

ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ VESTNIK ARITMOLOGII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
Том 30 № 3 (113) 2023

Издается с 1993 года

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ*:

А.Ш. Ревшвили
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	И.М. Рощевская	А.В. Чапурных
А.В. Ардашев	А.А. Калемберг	С.Ф. Соколов	А.А. Чернова
Е.А. Аргюхина	С.Г. Канорский	Б.А. Татарский	Ю.А. Шнейдер
А.Б. Выговский	В.В. Купцов	В.М. Тихоненко	В.А. Шульман
Т.П. Гизатулина	С.Е. Мамчур	Т.В. Трешкур	С.М. Яшин
О.Л. Гордеев	С.Ю. Никулина	М.С. Харлап	
Ю.Н. Гришкин	Ф.Г. Рзаев	В.А. Цырлин	

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: Вандер М.А., Гасимова Н.З., Заклязьминская Е.В., Илов Н.Н., Искендеров Б.Г., Калемберг А.А., Криволапов С.Н., Колоцей Л.В., Крыжановский Д.В., Лясникова Е.А., Медведев М.М., Михайлов Е.Н., Нечепуренко А.А., Сапельников О.В., Ситкова Е.С., Татарина А.А., Хлынин М.С., Чапурных А.В., Шнейдер Ю.А.

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

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

Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons.

Журнал включен в Scopus, Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, Российский индекс научного цитирования (включен в ядро РИНЦ), двухлетний импакт-фактор РИНЦ - 0,403.

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 25.07.2023 г. Подписано в печать 16.08.2023 г. Отпечатано в ООО «Аргус СПб».

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

Бумага мелованная 110 г/м², формат 60x90 1/8. Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,5. Заказ . Тираж 3000 экз.

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

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

Учредители журнала

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

JOURNAL OF ARRHYTHMOLOGY
A PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNAL
Volume 30 No 3 (113) 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	O.L. Gordeev	S.Yu. Nikulina	V.M. Tikhonenko
A.V. Ardashev	Yu.N. Grishkin	F.G. Rzaev	T.V. Treshkur
E.A. Artyukhina	A.A. Kalemberg	I.M. Roshchevskaya	V.A. Tsyrlin
A.V. Chapurnykh	S.G. Kanorskii	Yu.A. Shneider	A.B. Vygovsky
A.A. Chernova	M.S. Kharlap	S.F. Sokolov	S.M. Yashin
K.V. Davtyan	V.V. Kuptsov	V.A. Shulman	
T.P. Gizatulina	S.E. Mamchur	B.A. Tatarsky	

ASSOCIATE EDITOR

N.Z. Gasimova

EDITORIAL ASSISTANT

Yu.O. Muravskaja

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

Reviewers: Chapurnykh A.V., Gasimova N.Z., Ilov N.N., Iskenderov B.G., Kalemberg A.A., Kalatsei L.V., Khlinin M.S., Krivolapov S.N., Kryzhanovskiy D.V., Lyasnikova E.A., Medvedev M.M., Mikhaylov E.N., Nechepurenko A.A., Sapelnikov O.V., Shneider Yu.A., Sitkova E.S., Tatarinova A.A., Vander M.A., Zaklyazminskaya E.V.

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: 0.403. 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 25/07/2022. Signed in print 16/08/2023.

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

А.М.Абдуллаев, К.В.Давтян, А.Г.Топчян ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИСТАЛЬНОГО БЕДРЕННОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА ПРИ КРИОАБЛАЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И ИМПЛАНТАЦИИ ОККЛЮДИРУЮЩИХ УСТРОЙСТВ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ: ДИЗАЙН РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	5
К.В.Давтян, Н.А.Миронова, И.А.Чугунов, Е.М.Гупало, А.Г.Топчян ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ КАРДИОВЕРТЕРАМИ- ДЕФИБРИЛЯТОРАМИ С ФУНКЦИЕЙ РЕСИНХРОНИЗАЦИИ И МОДУЛЯТОРОВ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ.....	16
А.Ш.Ревитшвили, Е.Д.Стребкова, Е.А.Артюхина, Е.С.Мальшенко, М.А.Новиков, М.Кадырова ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	23
Т.П.Гизатулина, Л.У.Мартьянова, Д.В.Белоногов, А.В.Мамарина, Г.В.Колунин, Т.И.Петелина, Е.А.Горбатенко ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЛОЩАДИ НИЗКОВОЛЬТАЖНЫХ ЗОН В ЛЕВОМ ПРЕДСЕРДИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНЫХ МАРКЕРОВ.....	32
В.С.Кирилова, П.С.Новиков, Н.Ю.Миронов, И.А.Новиков, О.П.Апарина, С.Ф.Соколов, Н.А.Миронова, О.В.Стукалова, Е.Б.Майков, С.П.Голицын ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЭНДОКАРДИАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КРИОАБЛАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	40
Л.В.Колоцей, В.А.Снежицкий МНОГОФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫМ УДЛИНЕНИЕМ ИНТЕРВАЛА QT ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА.....	49
С.В.Агафонкин, Т.А.Атабеков, А.И.Мишкина, С.Н.Криволапов, С.И.Сазонова, М.С.Хлынин, К.В.Завадовский, Р.Е.Баталов, С.В.Попов ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ОТВЕТОМ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ С БЛОКАДОЙ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	61
ОБЗОРЫ	
Б.Г.Искендеров СЕМЕЙНАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ КАК ПОЛИГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СО СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА: ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА И ВОЗМОЖНОСТИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ.....	e1
И.Н.Посохов, Е.А.Праскурничий ОЦЕНКА ПРИГОДНОСТИ К АВИАПУТЕШЕСТВИЯМ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА.....	e11

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

A.M.Abdullaev, K.V.Davtyan, A.G.Topchyan THE USE OF DISTAL FEMORAL VENOUS ACCESS FOR PULMONARY VEIN CRYOBALLOON ABLATION AND LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUDER IMPLANTATION: RANDOMIZED STUDY DESIGN AND PRELIMINARY RESULTS	5
K.V.Davtyan, N.A.Mironova, I.A.Chugunov, E.M.Gupalo, A.G.Topchyan RESYNCHRONIZATION THERAPY: RESULTS OF THE 2 YEAR FOLLOW-UP.....	16
A.Sh.Revishvili, E.D.Strebkova, E.A.Artyukhina, E.S.Malishenko, M.A.Novikov, M.Kadirova THE EFFECTIVENESS OF THORACOSCOPIC TREATMENT OF NON-PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION	23
T.P.Gizatulina, L.U.Martyanova, A.V.Mamarina, D.V.Belonogov, G.V.Kolunin, T.I.Petelina, E.A.Gorbatenko PREDICTION OF LOW-VOLTAGE AREAS IN THE LEFT ATRIUM IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION BY NON-INVASIVE MARKERS	32
V.S.Kirilova, P.S.Novikov, N.Yu.Mironov, I.A.Novikov, O.P.Oparina, S.F.Sokolov, N.A.Mironova, O.V.Stukalova, E.B.Maikov, S.P.Golitsyn EFFICACY OF DIFFERENT CRYOBALLOON ABLATION STRATEGIES IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION	40
L.V.Kalatsei, V.A.Snezhitskiy MULTIFACTORIAL MODEL FOR PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA IN PATIENTS WITH DRUG-INDUCED QT INTERVAL PROLONGATION INDUCED BY CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS	49
S.V.Agafonkin, T.A.Atabekov, A.I.Mishkina, S.N.Krivolapov, S.I.Sazonova, M.S.Khlynin, K.V.Zavadovskiy, R.E.Batalov, S.V.Popov RELATIONSHIP BETWEEN LEFT VENTRICULAR MECHANICAL DYSSYNCHRONY WITH CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY RESPONSE IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS WITH LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK	61
REVIEWS	
B.G.Iskenderov FAMILIAL ATRIAL FIBRILLATION AS A POLYGENIC DISEASE WITH STRUCTURAL CARDIAC ABNORMALITIES: ASSESSMENT OF GENETIC RISK AND POSSIBILITIES FOR GENE THERAPY	e1
I.N.Posokhov, E.A.Praskurnichii EVALUATION OF OPPORTUNITY FOR AIR TRAVELING OF PATIENTS WITH CARDIAC ARRHYTHMIAS.....	e11

<https://doi.org/10.35336/VA-1039><https://elibrary.ru/DCXWWW>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИСТАЛЬНОГО БЕДРЕННОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА ПРИ КРИОАБЛАЦИИ
УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И ИМПЛАНТАЦИИ ОККЛЮДИРУЮЩИХ УСТРОЙСТВ УШКА
ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ: ДИЗАЙН РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.М.Абдуллаев, К.В.Давтян, А.Г.Топчян

*ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Россия, Москва,
Петроверигский пер., д. 10.*

Цель. Сравнить использование дистального бедренного венозного доступа с классическим у пациентов, направленных на криобаллонную изоляцию устьев легочных вен и имплантацию окклюдированных устройств ушка левого предсердия.

Материал и методы исследования. Представлены промежуточные результаты рандомизированного одно-центрового открытого исследования, с рандомизацией 1:1 в группу дистального бедренного венозного доступа, выполняемого в среднем сегменте бедра, и в группу стандартного доступа, выполняемого в проксимальном отделе бедренного треугольника. Доступы в обеих группах выполнялись с использованием ультразвукового исследования в реальном времени.

Результаты. В исследование включено 85 пациентов: 47 в основной группе и 38 - в контрольной. Медиана возраста составила 61 год, в 84% выполнялась криобаллонная изоляция легочных вен. 95% пациентов принимали прямые оральные антикоагулянты. В группе исследования самым частым топографо-анатомическим вариантом было расположение поверхностной бедренной вены латерально от артерии (81%), тогда как в группе контроля - с медиальной (81%). Медиана времени для выполнения доступа в основной группе составила 30 с для правой конечности и 35 с - для левой. В контрольной группе - 33 с и 39 с для правой и левой нижних конечностей соответственно. Непреднамеренная артериальная пункция в обеих группах чаще отмечалась при полном перекрытии вены артерией как для правой, так и для левой нижней конечности, однако, отличия не достигли статистически значимой разницы ($p > 0,05$ и $p = 0,09$ в основной группе, $p = 0,24$ и $p = 0,72$ в контрольной группе). При выполнении корреляционного анализа ни индекс массы тела ($p = 0,19$), ни объем бедра ($p = 0,19$ для правой и $p = 0,06$ для левой нижней конечности) не влияли на время доступа, а также не приводили к увеличению количества непреднамеренных артериальных пункций. У 2 пациентов контрольной группы возникла необходимость в выполнении повторного мануального гемостаза. По данным дуплексного сканирования вен в послеоперационном периоде тромбоза не выявлено в обеих группах. Динамика болевого синдрома в спине и в области доступа имела место только при стандартном доступе.

Выводы. Использование дистального бедренного венозного доступа при катетерном лечении фибрилляции предсердий не уступает стандартному по эффективности и безопасности, а максимально ранняя активация положительно сказывается на качестве жизни пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; качество жизни; катетерная абляция; радиочастотная абляция; криобаллонная изоляция устьев легочных вен; имплантация окклюдированного устройства ушка левого предсердия; антикоагулянтная терапия; ультразвуковое исследование; сосудистые осложнения, сосудистый доступ.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 04.03.2022 **Исправленная версия получена:** 25.05.2023 **Принята к публикации:** 05.06.2023

Ответственный за переписку: Аслан Мурадович Абдуллаев, E-mail: abdullaevaslanm@mail.ru

А.М.Абдуллаев - ORCID ID 0000-0001-6624-046X, К.В.Давтян - ORCID ID 0000-0003-3788-3997, А.Г.Топчян - ORCID ID 0000-0001-7605-6316

Для цитирования: Абдуллаев АМ, Давтян КВ, Топчян АГ. Использование дистального бедренного венозного доступа при криоабляции устьев легочных вен и имплантации окклюдированных устройств ушка левого предсердия: дизайн рандомизированного исследования и предварительные результаты. *Вестник аритмологии.* 2023;30(3): 5-15. <https://doi.org/10.35336/VA-1039>.

THE USE OF DISTAL FEMORAL VENOUS ACCESS FOR PULMONARY VEIN CRYOBALLOON ABLATION AND LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUDER IMPLANTATION: RANDOMIZED STUDY DESIGN AND PRELIMINARY RESULTS

A.M.Abdullaev, K.V.Davtyan, A.G.Topchyan

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine» of Ministry of Health of Russian Federation, Russia, Moscow, 10 Petroverigsky lane.

Aim. This study aims to compare the results of the distal femoral access with the classic approach in patients undergoing pulmonary vein cryoballoon ablation and left atrial appendage occluder implantation.

Methods. The primary results of the 1:1 randomized single-center study are presented. The study group recruited 47 patients who underwent the catheter-based procedure using ultrasound-assisted distal femoral access. 38 patients with traditional ultrasound-guided proximal femoral access were involved in the control group.

Results. Total 85 patients were included: 47 in the study group and 38 in the control group. The median age was 61 years, and pulmonary vein cryo-ablation was performed in 84%. 95% of patients were taking direct oral anticoagulants. In the study group, the most frequent topographic and anatomical variant was the location of the superficial femoral vein on the lateral side from the artery (81%), whereas in the control group it was on the medial side (81%). The median access time was 30 s in the study group for the right leg and 35 s for the left leg. In the control group, access time was 33 s and 39 s for the right and left leg respectively. Unintentional arterial puncture occurred more frequently in both groups when the vein was fully overlapped by the artery for both right and left legs, but the differences were statistical insignificant ($p>0.05$ and $p=0.09$ in the main group, $p=0.24$ and $p=0.72$ in the control group). In a correlation analysis, neither body mass index ($p=0.19$) nor femoral circumference ($p=0.19$ for right and $p=0.06$ for left legs) influenced the access time and did not increase the number of unintended arterial punctures. Two patients in the control group required additional manual hemostasis. There was no postprocedural venous thrombosis in both groups. Back pain was observed only in patients in the control group.

Conclusion. The efficacy and safety of the distal femoral access approach are comparable to the traditional proximal approach. Earlier postprocedural activation of patients can help improve quality of life.

Key words: atrial fibrillation; quality of life; catheter ablation; radiofrequency ablation; cryoballoon isolation of the pulmonary veins; percutaneous left atrial appendage occlusion; anticoagulant therapy; ultrasound procedure; vascular complications; vascular access

Conflict of interest: none

Funding: none

Received: 04.03.2022 **Revision received:** 25.05.2023 **Accepted:** 05.06.2023

Corresponding author: Aslan Abdullaev E-mail: abdullaevaslanm@mail.ru

A.M.Abdullaev - ORCID ID 0000-0001-6624-046X, K.V.Davtyan - ORCID ID 0000-0003-3788-3997, A.G.Topchyan - ORCID ID 0000-0001-7605-6316

For citation: Abdullaev AM, Davtyan KV, Topchyan AG. The use of distal femoral venous access for pulmonary vein cryoballoon ablation and left atrial appendage occluder implantation: randomized study design and preliminary results. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 5-15. <https://doi.org/10.35336/VA-1039>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением сердечного ритма, распространенность которого увеличивается с возрастом [1, 2]. Аритмия приводит к значительному снижению качества жизни (КЖ) пациентов, увеличению количества госпитализаций, ухудшению прогноза, с чем связана большая нагрузка на систему здравоохранения [3-6].

Динамика заболеваемости в Российской Федерации мало отличается от общемировой. Так, по данным за 2010 год заболеваемость ФП составляла 1766 на 100 тысяч населения, тогда как за 2017 год - 2536 на 100 тысяч населения, что говорит о 44% увеличении распространенности аритмии [7].

В настоящее время, катетерные методики, в частности процедуры по изоляции легочных вен, приобрели статус золотого стандарта в стратегии контроля ритма и значительно превосходят медикаментозную терапию [8], а также улучшают прогноз пациентов с

хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка [9]. С точки зрения уменьшения количества системных эмболий, в частности острых нарушений мозгового кровообращения, методы эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия не уступают антикоагулянтной терапии и обладают экономическими преимуществами в отдаленной перспективе [10, 11]. Достижения катетерных процедур при ФП приводят к их широкому распространению, а значит и увеличению количества процедур, выполняемых ежегодно.

Тем не менее, по-прежнему возникают опасения относительно потенциальных осложнений интервенционных процедур. Данные осложнения увеличивают сроки госпитализации пациентов, диктуют необходимость проведения дополнительных диагностических и лечебных мероприятий [12]. Необходимость обеспечения доступа к сосудистым магистральям обуславливает

превалирование в структуре локальных сосудистых осложнений: гематом, артериовенозных фистул, псевдоаневризм, тромбозов вен и инфекционных осложнений, что осложняется, во-первых, использованием систем доставки большого диаметра и, во-вторых, необходимостью проведения активной интра- и послеоперационной антикоагулянтной терапии. Поиски возможных путей уменьшения сосудистых осложнений в условиях электрофизиологических лабораторий привели к широкому внедрению методов ультразвуковой сосудистой визуализации (УЗИ) для навигации направления пункционной иглы. Однако стандартный доступ к бедренным венам, выполняемый в проксимальном сегменте бедренного треугольника под паховой связкой, требует иммобилизации пациентов в течение не менее 8 часов после обеспечения гемостаза, что часто ведет к развитию болевого синдрома в спине, сложностям при мочеиспускании, особенно у мужчин. Также близость точки доступа к паховой области чревато развитием локальных инфекционных осложнений и кровотечений в клетчаточные пространства таза и забрюшинной области. Возможным путем улучшения КЖ в раннем послеоперационном периоде может служить поиск новых областей доступа, например пункции поверхностной бедренной вены в среднем сегменте бедра, что впервые было использовано в условиях отделений неотложной терапии. Методика дистального бедренного доступа при аритмологических процедурах была разработана и запатентована авторским коллективом центра (Патент на изобретение №2748776).

Внедрение дистальной пункции поверхностной бедренной вены в аритмологическую практику может привести к возможности ранней активизации пациентов, и, как следствие, уменьшению периода госпитализации и стоимости лечения пациента.

Цель исследования - сравнение дистального бедренного венозного доступа, позволяющего активизировать пациентов в ранние сроки послеоперационного периода, со стандартным по влиянию на эффективность и безопасность катетерных процедур при ФП, а также на КЖ пациентов.

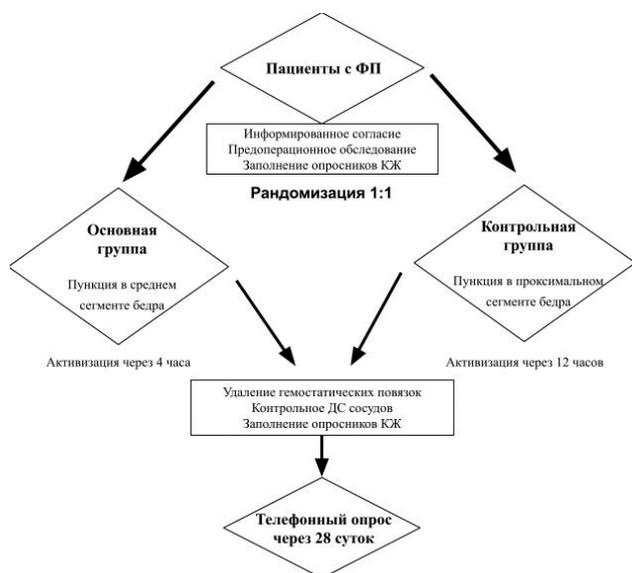


Рис. 1. Дизайн исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время в ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» МЗ РФ проводится рандомизированное одноцентровое открытое исследование с рандомизацией пациентов в соотношении 1:1 в группу стандартного и дистального доступов. Исследование выполняется в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное добровольное информированное согласие. Дизайн исследования представлен на рис. 1. В исследовании проверяется гипотеза о сопоставимости стандартного доступа и дистальной бедренной венозной пункции по безопасности и эффективности при преимуществах в качестве жизни пациентов.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с ФП, госпитализированные для проведения первичной катетерной изоляции устьев легочных вен методом криобаллонной абляции или имплантации окклюдированных устройств ушка левого предсердия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Включение в исследование не зависело от пола, антропометрических характеристик, сопутствующей патологии пациентов и данных инструментальных методов исследования. Криобаллонная изоляция устьев легочных вен выполнялась пациентам как с пароксизмальными, так и с персистирующими формами ФП при влиянии аритмии на качество жизни пациента (EHRA IIa и выше). Для имплантации окклюдированных устройств ушка левого предсердия включались пациенты с тромбоэмболическим риском по шкале CHA₂DS₂-VASc более 2 и 3 баллов для лиц мужского и женского пола соответственно, имеющих либо противопоказания к проведению пероральной антикоагулянтной терапии, либо с кровотечениями на ее фоне, либо пациенты, отказывающиеся принимать терапию.

Из исследования исключались пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании, не соблюдавшие дизайн исследования, а также пациенты с анатомическими особенностями впадения легочных вен и ушка левого предсердия, не подходящие для выполнения изоляции легочных вен методом криобаллонной абляции и чрескожной эндоваскулярной имплантации устройств, окклюдированных ушко левого предсердия. В исследование не включались пациенты с тромбозом ушка левого предсердия, перенесенной тромбоэмболией легочной артерии, известными прокоагулянтными состояниями, тромбозом глубоких вен и хроническими дерматитами.

Выбор данной категории больных обусловлен применением интродьюсеров большого диаметра для сосудистого доступа по протоколу этих вмешательств и необходимостью приема антитромботической терапии - антикоагулянтной при процедурах изоляции легочных вен и комбинированной при имплантации окклюдированных устройств.

Первичная конечная точка эффективности включала успех процедуры, определяемый как достижение полной электрической изоляции устьев легочных вен при процедуре криобаллонной аблации или полную окклюзию ушка левого предсердия при процедурах имплантации окклюдировующих устройств в соответствии с критериями PASS, количество непреднамеренных артериальных пункций в процессе доступа, успех при пункции с первой попытки, время, необходимое на обеспечение доступа. Первичная конечная точка безопасности включала количество локальных осложнений (артериовенозные фистулы, псевдоаневризмы, кровотечения по шкале BARC 1-5), необходимость в повторном гемостазе в раннем послеоперационном периоде. Ко вторичным конечным точкам были отнесены КЖ пациентов, необходимость в катетеризации мочевого пузыря, терапии анальгетиками.

В соответствии с практикой центра, перед процедурой всем пациентам временно прерывают прием антикоагулянтной терапии на один срок полувыведения препарата для прямых оральных антикоагулянтов или до уровня МНО менее 2,0 для пациентов, принимающих антагонисты витамина К. До операции выполняется дуплексное исследование бедренных сосудов для исключения существующих аномалий строения и тромбозов глубоких вен нижних конечностей. Для осмотра сосудов нижних конечностей используется линейный трансдюсер с настройками частоты от 7 до 8 МГц (Трансдюсер 9L-RS (General Electric, Horten, Norway), подключенный к аппарату Vivid (General Electric, Horten, Norway) или портативный трансдюсер Lumify L12-4 (Philips, Amsterdam, The Netherlands)). Применялся протокол осмотра «3-точки» (Point-of-care ultrasound 3-point protocol). Для разделения на сегменты до операции маркером на передней поверхности бедра производилась разметка на три сегмента - проксимальный, дистальный и средний (рис. 2).

Посредством предоперационной (не более 48 часов до процедуры) чреспищеводной эхокардиографии или мультиспиральной компьютерной томографии исключался тромбоз ушка левого предсердия, уточнялась его анатомия и анатомия впадения легочных вен. При запланированной процедуре имплантации окклюдировующего устройства ушка левого предсердия, уточнялись также линейные размеры ушка левого предсердия, его форма, направление верхушки, количество долей, анатомия устьев легочных вен, проводился первоначальный подбор необходимого окклюдировующего устройства, разрабатывалась стратегия транссептального доступа, выбирались удобные для процедуры проекции рентгеноскопии.

Пункция бедренных вен выполнялась по методике Сельдингера под УЗИ-контролем в режиме реального времени. Линейный трансдюсер помещался в стерильный чехол с гелем для работы в операционном поле.

Способ визуализации пункции (продольная или поперечная проекция, in-plane или out-of-plane) не регламентировался и производился на усмотрение оператора.

При стандартном доступе выполнялась пункция общей бедренной вены после объединения поверхностной и глубокой ветвей. При выполнении дистального доступа пункция поверхностной бедренной вены осуществлялась ниже линии, разделяющей средний и проксимальный сегменты на расстоянии не менее 10 см от паховой складки. Подтверждение нахождения иглы в просвете бедренной вены проводилось аспирационной пробой с последующим проведением гида-проводника и установкой интродьюсера. Пункция межпредсердной перегородки выполнялась под рентгеноскопическим и УЗИ-контролем (внутрисердечной или чреспищеводной эхокардиографией), после чего внутривенно вводился гепарин до достижения целевого АСТ более 300 с, которое поддерживалось на протяжении всей процедуры. После проведения пункции выполнялось контрастирование полости левого предсердия на фоне частой желудочковой стимуляции (ДЦ 250-300 мс) для уточнения анатомии впадения легочных вен и оценки их диаметра. При имплантации окклюдировующего устройства ушка левого предсердия через транссептальный интродьюсер в полость ушка проводился диагностический катетер типа pigtail, выполнялось контрастирование ушка левого предсердия для уточнения его анатомии

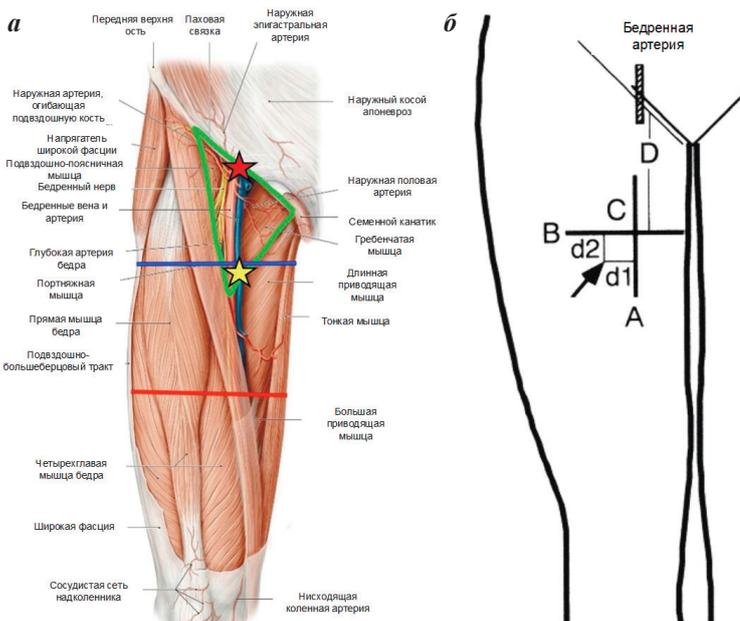


Рис. 2. Техника бедренного венозного доступа: а - схема бедренного треугольника (адаптировано из «Атлас анатомии человека». Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. 2009 год. Москва); б - техника дистального доступа (по описанию Shigehito Sato et al., 1998). Примечание: зеленым цветом выделены границы бедренного треугольника. Синяя линия разделяет проксимальный и средний сегменты бедра, красная - средний и дистальный. Красной звездочкой указана область пункции при классическом доступе, желтой - при дистальном, где А - длинная ось сосуда, В - поперечная линия, проведенная на уровне области с наиболее подходящими топографо-анатомическими взаимоотношениями сосудов для пункции. Пункция кожи осуществляется на дистанции 2 см латеральнее от линии А (d1) и 2 см ниже линии В (d2).

