 0.64 at 95% CI 0.32-1.25) and persistent AF (RR 0.50 at 95% CI 0.25-1.00). Patients with ND AF spent more nights in the hospital (RR 1.38; 95% CI 1.12-1.70; p -interaction = 0.004) compared with patients with paroxysmal AF (RR 0.84; 95% CI 0.67-1.03) and persistent AF (RR 1.02 at 95% CI 0.80-1.30). ERC improved health-related quality of life (as assessed using the EQ-5D questionnaire) in patients with paroxysmal and persistent, but not with ND AF [15]. These unexpected, at first glance, results showed that patients with ND AF belong to a high-risk group, which is probably due to the cause of the onset of arrhythmia (acute heart failure, hypertensive crisis, hyperthyroidism, electrolyte disturbances, severe acute infectious disease, etc.). It is also important to remember that AF phenotypes overlap significantly, and patients can move from one phenotypic group to another, which makes the boundaries between different groups very arbitrary.

The results of therapy with the goal of ERC in EAST-AFNET 4 were compared in patients with AF and higher ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$ points, $n=1093$) or lower ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} < 4$ points, $n=1696$) burden of comorbidity. In the ERC group, the risk of the combined primary endpoint of the project effectiveness was reduced in patients with $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$ points (HR 0.64; 95% CI 0.51-0.81; $p < 0.001$), but not with $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} < 4$ points (RR 0.93; 95% CI 0.73-1.19; $p=0.56$). According to the authors of this sub-analysis, in patients with newly diagnosed AF and more comorbidity, therapy for ERC effectively reduces the risk of adverse cardiovascular outcomes, while in patients with fewer comorbidities, the results of ERC may not be as favorable compared with conventional VRC [16]. In contrast, when using the Korean national database of routine clinical practice ($n=54,216$), it was shown that in patients who did not meet the inclusion criteria in EAST-AFNET 4 (mean age 54 years, median risk of thromboembolism according to $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 1 point), ERC was also associated with a reduced risk of events in the primary efficacy endpoint (RR 0.80, 95% CI 0.66-0.97) [17].

Summarizing the data of the EAST-AFNET 4 study and its already available subanalyses, we can conclude that the ERC strategy should be considered as a new tool for the treatment of patients with AF, regardless of the symptoms of arrhythmia, the presence of chronic heart failure, and other comorbid pathologies. The results of the EAST-AFNET 4 study and its sub-analyses were not available for the preparation of the 2020 European AF guidelines. They conflicted with current guidelines for the standard of care for AF and showed an association between ERC and improved cardiovascular outcomes in patients with newly diagnosed arrhythmias compared with conventional therapy for rate control. The established improvement in outcomes may be associated with a decrease in the burden of arrhythmia, as well as with the preservation of the structure and function of the left atrium, moreover, the reverse development of remodeling of the left heart, which is associated with a decrease in the risk of cardiovascular complications of AF [18, 19]. Given these new ideas, the ERC strategy has obvious prospects for widespread use, since up to 80% of patients with newly diagnosed AF have reasons for such therapy [20, 21], and its benefits are observed in patients in real practice up to at least 75 years of age. [22]. Importantly, in several randomized controlled trials (AF-CHF, CASTLE-AF, ATHENA, EAST-AFNET 4) [11, 23-25], as well as a large observational project ($n=31,220$) based on the analysis of the national database The National Health Insurance Service (NHIS) of North Korea [26] confirmed the safety of rhythm control therapy in elderly patients with AF and comorbid cardiovascular diseases, which largely eliminated the concerns raised after the AFFIRM study [27].

It goes without saying, some patients are not suitable for a sinus rhythm control strategy, and sometimes even for an initial attempt to restore it. Among them are patients with genetically determined AF and a very long history of asymptomatic arrhythmia, for whom there is little evidence of the clinical benefit of a rhythm control strategy [28]; patients with severe atrial cardiomyopathy and severe atri-

al dilatation [29]; abandoned rhythm control; patients with short life expectancy and very old people for whom limited data are available.

POSSIBLE METHODS FOR CARRYING OUT THE STRATEGY FOR SINUS RATE CONTROL IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Cardioversion is an important component of a rhythm control strategy, although not a means of maintaining a rhythm as such, it usually represents a transitional step to taking AADs or CA AF to achieve a long-term effect. The domestic class III AAD nifedil (Refralon®) makes it possible to successfully solve the problem of restoring sinus rhythm in approximately 90% of patients with persistent AF, i.e., it is a real alternative to electrical cardioversion [30].

Concerns about the safety of anti-relapse treatment of AF with AADs have developed historically, supported by the results of the AFFIRM and RACE studies [5, 6]. In AFFIRM, 63% of patients randomized to rhythm control were treated with amiodarone, and the small excess mortality in this group was entirely non-cardiovascular, primarily attributable to lung disease and cancer associated with chronic amiodarone use [27]. The results of early comparative studies of rhythm control and VRC could be affected by less advanced treatment regimens using inadequately high or suboptimal doses of AADs, potentially provoking proarrhythmia or reducing the effectiveness of treatment, the participation of patients with a long history of AF, insufficiently strict monitoring, inadequate anticoagulant therapy [31].

Dronedarone, which differs from amiodarone in the absence of two iodine atoms in the molecule and the presence of a methylsulfonamide group, in a large randomized ATHENA study involving 4628 patients with AF and additional risk factors for death, reduced the risk of the sum of adverse events (hospitalization for a cardiovascular reason or death) by 24%. compared with placebo (RR 0.76; 95% CI 0.69-0.84; $p < 0.001$), which contributed to optimism about this anti-anxiety drug [25]. However, the PALLAS randomized trial of dronedarone in patients with persistent AF and risk factors for cardiovascular complications was soon stopped for safety reasons [32]. After enrollment of 3236 patients, dronedarone increased the risk of primary combined endpoint events (stroke, myocardial infarction, systemic embolism, or death from cardiovascular causes) (RR 2.29; 95% CI 1.34-3.94; $p = 0.002$), death from cardiovascular causes (RR 2.11; 95% CI 1.00-4.49; $p = 0.046$), death from arrhythmia (RR 3.26; 95% CI 1.06-10.00; $p = 0.03$), stroke (RR 2.32; 95% CI 1.11-4.88; $p = 0.02$), hospitalization for heart failure (RR 1.81; 95% CI 1.10-2.99; $p = 0.02$) compared with placebo. These negative results were followed by recommendations from the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency to limit the use of dronedarone in AF.

Subsequently, practitioners did not receive new AADs to control sinus rhythm in patients with AF. Enthusiasm for the development of AADs has been dampened by many factors, including stringent regulatory requirements, as well as historical experience of limited efficacy and risk of cardiac/extracardiac side effects. The pharmaceutical in-

dustry offers limited hope for progress anytime soon. Only rare innovations are proposed outside the already known areas, including beta-blockers, blockers of K⁺ channels of cell membranes, modulators of Ca²⁺ processing in cardiomyocytes, antioxidants or parasympatholytics [33].

Despite this, AADs continue to play a dominant role in the global clinical practice of antiarrhythmic treatment, and, for example, in the EAST-AFNET 4 study in the rhythm control group, 92% of patients with AF initially underwent antiarrhythmic drug therapy [11].

CA, as a rule, isolation of the pulmonary vein orifices, is superior to AADs in the effectiveness of rhythm control in patients with AF [34]. However, CA cannot completely eliminate the recurrence of this arrhythmia - the rate of successful rhythm control approaches 80% in paroxysmal and is about 60% in persistent AF [35], and repeated procedures are required in 20-50% of patients [36]. At the same time, there is concern about the deterioration of the reservoir, pumping, and conduction functions of the left atrium as a result of the damaging effect of CA on the tissue of the left atrium, the long-term consequences of which are unknown [37].

The CABANA study, which compared the effectiveness of interventional and medical rhythm control in patients with AF, confirmed the greater effectiveness of CA in reducing the risk of arrhythmia recurrence (RR 0.52, 95% CI 0.45-0.60), but the event rate of the combined primary endpoint (death, disabling stroke, major bleeding, or sudden cardiac arrest) did not differ between groups, 8.0% and 9.2%, respectively ($p = 0.30$) [38]. Periprocedural complications were observed in 4.8% of patients randomized to the CA group and included pericardial tamponade (0.8%), hematomas (2.3%), and pseudoaneurysms (1.1%). In the antiarrhythmic drug therapy group, proarrhythmia was recorded in 0.8% of patients, which is significantly less than in a similar group of AFFIRM participants (2.5%) [5] and indicates improvements in approaches to the use of available AADs over the past two decades.

In the EARLY-AF ($n=303$) and STOP AF ($n=203$) trials, participants with symptomatic untreated paroxysmal AF were randomized to cryoballoon CA (CBA) or antiarrhythmic drug therapy, respectively [34, 39]. After 1 year of follow-up with an implanted cardiac monitor in the EARLY-AF study, the recurrence rate of atrial tachyarrhythmia was 42.9% and 67.8% in patients who were prescribed CBA or AADs, respectively [34]. In the STOP AF study, 74.6% and 45.0% of patients in the CBA and drug therapy groups did not have recurrent atrial tachyarrhythmias [39]. The presented studies showed the benefits of CBA in influencing secondary endpoints but did not have sufficient statistical power to demonstrate the superiority of the procedure compared to AADs in relation to the most important adverse outcomes of AF (death, stroke, heart failure).

The two most common CA methods, radiofrequency ablation and cryoablation, appear to be comparable in terms of efficacy in preventing recurrence of AF without statistically significant differences in complication rates [40,41]. In general, CA can be a first-line therapy for paroxysmal (recommendation class IIa) and persistent AF (recommendation class IIb) [3], but these provisions have a few limitations [42]. CA carries the risk of serious com-

plications of the intervention (eg, intraprocedural stroke, pulmonary venous stenosis) [43] in the absence of strong evidence for improved prognosis [38]. Successful CA studies have involved centers with more experience and a staff of highly qualified professionals, but in real practice, less experienced doctors can perform ablation with less efficiency and safety. Carefully selected patients were included in the AF CA studies, which may have influenced the results obtained. An example is the CASTLE-AF study, which compared CA (n=179) with medical therapy (AAD or means of VRC, n=184) in patients with paroxysmal or persistent AF and chronic heart failure with an LVEF $\leq 35\%$. The composite primary endpoint (death from any cause or hospitalization due to exacerbation of heart failure) was recorded in significantly fewer patients in the CA group than in the drug group (RR 0.62; 95% CI 0.43-0.87; $p=0.007$) [44]. The selection of patients in CASTLE-AF was so thorough (on average, only 1 patient per year out of 10 screened during this time was registered in each center) that there were reasonable doubts about the reproducibility of positive study results with widespread use of AF CA [45]. The quality of the analysis of the data obtained in this work was also subjected to serious criticism [46]. At the same time, CASTLE-AF is the only randomized trial that showed a reduction in the risk of death and hospitalization for heart failure, on the results of which the recommendations (in the European document of class IIa, in the American - IIb) are based on the use of CA in the combination of AF and heart failure [3, 7].