и выбора удобной для имплантации проекции рентгеноскопии, после чего, транссептальный интродьюсер заменялся на систему доставки либо окклюдировующего устройства, либо криобаллона в соответствии с планом оперативного вмешательства.

После окончания процедуры выполняется мануальный компрессионный гемостаз в течение 10 минут, далее на области канюляции накладываются давящие повязки. Гемостатические устройства и шовные методики не применялись в обеих группах. Трансторакальная эхокардиография выполнялась после операции для исключения накопления жидкости в полости перикарда, после чего возобновлялся прием прямых оральных антикоагулянтов в группе криобаллонной абляции и комбинированной терапии в группе окклюдировующих устройств ушка левого предсердия. Интраоперационно фиксировались данные о топографо-анатомическом взаимоотношении сосудов, а именно артерии и вены в выбранной области канюляции, времени, необходимом для пункции, количестве непреднамеренных артериальных пункций, диаметре использованных интродьюсеров и их количестве. Дополнительно фиксировались остаточная длина рабочей части использованного транссептального интродьюсера необходимая для проведения предилатации пункционного отверстия.

Инструментарием стандартной длины считались: используемые для транссептальной пункции интродьюсеры Fast Cath Guiding Introducer SR0 и SL0 8/8,5F 63 cm (Abbott Medical, USA) и Transseptal Needle BRK-1

71 cm (Abbott Medical, USA), система доставки криобаллона Medtronic Flex Cath Advance 15F (Medtronic Inc., Dublin, Ireland) (длина рабочей части 65 см). К инструментарию большой длины относятся: транссептальные интродьюсеры и иглы Fast Cath Guiding Introducer SR0 и SL0 8F 81 cm (Abbott Medical, USA) и Transseptal Needle BRK-1 89 cm (Abbott Medical, USA), а также система доставки Boston Scientific DiRex 15,9F (Boston Scientific Corporation, Marlborough, USA) (длина рабочей части 71 см).

Пациенты в группе стандартной пункции сохраняли горизонтальное положение тела в течение 12 часов после достижения гемостаза мануальной компрессией, пациенты группы исследования активизировались в течение не более 4 часов. Давящие повязки удалялись по истечении 12 часов в обеих группах, далее проводилось повторное дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей для исключения тромбоза глубоких вен и послеоперационных осложнений.

В до- и послеоперационном периодах оценивалось КЖ пациентов и интенсивность болевого синдрома в спине и ногах. Интенсивность болевого синдрома оценивалось посредством визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), представляющей собой отрезок прямой линии длиной в 10 см с делениями от 0 до 10, где за 0 принимается отсутствие болевых ощущений, а за 10 - невыносимая боль. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ определяется отдельно для спины и нижних конечностей.

Таблица 1.

Клинико-демографические характеристики пациентов

	Общая группа (n=85)	Дистальная пункция (n=47)	Стандартная пункция (n=38)	p
Возраст, лет, M (min-max)	61 (51-67)	60 (50-67)	63 (52-68)	0,142
Мужской пол, n (%)	57 (67)	27 (57)	30 (79)	0,03
Анамнез ФП, лет M (min-max)	3 (2-6)	3 (1-5)	4 (2-10)	0,78
Риск по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, M (min-max)	2 (2-3)	2 (2-4)	2 (1-3)	0,526
Риск по HAS-BLED, баллы, M (min-max)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	0,09
Рост, см, M (min-max)	175 (169-180)	173 (164-178)	177 (172-180)	0,37
Вес, кг, M (min-max)	89 (80-96)	86 (79-95)	90 (83-98)	0,89
ИМТ, кг/м ² , M (min-max)	29 (27-31)	29 (27-31)	29 (27-31)	0,47
Окружность правой НК, см, M (min-max)	56 (51-60)	56 (52-60)	56 (50-59)	0,81
Окружность левой НК, см, M (min-max)	56 (51-59)	56 (52-60)	55 (50-59)	0,97
Гипертоническая болезнь, n (%)	70 (82)	39 (83)	31 (82)	0,9
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	9 (11)	6 (13)	3 (8)	0,5
Сахарный диабет, n (%)	10 (11)	4 (11)	6 (13)	1,0
ОНМК, n (%)	8 (9)	6 (13)	2 (5)	0,3
Дополнительная терапия, n (%)	13 (16)	4 (9)	9 (24)	0,07
Варикозная болезнь вен НК, n (%)	16 (19)	9 (19)	7 (18)	0,9
Патология мочевыводящей системы, n (%)	21 (25)	11 (23)	10 (26)	0,8
Патология опорно-двигательного аппарата, n (%)	45 (53)	28 (60)	17 (45)	0,2
Криобаллонная изоляция устьев легочных вен, n (%)	71 (83)	39 (83)	32 (84)	0,91
Чрескожная окклюзия ушка левого предсердия, n (%)	14 (17)	8 (17)	6 (15)	0,93

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий; ИМТ - индекс массы тела; НК - нижняя конечность; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения.

Для оценки КЖ использовалась русскоязычная версия опросника EQ-5D-5L, состоящая из двух частей. Первая содержит оценку здоровья по пяти направлениям (подвижность, уход за собой, способность к выполнению повседневной деятельности, боль/дискомфорт, тревога/депрессия) и позволяло оценивать каждый раздел по 5-балльной шкале: 1 принимается за отсутствие проблемы, 5 - крайнюю степень выраженности. Вторая часть представляла собой ВАШ в виде 20-сантиметровой градуированной линии, на которой за «0» принимается максимальное плохое состояние здоровья, а за «100» - максимально хорошее. Качество жизни пациентов оценивалось до операции и после удаления повязок в обеих группах.

Фиксировалось количество использованных анальгетиков, назначенных по поводу болевого синдрома в спине и в зоне канюляции, а также их эффективность, необходимость в проведении катетеризации мочевого пузыря, связанной с задержкой в мочеиспускании, количество инфекционных, геморрагических осложнений, требующих гемотрансфузии и повторных хирургических вмешательств или прерывания в приёме антитромботической терапии. Через 28 дней после вмешательства проводился телефонный опрос пациентов: уточнялись болевые ощущения в области канюляции, возможные отсроченные осложнения.

Статистический анализ выполнялся на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Stata (Версия 15, StatSoft inc., USA). Для проверки нормальности выборок с количественными переменными применялся критерий Шапиро-Уилка. Для количественных показателей определялись среднее значение и стандартное отклонение или медиана с межквартильным размахом, а для их сравнения применялись t критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнении качественных показателей использовался критерий Пирсона. Для определения взаимосвязи между параметрами был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при значении двухстороннего $p < 0,05$.

Основной целью исследования являлась оценка эффекта ранней активизации пациентов на качество жизни по сравнению со стандартной активизацией через 8-12 часов. С учетом использования УЗИ для пункции сосудов в обеих группах, не предполагалось различий в эффективности и безопасности разных стратегий сосудистого доступа. Из данных литературы известно, что до 30-40% пациентов испытывают болевой синдром в спине и областях доступа в раннем послеоперационном периоде, при этом более ранняя активизация в пределах 4 часов уменьшает данный процент до 0-10%. Для расчета объема выборки использовался онлайн-калькулятор (clincalc.com/stats/samplesize.aspx).

При установке доверительного интервала на уровне 95% и вероятности ошибки первого рода равной 0,05 для достижения статистически значимых различий между группами требовалось набрать по 125 пациентов в каждую группу.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ было включено 85 пациентов, из них 47 выполнена дистальная пункция. Медиана возраста составила 61 год (51,5-67 лет). Пароксизмальную форму ФП имели 73% включенных пациентов, медиана длительности анамнеза аритмии составила 3 года (2-6 лет). Процедура криобаллонной абляции выполнена в 84% случаях. Детальная информация о пациентах представлена в табл. 1.

В послеоперационном периоде 95% пациентов находились на терапии прямыми оральными антикоагулянтами: 47% получали апиксабан (40% в основной группе и 55% в контрольной, $p=0,2$), 29% - ривароксабан (36% в основной группе и 21% в контрольной, $p=0,1$), 18% - дабигатрана этаксилат (21% в основной группе и 16% в контрольной, $p=0,5$); 6% пациентов принимали комбинированную терапию (2% в основной и 11% в контрольной, $p=0,1$). Различий по антитромботической терапии между группами не отмечено.

В группе дистальной пункции латеральное расположение вены наблюдалось у 81,6% пациентов, тогда как полное перекрытие - у 15,8% наблюдений. Для группы стандартного доступа самым частым взаимоотношением сосудов являлось расположение вены с медиальной по отношению к артерии стороны (81,2%), полное перекрытие - в 12,5% наблюдений (табл. 2, рис. 3). Полное перекрытие артерией вены справа отмечено у 13 пациентов основной группы и 5 пациентов контрольной и значимо не различалось между группами ($p=0,1$). Слева полное перекрытие наблюдалось у 7 пациентов основной группы и 6 контрольной и также значимо не различалось ($p=1$). При сравнении групп полное перекрытие чаще наблюдалось справа, однако не достигало статистической значимости.

В обеих группах все этапы процедуры выполнены успешно. В основной группе непреднамеренная артериальная пункция наблюдалась в 12% случаев, тогда как в группе контроля - в 9%. Различия не достигли статистически значимой разницы. Пункция с первой попытки выполнена в 85% в основной группе и в 89% случаев в группе контроля ($p>0,05$). Основной причиной невозможности обеспечения доступа при первой попытке была пункция артерии.

Таблица 2.

Топографо-анатомические взаимоотношения сосудов бедренного треугольника

	Медиальное расположение вены		Латеральное расположение вены		Полное перекрытие	
	ПН	ЛН	ПН	ЛН	ПН	ЛН
Общая группа (n=85)	29	28	43	25	13	18
Дистальная пункция (n=47)	1	1	39	25	7	13
Стандартная пункция (n=38)	28	27	4	0	6	5

Примечание: ПН - правая нога; ЛН - левая нога.

Медиана времени на дистальную пункцию составила 30 секунд (25-50 секунд) для правой конечности и 35 секунд (21-70 секунд) для левой. В группе стандартной пункции медиана времени составила 33 (27-57 секунд) и 39 (30-60) для правой и левой нижних конечностей соответственно. Время на доступ значимо не различалось между группами для обеих конечностей ($p>0,05$). Непреднамеренная артериальная пункция в обеих группах чаще отмечалась при полном перекрытии вены артерией и для правой, и для левой нижней конечности, однако отличия не достигали статистически значимой разницы ($p>0,05$ и $p=0,09$ в основной, $p=0,24$ и $p=0,72$ в контрольной группе). Также, при данной анатомии отмечалось незначительное увеличение необходимого для пункции времени.

При выполнении корреляционного анализа ни индекс массы тела ($p = 0,19$), ни объём бедра ($p=0,19$ для правой и $p=0,06$ для левой нижней конечности) не влияли на время пункции и не приводили к увеличению количества непреднамеренных артериальных пункций.

Стабильный гемостаз был достигнут в течение 10 минут мануальной компрессии в обеих группах, необходимости в инактивации гепарина не было. Все пациенты из основной группы были активизированы в срок до 4 часов после окончания процедуры, тогда как пациенты контрольной группы сохраняли горизонтальное положение в течение не менее 12 часов. У 2 пациентов контрольной группы возникла необходимость в повторном гемостазе в связи с кровотечением из места пункции в течение 4 часов от окончания процедуры, тогда как в основной группе дополнительного гемостаза не потребовалось.

По данным дуплексного сканирования сосудов нижних конечностей тромбоза глубоких и поверхностных вен после процедуры не было выявлено в обеих группах. У одного пациента основной группы послеоперационный период осложнился развитием гематомы левой нижней конечности, что не сопровождалось снижением уровня гемоглобина и не потребовало дополнительных вмешательств. При анализе интраоперационных данных отмечалось полное перекрытие арте-

рией вены, что увеличило время на доступ к вене до 80 секунд (при средних 30 секундах в группе дистального доступа). Также, в группе дистальной пункции у одного пациента отмечалось развитие гемоперикарда в раннем послеоперационном периоде, потребовавшего дренирования без перехода в открытую хирургию.

Необходимость использования транссептальных интродьюсеров и систем доставки большей длины возникала только у пациентов основной группы и не была ассоциирована ни с ростом, ни с расстоянием от паховой связки до области пункции, а также не приводила к сложностям при выполнении основного этапа процедуры.

По данным анализа интенсивности болевого синдрома в спине выявлено статистически значимое увеличение баллов по ВАШ в группе стандартного доступа (0 баллов до операции против 2 баллов в послеоперационном периоде, $p<0,005$). В основной группе подобной тенденции не отмечено (0 баллов до операции и 0 баллов в послеоперационном периоде, $p>0,05$). В плане боли в области пункции, до операции в обеих группах балл по ВАШ составил 0 баллов ($p = 0,9$). В послеоперационном периоде в основной группе оценка боли не изменилась, тогда как в контрольной балл увеличился до 2 ($p = 0,0024$). Данные по визуально-аналоговой шкале опросника EQ-5D-5L представлены в табл. 3. Значимых различий по компонентам опросника между группами не получено.

Дополнительная терапия, связанная с болевым синдромом, была назначена 9 пациентам в контрольной и 4 в основной группе. Во всех случаях препаратами выбора выступали нестероидные противовоспалительные средства. Патология мочеполовой системы отмечалась 21 пациента: у 11 в основной группе и 10 в контрольной. Катетеризация мочевого пузыря по поводу острой задержки мочи выполнена 3 пациентам в контрольной и 1 пациенту в основной. Статистически значимой разницы не отмечено ($p> 0,05$). При телефонном опросе пациентов не сообщалось о поздних осложнениях и болевом синдроме в областях доступа в обеих группах.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По полученным результатам можно сделать вывод о том, что использование дистального бедренного венозного доступа не уступает в эффективности и безопасности стандартному доступу к бедренным венам, но позволяет улучшить КЖ и снизить частоту использования дополнительной терапии и уретральных катетеризаций.

Вариабельность топографо-анатомических взаимоотношений сосудов бедренного треугольника, а именно степень перекрытия артерии веной и расположение вены относительно оси артерии, часто приводит к сложностям при доступе, который классически выполняется медиальнее пульсации артерии. Внедрение методов УЗИ-ассистированного доступа позволят снизить количество осложнений почти до нулевых значений [13], т.к. позволяет более детально оценить топографо-анатомические взаимоотношения вены со

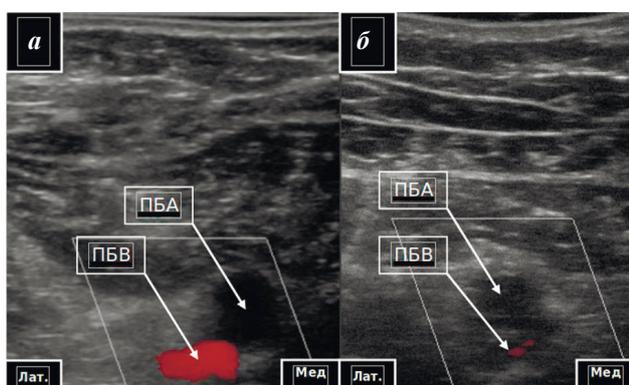


Рис. 3. Топографо-анатомические взаимоотношения при дистальном доступе: а - расположение вены латерально от артерии, б - полное перекрытие поверхностной бедренной вены артерией.

Примечание: Лат. - латеральный край бедра; Мед. - медиальный край бедра; ПБА и ПБВ - поверхностная бедренная артерия и вена, соответственно.

смежными артериальными магистральями и отслеживать направление пункционной иглы в режиме реального времени.

По данным работы, основным фактором, ассоциированным с увеличением времени на пункцию, являлось полное перекрытие вены артерией, что также было связано с увеличением количества непреднамеренных артериальных пункций, потенциально увеличивающих количество локальных осложнений, и как правило, усиливающих локальный болевой синдром даже без развития осложнений. Данная связь была отмечена и в ранее проведенных исследованиях. По данным исследования ULTRAFast отмечалось развитие артериовенозной фистулы у пациента с полным перекрытием артерией и связанным с этим большим количеством непреднамеренных артериальных пункций [14]. По данным исследований с использованием мультиспиральной компьютерной томографии частота перекрытия вены артерией может достигать более 60%, однако эти данные относятся к общим бедренным артериям и венам, расположенным в проксимальном отделе бедренного треугольника [15]. По данным нашего исследования частота перекрытия в проксимальном сегменте была 29%, при этом в дистальном направлении вена переходила на латеральную сторону от артерии, что облегчает пункцию. Подобное наблюдение совпадает с данными, полученными в исследованиях по использованию дистальных доступов в условиях палат интенсивной терапии, особенно педиатрических.

Использование интраоперационного УЗИ позволяет в реальном времени диагностировать полное перекрытие и выбрать более удобную для пункции область, что облегчает доступ и уменьшает количество локальных осложнений в послеоперационном периоде.

Технически выполнение дистального доступа при использовании УЗИ не отличается от стандартного. Более частое расположение вены с латеральной по отношению к артерии стороны диктует необходимость входа в сосуд с направлением иглы с латеральной в медиальную сторону, в то время, как при стандартном доступе, игла направлена противоположно. При полном перекрытии вены более эффективно проводить пункцию с направлением иглы с латеральной в медиальную сторону.

В 2016 году группой авторов под руководством Robert P. Richter опубликованы результаты использования дистального бедренного доступа у новорожденных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Из 31 пациента доступ успешно выполнен в 92% случаев, среднее количество попыток для доступа составило 1 (МКИ 1, 2). Необходимо отметить, что в 11% случаев развились тромботические осложнения, а в 61% потребовалось проведение системного тромболизиса [16].

По данным рандомизированного исследования, включавшего новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии, со сложностями для размещения периферических венозных линий, дистальная бедрен-

ная венозная пункция подтвердила свои преимущества. Пациенты распределялись в соотношении 1:1 в группы пункции подмышечной вены и в группу дистального бедренного венозного доступа, выполняемые под УЗИ-контролем. Всего в анализ было включено 60 новорожденных. Успешная пункция с первой попытки встречалась значительно чаще в группе дистальной пункции (77% против 37%, $p = 0,001$). Также дистальная пункция имела преимущества по времени процедуры (309 против 523 секунд, $p < 0,001$) и перипроцедурным осложнениям (4 против 12, $p = 0,019$) [17].

Группой исследователей из онкологического центра университетской клиники Ухань проведено сравнение размещения центральной венозной линии методом пункции поверхностной бедренной вены в средней трети бедра с использованием поверхностных вен верхних конечностей у пациентов с синдромом верхней полой вены. В обеих группах доступ осуществлялся с использованием УЗИ-навигации. Значимых различий по времени и успеху с первой попытки не было ($p > 0,05$). Количество инфекционных ($\chi^2 = 0,72$, $p > 0,05$) и тромботических осложнений ($\chi^2 = 0,28$, $p > 0,05$) значительно не отличались между группами [18, 19].

В нашей серии управляемость катетеров и успех процедуры не отличались между группами. Однако, при использовании дистального доступа в 17% случаев возникала необходимость использования транссептальных интродьюсеров большей длины. Четких антропометрических предикторов на данный момент не выявлено. Необходимо отметить, что средний рост таких пациентов составил не менее 179 см, а расстояние от пункционного отверстия до паховой складки - 13 см. У одного пациента из контрольной группы также требовалось использование длинного транссептального интродьюсера, рост пациента составил 182 см.

Качество жизни пациентов в послеоперационном периоде рассматривается в исследованиях изолированно с точки зрения влияния на него аритмических событий. Тем не менее наибольший стресс пациенты испытывают в раннем послеоперационном периоде.

Тема ранней активизации выглядит достаточно актуальной с учетом расширения показаний к катетерным процедурам, включая пациентов более старших групп, имеющих большее количество коморбидной патологии и, следовательно, большие риски.

Особенности ведения непосредственно после катетерных процедур, а именно необходимость соблюдения особого режима активности, ассоциированы с развитием болевого синдрома различной локализации,

Таблица 3.

Компоненты опросника EQ-5D-5L

	Основная группа		Контрольная группа	
	До	После	До	После
Подвижность	1	1	1	1
Уход за собой	1	1	1	1
Привычная деятельность	1	1	1	1
Боль / Дискомфорт	1	1	1	1,5
Тревога / Депрессия	2	1	2	1

что обуславливает эмоциональный дискомфорт, имеет негативный иммунный эффект и может увеличить сроки пребывания пациентов в условиях стационара [20]. Данный вопрос ранее был недостаточно освещен в проведенных исследованиях.

В этой связи адекватная терапия болевого синдрома является краеугольным камнем послеоперационного ведения пациентов. Впервые на особенности течения раннего послеоперационного периода обратил внимание Kerstin Vode. По данным выполненного проспективного исследования 61 из 102 включенных пациентов сообщали о развитии болевого синдрома, 44% которого приходилось на боль в спине; более 90% требовало активной терапии [21]. Нестероидные противовоспалительные средства являются препаратами выбора для купирования болевого синдрома, однако, увеличивают риски острого почечного повреждения, гастропатий и геморрагических событий, чаще проявляющихся в старшей возрастной группе [22].

Принимая во внимание изложенное, были разработаны и проверены системы для обеспечения сосудистого гемостаза разных дизайнов: AngioSeal™ (Terumo Corporation, Tokyo, Japan), Perclose ProGlide™ (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA), ExoSeal (Cordis Corporation, Milpitas, CA, USA), VASCADE device (Cardiva medical inc., Santa Clara, USA). По данным ретроспективной оценки использования устройства VASCADE device после криобаллонных абляций, где активизация пациентов проводилась в течение 2 часов, только 15 пациентов (4,9%) потребовали проведения катетеризации мочевого пузыря, тогда как в группе мануальной компрессии процедура была выполнена всем пациентам. В дальнейшем, неотложного хирургического лечения потребовал один пациент с диагностированным повреждением мочеиспускательного канала. При наблюдении в группе мануального гемостаза отмечалась большая частота развития инфекционных осложнений, а также стриктур мочеиспускательного канала. Болевой синдром в спине и введение анальгетиков чаще наблюдались в группе мануального гемостаза [23].

Однако гемостатические устройства не лишены недостатков. Это касается их стоимости и опасений о способе пункции и ее исходах у пациентов, требующих повторных процедур, что не было проверено в проспективных работах. В нашем исследовании в группе дистального доступа фиксируется достоверно меньший балл по данным ВАШ, что реже требовало дополнительной терапии анальгетиками. В данной связи использование дистального бедренного венозного доступа выглядит удобной и экономически выгодной альтернативой.

Кроме того, периоперационная инфузионная поддержка часто приводит к перегрузке объемом, требует обеспечения удобных условий для эвакуации мочи, что диктует необходимость выполнения катетеризации мочевого пузыря, вызывающей опасения в фокусе осложнений в мужской группе [24]. Минимизация выполняемых катетеризаций может снизить риски развития мочеполовой инфекции и травматических

повреждений мочевыводящих путей, а следовательно, уменьшить гематурию, дизурию, частоту стриктур мочеиспускательного канала [25]. В многочисленных исследованиях как с проспективным, так и с ретроспективным дизайном, избегание катетеризации значительно снижало риски таких проблем как задержка мочи, необходимость в повторной катетеризации, гематурии, дизурии, инфекции мочевыводящих путей и травм [26, 27]. При этом главным фактором риска данных осложнений по-прежнему является возраст. Наш центр является приверженцем тактики максимально отсроченной катетеризации, что в купе с малой выборкой на сегодняшний день не дает окончательных ответов относительно влияния особенностей доступа.

При планировании исследования возникали опасения относительно частоты осложнений связанных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, что связано с прямым повреждением сосудистой стенки, а также стазом крови в венах, связанным с размещением интродьюсеров.

Необходимо учесть большую склонность к тромбозам, в том числе венозным, у пациентов с ФП и операционный стресс [28]. Размещение большого количества интродьюсеров, особенно большого диаметра, является прямым фактором риска развития тромбоза как сообщалось J.Y.Chen et al. (2004) в проспективном исследовании пациентов после катетерных процедур, однако, не приводило к увеличению риска тромбоземболий [29]. Частота тромбозов при рутинном использовании дуплексного сканирования после процедур варьирует в пределах от 1 до 2% и различается в зависимости от типа выполненной процедуры, а также от длительности процедуры, особенностей интра- и постоперационного ведения пациентов. По данным систематического обзора выявление тромбоза после процедур по лечению ФП значительно ниже несмотря на использование большого количества сосудистых портов и, как правило, большую продолжительность операции, что связано как с интраоперационным введением гепарина, особенно на фоне непрерывной антикоагуляции, так и с продолжением терапии в послеоперационном периоде [30].

В настоящее время не существует данных о необходимости пересмотра стратегии антитромботической терапии у данных пациентов и, как правило, при последующем наблюдении он разрешается самостоятельно. В рандомизированном исследовании, проведенном под руководством Dimitrios Karakitsos, сообщалось о возросшей частоте развития тромбоза глубоких вен у пациентов отделений неотложной терапии при низком бедренном доступе, что вероятно обусловлено меньшим диаметром вены в дистальном направлении [31]. Однако, по данным нашей работы, использовавшей размещение систем доставки большего диаметра, подобных осложнений не отмечалось, что подчеркивает важность антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде. Одним из ведущих факторов риска является также длительная иммобилизация пациентов, усугубляющая отток крови от нижних конечностей, что также говорит в пользу ранней активизации после катетерных процедур.

В настоящее время широко обсуждается возможность выписки пациентов после катетерного лечения ФП в день процедуры. Данные многочисленных работ указывают на безопасность и экономическую целесообразность раннего перевода пациентов на амбулаторное наблюдение [32-35]. Использование дистального бедренного доступа может еще больше сократить экономические расходы, так как сама по себе не требует использование дополнительных расходных материалов, не уступая при этом в безопасности для пациентов. Основным ограничением данной работы является одноцентровый характер исследования, а также невозможность ослепления данных пациентов ввиду разных сроков активизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По предварительным данным исследования использование дистального бедренного венозного доступа при катетерном лечении ФП не уступает стандартному по эффективности и безопасности. Дистальный доступ позволяет активизировать пациентов в наиболее ранние сроки послеоперационного периода, что положительно сказывается на КЖ, не требуя дополнительных затрат на лечение. Однако окончательные выводы относительно методики можно будет сделано после окончания исследования. В настоящее время продолжается набор пациентов.