Rhythm control is a long-term strategy for the treatment of AF and usually requires different treatment options at different stages. They may suggest referral to AF CA when antiarrhythmic agents are ineffective, to recurrent AF CA, or to treatment with AADs after AF ablation for recurrent arrhythmias [47]. In patients with atrial fibrillation, CA and AADs appear to have a synergistic effect, that is, when used together, they sharply increase the likelihood of maintaining sinus rhythm [47-49]. Surgery for AF may be successful in selected patients in whom other options for rhythm control have failed [50]. Atrio-ventricular node-directed therapies such as beta-blockers, verapamil/diltiazem, digitalis preparations, or ablation/pacing play an important role in patients with persistent AF and/or severe arrhythmia burden. But an attempt to restore sinus rhythm should be considered in many of these patients [51].

Choosing a rhythm control strategy, it is very likely that reducing the burden of AF will provide the expected beneficial effect of treatment on clinical outcomes [52], therefore, for long-term anti-relapse therapy, it is advisable to use the most effective anti-organotoxic anti-inflammatory drugs with or without CA. The last provision, based on the priority of safety, casts doubt on the leading role

of amiodarone in the long-term treatment of AF [53]. Amiodarone is recommended for long-term rhythm control in patients with atrial fibrillation, including chronic heart failure with decreased LVEF, but due to its extracardiac toxicity, other antiarrhythmic drugs should be considered first, if possible (recommendation class I) [3]. At the same time, in patients with heart failure, the choice of AADs is limited to amiodarone.

In the absence of appropriate randomized trials, the results of the large TREAT-AF project, which retrospectively compared the outcomes of treatment of newly diagnosed AF with class IC (n=3973) or class III (n=6909) AADs, are of interest. At a median follow-up of 4.9 years, IC class AADs therapy was associated with a lower risk of hospitalization for AF (RR 0.77 at 95% CI 0.73-0.81), cardiovascular disease (RR 0.78 at 95% CI 0.75-0.81) or heart failure (RR 0.70, 95% CI 0.64-0.76) and a lower rate of ischemic stroke (RR 0.74, 95% CI 0.65-0.85) compared with class III AAD therapy [54].

Of the IC class AADs available in our country (allapinin, propafenone, etacizin), only when using the first one, the development of dangerous ventricular proarrhythmia during the treatment of AF was not reported. The creation in the Russian Federation of a new dosage form of lappaconitine hydrobromide - Allaforte® (long-acting tablets of 25 mg and 50 mg with a slow release of the active substance) led to a pronounced decrease in the frequency of its neurological side effects. A pharmacokinetic study showed a significant prolongation of the half-life of lappaconitin after taking Allaforte®, which allows to reduce the frequency of its administration compared to other class IC AADs and increase patient adherence to treatment [55].

CONCLUSION

For almost 20 years, there has been and is reflected in clinical practice a controversial notion of the equivalence of the effect of AF therapy for rhythm control or VRC on cardiovascular outcomes. During this time, the overall safety of AF treatment for rhythm control and anticoagulant therapy has improved. Recently, a rhythm control strategy has been shown to reduce the risk of adverse cardiovascular events compared with standard rate control in patients with newly (up to 1 year) diagnosed AF. ERC significantly reduced the risk of death from cardiovascular causes and stroke compared with VRC. In most patients with newly diagnosed AF, it is time to consider a promising therapeutic option, including ERC in combination with the use of oral anticoagulants, taking into account the risk of stroke, diagnosis and treatment of comorbid cardiovascular diseases and risk factors. This approach may reduce the risk of adverse outcomes (cardiovascular death, stroke, heart failure, hospitalization), reduce symptoms and improve the quality of life of patients with AF.

REFERENCES

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. Mironov NY, Yuricheva YA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multi-center 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): 3793-3799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz782>.
37. 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/NEJMoa1707855>.
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.2019.02.006>.

jacep.2018.08.025.

55. 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>

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: bryukhanov02@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>.

At the present stage of development of medical science, the fundamental problem of investigation of the functional anatomy of the heart is given great attention by both theorists and clinicians, since diseases of the cardiovascular system are associated with the most common causes of mortality in the world, i.e., coronary heart disease and stroke [1, 2]. The heart conduction system is of particular interest, which, performing the rhythmic coordination of the activity of the myocardium of individual chambers of the heart, ensures stable functionally optimal operation of the heart pump throughout the life of the body [3]. Disorders of the heart conduction system can play a role in the development of diseases that lead to a deterioration in the patient's quality of life, disability and, in severe cases, to death.

Disorders of conduction and excitability of the myocardium leads to the atrial fibrillation (AF), which is the most common type of supraventricular tachyarrhythmia with chaotic electrical activity of the atria, precluding their coordinated contraction [4]. In 2010, 8.8 million adults over the age of 55 in the European Union suffered from AF, and according to forecasts, this number will double to 17.9 million by 2060 [5]. In Russia, in 2010, 2.5 million cases of AF were registered per year, while by 2017, the incidence increased to 3.7 million [6]. AF is known to increase the risk of stroke by 5 times and at the same time the course of the disease has an unfavorable prognosis [7]. As far as is known at present, AF develops and persists due to the presence of a factor (trigger) that triggers arrhythmia and electroanatomic substrates that support it, being

the focus of circulation of the re-entry of excitation [8]. Indeed, pectinate muscles located on the inner surface of the right atrium can also be attributed to such structures, since they are able to initiate and maintain the re-entry of excitation [9]. However, their functional significance and interaction with the conduction system of the heart remain poorly investigated.

The purpose of this review of the available literature is to clarify the role and degree of influence of the pectinate muscles on the excitation and regulation of contractile activity of the right atrium, as well as to determine the features of the anatomy of these structures, which can lead to the occurrence of AF when impaired.

ANATOMY OF THE CONDUCTION SYSTEM OF THE HEART

The heart is a hollow muscular organ that receives blood from the veins flowing into it and pumps blood into the arterial system. The atria of the heart have hollow processes, i.e., the right and left auricles (appendages) of the atrium, which cover the base of the aorta and the pulmonary trunk. Conduction system, formed by specialized cardiomyocytes, whose structural components are involved in generating and conducting excitation, plays an important role in the contractile activity of the heart and in the coordination of the musculature of the individual chambers of the heart. Conduction system of the heart include nodes and bundles. The central elements of the conduction system of the heart are: 1) sinoatrial node (sinus node, Keith-Flack node), which is in the wall of the right atrium near

the opening of the superior vena cava; it provides rhythmic contraction of the atria, being the first order pacemaker; 2) atrioventricular node (Aschoff-Tawara node), located above the attachment site of the septal cusp of the tricuspid valve. The fibers of this node, directly connected to the atrial muscles, continue into the intraventricular septum, forming an atrioventricular bundle (His bundle), i.e., the pathway of excitation from the atria to the ventricles, which in the ventricular septum is divided into two branches going to the right and left ventricles, respectively. These branches of the His bundle pass under the endocardium, branch widely and end in a network of Purkinje fibers [10].

GAP JUNCTIONS OF CARDIOMYOCYTES IN THE HEART CONDUCTION

Thanks to the ability to conduct excitation at a high rate, Purkinje fibers ensure synchronous contraction of the ventricles: firstly, the interventricular septum is excited, then the apex of the heart and only after that the basal ventricles. This functional feature is due to the expression of unique ion channels in the gap junctions of cells, i.e., connexin 40 and connexin 43 [11, 12]. Gap junctions are a type of connection of cells that consist of two protein half-channels called connexons. In turn, each connexon is a set of six connexin proteins that form pores for the formation of a gap channel between the cytoplasm of two adjacent cells. This channel provides a bidirectional flow of ions and signaling molecules. Connexins are designated by the abbreviation Cx, followed by the designation of the molecular weight in kDa; for example, a connexin with a molecular weight of 40 kDa is designated as Cx40 [13]. Three main connexin isoforms are expressed in the heart, i.e., connexin Cx40, Cx43 and Cx45. They differ in the expression area and the amount of ion conductivity [14, 15]. As shown in literature, mutations of connexin genes and changes in the expression of the distribution of Cx40, Cx43 can be factors in the development of AF [16, 17]. Based on data on a decrease in connexin expression in AF, O. Bikou et al. (2011), using an adenoviral vector with Cx43, increased the expression of Cx43 in the porcine atrium, which led to an increase in conductivity and prevention of AF development [18]. Based on this study, it seems likely that connexins can be used as therapy for AF in the future. In addition, regarding the heart conduction system, the isoforms of connexins expressed in different areas of the heart should be considered.

EMBRYOLOGY OF THE CONDUCTION SYSTEM OF THE HEART AND PECTINATE MUSCLES

For a comprehensive assessment of the relationship between the pectinate muscles and the heart conduction system, the embryogenesis of the heart should be discussed in more detail. The heart develops from two bilateral fields in the embryonic mesoderm, which merge along the midline and form a primary cardiac tube lined from the inside with an endocardium, and from the outside with a myocardium consisting of two layers of cells. The space between them is filled with a thick basement membrane, the so-called "cardiac jelly" [19]. As soon as the heart begins to contract on the 21st-22nd day of embryogenesis, a rapid

growth of the heart tube occurs, which leads to a change in its shape. At this stage, heart has the following structures: the venous sinus, followed by the venous division, the arterial department (primary ventricle) and then the arterial trunk [20, 21].

As described by D. Sedmera et al. (2008), the development of the myocardium of the heart occurs in stages. At the first stage, in the early tubular heart, the heart wall consists of 2-3 layers of epithelial-like myocardium, "cardiac jelly" and endocardium. In the second stage, corresponding to the end of the fourth week of pregnancy, the characteristic protrusions of the myocardium, i.e., trabeculae, form. The third stage is the compaction of the basal areas of these trabeculae, which correlates with the ingrowth of the coronary vascular system from the epicardium and corresponds to weeks 10-12 of pregnancy. The final stage is the development of a multilayer spiral system of ventricular myocardium fibers at the 4th month of pregnancy [21, 22]. From trabeculations in the ventricles, muscle cords, i.e., trabeculae, papillary muscles and networks of Purkinje fibers, are formed. Pectinate muscles develop from trabeculations in the atria; of note, trabeculations appear earlier in the right atrium than in the left atrium [23].

Based on his research, D. Sedmera et al. (2008) describes the development of pectinate muscles as follows: pectinate muscles appear in the future auricles of the atria after the formation of the atrial septum and perform a dual role. They, firstly, strengthen the rather thin wall of the atrium, similar to umbrella frames, and, secondly, serve as a morphological substrate of preferred conduction pathways, which probably exist to ensure synchronous activation and contraction of the atria, and not for the rapid conduction of impulses between the sinoatrial and atrioventricular nodes. Similarly, this fact was confirmed in studies of excitation in the atria in chickens [21, 22, 24].

Thus, it can be concluded that pectinate muscles perform a similar function to Purkinje fibers; however, this fact is not fully described in the literature, so a more detailed study and morphofunctional analysis of the development of these heart structures during embryogenesis at the cellular and molecular level is required.

GENETIC REGULATION OF EMBRYOGENESIS OF THE HEART CONDUCTION SYSTEM

The myocardial cells of the primary cardiac tube do not have gap junctions and have a poorly developed sarcoplasmic reticulum, so they have automatism, slow conductivity and poor contractility. In the process of growth and division of the cardiac tube into chambers, differentiation of myocardial cells occurs due to the expression of a genetic program characteristic of cardiac chambers. This program controls the development of the myocardium of the heart chambers, as a result of which the cells acquire gap junction proteins (Cx40, Cx43) and sodium channels (Scn5a), aimed at ensuring high conductivity and contractility of the myocardium [25]. T box (Tbx) transcription factors, which are expressed in various parts of the heart, plays an important role in the differentiation of cardiomyocytes. Thus, factors Tbx5 and Tbx20 function in the early cardiac tube, activating the genetic program of differentiation of the myocardium of the heart chambers, while fac-

tors Tbx2 and Tbx3 contribute to the development of the conduction system [26-28]. Most arrhythmogenic regions in the adult heart arise from those regions of the embryonic heart where this genetic program does not provide proper differentiation; Tbx3 expression regions are especially susceptible [29, 30].

As described by D.S. Park et al. (2017), rapid conduction is a distinctive feature of the formation of the heart chambers, where the pectinate muscles of the atria and the trabeculated myocardium in the ventricles “gather the phenotype of rapid conduction”. The subendocardial cardiomyocytes of the trabeculae in the ventricles undergo further differentiation with the subsequent formation of highly specialized Purkinje fibers, whereas the pectinate muscles in the atria retain the phenotype of rapid conduction without additional differentiation. It is known that the properties of the slow conduction of the nodes of the heart conduction system are determined by the almost complete absence of the pore-forming subunit of the cardiac sodium channel NaV1.5 (encoded by *Scn5a*) and the predominant expression of proteins with low conductivity Cx30.2 and Cx45 (encoded by *Gjd3* and *Gja7*, respectively) [31]. In contrast, tissues with fast conduction, such as atrial myocardial pectinate muscles and Purkinje fibers, are enriched with NaV1.5 and Cx40 and Cx43 proteins with high conductivity and gap junctions (encoded by *Gja5* and *Gja1*, respectively) [31].

The study of M.C. Bressan et al. (2014) confirms that the development of pectinate muscles correlates with an increase in the overall velocity of excitation conduction, while the areas with pectinate muscles were accompanied by the expression of Cx40 and Nav 1.5, due to which the formation of channels of a larger diameter for the propagation of the action potential occurs. A similar expression of Cx40 and Nav 1.5 is observed in the development of the Purkinje network in the ventricles. Similarly, this study demonstrated that stretching of the myocardium of developing atria leads to an increase in the expression of fast conduction proteins (Cx40, Nav 1.5) [32].

The study performed by A. Shekhar et al. (2016) demonstrated that the same transcription factor ETV1 is expressed in the region of pectinate muscles in the atria and Purkinje fibers in the ventricles, which regulates the expression of Nkx2-5, *Gja5* and *Scn5a*, key cardiac genes necessary for rapid conduction. ETV1-deficient mice showed pronounced cardiac conduction defects in combination with abnormalities in the development of Purkinje fibers, including the His bundle branch blocks [33].

Thus, the functional significance of the pectinate muscles in the developing heart is the regulation of synchronous atrial contractile activity, which correlates with the expression of proteins of cellular compounds and channels Cx40, Cx43 and Nav 1.5, providing rapid conduction of excitation.

ASSOCIATION BETWEEN THE PECTINATE AND THE TERMINAL CREST

Considering the association between the conduction system and the pectinate muscles, another important anatomical structure, the terminal crest or crista terminalis, from which the pectinate muscles begin, should be dis-

cussed. Tachycardia, called “Cristal Tachycardias”, can be initiated in this area [34]. In a normal atrium, the terminal crest functionally and morphologically differs from the pectinate muscles by a large amount of collagen, another type of expressed connexins, and other cellular compounds [35]. However, a number of animal studies have found cells with pacemaker activity in the terminal crest, which can become dominant in the pathological settings [36, 37]. Of note, some researchers attribute these clusters of cells with functional characteristics similar to those in the sinoatrial node to the “paranodal area” or are called “subsidiary atrial pacemaker” [36, 38]. R.S. Stephenson et al. (2017) demonstrated an association between the paranodal area and the pectinate muscles, which was shown on computed tomography images of human atrial samples [39].

Another important feature of the terminal crest is that it is an anisotropic region, as there is difference in the directions of the gap junctions; thus, it leads to an impaired conduction of the pulse in the transverse direction, while the longitudinal conductivity remains normal [40]. Anisotropy of cardiac tissue presents in different ways depending on the rate of excitation from the direction, and is determined by the direction of cardiomyocytes, while anisotropic conduction increases in pathological conditions, which is a risk factor of cardiac arrhythmias [41].

Thus, the area of the junction of the pectinate muscles and the terminal crest is potentially arrhythmogenic area; moreover, there is also a paranodal area, the functional significance of which both under normal conditions and in pathological conditions requires further examination.

PECTINATE MUSCLES AS A SUBSTRATE AND TRIGGER OF AF

There are quite a lot of studies in the literature where, using electrophysiological mapping methods, it has been proven that pectinate muscles can create a “re-entry” of excitation in the atria, which leads to the AF [42, 43]. Thus, in a study conducted on isolated samples of atrial tissues of dogs, it was determined that large pectinate muscles form the morphological basis for initiating the re-entry of excitation in the atria and prolong the lifetime of waves of re-entry excitation (anchoring), which can lead to fibrillation activity [9]. In another study on human atrial samples, authors concluded that the created surface heterogeneity due to pectinate muscles creates electroanatomic substrates for the re-entry of excitation. However, in this study it was also revealed that in the regions of the atrium exposed to fibrillation, an increase in the percentage of fibrosis in the pectinate muscles can be noted [44].

In general, many researchers associate the ability of the pectinate muscles to create a re-entry of excitation with thickening of the atrial tissue in this area and the complex branching structure of the pectinate muscles, which leads to the occurrence of preferred ways of rapid excitation along the pectinate muscles associated with the terminal crest [45, 46].

In the available literature, we also found information about the automatism of pectinate muscles. For example, Z.G. Guo et al. (1983) in their study isolated pectinate muscles from the right auricle of the human atrium to study their physiological properties. For

comparison, muscle samples were taken from the human right atrium. This study demonstrated that isolated samples of pectinate muscles can contract and have an automatism and, also, they develop a stable large amplitude of contractions with a smaller size compared to atrial samples, which can be associated with a coherent arrangement of muscle fibers and a relatively larger surface area [47]. However, the cause of the automatism of the pectinate muscles remains unclear, since there is no data in the literature on the presence of cardiomyocytes generating excitation. We consider this property to be pathological, since there is no data on the presence of special cells and ion channels for generating excitation under normal conditions. This region is characterized by the absence of expression of the hcn4 ion channel (Potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4), which is necessary for the generation of excitation in cardiac pacemakers [48]. However, it has been proven that the expression of hcn4 outside the pacemakers in the right auricle of the atrium, where the pectinate muscles are located, increases with age, but expression increases even more in patients with AF, compared with healthy population [49]. In other words, the detected properties of automatism in the pectinate muscles can be a source of ectopic stimulation, which in turn initiates AF. However, there are very few studies confirming the possibility of pectinate muscles to show automatism in the available literature, which determines the need for further research.

POTENTIAL CLINICAL SIGNIFICANCE

Recently, based on the use of the so-called “upstream therapy”, numerous attempts have been made to slow or stop the progression of AF by affecting the underlying cardiovascular disease and the natural course of the arrhythmia itself.

However, progress in this area has been limited. The detection of electroanatomic substrates and ectopic activity zones outside the orifices of the pulmonary veins in the atria and pectinate muscles may explain the low efficiency of the ablation of the orifices of the pulmonary veins in patients with persistent AF. Further studies of the morphofunctional significance of the pectinate muscles and their interaction with the heart conduction system can reveal previously unknown associations in the pathogenesis of this disease, contribute to the correction of treatment strategy and improve treatment outcomes, protecting the patient not only from the effects of arrhythmia, but also from the progression of AF from the stage that is easily treatable to a condition refractory to therapy.

CONCLUSION

In conclusion, one of the main features of the pectinate muscles is the ability to quickly conduct excitation, providing synchronous regulation of atrial contractile activity. This functional property plays a great role in the embryogenesis of the heart, since the development of pectinate muscles correlates with an increase in the excitation rate of the atria. This function is due to the presence of special proteins Cx 40, Cx 43, NaV1.5, which are also found in Purkinje fibers and are necessary for rapid excitation. Moreover, due to the complex architecture of the pectinate muscles, the re-entry of excitation and AF become more likely to occur. Nevertheless, several issues related to the automatism of the pectinate muscles and their interaction with other anatomical structures, which may be the initiating mechanism for the occurrence and development of AF, is still poorly investigated. To answer to these questions, further morphoanatomical and electroanatomic studies are required in order to improve the outcomes of treatment in this population.

REFERENCES

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. 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. 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>.

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, Lanter 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.2020.05.008>.

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. Kharbanda 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>

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.Semenyuta³, D.Abdulkarim¹, N.E.Pavlova¹, S.V.Vlasenko¹, S.V.Lebedeva¹, M.A.Vander², T.A.Lyubimtseva², S.G.Shcherbak⁴, D.S.Lebedev²

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

Atrial fibrillation (AF) is the most common atrial tachyarrhythmia in patients after open heart surgery. Radiofrequency catheter ablation to isolate the pulmonary veins (PV) is a proven and effective treatment for AF [1]. However, the presence of a mechanical mitral valve prosthesis and the presence of other atrial arrhythmias, including incisional arrhythmias, may limit the use of radiofrequency catheter techniques. Technical difficulties in accessing the left atrium (LA) are also common.