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(18): 2370-2375. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>
3. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006 May;119(5): 448.e1-19. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.057>.
4. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: A Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14): 1061-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs469>.
5. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5): 359-64. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01236-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01236-6).
6. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the united states. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3): 313-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165>.
7. Колбин АС, Мосикян АА, Татарский БА, и др. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы). *Вестник аритмологии*. 2018; 42-48. [Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarsky BA. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010-2017). 2018; 42-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25760/VA-2018-92-42-48>.
8. Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, et al. Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2019;12(9): 1-13 <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007414>.
9. Richter S, Di Biase L, Hindricks G. Atrial fibrillation ablation in heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(8): 663-671. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy778>.
10. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: Multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11(10): 1170-9. https://doi.org/10.4244/EIJY15M01_06.
11. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24): 2964-75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.021>.
12. De Greef Y, Ströker E, Schwagten B, et al. Complications of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: Predictors and comparison between four different ablation techniques: Results from the Middelheim PVI-registry. *Europace*. 2018;20(8): 1279-86. <https://doi.org/10.1093/europace/eux233>.
13. Ströker E, De Asmundis C, Kupics K, et al. Value of ultrasound for access guidance and detection of subclinical vascular complications in the setting of atrial fibrillation cryoballoon ablation. *Europace*. 2019;21(3): 434-9. <https://doi.org/10.1093/europace/euy154>.
14. Yamagata K, Wichterle D, Roubíček T, et al. Ultrasound-guided versus conventional femoral venipuncture for catheter ablation of atrial fibrillation: A multicentre randomized efficacy and safety trial (ULTRA-FAST trial). *Europace*. 2018;20(7): 1107-14. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00683-z>.
15. Baum PA, Matsumoto AH, Teitelbaum GP, et al. Anatomic relationship between the common femoral artery and vein: CT evaluation and clinical significance. *Radiology*. 1989;173(3): 775-7. <https://doi.org/10.1148/radiology.173.3.2813785>.
16. Richter RP, Law MA, Borasino S, et al. Distal Superficial Femoral Vein Cannulation for Peripherally Inserted Central Catheter Placement in Infants with Cardiac Disease. *Congenit Heart Dis*. 2016;11(6): 733-40. <https://doi.org/10.1111/chd.12398>.
17. Tan Y, Liu L, Tu Z, et al. Distal superficial femoral vein versus axillary vein central catheter placement under ultrasound guidance for neonates with difficult access: A randomized clinical trial. *J Vasc Access*. 2021;22(4): 642-9. <https://doi.org/10.1177/11297298211011867>.
18. Wan Y, Chu Y, Qiu Y, et al. The feasibility and safety of PICCs accessed via the superficial femoral vein in patients with superior vena cava syndrome. *J Vasc Access*. 2018;19(1): 34-9. <https://doi.org/10.5301/jva.5000810>.
19. Zhao L, Cao X, Wang Y. Cannulation of the superficial femoral vein at mid-thigh when catheterization of the superior vena cava system is contraindicated.

- cated. *J Vasc Access*. 2020;21(4): 524-8. <https://doi.org/10.1177/1129729819896473>.
20. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain*. 2001;90(1-2): 191-9. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00403-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00403-6).
21. Bode K, Breithardt OA, Kreuzhuber M, et al. Patient discomfort following catheter ablation and rhythm device surgery. *Europace*. 2015;17(7): 1129-35. <https://doi.org/10.1093/europace/euu325>.
22. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1): 143-50. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.
23. Mohanty S, Trivedi C, Beheiry S, et al. Venous access-site closure with vascular closure device vs. manual compression in patients undergoing catheter ablation or left atrial appendage occlusion under uninterrupted anticoagulation: A multicentre experience on efficacy and complications. *Europace*. 2019;21(7): 1048-54. <https://doi.org/10.1093/europace/euz004>.
24. Lehman AB, Ahmed AS, Patel PJ. Avoiding urinary catheterization in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *J Atr Fibrillation*. 2020;12(4): 4-7. <https://doi.org/10.4022/jafib.2221>.
25. Kashefi C, Messer K, Barden R, et al. Incidence and Prevention of Iatrogenic Urethral Injuries. *J Urol*. 2008;179(6): 2254-8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.108>.
26. Cluckey A, Perino AC, Fan J, et al. Urinary tract infection after catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;(March): 951-8. <https://doi.org/10.1111/pace.13738>.
27. Ahmed AS, Clark BA, Joshi SA, et al. Avoiding Bladder Catheters During Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(2): 185-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.003>.
28. Choudhury A, Lip GYH. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: From basic science to clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(5-6): 282-9. <https://doi.org/10.1159/000083815>.
29. Chen JY, Chang KC, Lin YC, et al. Safety and outcomes of short-term multiple femoral venous sheath placement in cardiac electrophysiological study and radiofrequency catheter ablation. *Jpn Heart J*. 2004;45(2): 257-64. <https://doi.org/10.1536/jhj.45.257>.
30. Burstein B, Barbosa RS, Kalfon E, et al. Venous Thrombosis After Electrophysiology Procedures: A Systematic Review. *Chest*. 2017;152(3): 574-86. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.040>.
31. Karakitsos D, Saranteas T, Patrianakos AP, et al. Ultrasound-guided "low approach" femoral vein catheterization in critical care patients results in high incidence of deep vein thrombosis. *Anesthesiology*. 2007;107(1): 181-2. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000268280.02529.88>.
32. Kowalski M, Parikh V, Salcido JR, et al. Same-day discharge after cryoballoon ablation of atrial fibrillation: A multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(2): 183-90. <https://doi.org/10.1111/jce.14843>.
33. Akula DN, Wassef M, Luthra P, et al. Safety of same day discharge after atrial fibrillation ablation. *J Atr Fibrillation*. 2020;12(5): 1-4. <https://doi.org/10.4022/JAFIB.2150>.
34. Deyell MW, Leather RA, Macle L, et al. Efficacy and Safety of Same-Day Discharge for Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(6): 609-19. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.009>.
35. Bartoletti S, Mann M, Gupta A, et al. Same-day discharge in selected patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(11): 1448-55. <https://doi.org/10.1111/pace.13807>.

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ КАРДИОВЕРТЕРАМИ-
ДЕФИБРИЛЛЯТОРАМИ С ФУНКЦИЕЙ РЕСИНХРОНИЗАЦИИ И МОДУЛЯТОРОВ
СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

К.В.Давтян¹, Н.А.Миронова², И.А.Чугунов¹, Е.М.Гупало², А.Г.Топчян¹

¹ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 13А.

Цель. Оценить возможность и эффективность применения модуляции сердечной сократимости (МСС) у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и широким комплексом QRS, обусловленным полной блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

Материал и методы исследования. Одиннадцати пациентам с СНнФВ (медиана возраста 66 лет [60;67], медиана функционального класса (ФК) NYHA 3[2;3], 8 из них мужчины), БЛНПГ широким QRS (медиана ширины комплекса QRS составила 167 мс [158; 180]) были имплантированы системы МСС. Из них 2 имплантированы Optimizer IV и 9 - Optimizer Smart. одному пациенту прибор сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) был имплантирован после имплантации системы МСС. Остальные пациенты имели имплантированный СРТ-Д на момент имплантации МСС.

Результаты. При имплантации фрагментация сигнала на желудочковых электродах отмечалась у всех пациентов. У 5 пациентов ситуация разрешилась репозицией электродов, еще у 6 - маневрами программирования. В ходе двухлетнего периода наблюдения 4 пациента умерли из-за некардиологических причин (1 внутрочерепное кровоизлияние, 1 желудочно-кишечное кровоизлияние, 2 - терминальная почечная недостаточность). На годовом визите, значимого увеличения дистанции теста 6-минутной ходьбы (300 [180;310] vs 300[270; 320] p=0,095) ФК по NYHA (3 [2;3]vs 2 [2;3] p=0,085), показателя миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности (53 [36,0; 58,5] vs 42 [30,0; 53,5] p=0,109) и фракции выброса левого желудочка (30 [24,0;32,75]% vs 30.4[25,25; 35,75], p=0.212) не отмечалось.

Выводы. Имплантация устройств МСС у пациентов с СНнФВ, расширением комплекса QRS на фоне полной БЛНПГ возможна и безопасна. Особенности внутривентрикулярного проведения и наличие СРТ могут потребовать дополнительной настройки МСС. Применение МСС у пациентов, не ответивших на СРТ, не привело к значимой положительной динамике эхокардиографических параметров и качества жизни.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; модуляция сердечной сократимости; широкий QRS; блокада левой ножки пучка Гиса; сердечная ресинхронизирующая терапия

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 06.12.2022 **Исправленная версия получена:** 19.05.2023 **Принята к публикации:** 25.05.2023

Ответственный за переписку: Иван Александрович Чугунов, E-mail: vvizevolf@gmail.com

К.В.Давтян - ORCID ID 0000-0003-3788-3997, Н.А.Миронова - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, И.А.Чугунов - ORCID ID 0000-0001-7077-9644, Е.М.Гупало - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, А.Г.Топчян - ORCID ID 0000-0001-7605-6316

Для цитирования: Давтян КВ, Миронова НА, Чугунов ИА, Гупало ЕМ, Топчян АГ. Опыт ведения пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами с функцией ресинхронизации и модуляторов сердечной сократимости: результаты двухлетнего наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 16-22. <https://doi.org/10.35336/VA-1145>.

CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION THERAPY IN PATIENTS WITH IMPLANTED CARDIAC
RESYNCHRONIZATION THERAPY: RESULTS OF THE 2 YEAR FOLLOW-UP

K.V.Davtyan¹, N.A.Mironova², I.A.Chugunov¹, E.M.Gupalo², A.G.Topchyan¹

¹Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine» of Ministry of Health of Russian Federation, Russia, Moscow, 10 Petroverigsky lane; ²Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I.Chazov» of Ministry of Health of Russian Federation, Russia, Moscow, 13A 3rd Cherepkovskaya str.

Aim. Cardiac contractility modulation (CCM) is a device therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), most of the data on its programming are concerned patients with narrow QRS and of limited follow up.

Our aim was to propose programming approach for Optimizer device in setting of wide QRS complex and fragmented ventricular local activation.

Methods. We enrolled 11 patients with HFrEF (median age, 8 males, median NYHA class 3) and LBBB-related wide QRS complex, who underwent Optimizer™ device implantation. Three patients got Optimizer™ IV system and eight patients were implanted Optimizer™ Smart. Ten patients were previously implanted with CRT-D due to HFrEF and LBBB; one patient received CRT-D after Optimizer™ implantation.

Results. During the implantation procedure ventricular local sense (LS) channel signal fragmentation was detected in all patients. In five patients signal detection was optimized by lead relocation. In six patients LS signal sensitivity limitations were resolved by programming. At two-year follow-up survival 4 patients died of noncardiac causes (1 intracranial hemorrhage, 1 gastrointestinal bleeding and 2 - terminal kidney failure). At 12-month follow-up we observed a non-significant improvement in 6-minute walking distance (300 vs 305, $p=0.093$), NYHA class (2.75 vs 2, $p=0.085$), MLHF score (53 vs 42, $p=0.109$) and left ventricular ejection fraction (LVEF) (30 vs 33.5, $p=0.212$).

Conclusion. CCM system implantation is feasible and safe in patients with HFrEF and LBBB-related wide QRS complex. Device programming maneuvers can resolve the challenges of ventricular local signal detection in these patients.

Key words: heart failure; cardiac contractility modulation; wide QRS; left bundle branch block; cardiac resynchronization therapy

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 06.12.2022 **Revision received:** 19.05.2023 **Accepted:** 25.05.2023

Corresponding author: Ivan Chugunov, E-mail: vvizevolf@gmail.com

K.V.Davtyan - ORCID ID 0000-0003-3788-3997, N.A.Mironova - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, I.A.Chugunov - ORCID ID 0000-0001-7077-9644, E.M.Gupalo - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, A.G.Topchyan - ORCID ID 0000-0001-7605-6316

For citation: Davtyan KV, Mironova NA, Chugunov IA, Gupalo EM, Topchyan AG. Cardiac contractility modulation therapy in patients with implanted cardiac resynchronization therapy: results of the 2 year follow-up. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 16-22. <https://doi.org/10.35336/VA-1145>.

Модуляция сердечной сократимости (МСС) - относительно новый метод (the Optimizer™ system by Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA), применяемый для лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ).

МСС - это инвазивный метод лечения, предполагающий имплантацию генератора импульсов и двух желудочковых электродов в миокард межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка. Терапия заключается в нанесении двухфазной стимуляции на миокард межжелудочковой перегородки в период абсолютной рефрактерности. Высокоамплитудные импульсы (7,5 В при длительности стимула 5,14 мс) наносятся приблизительно через 30 мс после начала комплекса QRS и не инициируют новое сокращение желудочков. Влияние МСС на кардиомиоциты нормализует обмен кальция в клетках без увеличения потребности миокарда в кислороде, как было показано в исследованиях *in vitro* [1].

Данные клинических исследований указывают на уменьшение выраженности симптомов недостаточности кровообращения (НК) и снижение числа госпитализаций по причине декомпенсаций у пациентов с СНнФВ с функциональным классом по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (ФК по NYHA) II-IV и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40% [2-5]. В выполненном метаанализе этих исследований были подтверждены улучшение переносимости нагрузок и качества жизни, тем не менее, указаний на положительное

влияние на прогноз пациентов и ремоделирование левого желудочка не было продемонстрировано [6, 7].

Выполненные на настоящий момент, относительно большие исследования, включали только пациентов с узким комплексом QRS. Данные о применении МСС у пациентов с широким комплексом QRS ограничены. В работах H.Nagele et al (2008) [8] and J.Kuschyk et al (2019) [9], включивших шестнадцать и семнадцать пациентов соответственно, показана потенциальная возможность имплантации МСС пациентам, не ответившим на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ). Все пациенты в данных работах имели устойчивый синусовый (или артериальный предсердный) ритм, а сроки наблюдения преимущественно были ограничены 6 месяцами.

Целью данной работы была оценка использования систем МСС у пациентов с широким комплексом QRS, клинического эффекта и взаимодействия имплантированных систем МСС и СРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одиннадцати пациентам с СНнФВ и сохраняющимися явлениями НК на уровне II-IV ФК по NYHA и широким комплексом QRS на наружной ЭКГ были имплантированы системы СРТ и МСС (Optimizer IV (n=2) и Optimizer Smart (n=9) (Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA) с декабря 2016 по ноябрь 2019.

Критериями включения были возраст более 18 лет, СНнФВ с симптомами ФК NYHA \geq II, наличие им-

плантированного СРТ-Д и отсутствие прироста ФВЛЖ (менее 5%), уменьшения объема конечно-систолического объема (менее 15%), уменьшения ФК NYHA на I или более, после имплантации СРТ-Д, ширина комплекса QRS после имплантации СРТ ≥ 130 мс.

Критериями исключения были нахождение в листе ожидания на трансплантацию сердца, перенесенный инфаркт миокарда, операция коронарного шунтирования или ангиопластики со стентированием коронарных артерий менее 3 месяцев до момента включения, острый миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия., обратимые причины сердечной недостаточности, механический трикуспидальный клапан, тяжелая коморбидная патология.

Имплантация и настройка устройств

Устройства имплантировались под местной анестезией лидокаином (10 мг/мл). Разрез выполнялся в подключичной области. Электроды через подключичную вену проводились к сердцу. Имплантировались устройства Optimizer IV - с тремя электродами: одним предсердным (Boston Scientific 7741 Ingevity IS-1 52cm) и двумя желудочковыми (Boston Scientific 7742 Ingevity IS-1 59cm (Boston Scientific, Massachusetts, USA) или St Jude Tendril STS IS-1 59 cm (St. Jude Medical, Minnesota, USA)); и Optimizer Smart - с двумя желудочковыми электродами (Boston Scientific 7742 Ingevity IS-1 59cm (Boston Scientific, Marlboro, Massachusetts, USA) или St Jude Tendril STS IS-1 59 cm (St. Jude Medical, Saint Paul, Minnesota, USA)). Предсердный электрод фиксировался в области ушка правого предсердия, желудочковые электроды фиксировались в межжелудочковую перегородку со стороны правого желудочка. Расстояние между местами имплантации желудочковых электродов составляло не менее 2-х см. При наличии имплантированного шокового электрода СРТ-Д в области верхушки правого желудочка или межпредсердной перегородки, расстояние между ним и ближайшим желудочковым электродом модулятора так же составляло

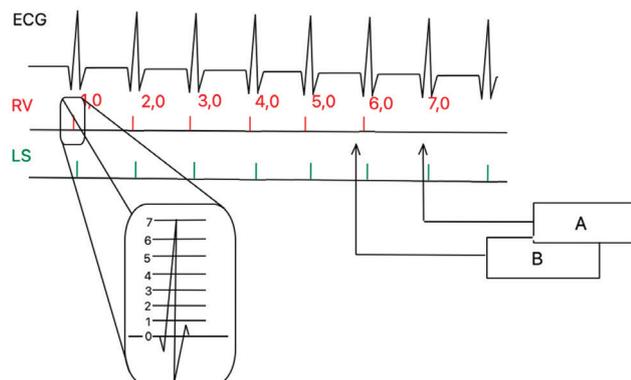


Рис. 1. Определение чувствительности на RV-канале. Примечание: при контроле по ЭКГ на обоих электродах фиксируются события, которые распознаются системой, постепенно увеличивая параметр чувствительности на RV-канале, определяется максимальная распознаваемая системой амплитуда сигнала локальной активации. RV, LS - диаграммы маркирующие зафиксированные события на соответствующих желудочковых электродах, А - максимальный параметр чувствительности, В - гипосенсинг на RV - канале.

более 2 см. Параметры на электродах тестировались с помощью наружного анализатора Medtronic CareLink 2290 (Medtronic, MN, USA) и после подключения к генератору импульсов MCC с помощью программатора OMNI™ II Programmer (Impulse Dynamics, NY, USA).

При программировании устройств основным моментом были настройка чувствительности на желудочковых каналах (далее маркируемые как RV и LS канал) и алгоритма дискриминации «нормального» и аномального сокращения. Определение амплитуды чувствительности выполнялась постепенным повышением значения чувствительности до момента, когда очередное событие на желудочковом канале не переставало маркироваться системой (рис. 1). Для каждого пациента уровень чувствительности и временные интервалы алгоритма дискриминации выставлялись индивидуально. Чувствительность на канале LS различалась от 5,4 до 24,5 мВ. Особенностью настройки чувствительности на LS оказалась выраженная фрагментация сигнала локальной активации (рис. 2).

При включении системы начальная амплитуда подачи терапии составляла 5 В, при удовлетворитель-

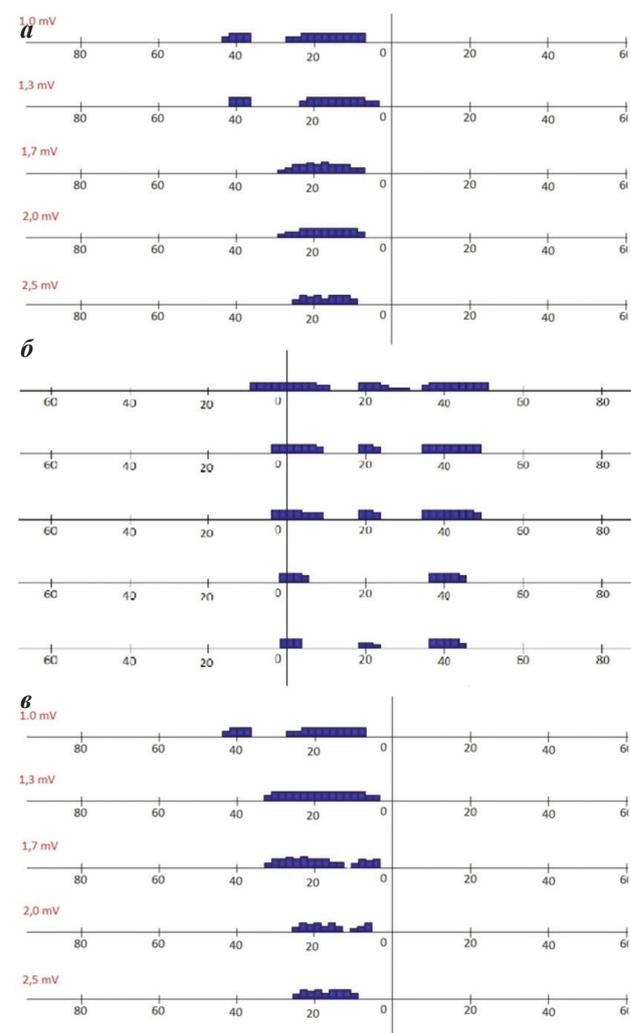


Рис. 2. Экран настройки чувствительности на LS-канале: а - монолитный спайк активации, б - выраженно фрагментированный спайк активации - два/три отдельных события соответствующие одному сердечному сокращению, в - частичная фрагментация спайка желудочкового сигнала.

ной переносимости терапии, амплитуда увеличивалась до 7,5 В. При плохой переносимости стимуляции симптом-связанный электрод репозиционировался. После процедуры выполнялся тест «cross-talk», на предмет взаимодействия двух устройств (СРТ и МСС).

Минимальный срок наблюдения составил 24 месяца с амбулаторными визитами на 2, 6, 12, 18 и 24 месяца. Проверка, и, при необходимости, настройка обоих устройств (МСС и СРТ-Д), консультация со специалистом по лечению сердечной недостаточности, эхокардиография и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) выполнялись на всех визитах 6 и 12 месяцев. С 2020 года протокол наблюдения был изменен в связи с событиями, обусловленными пандемией Covid-19. 8 пациентов из 11 получали консультации по телефону без амбулаторных визитов на 18 и 24 месяца после имплантации.

Статистический анализ выполнялся с использованием программы Stata (v15.0 для Windows, StataCorp., USA). Для описания количественных переменных применялись медиана и интерквартильный размах, качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для оценки значимости показателей использовался критерий знаковых рангов Вилкоксона. Различия считались статистически достоверными при значениях двухстороннего $p < 0,05$.

Исходная характеристика пациентов

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Одиннадцать пациентов с СНФВ и широким QRS, кому были имплантированы устройства Optimizer IV (2 пациента) и Optimizer Smart (9 пациентов) были включены в исследование. Имплантация устройств выполнена с декабря 2016 по ноябрь 2019 года. Медиана возраста пациентов составила 61,5 лет, 8 мужчин. Медиана ФК NYHA 3 [2;3], медиана ФВЛЖ 30,0% [24,0;32,75], медиана ширины комплекса QRS составила 167 мс [158;180], медиана дистанции ТШХ составила 300 метров [180;310]. Десять пациентов на момент включения имели имплантированный СРТ-Д. Почти все пациенты имели >95% бивентрикулярной стимуляции, пациентка №7 имела значимую нагрузку полиморфной желудочковой экстрасистолии (9 тысяч в сутки). Железодефицитная анемия, субоптимальное программирование АВ-задержки были исключены. У одного пациента на момент имплантации модулятора сердечной сократимости имел место «узкий» комплекс QRS. Через 6 месяцев после имплантации, при плановом визите, на ЭКГ была выявлена динамика увеличения длительности QRS до 150 мс с морфологией блокады ЛНПГ, в связи с чем пациенту был имплантирован СРТ-Д. Большинство пациентов страдают

Таблица 1.

	Пациент (№)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Дата имплантации МСС, м/г	11/18	12/18	12/16	11/18	12/18	12/18	9/19	12/18	5/17	12/16	11/19
Дата имплантации СРТ-Д, м/г	6/19	6/16	6/16	2009	12/14	6/16	07/15	6/16	11/12	11/12	7/19
Тип устройства	smart	smart	IV	smart	smart	smart	smart	smart	smart	IV	smart
Возраст, лет	67	69	68	67	66	66	61	61	60	59	57
Пол	м	ж	м	м	м	м	ж	м	м	м	ж
Длина QRS, мс	150	170	130	210	158	174	167	180	160	180	160
Ишемическая болезнь сердца	да	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	да	да	нет
Артериальная гипертензия	да	да	да	нет	нет	нет	нет	да	да	да	нет
Фибрилляция предсердий	да	да	нет	да	да	да	да	да	нет	да	да
ФК NYHA	4	4	3	3	2	4	3	2	2	2	3
ФВЛЖ, %	24	32	30	33	20	29	31	28	33	30	24
Дистанция ТШХ, метров	200	315	180	300	400	340	200	390	300	310	100
MLHF, баллов	60	53	23	33	40	52	74	39	39	57	55
Фармакотерапия сердечной недостаточности											
иАПФ/АРА/АРНИ	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Бета-адреноблокатор	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Петлевые диуретики	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
аМКР	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Дигоксин	да	да	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
Амиодарон	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	да	нет	да	нет

Примечание: м/г - месяц и год; МСС - модуляция сердечной сократимости; СРТ-Д - сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ТШХ - тест с шестиминутной ходьбой; MLHF - миннесотский опросник качества жизни при сердечной недостаточности; АРА-антагонисты рецепторов к ангиотензину; АРНИ - ангиотензин рецепторов и непрелизина-ингибитор; иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; аМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

ли фибрилляцией предсердий (ФП) (9/11), двое имели постоянную форму ФП на момент имплантации МСС. Все пациенты на момент имплантации системы МСС получали максимально переносимую терапию сердечной недостаточности, по данным рентгеноскопии левожелудочковые электроды СРТ были имплантированы в боковую или заднюю вены сердца. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Процедура имплантации

Успешная имплантация устройств была выполнена всем пациентам. У всех при интраоперационной настройке чувствительности на канале LS регистрировалась выраженная фрагментация локальной активности миокарда (пример - рис. 1 Б: 1 сердечному сокращению соответствует 3 отдельных события на LS-канале). Подобные находки были выявлены как на фоне собственного ритма у пациентов с сохранным атриовентрикулярным проведением, так и на фоне бивентрикулярной стимуляции. У пяти пациентов после неоднократной репозиции электрода удалось добиться монолитного спайка локальной активации. У шести пациентов репозиция электродов не привела к значимому изменению картины локальной активации. Время процедуры составило 90 минут [80;135].

Выживаемость

Семь пациентов завершили двухлетнее наблюдение. Четыре пациента (36,4%) умерли вследствие некардиологических причин: внутрочерепное кровоотечение (через 11 месяцев после имплантации), желудочно-кишечное кровоотечение (через 2 месяца после имплантации), два пациента - терминальная почечная недостаточность (на 18-й и 22-й месяц наблюдения), у пациента № 4 - почечная недостаточность рассматривалась как последствие НК, в случае пациента № 5 - как исход длительно текущего хронического пиелонефрита.