In reviewing the literature, we were able to find individual clinical reports of successful catheter ablation in patients with a mechanical mitral valve prosthesis. These reports also support the efficacy of the procedure and call for the ablation to be performed carefully and meticulously until the arrhythmia substrate is completely ablated [2].

The peculiarity of this observation is the elimination of the substrate of AF and two atrial tachycardias simultaneously in a patient with a mechanical mitral prosthesis.

A 72-year-old patient was admitted for AF radiofrequency ablation. Primary diagnosis: Mitral valve replacement with mechanical prosthesis in 2015. Arterial hypertension III stage, very high risk of cardiovascular complications. Complications: Tachysystole persistent atrial fibrillation, CHA₂DS₂-VASc score 3. Heart failure NYHA functional class II.

The patient had frequent atrial extrasystoles for 7 years, but after mitral valve replacement in 2015, frequent symptomatic paroxysms of atrial fibrillation with heart failure phenomena were also observed. The following antiarrhythmic therapy was prescribed in anamnesis: Allapinin, Sotalol, Propafenone, Amiodarone. Sinus rhythm control was not achieved. In view of the ineffectiveness of drug therapy, the frequent symptomatic paroxysms of AF and the progression of heart failure, the indication for catheter ablation of the arrhythmia substrate was therefore given. For preoperative preparation, coronary angiography (without evidence of coronary atherosclerosis) and transoesopha-

geal echocardiography (TE ECHO) were performed the day before surgery. No thrombus seen in the LA cavity or in the auricle.

An initial sinus rhythm of 65 bpm was observed. The right femoral vein was punctured three times under local anaesthesia. An electrode was placed in the coronary sinus (CS) via an inferior approach. Under X-ray guidance, a standard puncture of the atrial septum was attempted, but due to the altered anatomy, the needle was difficult to position. It was decided to perform the puncture under the additional TE ECHO monitoring (a functional diagnostician was invited to the operating room). A navigation electrode and a 20-pole Lasso diagnostic catheter were inserted into

the LA through two transseptal intraductions. Anatomical mapping of the LA was performed with mapping of the PV. Electrical activity was detected in the right and left PV, and radiofrequency exposure with a wide antral ablation (power 40 W - along the posterior wall, 45 W - along the anterior wall of the LA, each for 10-15 seconds) was performed until they were isolated. A sustained atrial flutter attack with a cycle duration of 240-260 ms and early electrical activity in the proximal CS 9-10 was induced during the programmed atrial pacing protocol (Fig. 1). Stimulation of the region of the cavatricuspid isthmus (CTI) in 'entrainment' mode occurred during tachycardia with an acceptable so-called 'post-pacing interval' (PPI) that differed from the

tachycardia cycle by 10 ms, indicating the involvement of the CTI in the re-entry chain of flutter. Three linear ablations were performed in the CTI region, whereupon a transition to sustained atrial tachycardia with a cycle length of 290 ms and a shift of the earliest atrial activity to the region CS 7-8 was noted (Fig. 2). Activation mapping of the right atrium (RA) during arrhythmia along the posterior wall of the RA near the inferior vena cava revealed a region where the earliest and latest atrial signals are adjacent, the so-called

'head-to-tail' re-entry pattern. When this region was stimulated during an 'entrainment' arrhythmia, an unacceptable PPI of 70 ms greater than the tachycardia cycle was observed. Bi-atrial amplitude mapping revealed localisation of scar zones along the posterior RA wall with a transition through the interatrial wall to the anterior LA wall in the region of the right inferior PV. These low-amplitude zones were most likely the cause of an 'incisional' biatrial flutter (Fig. 3). The anterior LA wall was stimulated in 'entrainment' mode and a PPI of 20 ms was obtained, confirming the involvement of this zone in the re-entry circuit. Dual potentials were also recorded at the ablation electrode (Fig. 4). Radiofrequency exposure was performed in this area with restoration of sinus rhythm at the 4th second (Fig. 5). Conduction through the CTI zone was monitored and a bidirectional conduction block (180-200 ms) was confirmed. No tachycardia induction was observed after ablation with programmed repetitive and over-drive atrial pacing. Electrical activity in the PV was monitored and its isolation confirmed. The

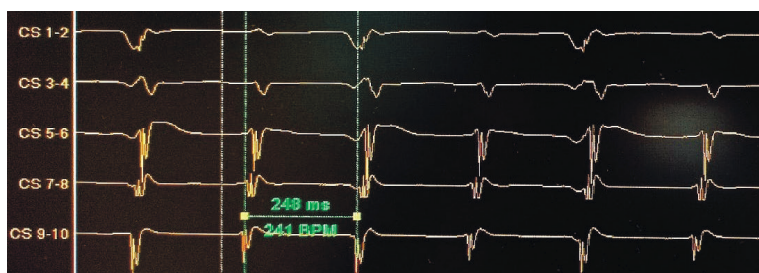


Fig. 1. Induced attack of atrial flutter with 240-260 ms cycle and early CS 9-10.

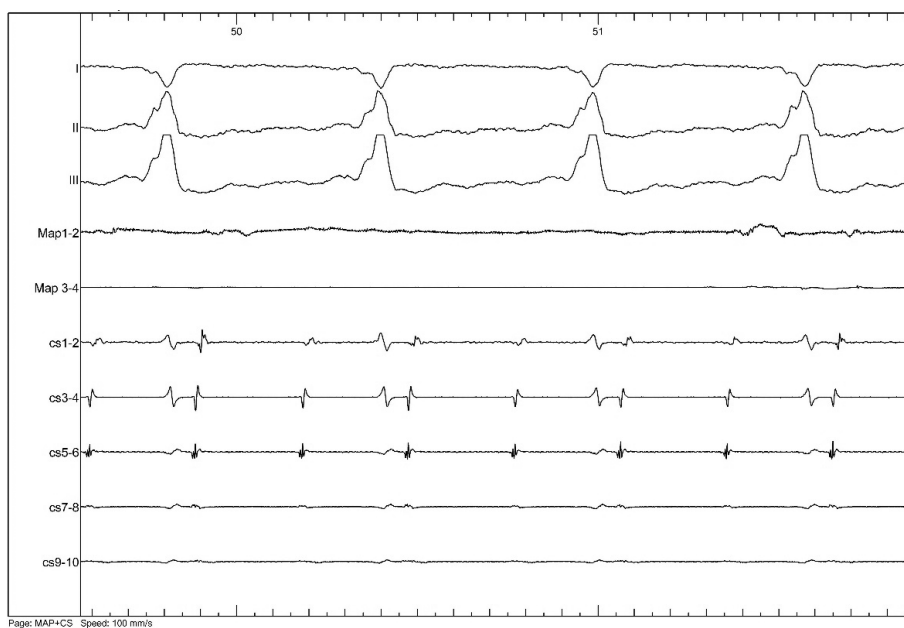


Fig. 2. Atrial flutter with 290 ms cycle and early CS 7-8.

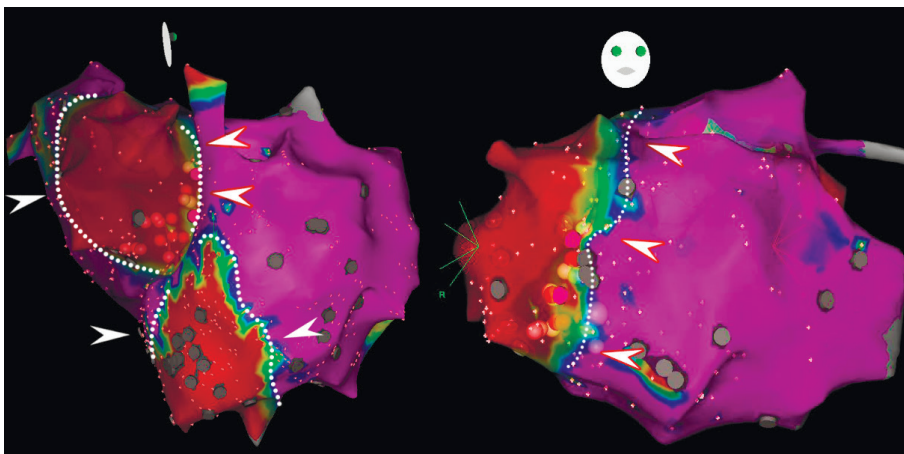


Fig. 3. Activation and bipolar biatrial mapping.

duration of the procedure was 157 minutes (from the time the patient was placed on the table to the time he was removed from the operating table). At the end of the operation, haemodynamics were stable, the patient was transferred to the intensive care unit under observation.

Follow-up after 3 months showed no clinical evidence of AF and atrial flutter with persistent single atrial extrasystoles in sinus rhythm.

DISCUSSION

Catheter isolation of the PV in a patient with a mechanical mitral prosthesis is a major challenge for the surgeon. This is due to the high complexity of the transseptal approach and catheter manipulation in the LA associated with the altered anatomy and scarring changes at the atrium [3]. The use of additional imaging techniques (intracardiac ultrasound or TE ECHO, as in our case) can facilitate the transseptal approach and reduce the risk of complications [4]. One of the most threatening complications is mechanical dysfunction of the prosthesis due to catheter manipulation, as well as entrapment of the catheter between the prosthetic elements [5]. Such conditions require special care in catheter manipulation and sufficient experience on the part of the surgeon. Classical techniques of catheter manipulation cannot always be used due to the large low-amplitude fields in the area of the scar and the mitral valve prosthesis. It is also important to note that arrhythmia mechanism detection and subsequent substrate ablation is now quite effective using activation high-density mapping (subject to inducible tachycardia).

Several studies have shown lower recurrence-free survival with a higher incidence of atrial flutter after PV isolation in patients undergoing cardiac surgery [3, 6]. This requires a more careful approach to surgery. The method of navigated mapping has proven successful in the treatment of complex atrial tachyarrhythmias in patients after cardiac surgery. Among other things, this method makes it possible to localize and eliminate incurrent and ectopic tachyarrhythmias with high accuracy, which ultimately significantly improves surgical efficiency [7]. Therefore, the use of navigated mapping is recommended for more precise detection and ablation of all available

arrhythmogenic substrates in the right and left atrium. In complex cases, the surgeon often needs to combine several techniques. Alternatively, electrophysiological techniques can be used with detection of fractionated and low-amplitude signals as well as electrically 'silent' zones in critical areas of re-entry into the atria, including analysis of unipolar signals from the ablation catheter.