Настройка и наблюдение за устройствами

Медиана длительности нанесения терапии у пациентов составила 7,5 часов/день [7,0; 10,5]. Целевой объем наносимой терапии (>90%) на промежуточных визитах был достигнут у 8 пациентов (72,7%) и поддерживался на протяжении минимум 12-ти месяцев после имплантации. Обязательным условием для нанесения терапии МСС является устойчивый желудочковый ритм, который устройство будет считать «нормальным». «Нормальность» каждого сердечного сокращения определяется по интервалу между временем локальной активации на электродах RV и LS. Параметр, который ответственен за дискриминацию - интервал Alert (референт - время локальной активации на электроде RV, «alert start» - время от момента активации на RV начала интервала, «alert width» длительность интервала). В случае регистрации активности на RV ожидается регистрация активности на LS-канале в интервале «Alert». Сокращение считается «нормальным» при попадании локальной активации на канале LS в интервал "Alert". Фрагментация сигнала на LS-канале, и, как следствие, регистрация более одного сигнала в интервале «alert» приводит к ошибке «Double LS» (рис. 3) - двойное восприятие сигнала. Это обстоятельство требовало коррекции настройки, для чего была использована следующая тактика.

При сканировании чувствительности на LS-канале (см. рис. 2), оценивалась морфология спайка сокращения

миокарда, фиксировалось количество обособленных событий на LS канале в течение 1 сердечного сокращения. Сигнал на LS-канале определялся как монолитный (единственный), либо фрагментированный (более одного обособленного сигнала соответствует одному сокращению). Оптимальный уровень чувствительности определялся максимальным временным интервалом между концом предпоследнего события и началом последнего события на LS-канале. Затем приняв событие на RV-канале за референт, задавались параметры временного интервала «Alert», как «Alert start» и «Alert width» таким образом, чтобы интервал Alert начинался не ранее середины интервала между последним и предыдущим событием на LS-канале, определяемый как: $X=B-A$, где X - интервал между событиями на LS канале, «A» и «B» - время окончания предпоследнего события и начала последнего события на LS канале, соответственно (рис. 4).

Пациент №10 (имплантирован Optimizer IV) исходно при настройке аппарата демонстрировал близкую к 100% эффективную подачу терапии, на фоне чего отмечал улучшение самочувствия. Пациент обратился с персистирующим приступом ФП через 6 месяцев после имплантации устройства. Развитие ФП прекратило нанесение терапии, поскольку для работы Optimizer IV поколения был необходим регулярный предсердный ритм. Попытка восстановления ритма наружной кардиоверсией оказалась неэффективной. От выполнения катетерной изоляции устьев легочных вен было решено воздержаться в связи с крайне высокой вероятностью хирургических осложнений. Настройка СРТ-Д и МСС была изменена следующим образом. Чувствительность предсердного электрода максимально увеличена, чтобы СРТ-Д, игнорируя ритм ФП, наносил последовательную предсердно-желудочковую стимуляцию. Чувствительность предсердного канала МСС так же была увеличена для регистрации только артефакта предсердной стимуляции. Таким образом была предпринята попытка «имитации» регулярного предсердного ритма для обеспечения стабильной работы Optimizer IV. Тем не менее, в результате данной настройки процент стимуляции МСС составил 44%.

Пациент №6 умер через 2 два месяца после имплантации устройства от желудочно-кишечного кро-

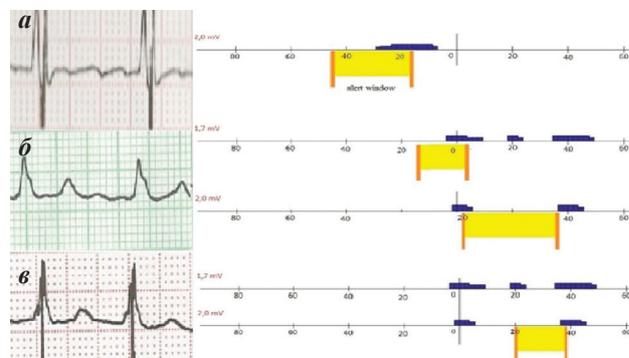


Рис. 3. ЭКГ и позиционирование окна alert: а - пациент с монолитным сигналом локальной активации на канале LS, б - пациент с фрагментированным сигналом, «double LS» маркером и ингибированием терапии, в - пациент с фрагментированным сигналом и успешным нанесением терапии.

вотечения. Проверка устройства и оценка функциональных показателей не выполнялись.

Во время первой амбулаторной проверки у пациента №7 через 2 месяца после имплантации были выявлены преходящие нарушения желудочковой проводимости, сопровождающиеся фрагментацией сигнала локальной активации, регистрируемой на LS-канале. Попытки программирования устройства не привели к повышению процента стимуляции МСС выше 40%.

При проверках имплантированных СРТ-Д эпизодов регистрации работы МСС, интерпретированных как желудочковые нарушения ритма зафиксировано не было.

У пациента №9 (имплантированы электроды Boston Scientific 7742 Ingevity IS-1 59 cm и Optimizer Smart) через 1,5 и 2 года после имплантации системы МСС была выявлена стимуляция ложа при подаче терапии с RV и LS каналов соответственно. Пациенту была выполнена ревизия ложа модулятора, при осмотре не было обнаружено механических дефектов электродов. Было принято решение о формировании отдельного ложа для электродов и для корпуса устройства. После релокации петель электродов в отдельные ложи и включения терапии стимуляции ложа не отмечалось. Данный пациент продолжает наблюдение и на момент публикации спустя 3 года после ревизии стимуляции ложа не отмечается.

Эхокардиография, качество жизни, переносимость физических нагрузок

В процессе наблюдения значимого улучшения ФК по NYHA (3 [2;3] vs 2 [2;3] $p=0,085$), ФВЛЖ (30 [24,0;32,75]% vs 30,4 [25,25;35,75], $p=0,212$) и дистанции ТШХ (300 [180;310] vs 300 [270;320] $p=0,095$) через 12 месяцев после имплантации не было зафиксировано. Регургитации на митральном (2 [2;3] vs 2 [2;3] и трикуспидальном (2 [2;3] vs 2 [1;3]) клапанах не менялись. Значимого улучшения показателей NTproBNP (1319 [185;3760] vs 916 [173;1165] $p=0,225$) и Миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности (53 [36,0;58,5] vs 42 [30,0;53,5] $p=0,109$) так же не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании были оценены возможность и эффективность применения МСС у пациентов с широким комплексом QRS с БЛНПГ и персистирующими явлениями недостаточности кровообращения несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

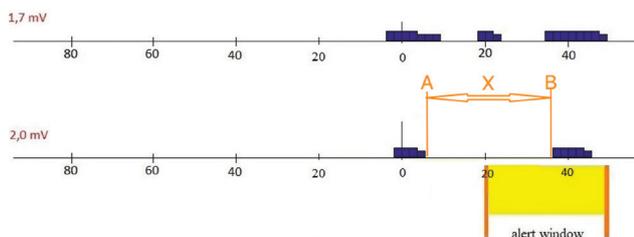


Рис. 4. Схема настройки окна «Alert» при наличии двух и более событий на LS канале, где X - временной интервал между событиями на LS канале, A - время окончания предпоследнего события, B - время начала последнего события на LS канале, $X=B-A$, «Alert start» $> X/2$.

Ранее выполненные рандомизированные контролируемые исследования включали только пациентов с узким QRS [2-5]. Опубликованные на данный момент наблюдения пациентов с имплантированным устройством МСС и широким QRS включали только пациентов с синусовым ритмом, или устойчивой стимуляцией предсердий и были ограничены малым сроком наблюдения [8, 9]. Кроме этого, данные работы не описывали характер изменения сигнала локальной активации или результаты программирования МСС.

Доля пациентов, не отвечающих на СРТ, остается значительной как в рандомизированных, так и в наблюдательных исследованиях, и причиной могут оказаться предсердные или желудочковые нарушения ритма, неадекватная настройка устройства, имплантация левожелудочкового электрода в нецелевую вену, железодефицитная анемия [10]. В группе нашего исследования предпосылки к отсутствию ответа на ресинхронизирующую терапию были только у 3 пациентов (значимая нагрузка желудочковой эктопией у пациента №9, наличие постоянной ФП у пациентов № 1 и 4). Однако несмотря на то, что у остальных пациентов имелись предикторы ответа на СРТ (достижение бивентрикулярной стимуляции $>95\%$, обеспечение синусового ритма или адекватной предсердной стимуляции, адекватная настройка устройств, титрация препаратов до максимально переносимых дозировок, исключение железо-дефицита), клинического эффекта на имплантацию СРТ-Д также не отмечалось. Пациенты имели как ишемический, так и неишемический генез сердечной недостаточности. Среди пациентов с ИБС только двое перенесли инфаркт передне-перегородочной локализации. Возможно, отсутствие ответа объяснялось терминальным характером сердечной недостаточности и отсутствием контрактильного резерва.

В данных клинических случаях мы предприняли попытку улучшить состояние пациентов, не ответивших на максимально переносимую фармакологическую и ресинхронизирующую терапию. При анализе литературы нам не удалось найти описания особенностей имплантации системы МСС у пациентов с СРТ или их настройки. Пациенты перенесли операцию без особенностей. Кроме того, имплантация устройств с двумя дополнительными электродами в межжелудочковую перегородку не привела к усугублению регургитации на трикуспидальном клапане.

Основной особенностью, с которой мы столкнулись при имплантации устройств, - фрагментация желудочкового сигнала, регистрируемого устройством. Подобная фрагментация сигнала у пациентов с БЛНПГ ранее уже была описана при электрофизиологическом картировании миокарда межжелудочковой перегородки у пациентов с БЛНПГ [11]. Наиболее вероятной причиной фрагментации желудочкового сигнала могут быть фиброз миокарда или ассоциированные с БЛНПГ нарушения внутрижелудочкового проведения. Так же причиной может быть наличие многополюсной стимуляции миокарда желудочков в случае пациентов с СРТ-Д. При анализе доступной литературы нами не было найдено описания алгоритма программирования МСС в данной ситуации.

Фрагментация желудочкового сигнала отмечалась у всех пациентов, у пятерых ситуация разрешилась после репозиционирования электрода. У части пациентов изменение уровня чувствительности было достаточно для достижения целевого объема наносимой терапии. Однако у пациентов с выраженной фрагментацией сигнала потребовались изменения параметров как уровня стимуляции, так и параметров, определяющих окно готовности «Alert» и окно рефрактерности для канала LS.

Развитие персистирующей ФП у пациента №10 с Optimizer IV поколения не давало оценить потенциальную эффективность терапии. Отсутствие стабильного ритма в предсердиях привело к ингибированию терапии, что сопровождалось ухудшением переносимости физических нагрузок. Аналогично описанному способу S.Roger et al (2014) [12] мы увеличили чувствительность и амплитуду стимуляции на предсердном канале СРТ-Д. Хотя описанная работа указывает на 60-95% успешно наносимую терапию, в нашем наблюдении процент эффективной стимуляции составил 44%. Последняя генерация устройств - Optimizer Smart не требует имплантации предсердного электрода, исключая тем самым подобные сложности в будущем.

Репозиция электрода и/или коррекция параметров устройства привела к достижению целевого процента стимуляции (>90%) в 73% случаев. Несмотря на успешно выполненные имплантации и настройку устройств, пациенты в нашем исследовании не продемонстрировали значимое клиническое или функциональное улучшение. Ввиду отсутствия доказанного влияния на

сократимость миокарда терапии МСС в рандомизированных исследованиях [2-5], отсутствия РКИ, оценивавших совместное применение СРТ и МСС, рутинная имплантация этих систем пациентам, не ответившим на оптимальную медикаментозную терапию и СРТ, может рассматриваться как терапия отчаяния.

Наши находки и подход к программированию могут быть полезны в исключительных случаях - при необходимости имплантации СРТ пациентам с имплантированными МСС для сохранения клинического эффекта от модуляции сердечной сократимости, или при имплантации систем МСС пациентам с широким комплексом QRS, не соответствующим критериям для имплантации СРТ.

Ограничения исследования

Данная работа - ретроспективный анализ данных малого количества пациентов, кроме того, только пациенты с БЛНПГ были включены в данный анализ. Следует отметить, что амбулаторные визиты на 18 и 24 месяц у части пациентов были заменены на телефонный обзвон в связи с ограничениями, связанными с пандемией Covid-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация устройств МСС у пациентов с СНнФВ, расширением комплекса QRS на фоне полной БЛНПГ возможна и безопасна. Особенности внутрижелудочкового проведения и наличие СРТ могут потребовать дополнительной настройки МСС. Применение МСС у пациентов, не ответивших на СРТ, не привело к значимой положительной динамике эхокардиографических параметров и качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21): 2120-8. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2006.10.082>.
2. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. FT Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J.* 2004;25(8): 650-5. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.027>.
3. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29: 1019-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn127>.
4. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J.* 2011;161(2):3 29-337.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025>.
5. Abraham WT, Lindenfeld J, Reddy VY, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Moderately Reduced Left Ventricular Ejection Fraction and a Narrow QRS Duration. *J Card Fail.* 2015;21(1):16-23. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.09.011>.
6. Nadeem M, Tariq EF, Aslam HM, et al. All-Cause Mortality Outcomes of Usage of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Dilated Cardiomyopathy Ineligible for Cardiac Re-Synchronization Therapy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2020;12(9). <https://doi.org/10.7759/cureus.10627>.
7. Giallauria F, Parlato A, di Lorenzo A, et al. Cardiac Contractility Modulation in Patients with Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Hearts.* 2021;2(1): 156-69. <https://doi.org/10.3390/hearts2010013>.
8. Nägele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2008;10(12): 1375-80. <https://doi.org/10.1093/europace/eun257>.
9. Kuschyk J, Nägele H, Heinz-Kuck K, et al. Cardiac contractility modulation treatment in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy (CRT). *Int J Cardiol.* 2019;277: 173-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.086>.
10. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, et al. Understanding non-response to cardiac resynchronisation therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev.* 2019;24(1): 41-54. <https://doi.org/10.1007/S10741-018-9734-8/FIGURES/5>.
11. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of Left Ventricular Activation in Patients with Heart Failure and Left Bundle-Branch Block. *Circulation.* 2004;109(9): 1133-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6>.
12. Röger S, Schneider R, Rudic B, et al. Cardiac contractility modulation: first experience in heart failure patients with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation. *Europace.* 2014;16(8): 1205-9. <https://doi.org/10.1093/EUROPACE/EUU050>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1160><https://elibrary.ru/JVCEKN>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А.Ш.Ревишвили, Е.Д.Стребкова, Е.А.Артюхина, Е.С.Малышенко, М.А.Новиков, М.Кадырова
ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В.Вишневского"
Минздрава России, Россия, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 27.

Цель. Оценить эффективность торакоскопической абляции (ТА) персистирующих и длительно-персистирующих формы фибрилляции предсердий (ФП) в отдаленном периоде наблюдения.

Материал и методы исследования. ТА ФП с одномоментной ампутацией ушка левого предсердия была выполнена 50 пациентам с персистирующей (I группа) и 50 пациентам с длительно-персистирующей ФП (II группа). Эффективность процедуры определялась как отсутствие любой предсердной тахикардии (ФП, трепетания предсердий или наджелудочковой тахикардии) продолжительностью более 30 секунд, зарегистрированной на холтеровском мониторинге в контрольные точки исследования.

Результаты. Эффективность ТА в I группе составила 78%, во II группе - 63% в течение трехлетнего периода наблюдения ($p=0,037$). Катетерные абляции через 3 месяца после ТА потребовались в I группе - 8 (16%) пациентам и во II группе - 9 (18%) ($p>0,05$), из которых у двоих пациентов на ЭКГ регистрировалось типичное трепетание предсердий, потребовавшее выполнение радиочастотной абляции кавотрикуспидального истмуса. Эффективность этапного лечения ФП через 3 месяца после дополнительной катетерной абляции составила 100%, через 6 месяцев - 88,2%.

Выводы. Видеоассистированную ТА фибрилляции предсердий следует считать перспективным методом устранения непароксизмальных форм фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; торакоскопическая абляция; персистирующая форма; длительно-персистирующая форма фибрилляции предсердий

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 23.12.2022 **Исправленная версия получена:** 10.05.2023 **Принята к публикации:** 05.06.2023

Ответственный за переписку: Стребкова Елизавета Дмитриевна, E-mail: elizabeth.strebkova@yandex.ru

А.Ш.Ревишвили - ORCID ID 0000-0003-1791-9163, Е.Д.Стребкова - ORCID ID 0000-0001-5837-7255, Е.А.Артюхина - ORCID ID 0000-0001-7065-0250, Е.С.Малышенко - ORCID ID 0000-0002-1572-3178, М.А.Новиков - ORCID ID 0000-0001-9160-6531, М.Кадырова - ORCID ID 0000-0001-8231-6866

Для цитирования: Ревишвили АШ, Стребкова ЕД, Артюхина ЕА, Малышенко ЕС, Новиков МА, Кадырова М. Эффективность торакоскопического лечения непароксизмальных форм фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 23-31. <https://doi.org/10.35336/VA-1160>.

THE EFFECTIVENESS OF THORACOSCOPIC TREATMENT OF NON-PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

A.Sh.Revishvili, E.D.Strebkova, E.A.Artyukhina, E.S.Malishenko, M.A.Novikov, M.Kadirova
Federal State Budgetary Educational Institution "A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow, 27 Bolshaya Serpukhovskaya str.

Aim. To evaluate the efficacy of thoracoscopic ablation (TSA) of persistent and long-standing atrial fibrillation (AF) in the long-term follow-up period.

Methods. TSA of AF with unilateral left atrial appendage exclusion was performed in 50 patients with persistent (group I) and 50 patients with long-onset AF (group II). Efficacy was defined as the absence of any atrial tachyarrhythmia (atrial fibrillation, atrial flutter, or supraventricular tachycardia) lasting more than 30 seconds recorded on Holter ECG monitoring at study controls.

Results. TSA was 78% effective in group I and 63% effective in group II over the three-year follow-up period ($p=0,037$). Catheter ablations 3 months after TSA were required in 8 (16%) patients in group I and 9 (18%) in group II ($p>0,05$), of which two patients had typical atrial flutter on ECG, which required radiofrequency ablation of the cavotricuspid isthmus. The efficacy of staged treatment of AF at 3 months after additional catheter ablation was 100% and 88,2% after 6 months.

Conclusion. Video-assisted thoracoscopic ablation of atrial fibrillation should be considered a promising approach for the management of persistent and long-standing atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation; toroscopic ablation; persistent form; long-standing atrial fibrillation

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 23.12.2022 **Revision received:** 10.05.2023 **Accepted:** 05.06.2023

Corresponding author: Elizabeth Strebkova, E-mail: elizabeth.strebkova@yandex.ru

A.Sh.Revishvili - ORCID ID 0000-0003-1791-9163, E.D.Strebkova - ORCID ID 0000-0001-5837-7255, E.A.Artyukhina - ORCID ID 0000-0001-7065-0250, E.S.Malyshenko - ORCID ID 0000-0002-1572-3178, M.A.Novikov - ORCID ID 0000-0001-9160-6531, M.Kadyrova - ORCID ID 0000-0001-8231-6866

For citation: Revishvili AS, Strebkova ED, Artyukhina EA, Malishenko ES, Novikov MA, Kadirova M. The effectiveness of thoracoscopic treatment of non-paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 23-31. <https://doi.org/10.35336/VA-1160>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной тахикардией, частота её встречаемости в общей популяции составляет 1-2% среди всех сердечных аритмий [1-3]. В течение последующих лет ожидается увеличение больных ФП, вследствие стремительного демографического старения населения. ФП ассоциирована с высоким риском развития ишемических инсультов, сердечной недостаточности и является независимым предиктором смертности [1, 4, 5].

Актуальной проблемой современной аритмологии является поиск высокоэффективных, минимально инвазивных методов лечения, изолированных непароксизмальных форм ФП, на долю которых приходится до 70% от всех форм ФП [6].

Длительное время единственным высокоэффективным методом лечения ФП считался хирургический. В современной аритмологии операцию Cox-Maze IV и ее модификации рассматривают исключительно в качестве дополнительной процедуры при кардиохирургических вмешательствах [1, 7-9].

Благодаря работе M.Haïssaguerre и соавт. (1998) [10] было установлено, что основной мишенью катетерных абляций при ФП следует считать легочные вены (ЛВ), но эффективность радиочастотной абляции в отношении персистирующих форм ФП оказалась крайне низкой [1]. Данные электроанатомического картирования у пациентов с непароксизмальными формами ФП обычно демонстрируют области выраженной низкоамплитудной активности в левом предсердии (ЛП) [11]. В таких случаях долгосрочный успех катетерных абляций составляет 20-60%, снижаясь с каждой последующей процедурой [12, 13]. Вследствие чего стали разрабатываться альтернативные методы хирургического лечения, приближенные по эффективности к процедуре Cox-Maze, но с меньшей частотой осложнений. Видеоассистированная торакоскопическая абляция (ТА) ФП является альтернативным хирургическим методом лечения изолированных форм ФП на работающем сердце [1, 14]. В настоящее время торакоскопическая абла-

ция ФП включает: изоляцию устьев ЛВ, фрагментацию задней стенки ЛП (метод «Box lesion») и ампутацию ушка ЛП [1, 15-18], но ее эффективность значительно варьирует от 38 до 83% из-за разнородности пациентов, техники операции и периода наблюдения [17, 19, 20].

Целью настоящей работы стала оценка эффективности торакоскопической абляции персистирующих и длительно-персистирующих форм фибрилляции предсердий в отдаленном периоде наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Торакоскопическая абляция ФП с одномоментной ампутацией ушка ЛП была выполнена 100 пациентам с персистирующей и длительно-персистирующей формой

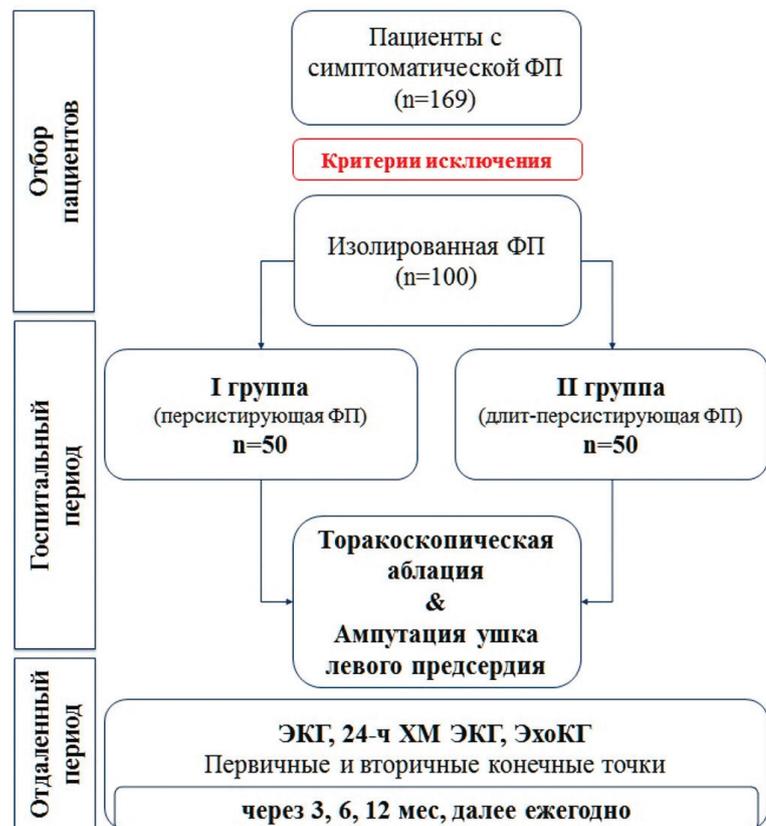


Рис. 1. Дизайн исследования, где ФП - фибрилляция предсердий, ЭКГ - электрокардиограмма, 24-ч ХМ ЭКГ - 24 часовое холтеровское мониторирование, Эхо-КГ - эхокардиография, мес - месяцы.

ФП, включенным в исследование. Все пациенты были разделены на две группы: в I группу были включены 50 пациентов с персистирующей формой ФП, во II группу 50 пациентов с длительно-персистирующей формой ФП.

Всем пациентам до операции выполнялось комплексное обследование, включавшее: электрокардиограмму (ЭКГ), 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (Эхо-КГ), чреспищеводную Эхо-КГ за 24 часа до операции и интраоперационный контроль после ампутации ушка ЛП, мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием ЛП и ЛВ, коронароангиографию.

Критерии включения пациентов: (1) симптоматическая персистирующая (продолжительностью более 7 суток до 1 года) и длительно-персистирующая форма ФП (продолжительностью более 1 года) [1, 2]; (2) класс симптоматики EHRA III-IV.

Критерии исключения пациентов: (1) пароксизмальная форма ФП; (2) симптоматическая ишемическая болезнь сердца и гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, выявленные с помощью коронарографии; (3) приобретенные пороки сердца; (4) острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев; (5) фракция выброса левого желудочка менее 40%; (6) хронические заболевания в стадии декомпенсации; (7) травмы и операции на органах грудной клетки.

Эффективность процедуры (первичные конечные точки исследования) определялась через каждые 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно с помощью ХМ ЭКГ. Процедура считалась успешной при отсутствии любой

предсердной тахикардии (фибрилляции предсердий, трепетания предсердий или наджелудочковой тахикардии) продолжительностью более 30 секунд [1, 2, 16]. Запись ЭКГ рекомендовалось выполнять при любом симптоматическом учащенном неритмичном сердцебиении. Из исследования исключался «слепой» период в течение первых 3-х месяцев после операции.

Вторичными конечными точками исследования считали: основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (Major adverse cardiovascular events, MACE), время операции, время искусственной вентиляции легких, период госпитализации (койко-день), интра- и послеоперационные осложнения. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Перед операцией, не менее чем за 5 дней, все пациенты с новых оральных антикоагулянтов или варфарина были переведены на низкомолекулярные гепарины. Антикоагулянтную терапию варфарином (целевое МНО (2-3) или прямыми антикоагулянтами начинали на следующий день после операции. Коррекцию антиаритмической терапии (ААТ) до операции не проводили. Распределение антиаритмических препаратов по Vaughan-Williams до операции представлено в табл. 1. При отсутствии противопоказаний после операции все пациенты получали амиодарон. Прием всех препаратов рекомендовалось продолжить до 3 месяцев.