An equally important aspect before surgery is to clarify the method and access for valve replacement. There is a possibility of arrhythmias occurring at the site of interatrial septal access or in the area of cannulation of the RA or vena cava [8, 9]. The data obtained allows planning of the operation, preparation of instruments and additional equipment in advance.

CONCLUSION

Radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with a mitral valve prosthesis is a complex proce-

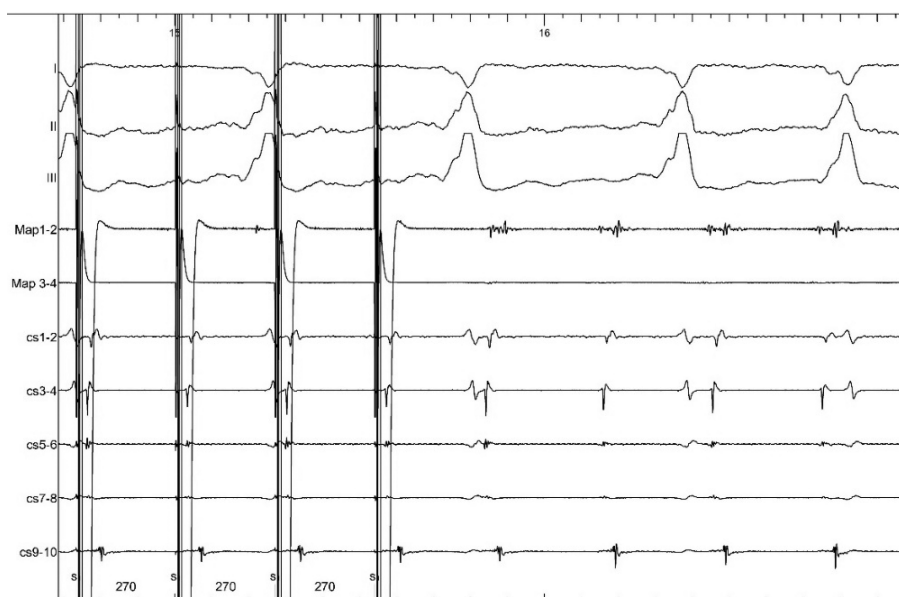


Fig. 4. *Entrainment stimulation from the anterior wall of the left atrium in the region of the right inferior pulmonary vein, double potential on the ablation electrode.*

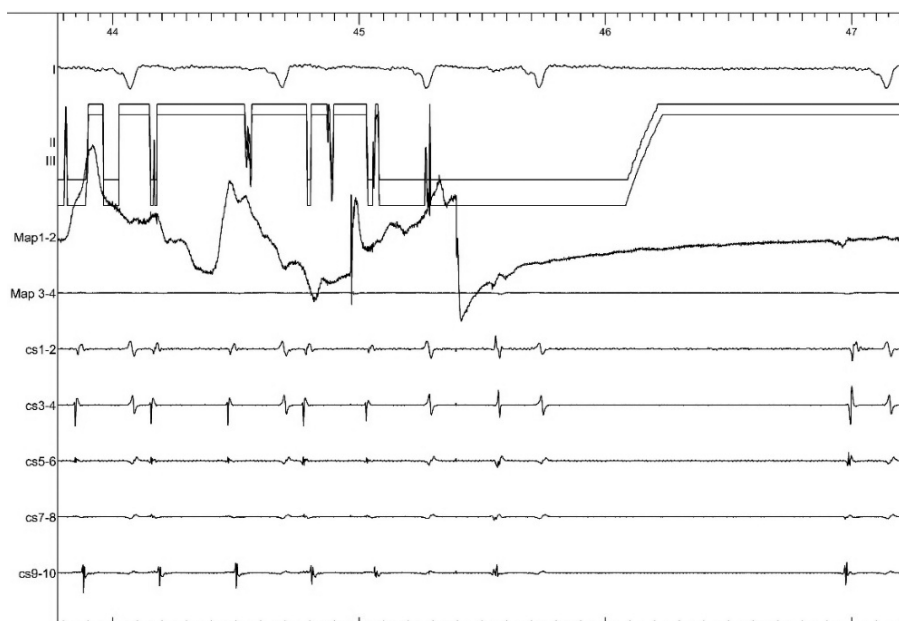


Fig. 5. *Restoration of sinus rhythm during radiofrequency ablation.*

cedure that requires the use of navigation mapping, electrophysiological diagnostic maneuvers and sufficient experience of the surgeon. Such procedures should be performed in modern hospitals that have all the necessary electrophysiological and anaesthesiological equipment, including the ability to perform transoesophageal or intracardiac echocardiography on the patient. This is

the key to effective and safe catheterization of cardiac arrhythmias. An important prerequisite for the long-term antiarrhythmic effect of catheter ablation against atrial fibrillation in patients with a mitral valve prosthesis is the simultaneous elimination of all inducible atrial arrhythmias, including the so-called 'incisional' atrial flutter.

REFERENCES

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>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-10>

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

E.A.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

E.A.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>.

Performing orthotopic heart transplantation (OHT) is often accompanied by the development of bradycardia, especially with the biatrial method of its implementation [1]. Moreover, the clinical variants of heart block are quite diverse. Conduction disorders may be both early postoperative and persist for a long period; be clinically insignificant or require temporary and permanent pacing; manifest as sinus dysfunction or atrioventricular (AV) block.

The most common type of conduction disorders is sinus dysfunction, which is due to performed operation technique [2]. With the biatrial OHT method, the posterior part of the right and left atrium of the donor with the preserved conduction system are anastomosed with the section of the right atrium of the recipient's heart

containing the sinus node (SN). It turns out that created conditions in the patient's heart for the existence of two sinus nodes, despite the fact that the donor sinus node is anatomically and functionally denervated. Normally, the heart rate is determined by the intrinsic frequency of the sinus node, sinoatrial conduction, and a variety of other factors, the main of which is the influence of the autonomic nervous system. Exactly autonomic denervation, that is, the lack of sympathetic control over the donor heart, makes the main contribution to the manifestation of chronotropic incompetence. This situation develops in 50% of patients in the early postoperative period, and the need for temporary pacing depends on the severity heart rate decrease and the ineffectiveness of cardioton-

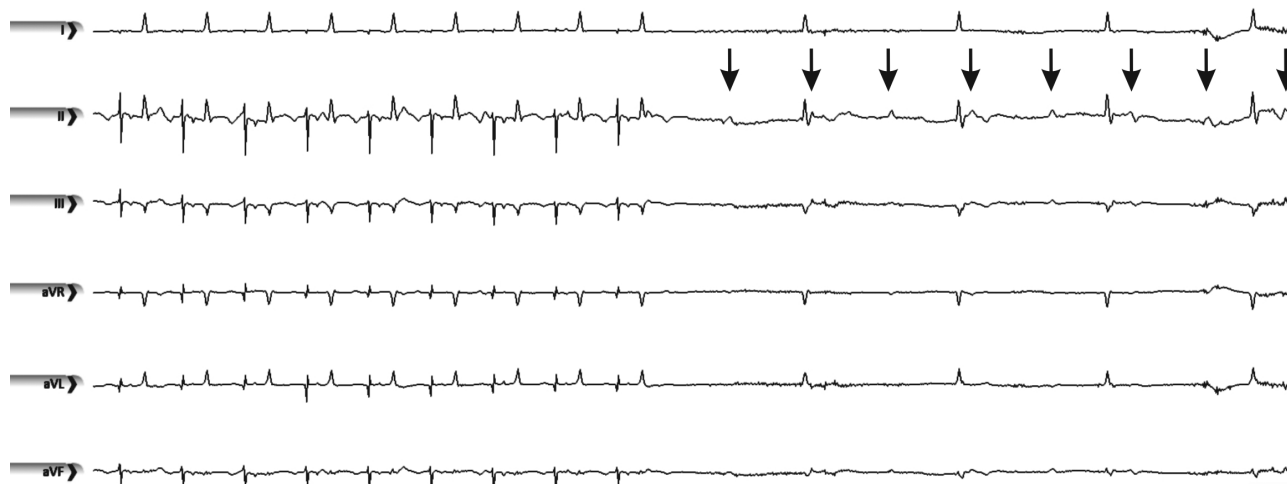


Fig. 1. Patient's ECG before pacemaker implantation. Efficient AAI pacing and sustained atrioventricular block when atrial pacing is turned off. Arrows indicate P- waves.

ic therapy [3]. It should be noted that in the absence of sympathetic innervation, the SN still able to change frequency of impulses generation in response to atrial distensibility due to venous return, as well as a result of the stimulating effect of circulating catecholamines [4]. In the future, some restoration of innervation of the SN region is observed, which, however, does not reach initial level.

It is generally accepted that development of early sinus dysfunction is not a predictor of undesirable outcome and in most cases tends to be eliminated within a few months to a year. On the contrary, in cases of implantation of pacemaker in the early stages, one often must deal with a situation in the future when the heart stimulation and consequently device is not required [5]. The emergence of the need for pacemaker implantation in the late OHT period is associated with a worse clinical prognosis. Therefore, all patients with longterm bradycardia or its development for more than 30 days require close examination in order to exclude rejection, vasculopathy, or myocardial ischemia affecting the SN area.

The development of AV block occurs much less frequently, with an unclear mechanism, and a rejection is considered as a possible cause. Blockade of conduction can develop up to second and third degree. Noted that prognosis for restoring an adequate rhythm in this case is worse, which requires implantation of a pacemaker in most cases [6]. In general, the implantation of a permanent pacemaker for all forms of conduction disturbance is required in 2-24% cases [7]. The presence of other rhythm disturbances: ventricular and atrial extrasystoles, episodes of atrial fibrillation and flutter, as a rule, does not have a significant independent significance, does not affect the prognosis and is corrected by medication.

As mentioned above, sinus dysfunction is the most common type of rhythm disturbance, but also the most studied. The development of permanent sinus dysfunction is multifactorial and includes such mechanisms as sinus node ischemia at the stage of donor heart delivery, features of the surgical stage, involvement of SN artery and variations of its anatomy, initial dysfunction of sinus node of the donor heart, development of myocardial fibrosis in response to taking immunosuppressants, rejection, inadequate response of the donor heart to influence of catecholamines [8].

Electrophysiological changes in the atria are described in detail by R.S. Bexton et al. (1984) [9]. Multielectrode mapping and electrophysiological tests were performed of the parts of donor and recipient atria. The obtained data indicated violations of the electrophysiological properties in both atria. Moreover, in the donor atrium, changes in the values of frequency of sinus rhythm, sinoatrial conduction, and the recovery time of the SN function were relatively homogeneous, which fit into the concept of denervation. At the same time, similar indicators of the recipient's atria were characterized by significant dispersion, in addition atrial fibrillation, sinus dysfunction and asystole occurred. This observation in recipients was

interpreted by authors as possible initial disorders, altered blood supply to the SN of the recipient (collateral blood flow from the bronchial arteries is insufficient), as well as mentioned technical aspects of main operation.

If we examine the problem from the standpoint of the need for pacemaker implantation, so the decision to intervention should be made more than three weeks after OHT. Various surgical approaches have been proposed when choosing a stimulation method [10]. Thus, nonphysiological singlechamber stimulation of the right ventricle (VVI) seems to be the most technically simple and reliable, and the main argument in its favor is the high probability of explantation of the pacemaker within the next year due to further inexpediency. Singlechamber right atrial stimulation (AAI) of the donor heart is physiological stimulation and, according to the authors, its advantage is the absence of an electrode in the ventricle, which does not interfere with myocardial biopsy. An interesting solution has been proposed for physiological control of the heart rate using two electrodes in the atrium (AAI r+d): the electrodes are implanted in the atria of recipient and donor and connected to the atrial and ventricular channels of dualchamber pacemaker, respectively. It is assumed that in this variant, the part of the recipient's atrium, which has retained autonomic control, will set the optimal rhythm for the donor's

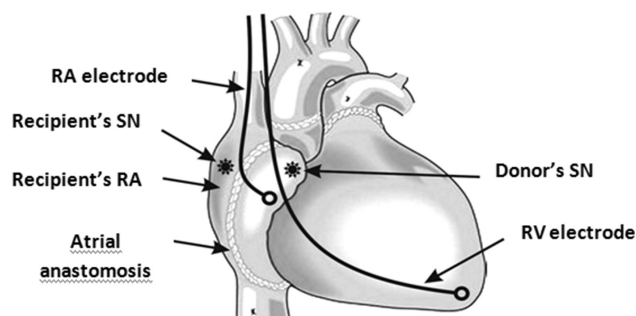


Fig. 2. The mechanism of development of the ECG pattern of atrioventricular block in patient G. The recipient's atrium contracts in isolation from the donor's right atrium, so when the pace-maker is turned off, an ECG picture of atrioventricular blockade is recorded, because of dysfunction of atrial pacemaker in the donor's heart. When the pacing of right atrium is turned on, atri-oventricular conduction is normalized, since the right atrial electrode is placed in the donor's atrium.



Fig. 3. ECG recorded within one day. Top: Slopak leads I, II. Atrioventricular block is registered. Bottom: Slopak lead I, atrial rhythm with conduction via the atrioventricular node 1:1.

atria. However, this method has certain technical difficulties associated with the precise positioning of electrodes. It should also be considered that the recipient's atrium does not always have an adequate rhythm control function [9]. Nevertheless, the standard implantation of a dualchamber rate-adaptive (DDDR) pacemaker with electrodes in the donor atrium and ventricle has become more widespread. The rate adaptation of these devices allows to maintain an adequate chronotropic response, the presence of certain algorithms provides spontaneous conduction through the atrioventricular node, and ventricular stimulation is provided in AV block if necessary.

Patient G., 47 years old, with a diagnosis of dilated cardiomyopathy, underwent orthotopic heart transplantation using biatrial technique. The operation was carried out as standard: the total time was 250 minutes, the time of cardiopulmonary bypass - 112 minutes, the ischemia time - 80 minutes. During the first days after the operation sinus rhythm was recorded. Then, during the first week there was a change to an atrial rhythm with a gradual decrease in heart rate from 90 to 80 beats/min, which required temporary external pacing in the AAI mode through temporary epicardial electrodes sutured intraoperatively. A week after OHT, an endovascular myocardial biopsy from the right ventricle was performed. An episode of transient third-degree AV block was noted with a ventricular rate of 65 beats/min, which was regarded as a possible damage of the heart conduction system during biopsy. The Pace mode was changed to DDD with extended AV delay to preserve spontaneous conduction through the AV node. Subsequently, during a daily assessment of presence of spontaneous rhythm, now of turning off the pacemaker stably recorded AV block lasting up to several minutes, followed by restoration of conduction through the AVN 1:1 on the background atrial rate at about 80 beats/min. The obtained biopsy data did not indicate for rejection. Given the presence of persistent dysfunction of AV conduction at the back-

ground of chronotropic incompetence of atrial rhythm, on the 18th day after OHT (11th day after the biopsy), it was decided to implant a pacemaker in the DDDR mode. The pacemaker Adapta DR (Medtronic) was implanted with fixation of the ventricular electrode in the region of the apex of the right ventricle and the atrial electrode in the anterior septal region of the right atrium. However, during testing of implantable electrodes, an unusual clinical situation was noted. During atrial stimulation, both initially epicardially and endocardially during implantation, stable conduction via the AV node was recorded, but when stimulation was turned off, AV blockade was recorded with an atrial rate of 81 beats/min and 47 beats/min for the ventricles (Fig. 1). The subsequent resumed atrial pacing demonstrated the ability of the AV node to maintain stable 1:1 conduction to the ventricles at rates even greater than 130 bpm. The implanted pacemaker, due to AV conduction search algorithm (MVP), provided effective physiological atrial pacing with minimal ventricular pacing (V pace 0.1%).

Analyze this case, evaluating retrospectively ECG data and pacemaker testing data, we can conclude that this patient did not have even single episode of dysfunction AV node of the donor heart. The reason for the ECG picture of AV block was the asystole of the donor atrium with a escape AV junctional rhythm and contraction of the remaining portion of recipient's atrium. Atrial pacing via the temporary epicardial electrodes in donor's atria provided effective stimulation of the heart. At the same time, the activity of the atrial rhythm of the donor heart was suppressed by the the external pacemaker (Fig. 2).

It wasn't possible to assess the recipient's atrial function in the background of the work of a temporary pacemaker due to rarer frequency of spontaneous contractions. During ECG recording, trial cessation of stimulation demonstrated atrial arrest with restoration of atrial activity within a few seconds or later (Fig. 3). Draws attention to a different configuration of P-waves in the presence of AV

block and without it, which can be explained by the restoration of pacemaker activity in the donor atrium with further conduction to the ventricles through the intact AV node. Pacemaker testing data also confirms the presence of transient donor's atria arrest (Fig. 4).

DISCUSSION

The described clinical case once again confirms that in terms of occurrence the development of AV blockade is significantly inferior to sinus dysfunction, because of technique of heart transplantation does not imply surgical damage to the area of atrioventricular node. According to literature data [6,8,10], the development of early AV block are extremely rare, and there is no clear expla-

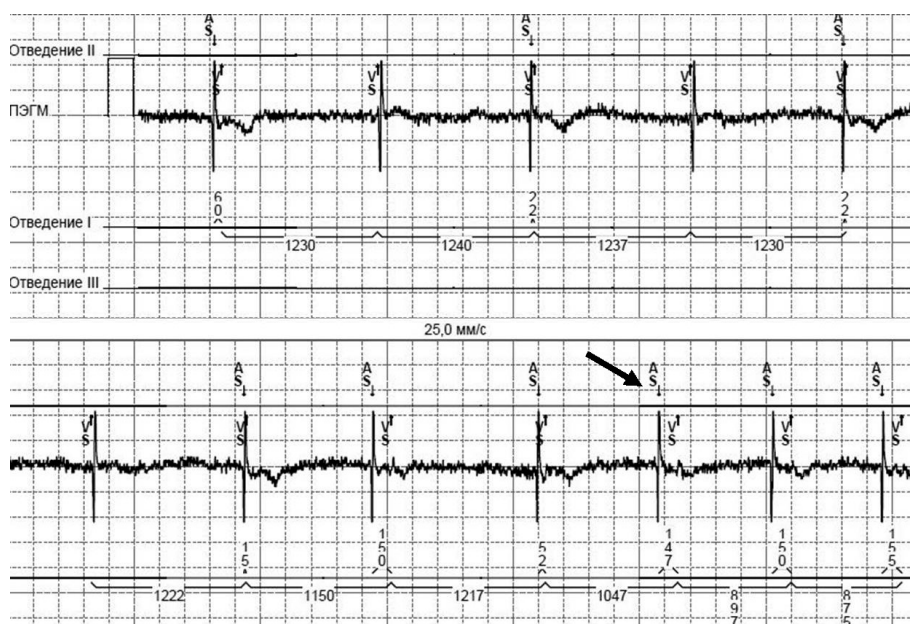


Fig. 4. Fragment of the endogram of the implanted pacemaker when stimulation is turned off (mode 0D0). Top. Rhythm from the atrioventricular node with retrograde conduction to the atria with blockade 2:1. Bottom. Recovery of atrial activity (indicated by the arrow) at a rate of 72 beats/min.

nation of the pathogenesis of this complication. It is only assumed that as a mechanism for development of AV block may impact the technical difficulties at the stage of donor heart sampling and delivery, as well as the peculiarities of the operation itself. The factor of underexamination of the donor also plays an important role. For example, we previously described a clinical case of radiofrequency ablation after heart transplantation to a patient with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia in the postoperative period due to the presence of concealed Wolff-Parkinson-White syndrome [11]. Early pacemaker implantation requires a balanced decision when there is no alternative to this method. On the other hand, the development of AV block, according to most authors, is associated with a worse prognosis in terms of restoration of AV conduction, which calls into a question the expediency of expectant approach.

In the described case, despite the absence of data for rejection, the erroneous conclusion of the development of AV block was based on its possible chronological relationship with the endomyocardial biopsy, which accelerated the decision to the need for pacemaker implantation. A certain contribution for the active tactic was also added by presence of the obvious sinus dysfunction. Sinus dysfunction in this patient, we assume, did not meet the criteria

for autonomic denervation, because of asystole observed, but not a decrease in the frequency of impulses generation. The reason for this, probably, could be surgical damage of sinus node area during donor heart sampling or the almost complete absence of the donor's SN.

We consider that were made several shortcomings in the management of this patient, which led to adoption for a more active surgical approach. Initially, it was not paid sufficient attention to ECG data with and without AV block: this refers to the underestimation of P-wave morphology. There was no electrophysiological study of function of the conduction system of the heart, which could be performed through epicardial electrodes. However, further observation of the patient confirmed the presence of persistent insufficiency of atrial rhythm, which makes it possible to judge the correctness of decision to implant the pacemaker.

CONCLUSION

The development of bradycardia after OHT require a close study of the causes of its occurrence, the likelihood of reversibility of the process, the degree of chronotropic incompetence, the level of damage to the conduction system of the heart. It should be in mind that these patients are at high risk for the need of pacemaker implantation, which should be performed if indicated.

REFERENCES

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. Mamchur SE, Malysenko 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>

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

K.A.Moseichuk - ORCID ID 0000-0002-4444-2439, E.V.Filippov - 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>.