Перед операцией все пациенты были обсуждены на консилиуме с участием кардиолога, аритмолога и кардиохирурга. Участники давали информированное согласие на проведение видеоассистированной торакоскопической абляции ФП. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Техника операции

Все операции выполнялись в условиях кардиохирургической операционной одной хирургической бригадой, под общей анестезией с селективной вентиляцией легких. Процедура выполнялась согласно схеме «Box lesion» (рис. 2) [19]. Изоляцию устьев ЛВ выполняли с помощью абляционного биполярного зажима (AtriCure, Inc., West Chester, Ohio, США). Абляцию выполняли под контролем импеданса. При снижении импеданса зажим размыкали и изменяли положение для выполнения последующей серии аппликаций, с целью увеличения зоны абляции. Формировали верхнюю и нижнюю линию «Box lesion», с помощью линейного биполярного электрода Cool Rail (AtriCure, Inc., West Chester, Ohio, США). Ампутацию ушка ЛП выполняли через один из портов левостороннего доступа с использованием режущего-сшивающего эндостеплера EndoGIA (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, США), под контролем чреспищеводной эхокардиографии. На всех этапах операции оценивали трансмуральность и достижение двунаправленного блока проведения через выполненные линии абляции (exit and entrance block).

С помощью сверхчастотной стимуляции провоцировали запуск ФП, считалось

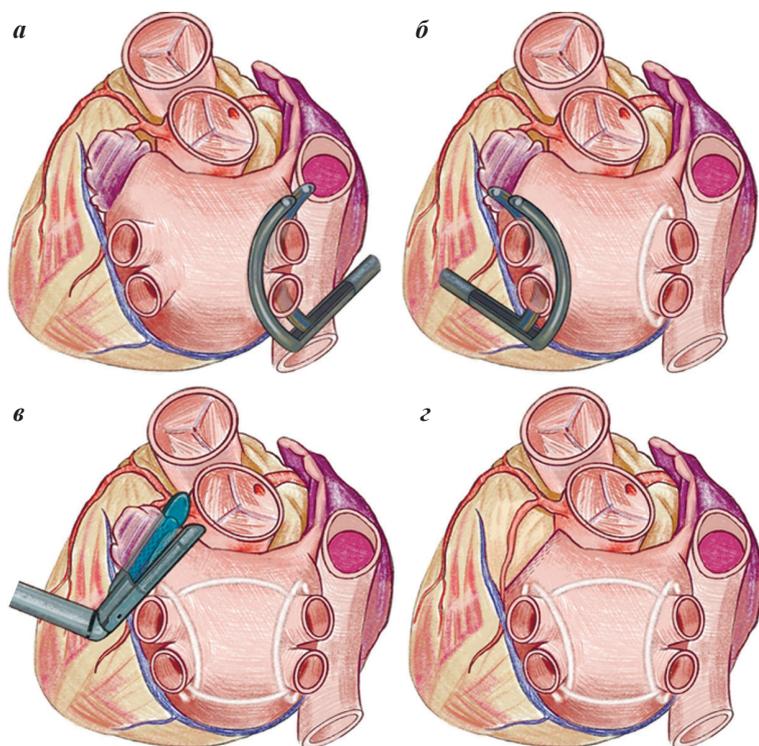


Рис. 2. Этапы операции: а - радиочастотная абляция правых легочных вен, б - радиочастотная абляция левых легочных вен, в - фрагментация задней стенки левого предсердия по схеме «Box lesion», ампутация ушка левого предсердия с помощью эндостеплера, г - заключительная схема линий абляции.

нормой ее самопроизвольное купирование в течение 30 секунд. При регистрации устойчивой ФП на момент окончания процедуры проводили кардиоверсию. Подробное описание и интраоперационные фотографии представлены в ранее опубликованных работах [6, 21].

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений JASP 2.3.18. (Jamovi Software).

Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) в зависимости от нормальности распределения - для количественных. Для тестирования соответствия выборочного распределения нормальному закону использовался тест Шапиро-Уилка. Для оценки эффективности процедуры использовали метод Каплана-Мейера, log-ранговый тест.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов составила 58 (51-63) лет и 56 (48-62,75), в двух группах преобладали мужчины 33 (75%) и 34 (70,83%) в I и II группе, соответственно. Статистически значимое различие между группами до операции было получено по общему анамнезу ФП 2,25 (0,77-5) лет в I группе и 5 (2-8) лет во II группе ($p=0,001$). Средняя продолжительность непрерывной аритмии в I группе составила $0,53 \pm 0,27$ лет, во II группе $4,4 \pm 3,2$ лет (при $p < 0,0001$). Полная клиническая характеристика пациентов и данные инструментальных методов исследования представлены в табл. 1. Всем пациентам была выполнена радиочастотная абляция правых и левых ЛВ, формирование верхней и нижней линии «Box lesion». Интраоперационные особенности процедур представлены в табл. 2.

Постаблационные эпикардальные изменения ткани устьев ЛВ визуализировались

у всех 23 пациентов после предшествующих КА. При этом правые и левые ЛВ были изолированы до начала ТА в I группе только у 8 (16%), во II группе у 6 (12%) пациентов, $p > 0,05$ (табл. 2). Восстановление синусового ритма в момент выполнения абляции было у 3 (6%) и 5 (10%) пациентов в I и II группах, соответственно. Восстановление синусового ритма после ампутации ушка ЛП регистрировалось у 2 пациентов в I группе и у одного пациента во II группе (табл. 2).

Таблица 1.

Основные клинические характеристики пациентов и данные инструментальных методов исследования (n=100)

Показатель	I группа (n=50)	II группа (n=50)	p
Пол (муж), n (%)	33,0 (75)	34,0 (70,83)	0,83
Возраст, лет (Me (IQR))	58 (51:63)	56 (48:62,75)	0,29
ИМТ, кг/м ² (Me (IQR))	29 (27:31)	30 (28:32,75)	0,188
Анамнез ФП, лет (Me (IQR))	2,25 (0,77-5)	5 (2-8)	0,001
ДНА, лет (mean \pm SD)	0,53 \pm 0,27	4,4 \pm 3,2	<0,0001
EHRA III, n (%)	38 (76)	34 (68)	0,46
EHRA IV, n (%)	12 (24)	16 (32)	
Гипертоническая болезнь, n (%)	38 (76)	39 (78)	0,99
Сахарный диабет, n (%)	4 (8)	9 (18)	0,23
ХСН II ФК по NYHA, n (%)	32 (64)	40 (80)	0,15
ХСН III ФК по NYHA, n (%)	8 (16)	6 (12)	
РЧА и КБА УЛВ в анамнезе, n (%)	11 (22)	12 (24)	0,81
Не принимают ААП	2 (4)	0 (0)	0,24
ААП IC класса, n (%)	5 (10)	1 (2)	
ААП II класса, n (%)	26 (52)	27 (54)	
ААП III класса, n (%)	12 (24)	17 (34)	
ААП IV класса, n (%)	5 (10)	5 (10)	
Не получают АТТ, n (%)	7 (14)	4 (8)	0,06
Апиксабан, n (%)	13 (26)	15 (30)	
Ривароксабан, n (%)	24 (48)	14 (28)	
Дабигатран, n (%)	3 (6)	7 (14)	
Варфарин, n (%)	3 (6)	10 (20)	0,698
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы (Me (IQR))	2 (1-3)	2 (1-2)	
HAS-BLED, баллы (Me (IQR))	1 (0-1)	1 (0-1)	0,232
ФВ ЛЖ по Симпсону, % (Me (IQR))	61,5 (59-68)	61 (57-65,5)	0,317
LAVI, мл/м ² (Me (IQR))	35 (30,25-45,75)	36 (31-47)	0,836
ПЗР ЛП, мм (Me (IQR))	40,5 (39-43)	42 (40-46)	0,192
MP нет, n (%)	28 (56)	24 (48)	0,50
Незначительная MP, n (%)	20 (40)	25 (50)	
Умеренная MP, n (%)	2 (4)	1 (2)	

Примечание: ИМТ - индекс массы тела; ФП - фибрилляция предсердий; ДНА - длительность непрерывной аритмии; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФК - функциональный класс; РЧА - радиочастотная абляция; КБА - криобаллонная абляция; УЛВ - устья легочных вен; ААП - антиаритмические препараты; АТТ - антитромботическая терапия; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; LAVI - индексированный объем левого предсердия к площади поверхности тела; ПЗР ЛП - передне-задний размер левого предсердия; MP - митральная регургитация.

Устойчивая ФП на момент окончания операции регистрировалась у 89 (89%), что потребовало выполнение кардиоверсии. Стойкий синусовый ритм на момент окончания процедуры, после проведенной кардиоверсии, регистрировался у 100% и 96% пациентов в I и II группе, соответственно. Двое пациентов были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии с типичным трепетанием предсердий с последующим выполнением успешной кардиоверсии на фоне терапии амиодароном. Среднее время операции составило 220 (188,5-260) мин, среднее время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составило 9,4 (7,5-12) часов, средняя продолжительность госпитализации 6 (5-7) дней.

Эффективность торакоскопической абляции

Средний период наблюдения пациентов составил $2,8 \pm 0,7$ лет. Эффективность эпикардиальной абляции персистирующей ФП составила - 86,0% и 78,0%, длительно-персистирующей ФП - 77,1% и 68,8% через 6 и 12 месяцев, соответственно ($p=0,037$) (рис. 3, табл. 3). В отдаленном периоде наблюдения эффективность ТА в I группе составила 78,0%, во II группе 63,0% (рис. 3, табл. 3). Катетерные абляции по поводу возврата предсердных тахикардий через 3 месяца после ТА потребовались в I группе - 8 (16%) пациентам, во II группе - 9 (18%), $p>0,05$. Двое пациентов из II группы имели типичное истмус-зависимое трепетание предсердий (ТП), у 4 (4%) пациентов на ЭКГ регистрировалась ФП, у 11 (11%) пациентов выявлено атипичное левопредсердное ТП.

Перед процедурой эндокардиальной абляции всем пациентам выполнялось высокоплотное картирование ЛПП с изучением зон изоляции и зон прорыва

возбуждения. ЛВ были изолированы у всех пациентов, что подтверждает достижение трансмуральности при использовании абляционного биполярного зажима.

Остаточная фрагментированная спайковая активность с отсутствием проведения в ЛПП при стимуляции ЛВ у 4 (4%) пациентов: правая верхняя ЛВ в 3-х случаях и левая верхняя ЛВ у 1 пациента. Во всех случаях выполнена точечная антральная изоляция активных сегментов ЛВ до исчезновения потенциалов.

У 9 (9%) пациентов с атипичным ТП зона несостоятельной торакоскопической абляции верифицировалась в области верхней линии «Box lesion» крыши ЛПП. Этим пациентам были выполнены эндокардиальные линейные абляции между верхними ЛВ. Отмечалось восстановление синусового ритма или смена фронта активации с левопредсердного на правопредсердный. итральное ТП с верификацией зоны замедленного проведения по передней стенке ЛПП выявлено у 2 (2%) пациентов. Выполнены линейные радиочастотные воздействия от крыши ЛПП к митральному истмусу с восстановлением синусового ритма (рис. 4).

У двух пациентов с длительно-персистирующей формой ФП на начало КА регистрировалось типичное ТП, в связи с чем была выполнена радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса, с успешным восстановлением синусового ритма (рис. 4). Эффективность этапного лечения ФП составила 100% в течение 3 месяцев после выполнения второго этапа (катетерной абляции). В отдаленном периоде наблюдения (через 24 месяца после дополнительной КА) эффективность двухэтапного лечения непароксизмальных форм ФП составила 86,9%.

Осложнения

Большие осложнения не были зарегистрированы ни у одного пациента. Частота малых осложнений в двух группах составила 11% (табл. 4). Кровотечения были зарегистрированы только у пациентов во II группе (исключительно после предшествующих КА) и составили 3% от общего числа осложнений. Конверсия не потребовалась ни одному пациенту, после проведения хирургического и медикаментозного гемостаза.

Пневмоторакс, разрешившийся самостоятельно, был зарегистрирован у 4 (4%) пациентов в двух группах. Временный паралич диафрагмального нерва зарегистрирован у 4 (4%) пациентов, разрешившийся в течение 12 месяцев. МАСЕ, тромбоэмболические осложнения, в том числе тромбоэмболия легочных артерий не зарегистрированы ни у одного пациента.

Таблица 2.

Интраоперационные особенности процедур (n=100)

Показатель	I группа (n=50)	II группа (n=50)	p
ЛВ изолированы, после предшествующей КА n, (%)			
Правые ЛВ	8 (16)	6 (12)	0,49
Левые ЛВ	8 (16)	6 (12)	0,99
Восстановление ритма n, (%)			
В момент абляции правых ЛВ	0 (0)	1 (2)	0,99
В момент абляции левых ЛВ	0 (0)	1 (2)	0,99
В момент абляции верхней линии	0 (0)	1 (2)	0,99
В момент абляции нижней линии	3 (6)	2 (4)	0,99
В момент ампутации УЛП	2 (4)	1 (2)	0,56
ЭКВ при окончании операции	45 (90)	44 (88)	0,61
Ритм на момент окончания операции n, (%)			
Синусовый ритм	50 (100)	48 (96)	0,11
Типичное трепетание предсердий	0 (0)	2 (4)	
Время операции, мин (Me (IQR))	221 (190-251,25)	247,5 (197,5-305)	0,077
Время абляции, мин (Me (IQR))	69,5 (58,75-84)	73 (64-91)	0,114
Время ИВЛ, час (Me (IQR))	9,125 (8-11,31)	10 (6,55-15,525)	0,759
СОД, мл (Me (IQR))	200 (150-300)	190 (100-200)	0,050

Примечание: ЛВ - легочные вены; КА - катетерные абляции; УЛП - ушко левого предсердия; ЭКВ - электрическая кардиоверсия; ИВЛ - искусственная вентиляция легких; СОД - следовое отделяемое по дренажам.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечение пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей формой ФП является сложной задачей. Процедура Cox-Maze и ее модификации - «золотой» стандарт лечения устойчивых форм ФП, но их широкое применение для пациентов с изолированной ФП ограничено, вследствие высокой травматичности и необходимости искусственного кровообращения [1, 7-9]. Радиочастотная абляция устьев ЛВ в отношении персистирующих и длительно-персистирующих форм ФП показывает крайне низкую эффективность вследствие выраженного «электрофизиологического ремоделирования предсердий» [6, 9, 22].

В связи с этим стали разрабатываться альтернативные методы хирургического лечения, приближенные по эффективности к процедуре Cox-Maze, но с меньшей частотой осложнений. Впервые, метод видеоассистированной торакоскопической абляции устьев ЛВ и ампутации ушка ЛП был предложен R.Wolf et al. (2005) [14]. Авторы представили результаты эффективности торакоскопической абляции сопоставимые с операцией «Maze III» [14]. Так, эпикардальная абляция, стала новым перспективным направлением лечения изолированных форм ФП. Данный метод может включать: изоляцию устьев ЛВ, фрагментацию задней стенки ЛП, абляцию ганглионарных сплетений, пересечение связки Маршалла и удаление ушка ЛП.

Многоцентровое исследование E.Beyer et al. (2009) в смешанной популяции пациентов показало, что эффективность ТА в отношении персистирующей формы ФП - 96%, длительно-персистирующей - 71%, после отмены ААТ общая эффективность процедуры у всех пациентов составила 62%. Осложнения составили 13% и были представлены: имплантацией электрокардиостимулятора, повреждением диафрагмального нерва, послеоперационным гемотораксом и транзиторной ишемической атакой [23].

Рандомизированные клинические исследования FAST и FAST II продемонстрировали высокую эффективность ТА 65,6% по сравнению с катетерной абляцией 36,5% ($p=0,002$), но с большей частотой осложнений [20, 21]. Согласно данным мета-анализа свобода от ФП после ТА для пациентов с пароксизмальной формой составила 72,7% (114/241), персистирующей 68,9% (111/161) и 54,2% (32/59) при длительно-персистирующей ФП. Общая эффективность процедуры с ААТ 68,8% (317/461), без ААТ - 63,3% в среднем периоде наблюдения 20±9 месяцев [24].

В исследовании L.M.Vos et al. (2020) свобода от ФП составила 60% (49/82), после отмены ААТ - 86% (42/49) в течение четырехлетнего периода наблюдения.

Эффективность ТА пароксизмальных форм ФП составила 71%, непароксизмальных форм ФП - 49% ($p=0,07$) [25]. Отдаленные результаты нашей процедуры сопоставимы с данными работы M.S.Choi et al. (2020), в котором было представлено сравнение эффективности изолированной ТА и гибридного лечения исключительно персистирующих форм ФП. Эффективность ТА и гибридного лечения в отношении персистирующей формы ФП в течение 1 года наблюдения составила 69,6% и 68,2% при $p=0,920$, соответственно [26].

Аналогичные результаты были получены из изолированного левостороннего доступа. Эффективность ТА составила 73% при непароксизмальных формах ФП в течение 12 месяцев наблюдения, без отмены ААТ [27]. Свобода от предсердных тахикардий в представленном исследовании при персистирующей форме ФП составила 78,0%, при длительно-персистирующей ФП - 63,0% ($p<0,05$).

В нашем исследовании дополнительные КА через 3 месяца после ТА потребовались в I группе - 8 (16%) пациентам и во II группе - 9 (18%) пациентам, $p>0,05$. Двое пациентов из II группы имели типичное истмус-зависимое ТП, у 4 (4%) пациентов на ЭКГ регистрировалась ФП, у 11 (11%) пациентов выявлено атипичное левопредсердное ТП. Перед процедурой эндокардиальной абляции всем пациентам выполнялось высокоплотное картирование ЛП с изучением зон изоляции и зон прорыва возбуждения. ЛВ были изолированы у всех пациентов, что подтверждает достижение трансмуральности при использовании абляционного биполярного зажима.

Остаточная фрагментированная спайковая активность с отсутствием проведения в ЛП при стимуляции ЛВ у 4 (4%) пациентов: правая верхняя ЛВ в 3-х случаях и левая верхняя ЛВ у 1 пациента. Во всех случаях

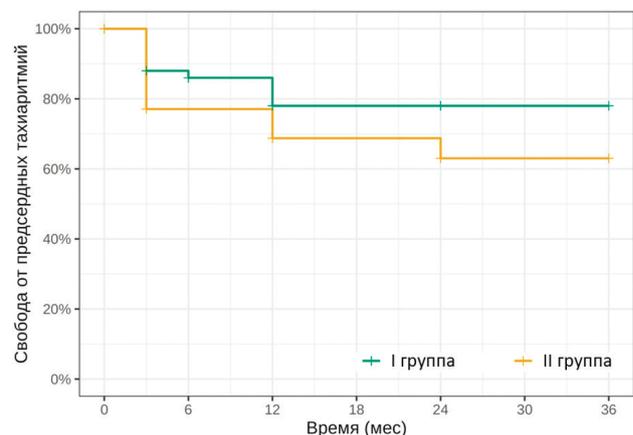


Рис. 3. Кривая выживаемости Каплан-Майера свободы от предсердных тахикардий в двух группах исследования после торакоскопического лечения ($p=0,037$).

Таблица 3.

Свобода от предсердных тахикардий в двух группах исследования после торакоскопического лечения

	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
I группа, %	88,0 [79,4; 97,5]	86,0 [76,9; 96,2]	78,0 [67,3; 90,4]	78,0 [67,3; 90,4]	78,0 [67,3; 90,4]
II группа, %	77,1 [66,1; 89,9]	77,1 [66,1; 89,9]	68,8 [56,8; 83,2]	63,0 [50,3; 79,0]	63,0 [50,3; 79,0]

Примечание: [Доверительный интервал, 95%]

выполнена точечная антральная изоляция активных сегментов ЛВ до исчезновения потенциалов. У 9 (9%) пациентов с атипичным ТП зона несостоятельной торакокопической абляции верифицировалась в области верхней линии «Box lesion» крыши ЛП. Этим пациентам были выполнены эндокардиальные линейные абляции между верхними ЛВ. Отмечалось восстановление синусового ритма или смена фронта активации с левопредсердного на правопредсердный. Перимитральное ТП с верификацией зоны замедленного проведения по передней стенке ЛП выявлено у 2 (2%) пациентов. Выполнены линейные радиочастотные воздействия от крыши ЛП к митральному истмусу с восстановлением синусового ритма (рис. 3).

Важным фактором неудачных эпикардиальных абляций чаще всего является эпикардиальный жир по задней стенке ЛП и в области устьев ЛВ. K.N.Hong et al. (2007) в своем исследовании показали, что эпикардиальные трансмуральные линии абляции можно выполнить только пациентам при отсутствии эпикардиального жира, при толщине эпикардиального жира более 3 мм эпикардиальные абляции не эффективны [28]. Другое исследование показало, что чаще всего эпикардиальный жир более распространен вдоль крыши ЛП по сравнению с нижней частью, что может объ-

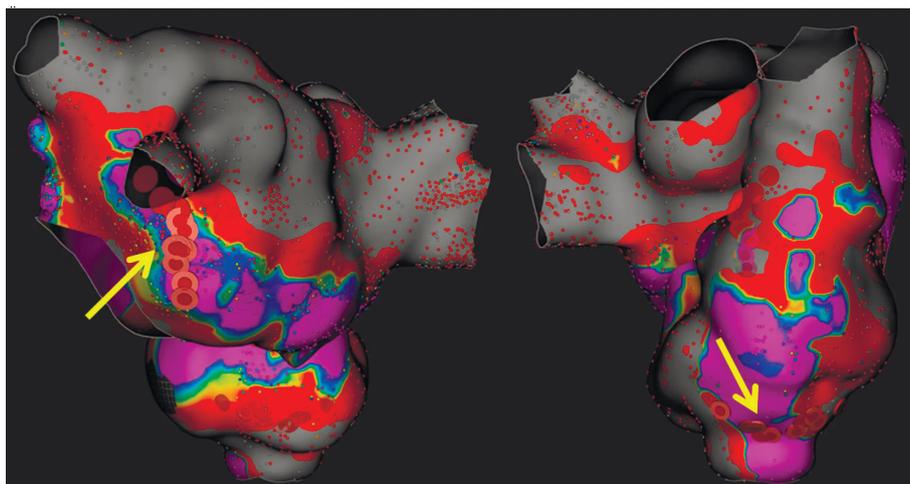


Рис. 4. Высокоплотное картирование с дополнительными эндокардиальными абляциями (желтые стрелки) в области митрального истмуса и области кавотрикуспидального истмуса.

Малые осложнения (n=100)

	Все пациенты (n=100)	I группа (n=50)	II группа (n=50)	p
Кровотечение, n (%)	3 (3%)	0 (0%)	3 (6%)	0,24
Пневмония, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Пневмоторакс, n (%)	4 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	0,49
Гемоторакс, n (%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	0,99
Гидроторакс, n (%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	0,47
ТИА, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Временный ПДН, n (%)	4 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	0,37
Общая частота, n (%)	11 (11%)	4 (8%)	7 (14%)	0,24

Примечание: ТИА - транзиторная ишемическая атака; ПДН - паралич диафрагмального нерва.

яснять эффективное и надежное формирование нижней линии «Box lesion» в отличие от верхней линии. Результаты нашего исследования полностью согласуются с данными ранее опубликованных работ [29].

У двоих пациентов на начало КА регистрировалось типичное трепетание предсердий, в связи с чем была выполнена радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса, с успешным восстановлением синусового ритма. Технически из эпикардиального доступа невыполними линии кавотрикуспидального истмуса и к митральному истмусу. В связи с чем, некоторым пациентам с персистирующими и длительно-персистирующими формами ФП следует рассмотреть этапный подход лечения [30].

В нашем исследовании ЛВ после предшествующих КА устьев ЛВ были изолированы у 9 (9%) пациентов в двух группах. У всех 23 пациентов после предшествующих КА интраоперационно отмечался выраженные фибротические изменения и спаечный процесс в области устьев ЛВ, что технически затрудняло выполнение операции. В связи с чем у троих пациентов (3%) развилось кровотечение на этапе выделения устьев ЛВ, потребовавшее хирургический и медикаментозный гемостаз. Однако, недавний систематический обзор, направленный на изучение исклю-

чительно осложнений после торакокопической абляции, показал, что ни предшествующие катетерные абляции, ни форма ФП не связаны с риском развития интраоперационных осложнений, общая частота осложнений при ТА составила 11,8% [31]. В нашем исследовании частота всех осложнений составила 11%. Отсутствие больших интраоперационных осложнений и 30-дневной летальности были связаны с опытом хирургической бригады.

Важным преимуществом ТА является возможность ампутации ушка ЛП. Сегодня не существует единого мнения в отношении оптимальной профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП. Однако доказано, что до 90-95% всех тромбов у больных с неклапанной ФП формируется в ушке ЛП [4, 32, 33]. В связи с чем огромное клиническое значение имеет окклюзия или ампутация ушка ЛП.

В нашем центре предпочтение отдается эндоскопическому режущо-сшивающему аппарату, который хорошо рекомендовал себя при проведении ТА. Ампутация ушка ЛП

Таблица 4.

была выполнена в 100%. Все анастомозы в области культуры ушка ЛП были состоятельны. После ампутации ушка ЛП восстановление синусового ритма зарегистрировано у 2 (4%) пациентов с персистирующей ФП и у 1 (2%) пациента с длительно-персистирующей формой ФП, при этом у этих пациентов в отдаленном периоде наблюдения регистрировался синусовый ритм. В работе L. Di Biase et al. (2016), было показано, что изоляция ушка ЛП улучшает показатели свободы от предсердных тахикардий у пациентов с длительно-персистирующей формой ФП [34-36], что требует последующего изучения.

ТА в сочетании с ампутацией ушка ЛП существенно снижает риски тромбозомических осложнений. Данный метод имеет простой и безопасный подход, ни у одного из наших пациентов в отдаленном периоде наблюдения не зарегистрированы события МАСЕ. Антикоагулянтную терапию через 6 месяцев после ТА отменили 70 пациентам (I группе - 40 пациентам, II группе - 30 пациентам), после регистрации на 24-ч ХМ ЭКГ устойчивого синусового ритма, результатам тестирования по шкале CHA₂DS₂-VASc и исключения тромбов по данным чреспищеводной ЭхоКГ и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием.

ЛИТЕРАТУРА

- 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42: 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa945>.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2): 217-221. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>.
- Пиданов ОЮ, Богачев-Прокофьев АВ, Елесин ДА и др. Торакоскопическая абляция для лечения пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий в России. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(2): 14-21. [Pidanov OYu, Bogachev-Prokophiev AV, Elesin DA, et al. Thoracoscopic ablation for treatment of patients with lone atrial fibrillation in Russia. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2018;22(2): 14-21. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-2-14-21>.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke Statistics-2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139: 56-528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
- Ревিশвили АШ, Кадырова М, Попов ВА, и др. Влияние индексированного объема левого предсердия на эффективность торакоскопического лечения фибрилляции предсердий. *Медицинская визуализация*. 2022;26(3): 22-33. [Revishvili ASH, Kadirova M, Popov VA, et al. Influence of Left Atrium Volume Index on effectiveness of Thoracoscopic Ablation in the Treatment of Atrial Fibrillation. *Medical Visualization*. 2022;26(3): 22-33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1162>.
- Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, et al. Persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Видеоассистированную ТА ФП следует считать эффективным методом устранения аритмии для пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей формой ФП. Свобода от предсердных тахикардий составила 78,0% в отношении персистирующей ФП и 63% при длительно-персистирующей ФП в течение трехлетнего периода наблюдения.

Эффективность этапного лечения ФП составила 100% в течение 3 месяцев после выполнения второго этапа (радиочастотной катетерной абляции). В отдаленном периоде наблюдения (через 3 года после дополнительной КА) эффективность двухэтапного лечения непароксизмальных форм ФП составила 86,9%. Этапное лечение непароксизмальных форм ФП способно увеличить эффективность до 86,9% в отдаленном периоде наблюдения через 24 месяца после второго этапа (катетерной абляции), что требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов. Таким образом, следует рассмотреть возможность этапного подхода, как метод выбора, для лечения персистирующих и длительно-персистирующих форм ФП.

- of invasive strategies. *Int J Cardiol*. 2019;278: 137-43. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.127>.
- Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126: 1822-1828. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)01287-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)01287-x).
- Cox JL. The longstanding, persistent confusion surrounding surgery for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139: 1374-86. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.02.027>.
- Je HG, Shuman DJ, Ad N. A systematic review of minimally invasive surgical treatment for atrial fibrillation: a comparison of the Cox-Maze procedure, beating-heart epicardial ablation, and the hybrid procedure on safety and efficacy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(4): 531-40. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu536>.
- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339: 659-666. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>.
- Wesselink R, Neefs J, van den Berg NWE, et al. Does left atrial epicardial conduction time reflect atrial fibrosis and the risk of atrial fibrillation recurrence after thoracoscopic ablation? Post hoc analysis of the AFACT trial. *BMJ Open*. 2022;12(3): 056829. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056829>.
- Артюхина ЕА, Дедух ЕВ, Яшков МВ. Этапный хирургический и катетерный подход к лечению длительно-персистирующей фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(7): 96-98. [Artyukhina EA, Dedukh EV, Yashkov MV. Stage surgical and catheter approach to the treatment of long-persistent atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(7):96-98. (In Russ.)]. [JOURNAL OF ARRHYTHMOLOGY, № 3 \(113\), 2023](https://doi.org/10.15829/1560-

</div>
<div data-bbox=)

4071-2019-7-96-98.

13. Nuhlich JM, Geisler AC, Steven D, et al. Active atrial function and atrial scar burden after multiple catheter ablations of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40: 175-82. <https://doi.org/10.1111/pace.13004>.
14. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130: 797-802. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.03.041>.
15. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 clinical practice guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103: 329-41. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.10.076>.
16. Guo H, Qing H, Zhang Y, et al. Stand-alone surgical ablation for atrial fibrillation: a novel bilateral double-port approach. *J Thorac Dis.* 2019;11: 1989-95. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.98>.
17. Yu C, Li H, Zhang H, et al. Midterm results of stand-alone thoracoscopic epicardial ablation with box lesion for atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;33(3): 354-361. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab148>.
18. Guo QZ, Zhu D, Bai ZX, et al. A novel "box lesion" minimally invasive totally thoracoscopic surgical ablation for atrial fibrillation. *Ann Acad Med Singap.* 2015;44(1): 6-12.
19. Boersma LV, Castella M, van Boven W, et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation.* 2012;125: 23-30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047>.
20. Sindby JE, Vadmann H, Lundbye-Christensen S, et al. Percutaneous versus thoracoscopic ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomised controlled trial-the FAST II study. *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1): 101. <https://doi.org/10.1186/s13019-018-0792-8>.
21. Ревишвили АШ, Таймасова ИА, Артюхина ЕА, и др. Среднесрочные результаты торакоскопического и гибридного лечения фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии.* 2021;28(3): 5-12. [Revishvili ASH, Taimasova IA, Artyukhina EA, et al. Mid-term outcomes of thoracoscopic and hybrid therapy of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology.* 2021;28(3): 5-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-5-12>.
22. Pison L, La Meir M, van Opstal J, et al. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60: 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.055>.
23. Beyer E, Lee R, Lam BK. Point: Minimally invasive bipolar radiofrequency ablation of lone atrial fibrillation: early multicenter results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(3): 521-526. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.11.031>.
24. van Laar C, Kelder J, van Putte BP. The totally thoracoscopic maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24: 102-111. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw311>.
25. Vos LM, Bentala M, Geuzebroek GS, et al. Long-term outcome after totally thoracoscopic ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(1): 40-45. <https://doi.org/10.1111/jce.14267>.
26. Choi MS, On YK, Jeong DS, et al. Usefulness of Postprocedural Electrophysiological Confirmation Upon Totally Thoracoscopic Ablation in Persistent Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2020;125(7): 1054-1062. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.046>.
27. van der Heijden CAJ, Weberndörfer V, Luermans JGLM, et al. Hybrid ablation of atrial fibrillation: A unilateral left-sided thoracoscopic approach. *J Card Surg.* 2022;10.1111/jocs.17144. <https://doi.org/10.1111/jocs.17144>.
28. Hong KN, Russo MJ, Liberman EA, et al. Effect of epicardial fat on ablation performance: a three-energy source comparison. *J Card Surg.* 2007;22: 521-524. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2007.00454.x>.
29. Osmancik P, Budera P, Zdarska J, et al. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2016;13: 1246-1252. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.007>.
30. Khoynezhad A, Warriar N, Worthington T, et al. A narrative review of hybrid ablation for persistent and longstanding persistent atrial fibrillation. *Ann Transl Med.* 2021;9(11): 947. <https://doi.org/10.21037/atm-21-196>.
31. Vos LM, Kotecha D, Geuzebroek GSC, et al. Totally thoracoscopic ablation for atrial fibrillation: a systematic safety analysis. *Europace.* 2018;20(11): 1790-1797. <https://doi.org/10.1093/europace/eux385>.
32. Prosper A, Shinbane J, Maliglig A, et al. Left Atrial Appendage Mechanical Exclusion: Procedural Planning Using Cardiovascular Computed Tomographic Angiography. *J Thorac Imaging.* 2020; 35(4): 107-118. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000504>.
33. Yan T, Zhu S, Zhu M, et al. Clinical Performance of a Powered Surgical Stapler for Left Atrial Appendage Resection in a Video-Assisted Thoracoscopic Ablation for Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Int Heart J.* 2021;62(4): 764-770. <https://doi.org/10.1536/ihj.20-765>.
34. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent AF undergoing catheter ablation: BELIEF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1929-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.770>.
35. Probst J, Jideus L, Blomstrom P, et al. Thoracoscopic epicardial left atrial ablation in symptomatic patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18: 1538-1544. <https://doi.org/10.1093/europace/euv438>.
36. van Laar C, Bentala M, Weimar T, et al. Thoracoscopic ablation for the treatment of atrial fibrillation: a systematic outcome analysis of a multicentre cohort. *Europace.* 2019;21(6): 893-899. <https://doi.org/10.1093/europace/euy323>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1161><https://elibrary.ru/MEPJPE>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЛОЩАДИ НИЗКОВОЛЬТАЖНЫХ ЗОН В ЛЕВОМ ПРЕДСЕРДИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНЫХ МАРКЕРОВ

Т.П.Гизатулина, Л.У.Мартьянова, Д.В.Белоногов, А.В.Мамарина, Г.В.Колунин, Т.И.Петелина, Е.А.Горбатенко

Тюменский кардиологический научный центр - филиал ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.

Цель. Разработать метод прогнозирования площади низковольтажных зон (НВЗ) в левом предсердии (ЛП), ассоциирующейся с минимальной и максимальной ожидаемой эффективностью первичной радиочастотной абляции (РЧА), у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) с применением неинвазивных маркеров.

Материал и методы исследования. В продольное одноцентровое исследование включено 150 пациентов с симптомной неклапанной ФП в возрасте от 20 до 72 лет (медиана 59,0 [51,0; 64,0]), из них 63 женщины (42%), госпитализированных для первичной РЧА. Среди пациентов 119 (79,3%) имели пароксизмальную и 31 - персистирующую ФП. Пациентам исходно выполнялось общеклиническое исследование, чреспищеводная и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), определение в крови NT-proBNP (пг/мл), фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15, пг/мл); для определения НВЗ перед РЧА проводилось электроанатомическое картирование на синусовом ритме. Площадь НВЗ (<0,5 мВ) рассчитывалась в % от общей площади ЛП. У всех пациентов фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) была >50%.

Результаты. Площадь НВЗ варьировала в диапазоне от 0 до 95,3%, медиана - 13,7% [5,1; 30,9]. В зависимости от площади НВЗ пациенты распределены на группы: группа 1 (<5%) - 36 пациентов, группа 2 (5-30%) - 74, группа 3 (>30%) - 40. Увеличение площади НВЗ ассоциировалось с возрастом, наличием и тяжестью хронической сердечной недостаточности, персистирующей ФП, ≥ 3 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, увеличением объема ЛП, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), увеличением NT-proBNP и GDF-15. В однофакторном анализе площадь НВЗ <5% ассоциировалась с NT-proBNP менее 125 пг/мл, отсутствием ожирения и ХСН, более низким индексом объема ЛП (<28 мл/м²). Независимыми предикторами НВЗ <5% явились: NT-proBNP менее 125 пг/мл, отсутствие ожирения и индекс объема ЛП ≤ 28 мл/м². Качество модели оценено как хорошее, С-статистика равна 0,775 (p<0,001). Площадь НВЗ >30% в однофакторном анализе ассоциировалась с возрастом >60 лет, NT-proBNP >125 пг/мл, GDF-15 >840 пг/мл, персистирующей ФП, наличием ГЛЖ, ФВЛЖ $\leq 60\%$, индексом объема ЛП ≥ 32 мл/м². Независимыми предикторами НВЗ >30% оказались: индекс объема ЛП ≥ 32 мл/м², GDF-15 >840 пг/мл и ФВЛЖ $\leq 60\%$. Качество модели хорошее, С-статистика равна 0,752 (p<0,001).

Выводы. Оценка неинвазивных показателей, включающая клинические характеристики, показатели ЭхоКГ и уровни в крови NT-proBNP и GDF-15, позволяет прогнозировать состояние электроанатомического субстрата в ЛП у пациентов с неклапанной ФП перед первичной РЧА.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; электроанатомическое картирование; низковольтажные зоны; радиочастотная абляция; фиброз левого предсердия

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 29.12.2022 **Исправленная версия получена:** 11.04.2023 **Принята к публикации:** 07.05.2023

Ответственный за переписку: Татьяна Прокопьевна Гизатулина, E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net

Т.П.Гизатулина - ORCID ID 0000-0003-4472-8821, Л.У.Мартьянова - ORCID ID 0000-0002-2497-0621, Д.В.Белоногов - ORCID ID 0000-0002-1365-8202, А.В.Мамарина - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, Г.В.Колунин - ORCID ID 0000-0002-9376-897X, Т.И.Петелина - ORCID ID 0000-0001-6251-4179, Е.А.Горбатенко - ORCID ID 0000-0003-3675-1503

Для цитирования: Гизатулина ТП, Мартьянова ЛУ, Белоногов ДВ, Мамарина АВ, Колунин ГВ, Петелина ТИ, Горбатенко ЕА. Прогнозирование площади низковольтажных зон в левом предсердии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с помощью неинвазивных маркеров. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 32-39. <https://doi.org/10.35336/VA-1161>.

PREDICTION OF LOW-VOLTAGE AREAS IN THE LEFT ATRIUM IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION BY NON-INVASIVE MARKERS

T.P.Gizatulina, L.U.Martyanova, A.V.Mamarina, D.V.Belonogov, G.V.Kolunin, T.I.Petelina, E.A.Gorbatenko
Tyumen Cardiology Research Center - Branch of the Federal National Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Russia, Tyumen, 111 Melnikaita str.

Aim. To develop a method for predicting the area of low-voltage area (LVA) in the left atrium (LA), associated with the minimum and maximum expected effectiveness of primary radiofrequency ablation (RFA) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) using non-invasive predictors.

Methods. A longitudinal single-center study included 150 symptomatic non-valvular AF pts aged 20-72 years (median 59.0 [51.0; 64.0]), including 63 women (42%) hospitalized for primary RFA; 119 pts (79.3%) had paroxysmal and 31 (20.7%) - persistent AF. All pts initially underwent general clinical examination, transesophageal and advanced transthoracic echocardiography, estimation of NT-proBNP (pg/ml) and growth differentiation factor 15 (GDF-15, pg/ml) in the blood. Electroanatomical mapping was performed in sinus rhythm before RFA. The area of LVA (<0.5 mV) was calculated as percentage of total LA area. Left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) was >50% in all pts.

Results. LVA area varied from 0 to 95.3%, median was 13.7% [5.1; 30.9]. Depending on LVA area, pts were divided into 3 groups: 36 pts (<5%) in gr. 1; 74 pts (5-30%) in gr. 2; 40 pts (>30%) in gr. 3. Increase of LVA area was associated with age, presence, and severity of congestive heart failure (CHF), persistent AF, CHA₂DS₂-VASc score ≥ 3 points, increase of LA volume, LV hypertrophy and increase of NT-proBNP and GDF-15 levels. In univariate analysis, LVA area <5% was associated with NT-proBNP level <125 pg/ml, absence of obesity and CHF, lower LA volume index (<28 ml/m²). Independent predictors of LVA <5% were: NT-proBNP <125 pg/ml, absence of obesity and LA volume index ≤ 28 ml/m². The model was of good quality, C-statistics was 0.775 (p<0.001). In univariate analysis, LVA area >30% was associated with age >60 years, NT-proBNP >125 pg/ml, GDF-15 >840 pg/ml, persistent AF, presence of LV hypertrophy, LVEF $\leq 60\%$, LA volume index ≥ 32 ml/m². Independent predictors of LVA >30% were: LA volume index ≥ 32 ml/m², GDF-15 >840 pg/ml, and LVEF $\leq 60\%$. The model was of good quality, C-statistics was 0.752 (p<0.001).

Conclusion. Evaluation of noninvasive parameters, including clinical characteristics, echocardiographic parameters, and blood levels of NT-proBNP and GDF-15, allows prediction of electroanatomical substrate in left atrium in pts with non-valvular AF referred to primary RFA.

Key words: atrial fibrillation; electroanatomical mapping; low voltage areas; radiofrequency ablation; left atrial fibrosis

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 29.12.2022 **Revision received:** 29.12.2022 **Accepted:** 07.05.2023

Corresponding author: Tatyana Gizatulina, E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net

T.P.Gizatulina - ORCID ID 0000-0003-4472-8821, L.U.Martyanova - ORCID ID 0000-0002-2497-0621, D.V.Belonogov - ORCID ID 0000-0002-1365-8202, A.V.Mamarina - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, G.V.Kolunin - ORCID ID 0000-0002-9376-897X, T.I.Petelina - ORCID ID 0000-0001-6251-4179, E.A.Gorbatenko - ORCID ID 0000-0003-3675-1503

For citation: Gizatulina TP, Martyanova LU, Belonogov DV, Mamarina AV, Kolunin GV, Petelina TI, Gorbatenko EA. Prediction of low-voltage areas in the left atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation by non-invasive markers. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 32-39. <https://doi.org/10.35336/VA-1161>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией, ассоциирующей с 5-кратным повышением риска инсульта и 2-кратным повышением риска смерти [1]. При выборе стратегии лечения ФП катетерная абляция (КА) превосходит медикаментозную терапию в плане удержания синусового ритма и улучшения качества жизни, и является достаточно безопасной в руках опытных операторов [1], тем не менее возврат аритмии в течение первого года после КА по истечении трехмесячного «слепого периода» достигает 25-40% [2]. Это диктует необходимость улучшения отбора пациентов путем выделения подгрупп пациентов с различной ожидаемой эффективностью КА [3].

Известно, что фиброз левого предсердия (ЛП) является основой электроанатомического субстрата ФП [1, 4]; при этом его размеры определяют устойчивость

ФП [5, 6] и эффективность КА [6, 7]. Применяемые в настоящее время для оценки фиброза методы, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) с отсроченным контрастированием [8, 9] и эндокардиальное биполярное электроанатомическое картирование (ЭАК) с выделением низвольтажных зон (НВЗ) [10, 11], хорошо коррелируют между собой [12]. Исследования с применением обоих этих методов показали, что выраженность фиброза ЛП более 30% от площади ЛП может служить независимым предиктором рецидивов ФП после КА [6, 13]. Тем не менее, высокие экономические и трудозатраты при применении МРТ и дополнительное повышение риска осложнений, связанное с пролонгированием времени КА в случае выполнения ЭАК, затрудняют применение этих методов в широкой клинической практике. Это объясняет актуальность проблемы разработки методов прогнозирования

ния выраженности НВЗ с применением доступных неинвазивных методов исследования у пациентов с ФП, направляемых на КА.

Цель исследования - разработать метод прогнозирования площади НВЗ в ЛП, ассоциирующейся с минимальной и максимальной ожидаемой эффективностью первичной радиочастотной абляции (РЧА), у пациентов с неклапанной ФП с применением неинвазивных маркеров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровое продольное исследование было включено 150 пациентов с симптомной неклапанной ФП, последовательно госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр для проведения первичной РЧА, в возрасте от 20 до 72 лет (медиана 59,0 [51,0; 64,0]), включая 63 женщины (42%) и 87 мужчин. Пароксизмальная ФП имела у 119 пациентов (79,3%) и персистирующая ФП - у 31 (20,7%).

Критериями исключения из исследования были: тромбоз ушка ЛП при проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), инфаркт миокарда или вмешательства на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже 50%, острые или хронические сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, хроническая обструктивная болезнь легких, отказ пациента от участия в исследовании, беременность.

Всем пациентам исходно, до проведения РЧА, выполнялось общеклиническое исследование, развернутая трансторакальная ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ, эндокардиальное биполярное ЭАК, определение уровней N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP, пг/мл) и фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15, пг/мл) в крови.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась в соответствии с современными рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [14], оценивались размеры и объемы камер, систолическая и диастолическая функции левого желудочка (ЛЖ). Исследования выполнены с применением ультразвукового сканера Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США). Критерием наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), превышающий значение 95 г/м² для женщин и 115 г/м² для мужчин. Типы геометрии ЛЖ определяли на основании значений ИММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ [14].

Эндокардиальное биполярное вольтажное ЭАК ЛП выполнялось на синусовом ритме в качестве первого этапа первичной РЧА, при персистирующей форме ФП предварительно проводилась электрическая кардиоверсия. Для построения электроана-

томической карты применялись 3-D навигационная система CARTO 3 (Biosense Webster), абляционные электроды Thermocool Smart Touch с межэлектродным расстоянием 3,5 мм, а также многополюсные циркулярные картирующие электроды LASSO (Biosense Webster) с межэлектродными расстояниями 2-5-2 мм. При использовании метода «point-to-point» для построения карты ЛП бралось не менее 250 точек, взятых при устойчивом контакте электрода с эндокардом ЛП. Анализ вольтажной карты ЛП проводился опытным электрофизиологом в послеоперационном периоде. НВЗ определялись по наличию 3-х и более смежных точек с вольтажом <0,5 мВ [13], общая площадь НВЗ рассчитывалась в % от общей площади ЛП. При расчете общей площади ЛП области митрального клапана и устьев легочных вен исключались.

Уровень в крови NT-proBNP (референсное значение ниже 125 пг/мл) определяли с помощью анализатора IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США) методом иммуноферментного анализа. Уровень GDF-15 (пг/мл) определяли на микропланшетном фотометре Stat Fax 4200 (США) количественным методом (прямой иммуноферментный анализ) с применением аналитического набора «Human GDF-15/MIC-1 ELISA» (BioVendor, Чехия) для исследовательских целей (разброс определений от 35 до 2240 пг/мл). Согласно инструкции, в качестве референсных уровней могут быть приняты медианы в разных возрастных группах: 378-648 пг/мл для мужчин и 444-653 пг/мл для женщин.

Диагнозы артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливали в соответствии с актуальными рекомендациями Российского кардиологического общества. В качестве критерия ожирения принят индекс массы тела ≥ 30 кг/м².

Статистическую обработку данных проводили с применением программ IBM SPSS Statistics 21 и Statistica 12.0. Распределение количественных переменных исследовали с помощью теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представлены как среднее М и стандартное отклонение (SD), при ином распределении - в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%]. При сравнительном анализе в зависимости от распределения данных использовали дисперсионный анализ ANOVA и критерий Краскела-Уоллиса. Качественные данные сравнивали критерием χ^2 Пирсона. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Для изучения

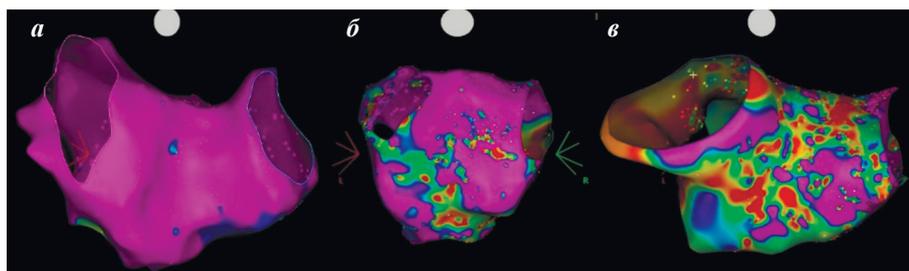


Рис. 1. Результаты вольтажного электроанатомического картирования левого предсердия пациентов с различной площадью низковольтажных зон (обозначены цветом, отличным от лилового): а - площадь <5%, б - от 5 до 30%, в - >30%.

Таблица 1.

Клинико-демографические характеристики и показатели эхокардиографии в группах с различной площадью низковольтных зон (НВЗ)

		Группа 1 (НВЗ <5%) (n=36)	Группа 2 (НВЗ 5-30%) (n=74)	Группа 3 (НВЗ >30%) (n=40)	Достоверность различий
Возраст, годы		55,0 [47,5; 61,5]	58,0 [52,0; 64,0]	61,5 [53,5; 65,0]	P=0,017, P ₁₋₂ =0,289, P ₁₋₃ =0,013, P ₂₋₃ =0,321
Женский пол, n (%)		11 (30,6)	31 (41,9)	21 (52)	P=0,153, P ₁₋₂ =0,251, P ₁₋₃ =0,154, P ₂₋₃ =0,278
Артериальная гипертензия, n (%)	Есть	29 (80,6)	61 (82,4)	38 (95)	P=0,658, P ₁₋₂ =0,811, P ₁₋₃ =0,126, P ₂₋₃ =0,058
	Нет	7 (19,4)	13 (17,6)	2 (5)	
Ишемическая болезнь сердца, n (%):	Есть	12 (33,3)	30 (40,5)	19 (31,2)	P=0,954, P ₁₋₂ =0,465, P ₁₋₃ =0,455, P ₂₋₃ =0,474
	Нет	24 (66,7)	44 (59,5)	21 (68,8)	
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%):	Есть	0	2 (2,7)	1 (2,5)	P=0,914, P ₁₋₂ =0,319, P ₁₋₃ =0,615, P ₂₋₃ =0,949
	Нет	36 (100)	72 (97,3)	39 (97,5)	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%):	Есть	29 (80,6)	40 (54,1)	15 (37,5)	P=0,001, P ₁₋₂ =0,007, P ₁₋₃ =0,001, P ₂₋₃ =0,091
	Нет	7 (19,4)	34 (45,9)	25 (62,5)	
Пароксизмальная ФП, n (%)		33 (91,7)	61 (82,4)	25 (62,5)	P=0,005, P ₁₋₂ =0,197, P ₁₋₃ =0,005, P ₂₋₃ =0,018
Персистирующая ФП, n (%)		3 (8,3)	13 (17,6)	15 (37,5)	
Сахарный диабет, n (%)	Есть	4 (11,1)	8 (10,8)	5 (12,5)	P=0,999, P ₁₋₂ =0,962, P ₁₋₃ =0,963, P ₂₋₃ =0,786
	Нет	32 (88,9)	66 (89,2)	35 (87,5)	
Ожирение, n (%)	Есть	22 (61,1)	28 (37,8)	19 (47,5)	P=0,701, P ₁₋₂ =0,050, P ₁₋₃ =0,172, P ₂₋₃ =0,592
	Нет	14 (39,9)	46 (62,2)	21 (52,5)	
Курение, n (%)	Есть	31 (86,1)	67 (90,5)	38 (95)	P=0,412, P ₁₋₂ =0,484, P ₁₋₃ =0,412, P ₂₋₃ =0,400
	Нет	5 (13,9)	7 (9,5)	2 (5)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3, n (%)		6 (16,7)	20 (27,0)	17 (43,6)	P=0,033, P ₁₋₂ =0,230, P ₁₋₃ =0,033, P ₂₋₃ =0,075
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		82,5 [64,0; 94,5]	83,0 [69,0; 96,0]	87,0 [69,0; 94,0]	P=0,925, P ₁₋₂ =0,999, P ₁₋₃ =0,954, P ₂₋₃ =0,922
NT-proBNP, пг/мл		64,6 [25,9; 107,0]	93,0 [44,4; 194,0]	132,5 [75,7; 361,0]	P=0,012, P ₁₋₂ =0,239, P ₁₋₃ =0,008, P ₂₋₃ =0,273
GDF-15, пг/мл		694,0 [552,5; 1026]	767,5 [622,5; 934,0]	924,5 [758,5; 1162]	P=0,035, P ₁₋₂ =1,000, P ₁₋₃ =0,071, P ₂₋₃ =0,070
Индекс объема ЛП, мл/м ²		27,2±7,0	31,3±8,5	35,1±9,9	P=0,001, P ₁₋₂ =0,048, P ₁₋₃ =0,000, P ₂₋₃ =0,063
Индекс ММЛЖ, г/м ²		79,8 [72,3; 89,2]	86,5 [76,1; 96,9]	95,2 [83,9; 115,4]	P=0,006, P ₁₋₂ =0,497, P ₁₋₃ =0,005, P ₂₋₃ =0,072
Индекс КСД ЛЖ, мм/м ²		14,5±1,9	15,2±2,1	16,5±3,2	0,003, P ₁₋₂ =0,370, P ₁₋₃ =0,002, P ₂₋₃ =0,029
Фракция выброса ЛЖ, %		64,0±5,6	64,5±7,3	61,4±6,9	0,075, P ₁₋₂ =0,942, P ₁₋₃ =0,229, P ₂₋₃ =0,063
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)		17 (47,2)	44 (59,5)	11 (27,5)	P=0,0024, P ₁₋₂ =0,377, P ₁₋₃ =0,002, P ₂₋₃ =0,001,
Концентрическое ремоделирование ЛЖ		13 (36,1)	19 (25,7)	10 (25,0)	
Концентрическая ГЛЖ, n (%)		4 (11,1)	4 (5,4)	10 (25,0)	
Эксцентрическая ГЛЖ, n (%)		2 (5,6)	7 (9,5)	9 (22,5)	
ГЛЖ, n (%)	Есть	6 (16,7)	11 (14,9)	19 (47,5)	P=0,0003, P ₁₋₂ =0,806, P ₁₋₃ =0,0002, P ₂₋₃ =0,0002
	Нет	30 (83,3)	63 (85,1)	21 (52,5)	

Примечание: здесь и далее ФП - фибрилляция предсердий; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ЛП - левое предсердие; ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка (ЛЖ); КСД ЛЖ - конечно-систолический диаметр ЛЖ; ГЛЖ - гипертрофия ЛЖ.