Since the outbreak of the novel coronavirus infection (COVID-19) caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) strain, a large amount of data has emerged on the epidemiological link between cardiovascular disease and COVID-19. In patients with COVID-19, one of the frequent complications is arrhythmias, the most common form of which is atrial fibrillation (AF). Although electrical instability, calcium metabolism, and structural remodeling play a key role in the pathophysiology of AF, its exact causes and mechanisms remain unclear in most patients with COVID-19 [1].

The purpose of our review is to consider possible pathological and immunological mechanisms for the occurrence of AF in COVID-19.

EPIDEMIOLOGY OF COVID-19 ASSOCIATED WITH ATRIAL FIBRILLATION

COVID-19 infection is an acute illness with an incubation period averaging five to six days, in some cases up to 14 days [2]. This relatively short period of time is not enough for the development of fibrosis, which would serve as a substrate for the development of AF [3]. However, the occurrence of paroxysmal AF is often time-related precisely with the acute period of infection. In a study including 414 patients with COVID-19, newly diagnosed AF was reported in 12.1% of hospitalized patients [4]. In patients who required hospitalization in intensive care units, the incidence of newly registered AF reached 27.5% [5].

A number of other studies have demonstrated that patients with COVID-19 who developed AF were older, and most of them had at least one pre-existing risk factor, including arterial hypertension [6, 7]. Older age and the

presence of heart failure were also associated with a greater likelihood of AF during the acute period of COVID-19 [8, 9]. It should be noted that the presence of AF in the acute period had a significant impact on the prognosis. The onset of AF is considered as an independent predictor of embolic events in patients with COVID-19 [10]. In addition, the occurrence of AF was associated with a higher risk of developing ventricular arrhythmias [4].

Thus, COVID-19 patients with new-onset AF may have a pre-existing substrate for AF, and acute COVID-19 infection may serve as a trigger for initiation of AF, consistent with a temporal association between new-onset AF and COVID-19 [11].

The pathophysiology of AF associated with COVID-19 is not well understood. Proposed mechanisms include reduced availability of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors, interaction of cluster of differentiation 147 (CD147) and proteins with sialic acid, enhanced inflammatory signaling, inflammatory cytokine storm, direct viral damage to the endothelium, electrolyte and acid-base balance disorders in the acute phase of a severe illness, and imbalance of the autonomic nervous system [12] (Fig. 1).

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME

ACE2 is a transmembrane receptor with an extracellular N-glycosylated N-terminal region containing a carboxypeptidase site, as well as a short intracellular C-terminal cytoplasmic tail. The N-terminal peptidase domain is the site of ACE2 binding to SARS-CoV [13]. Although other receptors on the surface of human cells, such as sialic acid [14] and an inducer of extracellular matrix metallo-

proteinase inducer (CD147) [15], have also been shown to mediate entry of SARS-CoV-2 into the cell, ACE2 is likely to be the main entry pathway. SARS-CoV-2, through its surface spike glycoprotein, interacts with ACE2 and enters host cells such as pneumocytes, macrophages, endothelial cells, pericytes, and cardiomyocytes. Pericytes surround the endothelium in the microvasculature and are involved in maintaining the integrity of microvessels, providing structural stabilization of the vasculature and preventing vascular permeability [16]. If the microvascular circulation is damaged, this can lead to further inflammation, cardiac fibrosis, and thrombosis [17].

SARS-CoV-2 infection can disrupt the interaction between pericytes and endothelium and cause an increase in vascular permeability. If this happens, the pericytes or endothelial cells begin to release a number of growth factors that attempt to restore the integrity of the microvessels. Pericytes have been shown to release mediators such as vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, heparin-binding epidermal growth factor, keratinocyte growth factor, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), platelet growth factor, thrombopoietin, angiopoietin 1, angiopoietin 2 (Ang2), hepatocyte growth factor, stem cell factor, factor-1 alpha, etc. [18]. Some of these factors are associated with AF, such as Ang2 [19], TGF- β 1 [20], microRNA-132 [21], and hepatocyte growth factor [22]. These factors also promote local tissue inflammation by disrupting atrial cellular electrophysiology, either directly or through structural changes in the entire atrium and/or cell matrix [23].

ACE2 plays an important regulatory role in the renin-angiotensin system due to its ability to convert the potent vasoconstrictor angiotensin II (AngII) into the vasodilatory peptide angiotensin-1-7 (Ang1-7). After binding to SARS-CoV-2, ACE2 expression on the cell surface decreases due to internalization, which leads to suppression of the key pathway of AngII degradation to Ang1-7. An increase in the AngII:Ang1-7 ratio contributes to the development of myocardial hypertrophy, vasoconstriction, tissue fibrosis, and oxidative stress, potentially increasing susceptibility to AF [24].

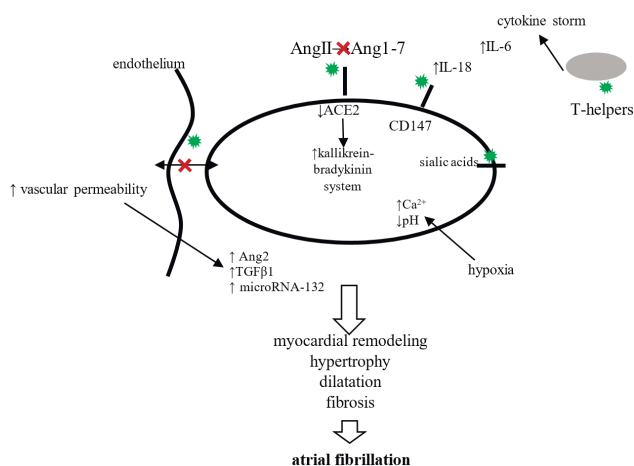


Fig. 1. Proposed mechanisms of atrial fibrillation in patients with COVID-19. Note: ACE2 - angiotensin-converting enzyme 2, AngII - angiotensin II, Ang1-7 - angiotensin 1-7, Ang2 - angiopoietin 2, IL - interleukin, TGF- β 1 - transforming factor β 1.

In addition, a decrease in ACE2 expression in the vasculature can induce activation of the kallikrein-bradykinin system, thereby increasing vascular permeability, promoting endothelial dysfunction and inflammation, and exacerbating existing atherosclerosis and diabetes, two common risk factors for AF [25]. It should be noted that a decrease in ACE2 expression predisposes to the development of inflammation of epicardial adipose tissue, pericarditis, and the development of pericardial effusion, and each of these factors can contribute to the onset of AF [26-27].

BASIGIN

One of the possible pathogenetic mechanisms for the occurrence of COVID-19 AF is basigin (CD147), a transmembrane glycoprotein belonging to the class of immunoglobulins and playing a functional role in facilitating the invasion of SARS-CoV-2 into host cells, including cardiomyocytes [28]. Experimental studies have shown that CD147 is a powerful inducer of interleukin-18 (IL-18) mRNA expression in cardiomyocytes. IL-18 activates metalloproteinases and increases the degradation of extracellular matrix components, causing heart remodeling [29]. A number of studies have shown that the level of circulating IL-18 positively correlates with the development of AF [30, 31].

SIALIC ACIDS

Spike proteins of coronaviruses are able to bind to sialic acids present on the cell surface. One of these proteins is N-acetylneuraminic acid, which plays an important role in the development of coronary artery diseases and activation of fibrosis processes in the myocardium. Thus, N-acetylneuraminic acid can contribute to the onset of AF [32].

CYTOKINE STORM

An additional explanation for the occurrence of AF in COVID-19 is the activation of the immune system. SARS-CoV-2 infection is manifested by the development of a systemic inflammatory response and hyperactivation of immune cells, which leads to the emergence of a “cytokine storm” caused by an increased level of cytokines as a result of an imbalance between T-helper-1 and T-helper-2 cells [33]. Excessive release of proinflammatory cytokines can lead to apoptosis or necrosis of myocardial cells, which can impair intraatrial repolarization and conduction. Some cytokines, such as interleukin-6 (IL-6), have direct pro-atherogenic effects, including stimulation of vascular smooth muscle proliferation, endothelial cell activation, and platelet activation. It should be noted that in a state of hyper-inflammatory response, coronary atherosclerotic plaques are prone to rupture, causing acute myocardial injury and increasing susceptibility to arrhythmias [34].

ELECTROLYTE DISORDERS

More than half of hospitalized patients with COVID-19 have hypokalemia. This is probably due to an increased loss of potassium in the urine due to a decrease in the effect of ACE2 on the renin-AngII system, which leads to an increase in sodium and water reabsorption, an increase in blood pressure and potassium excretion. In ad-

dition, patients with COVID-19 often experience gastrointestinal symptoms, such as diarrhea and vomiting, which reduce the body's potassium stores [35, 36]. Subsequently, hypokalemia leads to cellular hyperpolarity, increased resting membrane potential, and accelerated depolarization in heart cells, which predisposes to AF [37].

HYPOXIA

Acute respiratory failure resulting from lung injury in patients with severe SARS-CoV-2 infection leads to the development of hypoxia. Hypoxia can activate anaerobic glycolysis by lowering intracellular pH, increasing the formation of oxygen free radicals, and increasing calcium levels in cardiomyocytes. This, in turn, may contribute to early and late depolarization, as well as cause temporary changes in the duration of the action potential. Hypoxia also causes an increase in the level of extracellular potassium, which lowers the depolarization threshold, accelerating electrical conductivity [38]. Airflow limitation and dynamic hyperinflation lead to increased pulmonary artery pressure and tricuspid regurgitation [39]. These patients with pulmonary hypertension are at significant risk of increased right atrial pressure and atrial distension, which is associated with a significant risk of developing AF [40].

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION

Severe infections activate the sympathetic nervous system. There is an association between the activity of the sympathetic nervous system and the development of AF [41]. The sympathetic nervous system indirectly increases calcium influx into cardiomyocytes, which can lead to the generation of delayed post-depolarizations and trigger

action potentials, thus increasing the likelihood of AF induction [42]. It has also demonstrated that inflammatory cytokines, especially IL-6, can induce hyperactivation of the sympathetic nervous system through central hypothalamus-mediated and peripheral pathways [43]. In some patients with COVID-19, anxiety can also cause hyperactivation of the sympathetic nervous system with subsequent development of arrhythmias [12].

Clinical observations show that increased parasympathetic activity also contributes to the onset of paroxysmal AF. Activation of the parasympathetic nervous system in COVID-19 is associated with control of the immune response and suppression of the "cytokine storm", which is realized through the inhibition of the production of tumor necrosis factor- α [44], IL-6, interleukin-1 β [45]. The electrophysiological mechanisms of AF in this case mainly include lengthening of the atrial action potential, shortening of the refractory period due to the activation of potassium current. Cholinergic stimulation can also increase focal electrical activity in the area of the pulmonary veins [46].