связи переменных и поиска независимых предикторов площади НВЗ применяли однофакторную и многофакторную логистическую регрессию. Поиск отрезных значений количественных переменных проводили ROC-анализом. Качество моделей оценивали с помощью С-статистики, чувствительности и специфичности. Результаты оценивались при уровне $p < 0,05$ как статистически значимые и как имеющие тенденцию к значимым различиям при уровне $p < 0,1$.

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике (протокол №176 от 23.11.2021г.). Информированное согласие на участие в исследовании получено от всех субъектов исследования.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ЭАК, площадь НВЗ варьировала в диапазоне от 0 до 95,3%, медиана равнялась 13,7% [5,1; 30,9]. В соответствии с площадью НВЗ пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 (<5%) - 36 пациентов, группа 2 (5-30%) - 74 пациента, группа 3 (>30%) - 40 пациентов. На рис. 1 представлены примеры электроанатомических карт пациентов с различной площадью НВЗ.

Клинико-демографические характеристики и показатели ЭхоКГ пациентов различных групп, а также результаты множественных сравнений, представлены в табл. 1. Пациенты из различных групп не различались по частоте приема и спектру антиаритмических препаратов, оральных антикоагулянтов, ингибиторов АПФ и сартанов.

В целом следует отметить, что увеличение площади НВЗ ассоциировалось с увеличением возраста, наличием ХСН, увеличением доли пациентов с персистирующей ФП, наличием 3-х и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, увеличением индексов диаметра и объема ЛП, ИММЛЖ и наличием ГЛЖ, увеличением уровней обоих биомаркеров, NT-proBNP и GDF-15 (табл. 1). В группе с минимальной площадью НВЗ отмечена тенденция к снижению доли пациентов с ожирением.

Для поиска предикторов минимальной (<5%) и выраженной (>30%) площади НВЗ в однофакторный

логистический регрессионный анализ включены переменные, которые в сравнительном межгрупповом анализе показали статистически значимые различия или тенденцию к ним. Для количественных переменных дополнительно с помощью ROC-анализа определялись пороговые значения, разделяющие пациентов с площадью НВЗ <5% и >30% с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности. Поиск окончательных моделей прогнозирования проводили с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, в который были включены переменные, имевшие значимую связь с минимальной (<5%) или максимальной (>30%) площадью НВЗ, по данным однофакторного регрессионного анализа. При выборе окончательной модели в качестве критерия были выбраны оптимальные уровни С-статистики, чувствительности и специфичности. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

В соответствии с результатами многофакторного регрессионного анализа вероятность наличия минимальной (<5%) площади НВЗ выше у пациентов с уровнем NT-proBNP менее 125 пг/мл в 4,712 раза и индексом объема ЛП ≤ 28 мл/м² в 4,363 раза, и ниже при наличии ожирения на 78%. При оценке качества модели С-статистика модели равна 0,775 ($p < 0,001$), чувствительность - 66,0%, специфичность - 76%, что соответствует хорошему качеству.

Таким образом, вероятность наличия площади НВЗ >30% выше в 3 раза у пациентов с уровнем GDF-15 >840 пг/мл, а также при ФВЛЖ $\leq 60\%$, и выше в 2,8 раза при наличии индекса объема ЛП ≥ 32 мл/м². С-статистика составила 0,752 ($p < 0,001$), чувствительность - 60%, специфичность модели - 79%, что соответствует хорошему качеству модели.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прогнозирование площади НВЗ в ЛП имеет важное значение в персонализированном подходе к выбору лечебной тактики у пациентов с ФП, поскольку дает представление о тяжести предсердной кардиомиопатии [15] и размерах электроанатомического субстрата ФП перед планируемой РЧА [7, 13].

Таблица 2.

Результаты однофакторного и многофакторного анализов по поиску предикторов низковольтажных зон <5%

Переменные	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	В	р	ОШ [95% ДИ]	В	р	ОШ [95% ДИ]
Возраст >60 лет	-0,811	0,130	0,444 [0,156; 1,268]	-	-	-
NT-proBNP <125 пг/мл	1,394	0,020	4,032 [1,241; 13,101]	1,550	0,019	4,712 [1,294; 17,158]
GDF-15 <745 пг/мл	1,025	0,044	2,786 [1,028; 7,545]	-	-	-
Наличие ожирения	-1,181	0,027	0,307 [0,107; 0,877]	-1,498	0,013	0,224 [0,069; 0,729]
Персистирующая ФП	-0,693	0,306	0,500 [0,133; 1,887]	-	-	-
Наличие ХСН	-1,580	0,017	0,206 [0,056; 0,758]	-	-	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3 баллов	-0,829	0,219	0,437 [0,116; 1,637]	-	-	-
Индекс КСД ЛЖ (мм/м ²)	-0,156	0,177	0,856 [0,683; 1,073]	-	-	-
Индекс объема ЛП ≤ 28 мл/м ²	1,122	0,027	3,072 [1,138; 8,295]	1,473	0,010	4,363 [1,418; 13,423]

Примечание: здесь и далее ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал.

Результаты исследования DECAAF показали, что эффективность РЧА снижалась с увеличением степени тяжести фиброза ЛП, оцененного с помощью МРТ, а частота рецидивов ФП при площади фиброза ЛП >30% достигала 69,4% в течение 15 месяцев после РЧА [6]. G.A.Begg с соавт. установили, что площадь НВЗ >30% также может являться предиктором рецидивов ФП в течение первого года после РЧА [13], в связи с чем данный показатель был выбран нами в качестве критерия, соответствующего выраженному фиброзу.

Среди клинико-инструментальных показателей и биомаркеров нами выделены факторы, ассоциирующиеся с увеличением площади НВЗ в ЛП: возраст, наличие ХСН, персистирующая форма ФП, наличие 3-х и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, повышение NT-proBNP и GDF-15, увеличение индекса объема ЛП, наличие ГЛЖ, снижение показателей систолической функции ЛЖ. Независимыми предикторами площади НВЗ >30%, ассоциирующейся с ожидаемой невысокой эффективностью РЧА [13], оказались: индекс объема ЛП ≥ 32 мл/м², ФВЛЖ $\leq 60\%$, GDF-15 >840 пг/мл.

Сопоставление полученных нами результатов с данными предшествующих исследований подтвердило значение показателя, характеризующего дилатацию ЛП, в качестве основного предиктора НВЗ. В разработанную G.A.Kosiuk с соавт. (2015) [16] шкалу DR-FLASH для прогнозирования НВЗ и идентификации пациентов для возможной модификации субстрата ЛП включен диаметр ЛП >45 мм. В аналогичную шкалу APPLE, предложенную J.Kornej с соавт. (2018), вошел диаметр ЛП ≥ 43 мм [17], который в модифицированной шкале APPLE был заменен на индекс объема ЛП ≥ 39 мл/м² [18]. Поскольку описание размера ЛП недостаточно точно отражает анатомию ЛП и, соответственно, степень дилатации ЛП, это было учтено в модифицированной шкале APPLE [18]. По нашим данным, индекс объема ЛП может являться независимым предиктором как минимальной, так и выраженной площади НВЗ, но с различными отрезными значениями - ≤ 28 мл/м² и ≥ 32 мл/м² соответственно. Связь дилатации ЛП с выражен-

ностью фиброза ЛП хорошо доказана и соответствует степени прогрессирования предсердной кардиомиопатии у пациентов с ФП [15].

По данным литературы, наиболее частыми предикторами НВЗ являются возраст [16-19], женский пол [16, 17, 19, 20] и персистирующая форма ФП [16-18, 20]. Согласно нашим результатам, возраст ≥ 60 лет и персистирующая форма ФП ассоциировались с площадью НВЗ >30%, по данным однофакторного анализа, но не были включены в окончательную модель в качестве независимых предикторов. Женский пол в нашем исследовании не показал себя в качестве предиктора фиброза, что обусловлено, вероятно, особенностями исследуемой группы.

Вторым независимым предиктором выраженной (>30%) площади НВЗ явилась ФВЛЖ $\leq 60\%$. В отличие от исследования J.Kornej с соавт. (2018) [17], по результатам которого ФВЛЖ <50% вошла в шкалу APPLE в качестве независимого предиктора НВЗ, в нашем исследовании принимали участие только пациенты с ФВЛЖ $\geq 50\%$. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования G.J.Weigner с соавт. [21]. Изучение этими авторами ассоциации данных ЭхоКГ исследования с исходами на обширной популяции сердечно-сосудистых больных показало, что самая низкая смертность (надир смертности) ассоциировалась с ФВЛЖ в диапазоне 60-65%, а не с уровнем 50% [21]. Это согласуется также с существующим мнением о том, что когорта больных ХСН с ФВЛЖ $\geq 50\%$ является разнородной «по форме и содержанию» [22]. Полученные нами результаты, согласно которым вероятность наличия выраженной площади НВЗ >30% (как суррогатного маркера фиброза ЛП) возрастает при ФВЛЖ $\leq 60\%$, также могут объяснить снижение эффективности препаратов с антифибротическим действием (валсартан+сакубитрил или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) при ФВЛЖ >60% [22].

Биомаркеры в качестве потенциальных предикторов НВЗ изучались в ряде исследований. В исследовании V.A.Rossi с соавт. установлена связь повышенного

Таблица 3.

Результаты однофакторного и многофакторного анализа по поиску предикторов низковольтажных зон >30%

Переменные	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	В	р	ОШ [95% ДИ]	В	р	ОШ [95% ДИ]
Возраст >60 лет	1,118	0,017	3,060 [1,218; 7,690]	-	-	-
NT-proBNP >125 пг/мл	0,962	0,038	2,618 [1,054; 6,505]	-	-	-
GDF-15 >840 пг/мл	1,118	0,017	3,060 [1,218; 7,690]	1,108	0,029	3,030 [1,121; 8,189]
Персистирующая ФП	1,045	0,040	2,843 [1,048; 7,715]	-	-	-
Наличие ХСН	0,789	0,088	2,201 [0,890; 5,439]	-	-	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3 баллов	0,856	0,086	2,353 [0,886; 6,255]	-	-	-
Индекс КСД ЛЖ $\geq 15,8$ мм/м ²	0,993	0,049	2,700 [1,004; 7,262]	-	-	-
Гипертрофия ЛЖ	1,225	0,011	3,405 [1,321; 8,773]	-	-	-
Концентрическая ГЛЖ	1,376	0,056	3,958 [0,966; 16,223]	-	-	-
Эксцентрическая ГЛЖ	1,440	0,021	4,222 [1,247; 14,301]	-	-	-
ФВЛЖ $\leq 60\%$	1,460	0,003	4,308 [1,657; 11,199]	1,107	0,036	3,024 [1,073; 8,522]
Индекс объема ЛП ≥ 32 мл/м ²	1,219	0,011	3,385 [1,328; 8,626]	1,029	0,049	2,799 [1,004; 7,799]

уровня NT-proBNP с наличием НВЗ в ЛП [20]. В нашем исследовании нормальный уровень NT-proBNP явился независимым предиктором минимальной площади НВЗ, а повышенный уровень NT-proBNP ассоциировался с выраженной (>30%) площадью НВЗ, по данным однофакторного анализа.

Связь уровня GDF-15 с размерами площади НВЗ в ЛП была ранее показана в пилотном исследовании на 86 пациентах с неклапанной ФП, направляемых на первичную РЧА: уровень GDF-15 >767,5 пг/мл явился предиктором площади НВЗ >20% [23]. В данном исследовании, на большей группе пациентов, уровень GDF-15 >840 пг/мл ассоциировался с большей площадью НВЗ, >30%. Это соответствует утверждению, что экспрессия и концентрация GDF-15 в крови отражает интегральный сигнал клеточного стресса, органной дисфункции и биологического старения сердечно-сосудистой и ренальной систем [24, 25]. GDF-15 в настоящее время является признанным биомаркером интерстициального фиброза: его уровень коррелирует с диффузным и фокальным фиброзом миокарда, оцененным с помощью МРТ [26].

По нашим данным, идеальный пациент с ФП, направляемый на РЧА, не должен иметь ожирения. Экспериментальные исследования доказали, что при

хроническом ожирении субстратом для развития ФП может являться жировая инфильтрация задней стенки ЛП эпикардальным жиром, что приводит к снижению и неоднородности вольтажа [27]. Это согласуется с результатами исследования В.А.Ионина с соавт.: отмечено возрастание относительного риска рецидива ФП после РЧА в 4,5 раза при увеличении толщины эпикардального жира >6,4 мм у пациентов с ФП и метаболическим синдромом [28].

Таким образом, прогнозирование площади НВЗ у пациентов с неклапанной ФП, направляемых на первичную РЧА, является важной составляющей персонализированного подхода к выбору оптимальной стратегии лечения поскольку дает представление о тяжести предсердной кардиомиопатии [15] и размерах электроанатомического субстрата ФП перед планируемой РЧА [7, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка неинвазивных показателей, включающая клинические характеристики, показатели ЭхоКГ, а также уровни циркулирующих в крови NT-proBNP и GDF-15, позволяет прогнозировать выраженность электроанатомического субстрата в ЛП у пациентов с неклапанной ФП, направляемых на первичную РЧА.

ЛИТЕРАТУРА

- 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;00: 1-126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10): e275-444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>.
- Al-Khatib SM, Benjamin EJ, Buxton AE, et al. Research Needs and Priorities for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation A Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2020;141: 482-492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042706>.
- 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. *European Heart Journal*. 2015;36(35): 2390-401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv233>.
- Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21): 2225-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.061>.
- Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>.
- Оршанская ВС, Каменев АВ, Белякова ЛА, и др. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. Результаты проспективного обсервационного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2017;8(8): 82-89 [Orshanskaya VS, Kamenev AV, Belyakova LA, et al. Left atrial electroanatomic substrat as a predictor of atrial fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary veins isolation. Observational prospective study results. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;8(8): 82-89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-82-89>.
- Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010;7(10): 1475-81. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.06.030>.
- Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *European Heart Journal*. 2017;38(1): 14-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv514>.
- Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*. 2003;108(12): 1461-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000090688.49283.67>.
- Lisette JME, Natasja MS. Inhomogeneity and complexity in defining fractionated electrograms. *Heart Rhythm*. 2017;14(4): 616-24. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.01.021>.
- Malcolme-Lawes LC, Juli C, Karim R, et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical out-

- comes: A 2-center study. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1184-91. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.04.030>.
13. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13(1): e0189936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189936>.
14. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39. <http://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
15. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(7): 797-799. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x>.
16. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart rhythm*. 2015;12(11): 2207-12. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.07.003>.
17. Kornej J, Schumacher K, Dinov B, et al. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Sci Rep*. 2018;8(1): 12686. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31133-x>.
18. Seewöster T, Kosich F, Sommer P, et al. Prediction of low-voltage areas using modified APPLE score. *EP Europace*. 2020;00: 1-6. Epub 2020/12/07. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab311>.
19. Ikoma T, Naruse Y, Kaneko Y, et al. Pre-procedural predictors of left atrial low-voltage zones in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS ONE*. 2022;17(4): e0266939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266939>.
20. Rossi VA, Krizanovic-Grgic I, Steffel J, et al. Predictors of left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation referred for catheter ablation. *Cardiology Journal*. 2022;29(3): 413-422. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0012>.
21. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J*. 2020;41: 1249-1257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz550>.
22. Агеев ФТ, Овчинников АГ. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3): 3-12 [Ageev FT, Ovchinnikov AG. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3): 3-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.3.n2376>.
23. Гизатулина ТП, Мартьянова ЛУ, Петелина ТИ, и др. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(9): 22-29 [Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2020;60(9): 22-29. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1144>.
24. Медведева ЕА, Суркова ЕА, Лимарева ЛВ, и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8): 86-91 [Medvedeva EA, Surkova EA, Limareva LV, et al. Molecular Diomarkers kers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8): 86-91. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-86-91>.
25. Гизатулина ТП, Мартьянова ЛУ, Петелина ТИ, и др. Ростовый фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3): 25-33 [Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. Growth differentiation factor 15 as an integral marker of the clinical and functional status of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3):25-33. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-25-33>.
26. Kanagala P, Arnold JR, Singh A, et al. Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: An imaging and plasma biomarker approach. *PLoS ONE*. 2020;15(4): e0232280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232280>.
27. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(1): 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058>.
28. Ионин ВА, Заславская ЕЛ, Барашкова ЕИ, и др. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S): 5184 [Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5184. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5184>.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЭНДОКАРДИАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КРИОАБЛАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
В.С.Кирилова, П.С.Новиков, Н.Ю.Миронов, И.А.Новиков, О.П.Апарина, С.Ф.Соколов, Н.А.Миронова, О.В.Стукалова, Е.Б.Майков, С.П.Голицын
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д.15а.

Цель. Изучить эффективность «расширенной» криобаллонной аблации (КБА) у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) и определить факторы риска рецидива ФП после КБА.

Материал и методы исследования. В исследование включено 89 пациентов (62±10 года, 24 [27%] мужчин) с персистирующей формой ФП. Пациенты были рандомизированы на две группы: в 1-ой выполнялась КБА легочных вен (ЛВ) (n=48 [53,9%]); во 2-ой КБА ЛВ проводилась в сочетании с криоаблацией задней стенки левого предсердия (ЛП) (n=41 [46,1%]). Количество пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений преобладало в группе 2 (P=0,03). В этой же группе отмечалась высокая частота приема антиаритмических препаратов III класса (p=0,018). Период наблюдения составлял 12 месяцев. Клиническая эффективность оценивали в ходе опроса и суточного мониторирования ЭКГ на очных визитах через 3, 6 и 12 мес.

Результаты. Антральная изоляция ЛВ достигнута у всех 89 (100%) пациентов в обеих группах. В группе 2 среднее количество аппликаций в области задней стенки ЛП составило 10 [9; 13]. Эффективность КБА в группе 1 к концу 12-месячного периода наблюдения составила 54,2%, во группе 2 - 56,1%. Частота осложнений (6,7%) в обеих группах статистически не отличалась (p=0,683). Зависимость риска рецидива предсердных тахикардий в постаблационном периоде от двух стратегий КБА была статистически незначимой (p=0,834). При проведении однофакторного анализа статистически значимое влияние на вероятность рецидива ФП в период наблюдения 3-12 месяцев в группе 1 оказывали рецидив ФП или трепетания предсердий (ТП) в слепом периоде (95% доверительный интервал (ДИ): 1,5-27,7, p=0,013), в группе 2 принадлежность к женскому полу (95% ДИ: 1,2-24,6, p=0,032) и рецидив ФП/ТП в слепом периоде (95% ДИ: 1,5-28,5, p=0,02). При проведении многофакторного анализа в группе 2 статистически значимое влияние на риск рецидива ФП в период наблюдения 3-12 месяцев оказывали принадлежность к женскому полу (отношение рисков (ОР) 7,84; 95% ДИ 1478-42,23; p=0,016) и наличие раннего рецидива ФП (ОР 20,36; 95% ДИ 1,99-208,23; p=0,011).

Выводы. Расширенная КБА по эффективности и безопасности сопоставима со стандартной КБА ЛВ. Ранний рецидив ФП (в первые 3 месяца после вмешательства) оказался независимым фактором риска рецидива ФП в отдаленном периоде после КБА в обеих группах.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; криобаллонная аблация; легочные вены; расширенная криобаллонная аблация; левое предсердие

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 02.03.2023 **Исправленная версия получена:** 26.05.2023 **Принята к публикации:** 05.06.2023

Ответственный за переписку: Валентина Сергеевна Кирилова, E-mail: kirilovavalentina08@gmail.com

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых X Всероссийского съезда аритмологов, проводимого 8-10 июня 2023 года в Москве.

В.С.Кирилова - ORCID ID 0000-0003-4307-7107, П.С.Новиков - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, Н.Ю.Миронов - ORCID ID 0000-0002-6086-6784, И.А.Новиков - ORCID ID 0000-0002-0716-728X, О.П.Апарина - ORCID ID 0000-0002-4414-698X, С.Ф.Соколов - ORCID ID 0000-0001-5418-7796, Н.А.Миронова - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, О.В.Стукалова - ORCID ID 0000-0001-8377-2388, Е.Б.Майков - ORCID ID 0000-0003-2989-9366, С.П.Голицын - ORCID ID 0000-0001-9913-9974.

Для цитирования: Кирилова ВС, Новиков ПС, Миронов НЮ, Новиков ИА, Апарина ОП, Соколов СФ, Миронова НА, Стукалова ОВ, Майков ЕБ, Голицын СП. Эффективность различных вариантов эндокардиальной баллонной криоаблации у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 40-48. <https://doi.org/10.35336/VA-1168>.

EFFICACY OF DIFFERENT CRYOBALLOON ABLATION STRATEGIES IN PATIENTS
WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATIONV.S.Kirilova, P.S.Novikov, N.Yu.Mironov, I.A.Novikov, O.P.Oparina, S.F.Sokolov, N.A.Mironova,
O.V.Stukalova, E.B.Maikov, S.P.Golitsyn*FSBI National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia,
Moscow, 15a Akademika Chazova str.*

Aim. To study the effectiveness of “extended” cryoballoon ablation in patients with a persistent form of atrial fibrillation (AF) and to determine the risk factors for AF recurrence after cryoablation.

Methods. The study included 89 patients (62±10 years, 24 [27%] men) with a persistent form of AF. The patients were randomized into two groups: in the 1st, the pulmonary veins (PV) cryoablation was performed (n=48 [53.9%]); in the 2nd, the PV cryoablation was performed in combination with cryoablation of the posterior wall of the left atrium (n=41 [46.1%]). The number of patients at high risk of thromboembolic events predominated in Group 2 (p=0,03). There is a high frequency of taking antiarrhythmic drugs of class III in this group (p=0.018). The follow-up period was 12 months. Clinical efficacy was assessed during a survey and daily ECG monitoring at face-to-face visits after 3, 6 and 12 months.

Results. Antral isolation of PV was achieved in all 89 (100%) patients in both groups. In group 2, the average number of applications in the posterior wall of the PV was 10 [9; 13]. The effectiveness of cryoablation in group 1 by the end of the 12-month follow-up period was 54.2%, in group 2 - 56.1%. The complication rate (6.7%) in both groups did not differ statistically (p=0.683). The risk of arrhythmia recurrence didn't depend on the strategy of cryoablation in postablation period (p=0.834). When conducting a single-factor analysis, a statistically significant effect on the probability of AF recurrence in the period of 3-12 months in group 1 was caused by AF recurrence in the blind period (95% confidence interval (CI): 1.5-27.7, p=0.013), in group 2 belonging to the female sex (95% CI: 1.2-24.6, p=0.032) and AF relapse in the blind period (95% CI: 1.5-128.5, p=0.020). During multivariate analysis in group 2, a statistically significant influence on the risk of AF recurrence in the period of 3-12 months was exerted by belonging to the female sex (hazard ratio (HR) 7.84; 95% CI 1478-42,23; p=0.016) and the presence of early AF recurrence (HR 20.36; 95% CI 1.99-208.23; p=0.011).

Conclusion. Extended cryoablation in terms of efficiency and safety was comparable with the standard cryoablation. Early recurrence of AF (in the first 3 months after the intervention) turned out to be an independent risk factor for AF recurrence in the long-term period up to 12 months after cryoablation in both groups.

Key words: atrial fibrillation; cryoballoon ablation; pulmonary veins; extended cryoballoon ablation; left atrium

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 02.03.2023 **Revision received:** 26.05.2023 **Accepted:** 05.06.2023

Corresponding author: Kirilova Valentina, E-mail: kirilovavalentina08@gmail.com

This work was presented as part of the competition for young scientists of the X All-Russian Congress of Arrhythmologists, held on June 8-10, 2023 in Moscow.

V.S.Kirilova - ORCID ID 0000-0003-4307-7107, P.S.Novikov - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, N.Yu.Mironov - ORCID ID 0000-0002-6086-6784, I.A.Novikov - ORCID ID 0000-0002-0716-728X, O.P.Aparina - ORCID ID 0000-0002-4414-698X, S.F.Sokolov - ORCID ID 0000-0001-5418-7796, N.A.Mironova - ORCID ID 0000-0002-2374-3718; O.V.Stukalova - ORCID ID 0000-0001-8377-2388, E.B.Maikov - ORCID ID 0000-0003-2989-9366, S.P.Golitsyn - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

For citation: Kirilova VS, Novikov PS, Mironov NYu, Novikov IA, Aparina OP, Sokolov SF, Mironova NA, Stukalova OV, Maikov EB, Golitsyn SP. Efficacy of different cryoballoon ablation strategies in patients with persistent atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 40-48. <https://doi.org/10.35336/VA-1168>.

Катетерная абляция (изоляция) легочных вен (ЛВ) при персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) имеет высокий уровень рекомендаций в случае симптомного течения персистирующей ФП, снижения качества жизни, неэффективности антиаритмической терапии (ААТ) и развития сердечной недостаточности [1]. При этом известно, что эффективность катетерной абляции, ограниченной только областью ЛВ при персистирующей ФП, существенно уступает по эффективности такому же вмешательству у больных с пароксизмальной формой этой аритмии [2]. Показано, что эволюция ФП от пароксизмальной к персистирующей

форме может отражать прогрессирование электрического и структурного ремоделирования миокарда предсердий как элементов предсердной кардиомиопатии [3, 4]. Данные процессы могут способствовать формированию «аритмогенного» источника ФП вне ЛВ. Предполагается, что появление технологий верификации пусковых факторов ФП, лежащих за пределами ЛВ, позволит повысить эффективность эндокардиальных вмешательств при персистирующей ФП В последнее время появились данные о перспективах использования «расширенной» баллонной криоабляции (КБА), предусматривающей дополнительные криовоздей-

ствия в области задней стенки левого предсердия (ЛП) в дополнение к изоляции антральной части ЛВ [5].