CONCLUSION

Thus, acute COVID-19 infection may increase the risk of developing AF both in the acute period of the disease and in the long term due to multiple pathophysiological mechanisms. Potential mechanisms that may lead to arrhythmogenesis in patients with COVID-19 include hypoxia, reduced availability of ACE2 receptors, viral interactions with basigin and sialic acids, inflammatory cytokine storm, electrolyte and acid-base disturbances, autonomic nervous system dysfunction. Further study of these mechanisms will optimize the management of patients at high risk of developing AF with COVID-19.

REFERENCES

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. 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. Asfandiyarova NS, Filippov EV, Dashkevich OV, et al. Advantages and disadvantages of lockdown (self-isolation regime) introduced during the first wave of coronavirus 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. Serezhina 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- α 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 EMMPRIN (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. EMMPRIN activates multiple transcription factors in cardiomyocytes, and induces interleukin-18 expression via Rac1-dependent PI3K/Akt/IKK/NF- κ B 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.2018.01380>.
43. Lazzarini 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>

UNCONVENTIONAL RESULTS OF THE HOLTER MONITORING IN A PATIENT

M.M.Medvedev

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

M.M.Medvedev - 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>.

The presence of “classic” signs of accessory pathways (AP), short PQ interval, delta wave, QRS widening and repolarization changes on the Holter monitoring or a standard ECG recording does not usually cause problems in diagnosing Wolff-Parkinson-White (WPW) phenomenon or syndrome. Sometimes, however, even in the presence of “classic” signs of WPW phenomenon or syndrome, there may be problems with identification. In cases where not all features of preexcitation are present, e.g. PQ interval is within normal limits or the delta wave is minimal and not accompanied by QRS prolongation above 120 ms and corresponding changes in repolarization processes, the

diagnosis is difficult to make. A transoesophageal or endocardial electrophysiological study and/or an intravenous adenosine triphosphate rapid test may help to confirm AP in such situations.

Less commonly, a combination of AP and atrioventricular (AV) conduction abnormalities is detected on Holter monitoring. In these patients, transoesophageal electrophysiological investigation and/or rapid intravenous adenosine triphosphate tests are usually not possible. The general clinical examination and a detailed analysis of the Holter monitoring data play a crucial role in making the correct diagnosis. Unfortunately, the physician who tran-

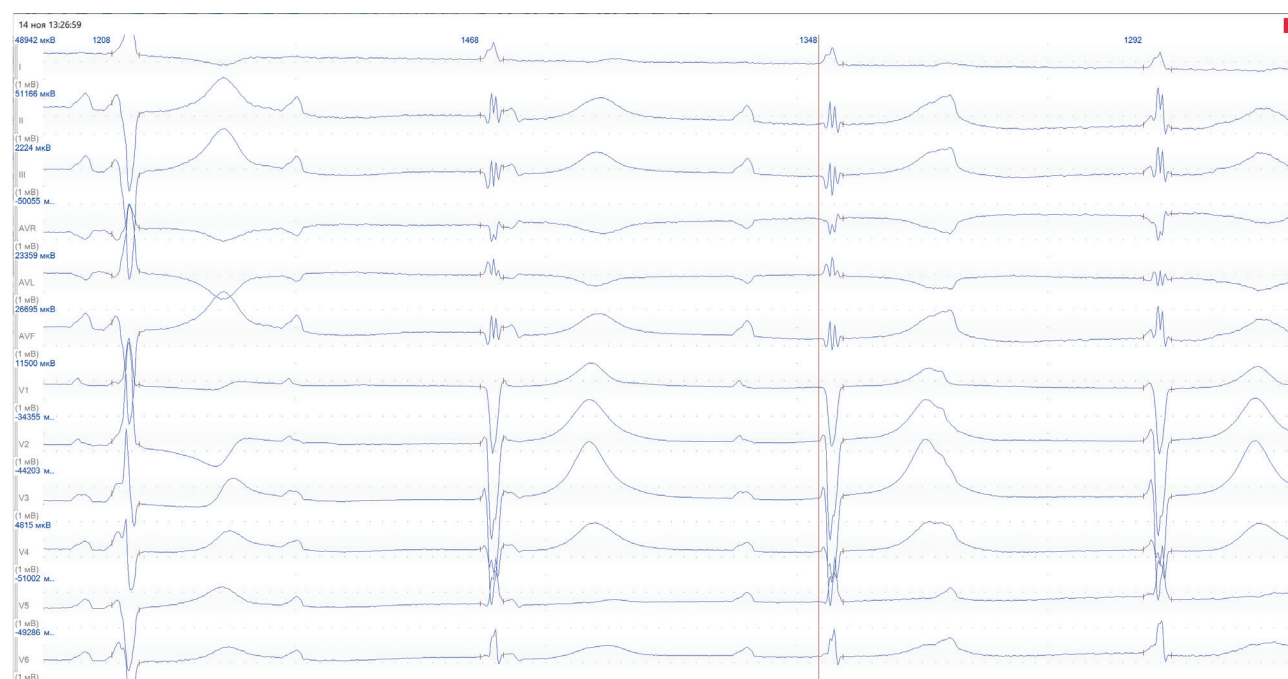


Fig. 1. Fragment of Holter monitoring of patient A., 39 years old. When atrioventricular block occurs, “wide” QRS complexes with signs of pre-excitation are replaced by “narrow” QRS complexes following in their own rhythm.

scribes the Holter monitoring data often does not have information about the patient's diseases and the therapy he or she is undergoing. The information available in the patient's Holter monitoring diary is insufficient and it is not always possible to discuss the ECG findings with the patient's doctor, especially in recent years when a significant proportion of Holter ECGs are transcribed remotely. Unfortunately, it is not common practise to write an epicrisis before performing a routine examination such as the Holter monitoring.

We have received monitoring data from patient A., 39 years old. At the time of the reading of the Holter monitoring, there was no information about her disease. Two

main types of QRS complexes were prominent (Fig. 1). Narrow QRS complexes up to 100 ms wide were predominant and followed their own rhythm independently of the P waves. Since the number of narrow QRS complexes was less than that of the P waves, the diagnosis of a AV block was beyond doubt. The low amplitude (no more than 600 μ V) and marked fragmentation of these QRS complexes in the limb leads, as well as the high amplitude, reaching 3000 μ V or more in leads V2 and V3, were striking in the contour analysis.

"Wide" QRS complexes, whose duration was of the order of 130 ms, followed P waves with an PQ interval

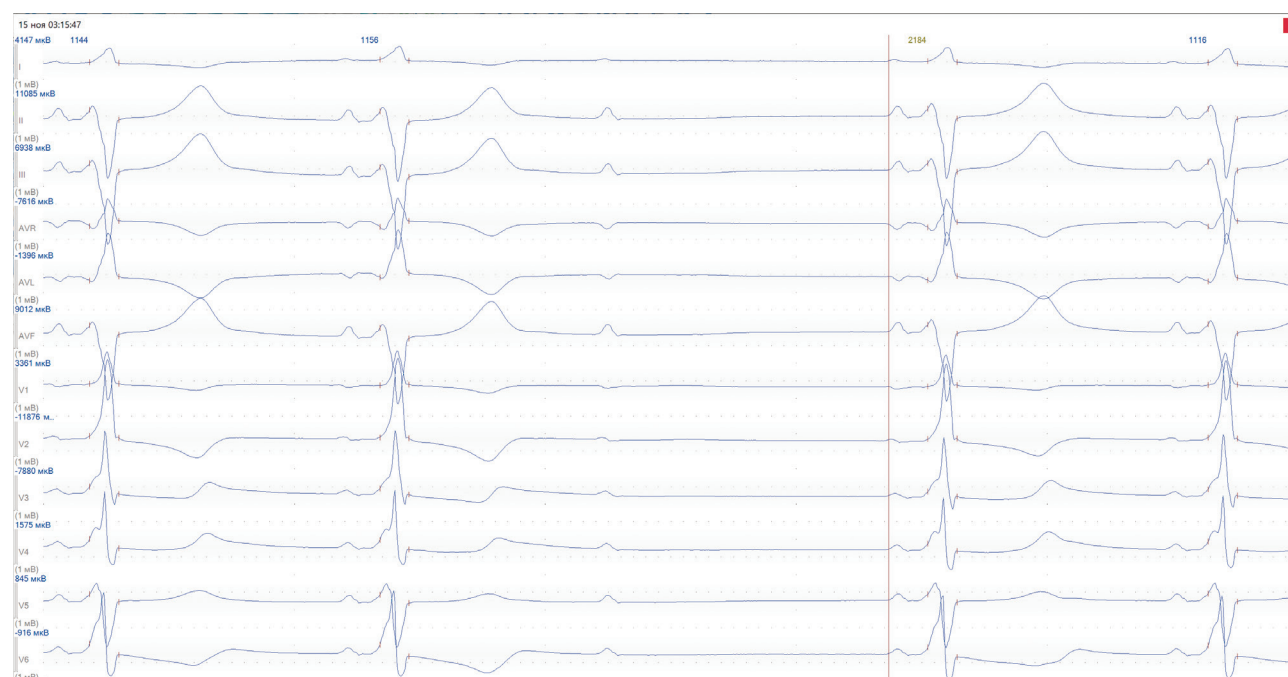


Fig. 2. Fragment of Holter electrocardiogram monitoring of patient A., 39 years old. Grade II atrioventricular block type 2 develops against the background of "wide" QRS complexes with the signs of pre-excitation.



Fig. 3. Fragment of Holter electrocardiogram monitoring of patient A., 39 years old. Against the background of atrioventricular block with "narrow" QRS complexes following in its rhythm, there are signs of retrograde conduction of excitation to the atria.

of about 130 ms. These complexes began with a tooth like the delta wave in WPW phenomenon or syndrome. Interestingly, a type 2 block AV (without Wenckebach periodicities) was also observed when following these QRS complexes - see Figure 2. Such a combination of

excitation conduction signs along the ECP and distal AV block seems rather unusual to us and requires an explanation. Interestingly, some of the close QRS complexes were followed by retrograde P waves with an RP' interval of about 100 ms (Fig. 3).

Annex

We suggest that you form your own view of the patient and analyze the monitoring record. We will offer our interpretation in the next issue of the journal. To access the Holter monitor data described in this article remotely, please apply using the link <https://qrs.page.link/holter>. An email will be sent to the email address you provide within three working days with the relevant instructions. This option will be available during 2023.