Концепция расширенной криоабляции в ЛП основана на предположении, что триггеры ФП могут быть устранены без их точной электро-анатомической идентификации. В связи с этим целью нашего исследования стало сравнительное изучение эффективности КБА ЛВ и расширенной КБА ЛП у пациентов с персистирующей ФП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное рандомизированное исследование были включены пациенты с персистирующей формой ФП, у которых имелись показания к проведению КБА согласно текущим международным и национальным рекомендациям. Пациенты методом закрытых конвертов были рандомизированы на две группы. В первую группу включены пациенты, которым планировалось выполнение эндокардиальной КБА ЛВ. Во вторую группу были включены пациенты, которым предполагалось выполнение расширенной КБА ЛП, предусматривающей антральную изоляцию ЛВ в сочетании с криоабляцией задней стенки ЛП (рис. 1). Неравномерная рандомизация по группам включенных в исследование пациентов обусловлена их отказом от дальнейшего наблюдения и желанием выйти из исследования.

Всем пациентам в рамках общеклинического обследования перед вмешательством были выполнены: общий и биохимический анализы крови, контроль гормонов щитовидной железы, 12 канальная электрокардиограмма (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальная эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием для оценки объема ЛП и анатомии ЛВ. КБА выполнялась в условиях эндотрахеального наркоза. Интраоперационно выполнялась чреспищеводная эхокардиография с целью исключения тромбоза предсердий, эффекта спонтанного эхоконтрастирования и контроля доступа в левое предсердие во время пункции межпредсердной перегородки.

Антральная изоляция ЛВ в обеих группах выполнялась по методике, описанной ранее [6]. По проводниковому катетеру в полость ЛП вводился управляемый внутрисердечный интродьюсер FlexCath

Advance (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) и баллонный катетер Arctic Front Advance 28 мм (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Картирование ЛВ проводилось с помощью циркулярного диагностического катетера Achieve Advance 20 мм (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Под рентгеноскопическим контролем в область коронарного синуса устанавливался многополюсный управляемый диагностический катетер (EP-XT, Boston Scientific, MN, USA). Криоабляция проводилась под контролем времени активированного свертывания не менее 350 секунд. В антральной части каждой из ЛВ выполнялась абляция криобаллоном однократно с длительностью воздействия по 240 секунд и достижением температуры в пределах от -40 до -60 °С. Критерием изоляции ЛВ было наличие блокады входа и выхода электрических импульсов через 20 минут после завершения криоабляции. В случае отсутствия стойкой изоляции ЛВ выполнялось повторное воздействие продолжительностью 180 секунд. При криоабляции правых ЛВ проводилась высокоамплитудная стимуляция правого диафрагмального нерва (10-25 мА; 1000-1200 мс) с использованием диагностического электрофизиологического катетера, расположенного в верхней полой вене. Воздействие прекращалось при появлении признаков пареза диафрагмального нерва (ослабление или прекращение движения диафрагмы в ответ на стимуляцию).

В группе 2 помимо КБА ЛВ проводилась серия аппликаций криобаллоном в области задней стенки ЛП. КБА задней стенки ЛП проводилась по методике, описанной ранее А. Aryana et al (2018) [5]. Изоляция задней стенки ЛП проводилась сегментарно, при фиксации циркулярного катетера по переменно в каждой из ЛВ (рис. 1). Выполнялось от 9 до 13 криоаппликаций в области задней стенки ЛП, с длительностью каждого воздействия от 120 до 180 секунд. Интраоперационно оценка эффективности изоляции задней стенки ЛП с использованием навигационного картирования не проводилась. КБА в области задней стенки ЛП проводилась под контролем температурного датчика в пищеводе. При снижении температуры в пищеводе ниже $+15$ °С воздействие прекращали.

Все пациенты наблюдались в течение 1 года после операции. Критерием эффективности считалось отсутствие зарегистрированной по данным ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ устойчивой (про-



Рис. 1. Различные варианты расположения криобаллона (а, б, в) во время криоабляции задней стенки левого предсердия, где температурный датчик-электрод установлен в пищеводе.

должительностью более 30 секунд) тахикардии (ФП, трепетание предсердий, предсердной тахикардия), возникающей после окончания трехмесячного «слепого» периода, либо субъективных ощущений эпизодов

учащенного сердцебиения в течение периода наблюдения. Ранними рецидивами считались эпизоды ФП, регистрирующиеся в первые 3 месяца после КБА. Холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой сердечного

Таблица 1.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	КБА ЛВ (n=48)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=41)	P	V	ОШ; 95% ДИ
Возраст, Ме [IQR], лет	62,0 [57,5; 67,5]	60,0 [54,0; 67,0]	0,249		
Пол женский, n (%)	35 (72,9%)	30 (73,2%)	0,979	0,003	1,0; 0,4-2,5
Пол мужской, n (%)	13 (27,1%)	11 (26,8%)			
ИМТ, М±SD (95% ДИ), кг/м ²	30,8±4,9 (29,4-32,3)	30,0±4,3 (28,6-31,3)	0,373	-	-
СНА ₂ DS ₂ -VASc, n (%), баллы					
0	7 (14,6%)	1 (2,4%)	0,03	-	-
1	7 (14,6%)	16 (39,0%)	0,06	-	-
≥2	34 (70,8%)	24 (58,5%)	0,2	-	-
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (70,8%)	35 (85,4%)	0,129	0,174	2,4; 0,8-7,0
Сахарный диабет, n (%)	7 (14,6%)	5 (12,2%)	1,0	0,035	0,8; 0,2-2,8
Инсульт / ТИА, n (%)	3 (6,3%)	3 (7,3%)	1,0	0,021	1,2; 0,2-6,2
ХСН, n (%)	7 (14,6%)	8 (19,5%)	0,580	0,066	1,4; 0,5-4,3
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (25,0%)	7 (17,%)	0,441	0,096	0,6; 0,2-1,8
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (6,3%)	4 (9,8%)	0,699	0,065	1,6; 0,3-7,7
ТБКА, n (%)	10 (20,8%)	4 (9,8%)	0,243	0,152	0,4; 0,1-1,4
Коронарное шунтирование, n (%)	1 (2,1%)	1 (2,4%)	1,0	0,012	1,2; 0,1-19,4
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (2,1%)	2 (4,9%)	0,593	0,077	2,4; 0,2-27,6
Максимальная длительность эпизода ФП, n (%), месяцы					
0-3	15 (31,3%)	9 (22,0%)	0,148	-	-
3-6	13 (27,1%)	21 (51,2%)	0,8	-	-
6-12	19 (39,6%)	10 (24,4%)	0,2	-	-
Более 12	1 (2,1%)	1 (2,4%)	0,3	-	-
Анамнез фибрилляции предсердий, n (%), годы					
<1	3 (6,3%)	1 (2,4%)	0,59	-	-
1-2	9 (18,8%)	8 (19,5%)	0,76	-	-
>2	36 (75,0%)	32 (78,0%)	0,5	-	-
РЧА КТИ в анамнезе, n (%)	1 (2,1%)	4 (9,8%)	0,176	0,166	5,1; 0,5-47,4
Антиаритмическая терапия					
ААП Ic класса, n (%)	20 (41,7%)	21 (51,2%)	0,367	0,096	1,5; 0,6-3,4
ББ до вмешательства, n (%)	42 (87,5%)	35 (85,4%)	1,0	0,031	0,8; 0,2-2,8
ААП III класса, n (%)	22 (45,8%)	29 (70,7%)	0,018	0,251	2,9; 1,2-6,9
ААП IV класса, n (%)	0	2 (4,9%)	0,209	0,164	-
Дигоксин, n (%)	2 (4,2%)	4 (9,8%)	0,408	0,111	2,5; 0,4-14,3
ФВ ЛЖ, Ме[IQR], %	60,0 [55,0-60,0]	55,0 [50,0-60,0]	0,446	-	-
ПЗР ЛП, Ме[IQR], см	4,4 [4,0-4,6]	4,3 [4,1-4,6]	0,849	-	-
Объем ЛП ЭхоКГ, М±SD (95% ДИ), мл	80,4±16,7 (75,6-85,3)	81,0±15,4 (76,0-85,8)	0,877	-	-
Объем ЛП КТ, М±SD (95% ДИ), мл	89,7±28,8 (80,6-98,8)	96,9±8,4 (87,8-105,9)	0,263	-	-

Примечание: здесь и далее КБА - криобаллонная абляция; ЛВ - легочные вены; ЛП - левое предсердие; ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; ИМТ - индекс массы тела; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ТБКА - транслюминальная баллонная ангиопластика; РЧА КТИ - радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса; ААП - антиаритмические препараты; ББ - бета-блокаторы; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ПЗР - передне-задний размер; ЭхоКГ - трансторакальная эхокардиография; МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография.

ритма проводилось на 1-е сутки после операции, через 3, 6 и 12 месяцев. После КБА возобновлялась антиаритмическая терапия препаратами IC или III класса (за исключением амиодарона) или бета-блокаторами на срок до трех месяцев («слепой период») с дальнейшей отменой. Антикоагулянтная терапия возобновлялась не позднее, чем через 3 часа после завершения аблации. Срок назначения антикоагулянтной терапии составлял не менее двух месяцев, предпочтение отдавалось прямым оральным антикоагулянтам. По окончании этого периода решение о продолжении постоянной антикоагулянтной терапии проводилось на основе оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc. До вмешательства и через 12 месяцев после вмешательства у пациентов с рецидивами ФП / трепетание предсердий (ТП) проводилась оценка качества жизни по опроснику SF-36 и оценка выраженности симптомов ФП по шкале EHRA.

Для статистического анализа полученных данных использовался пакет программ SPSS Statistics версия 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для анализа количественных данных с распределением, отличным от нормального, в 2 независимых выборках использовался критерий Манна-Уитни; при оценке количественных данных с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента (при наличии статистически значимого различия дисперсий использовался t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча). Для оценки качественных признаков в 2 группах пациентов был применен хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Для признаков, имеющих статистически значимые различия, проводилась оценка шансов с 95% ДИ, а также определение меры связи между номинальными признаками. Для анализа номинальных признаков в 3 группах ис-

пользовались многопольные таблицы сопряженности с последующим проведением post-hoc анализа. При оценке номинальных признаков в связанных совокупностях на 2 этапах наблюдения применялся тест МакНемара. Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения риска рецидива ФП. Для графического отражения влияния различных факторов на эффективность КБА были построены кривые Каплана-Мейера. Для выявления независимых факторов риска рецидива ФП после КБА выполняли одно- и многофакторный анализ с использованием регрессии Кокса. В многофакторный анализ включали только значимые показатели. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности в исследование было включено 89 пациентов с персистирующей формой ФП. 48 (53,9%) больных было рандомизировано в группу №1, 41 (46,1%) больных рандомизировано в группу № 2. В соответствии с условиями рандомизации, всем пациентам в группе № 1 выполнена КБА ЛВ, а пациентам в группе № 2 выполнена КБА ЛВ + задняя стенка ЛП. В табл. 1 приведены сравнительные клинико-анамнестические характеристики пациентов обеих групп. Средний возраст пациентов составил 62±10 года. Среди включенных в исследование преобладали женщины 65 [73%]. Средняя продолжительность анамнеза ФП 3,0 [1,0; 6,0] лет, средняя длительность максимального эпизода ФП - 5,15 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ): 4,20-6,10). Средний объем ЛП составил 80,6±16,05 (95% ДИ: 77,28-84,05) мл. По данным компьютерной томографии у 30 (33,7%) пациентов был выявлен общий вестибуль ЛВ. Статистически значимые различия между обеими группами пациентов были выявлены при оценке риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, а также

Таблица 2.

Интраоперационные показатели, частота развития осложнений и рецидивов аритмии в двух группах лечения

	КБА ЛВ (n=48)	КБА ЛВ и ЗС ЛП (n=41)	P	V	ОШ; 95% ДИ
Изоляция ЛВ, n (%)	48 (100%)	41 (100%)	-	-	-
Длительность операции, Ме[IQR], мин	180 [80; 240]	200 [160; 330]	0,71	-	-
Доза излучения, Ме[IQR], мЗв	2,1 [1,8; 3,5]	2 [1,6; 3]	0,52	-	-
Время флюороскопии, Ме[IQR], мин	7 [5; 11]	7,2 [5,5; 12]	0,92	-	-
Количество воздействий по ЗС, Ме[IQR], n	-	10,0 [10,0; 11,0]	-	-	-
Тромбоз в месте пункции, n (%)	4 (8,3%)	2 (4,9%)	0,683	0,069	0,6; 0,1-3,3
РЧА КТИ, n (%)	6 (12,5%)	7 (17,1%)	0,563	0,065	1,4; 0,4-4,7
Общий вестибуль ЛВ, n (%)	15 (31,3%)	15 (36,6%)	0,596	0,056	1,3; 0,5-3,1
Ранние рецидивы ФП /ТП в слепом периоде, n (%)	15 (31,3%)	12 (29,3%)	0,839	0,021	0,91; 0,37-2,26
Отдаленные рецидивы ФП/ТП (3-12 мес), n (%)	22 (45,8%)	18 (43,9%)	0,855	0,019	0,93; 0,4-2,14
ТП, n (%)	3 (3,35%)	3 (3,35%)	1,0	0,021	1,18; 0,23-6,21
Пароксизмальная ФП после КБА, n (%)	8 (9%)	10 (11,2%)	1,0	0,017	1,09; 0,41-2,89
Персистирующая ФП после КБА, n (%)	9 (10,1%)	7 (7,9%)	0,79	0,048	0,78; 0,27-2,28

Примечание: здесь и далее ЗС - задняя стенка; ФП и ТП - фибрилляция и трепетание предсердий.

по частоте приема антиаритмических препаратов III класса. В зависимости от количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc все пациенты были разделены на 3 группы: к 1 группе относились больные, набравшие 0 баллов, ко второй - 1 балл, к третьей - от 2 баллов и более. При сравнении пациентов каждой из групп с различным риском тромбоэмболических осложнений были получены статистически значимые различия при

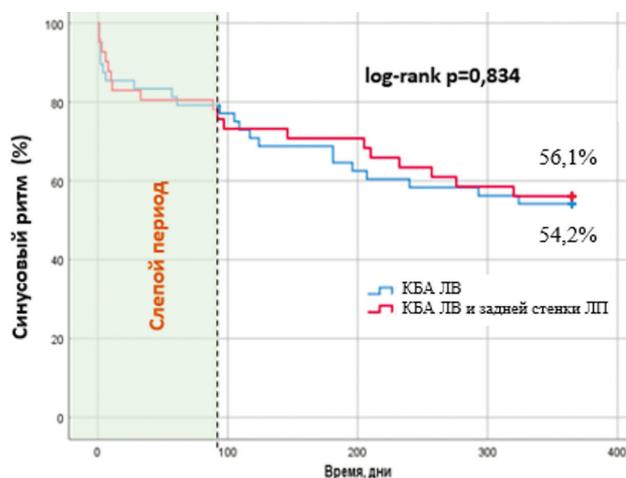


Рис. 2. Частота сохранения синусового ритма в группах больных.

Одно- и многофакторный анализ факторов риска рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции

	КБА ЛВ		КБА ЛВ и ЗС ЛП	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,0 (0,9-1,1)	0,710	1,0 (0,98-1,12)	0,218
Пол, женский	2,4 (0,7-8,9)	0,189	5,3 (1,2-24,6)*	0,032
ИМТ	1,1 (0,97-1,26)	0,126	0,95 (0,82-1,10)	0,499
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,94 (0,44-2,04)	0,882	1,4 (0,4-4,3)	0,602
Артериальная гипертензия	1,2 (0,34-4,16)	0,791	0,75 (0,13-4,3)	0,745
Сахарный диабет	3,6 (0,61-20,38)	0,159	2,1 (0,3-14,2)	0,446
Инсульт / ТИА	2,5 (0,21-29,6)	0,467	-	0,999
ХСН	1,7 (0,34-8,6)	0,519	0,4 (0,1-2,0)	0,242
Ишемическая болезнь сердца	0,3 (0,1-1,3)	0,105	0,95 (0,2-4,9)	0,951
Инфаркт миокарда	0,6 (0,04-6,8)	0,657	4,4 (0,4-46,4)	0,218
МДЭ ФП	1,1 (0,4-3,2)	0,840	0,6 (0,2-2,2)	0,435
Анамнез ФП	1,2 (0,5-3,4)	0,665	1,2 (0,3-4,3)	0,8
ФВ ЛЖ	1,0 (0,9-1,0)	0,251	1,1 (0,96-1,15)	0,270
ПЗР ЛП	2,9 (0,7-12,6)	0,161	0,31 (0,05-1,8)	0,195
Объем ЛП ЭхоКГ	1,0 (0,97-1,05)	0,521	0,97 (0,9-1,0)	0,200
Объем ЛП КТ	1,0 (1,0 -1,05)	0,053	1,0 (0,99-1,0)	0,540
Восстановление CP®	1,2 (0,4-3,9)	0,715	0,8 (0,2-2,8)	0,732
Рецидив ФП или ТП&	6,4 (1,5-27,7)	0,013	14,0 (1,5-128,5)#	0,20
Общий вестибюль ЛВ	1,1 (0,3-3,6)	0,938	1,8 (0,5-6,6)	0,358
Изоляция ЛВ	1,3 (0,3-4,7)	0,738	0,5 (0,2-2,0)	0,358

Примечание: ОР - отношение рисков; МДЭ - максимальная длительность эпизода; ® - во время вмешательства; & - в слепой период; * - ОШ 7,87 (1,47-42,23), p=0,016; # - ОШ 20,36 (1,99-208,23), p=0,011.

CHA₂DS₂-VASc 0 баллов. Так при сравнении пациентов 0 баллов преимущественно отмечалось в группе КБА ЛВ, что свидетельствует о том, что больным, которым была выполнена КБА ЛВ и задней стенки ЛП, обладали более высоким риском тромбоэмболических осложнений (p=0,03). Также среди этих больных обнаруживалась более высокая частота приема антиаритмических препаратов III класса (n=29 [70,7%]). По остальным признакам, полученным в результате клинико-инструментального обследования и сбора анамнеза, между пациентами обеих групп статистически значимых различий выявлено не было.

Интраоперационные показатели (табл. 2) статистически значимо не различались между группами. Всем пациентам перед вмешательством проводилась электрическая и/или медикаментозная кардиоверсия. 43 (48,3%) из 89 пациентам вмешательство проводилось на фоне синусового ритма. У остальных 46 (51,7%) из 89 пациентов в последующем развился рецидив ФП и вмешательство проводилось на фоне рецидива аритмии. У 9 пациентов восстановление синусового ритма отмечалось во время изоляции ЛВ, 37 пациентам была проведена электрическая кардиоверсия интраоперационно после КБА. Антральная электрическая изоляция ЛВ достигнута у всех 89 (100%) пациентов. Длительность операции в обеих группах в среднем была 180 [157,5;240] мин, время флюороскопии 7,11 [5,41;11,7] мин. В группе 2 среднее количество аппликаций в области задней стенки ЛП 10,0 [9,0; 13,0]. У 7 (7,8%) пациентов при проведении КБА отмечалось снижение температуры в пищеводе ниже 20 °С, в связи с чем криовоздействие прерывалось. У 7 (7,8%) пациентов отмечалось снижение температуры в пищеводе при проведении одного из воздействий в области задней стенки ЛП до +16-17 °С и наблюдалось преимущественно на 130-140 сек. В связи с чем дальнейшее криовоздействие прекращалось. Температура в пищеводе восстанавливалась более 20 °С в течение 1 минуты. Радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса в связи с сопутствующим типичным трепетанием предсердий была выполнена у 6 (12,5%) и 7 (17,1%) больных, соответственно. Частота единственного зарегистрированного осложнения (венозный тромбоз в месте пункции) был зарегистрирован у 6 (6,7%) пациентов, результаты в обеих груп-

Таблица 3.

Пациенты в обеих группах в среднем были 180 [157,5;240] мин, время флюороскопии 7,11 [5,41;11,7] мин. В группе 2 среднее количество аппликаций в области задней стенки ЛП 10,0 [9,0; 13,0]. У 7 (7,8%) пациентов при проведении КБА отмечалось снижение температуры в пищеводе ниже 20 °С, в связи с чем криовоздействие прерывалось. У 7 (7,8%) пациентов отмечалось снижение температуры в пищеводе при проведении одного из воздействий в области задней стенки ЛП до +16-17 °С и наблюдалось преимущественно на 130-140 сек. В связи с чем дальнейшее криовоздействие прекращалось. Температура в пищеводе восстанавливалась более 20 °С в течение 1 минуты. Радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса в связи с сопутствующим типичным трепетанием предсердий была выполнена у 6 (12,5%) и 7 (17,1%) больных, соответственно. Частота единственного зарегистрированного осложнения (венозный тромбоз в месте пункции) был зарегистрирован у 6 (6,7%) пациентов, результаты в обеих груп-

пах статистически значимо не отличалась ($p=0,683$). Ни одного серьезного осложнения за период наблюдения (смерть, тампонада сердца/гемоперикард, крупное кровотечение, предсердно-пищеводная фистула, пареза диафрагмального нерва) зарегистрировано не было. Эффективность вмешательства в зависимости от двух стратегий КБА, оцененная с помощью log-rank (Мантель-Кокс) критерия, была статистически незначимой ($p=0,834$) (рис. 2). Среднее время возникновения рецидива ФП или трепетания предсердий (ТП) для пациентов, которым была выполнена КБА ЛВ, составило $246,35 \pm 20,98$ дней (95% ДИ: 205,23-287,48), для пациентов, перенесших КБА ЛВ и задней стенки ЛП - $253,46 \pm 22,66$ дней (95% ДИ: 209,05-297,88).

Эффективность КБА к исходу 12-месячного периода наблюдения (за исключением «слепого» периода первых 3 месяцев после КБА) составила 54,2% в группе 1 и 56,1% в группе 2 (рис. 2). Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что среднее время возникновения рецидива ФП/ТП после выполнения КБА независимо от объема вмешательства, составило $249,63 \pm 15,4$ дней (95% ДИ: 219,44-279,82).

В ходе исследования проводилась оценка факторов риска рецидива ФП/ТП (табл. 3). В настоящем исследовании такие традиционные факторы риска, как общий вестибуль ЛВ, объем ЛП, длительность анамнеза ФП статистически значимого влияния на риск рецидива ФП/ТП не оказывали. При проведении однофакторного анализа статистически значимое влияние ($p=0,013$) на вероятность рецидива ФП/ТП в группе №1 оказывал только рецидив ФП/ТП в «слепо» периоде, который увеличивал вероятность позднего рецидива аритмии в 6,4 раза (95% ДИ: 1,5-27,7). Для пациентов группы №2 при проведении однофакторного анализа статистически значимое влияние на вероятность позднего рецидива ФП оказывала принадлежность к женскому полу, а также, как и в группе 1, рецидив ФП/ТП в первые 3 месяца.

При проведении многофакторного анализа статистически значимое влияние на риск рецидива ФП оказывали те же факторы. С учетом выявленных факторов рецидива ФП была разработана прогностическая модель для определения риска рецидива ФП в постаблационном периоде методом бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, пароксизм ФП/ТП в «слепо» периоде и женский пол имеют прямую связь

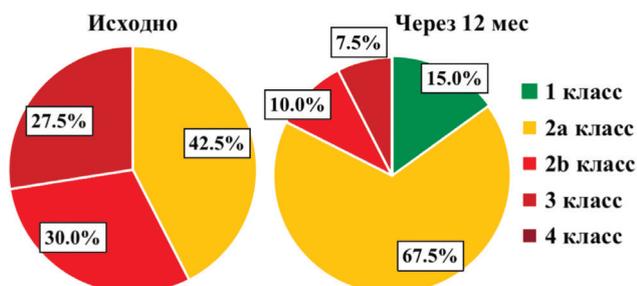


Рис. 3. Класс по шкале EHRA исходно и через 12 месяцев после криобаллонной абляции у пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий после вмешательства.

с вероятностью позднего рецидива ФП и увеличивает вероятность рецидива аритмии в течение периода наблюдения в 20,36 раз (95% ДИ: 1,99-208,23) и в 7,87 раза (95% ДИ: 1,47-42,23) соответственно.

Следующим разделом нашего исследования была оценка симптомов, связанных с аритмией и качества жизни у пациентов до вмешательства и через 12 месяцев после него. В соответствии с полученными данными отмечалась статистически значимая динамика по всем классам шкалы EHRA при сравнении исходных значений и спустя 12 месяцев наблюдения: количество пациентов с 3 классом снизилось с 11 человек (27,5%) человек до 3 человек (7,5%) ($p=0,031$), со 2b классом с 12 человек (30,0%) до 4 (10,0%) ($p=0,021$), в то время как количество пациентов со 2a классом увеличилось с 17 (42,5%) до 27 (67,5%) ($p=0,021$). Исходно ни один пациент не был отнесен к 1 классу, а через 12 месяцев 6 пациентов имели 1 класс по шкале EHRA ($p=0,008$). Как исходно, так и через 12 месяцев не отмечалось пациентов с 4 классом (рис. 3).

В соответствии с полученными данными среди пациентов, у которых через 12 месяцев наблюдался рецидив ФП независимо от объема вмешательства, было установлено статистически значимое увеличение количества баллов по психологическому и физическому компонентам шкалы SF-36 ($p<0,001$): с 36,0 баллов до 42,0 баллов по физическому компоненту шкалы SF-36 и с 35,0 баллов до 40,0 баллов по психологическому

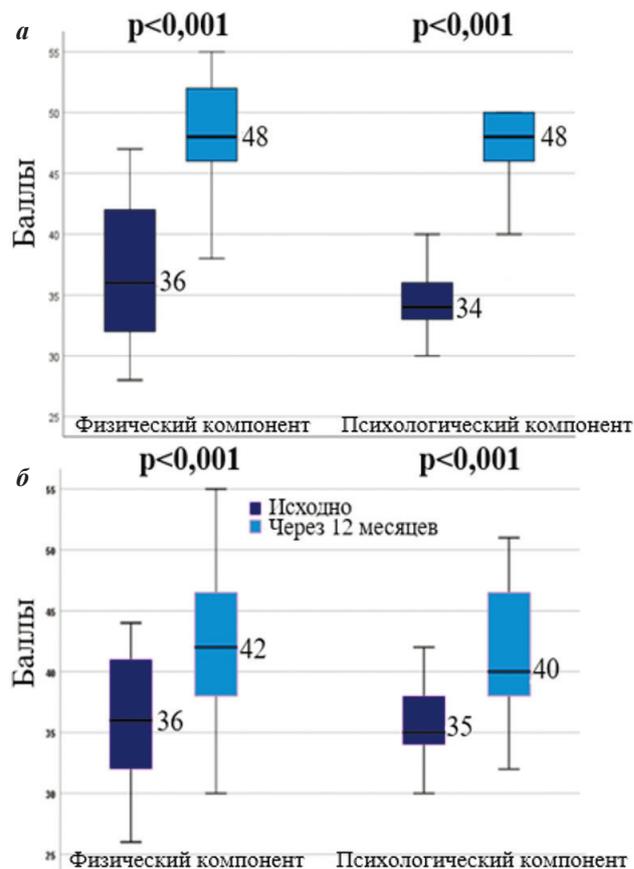


Рис. 4. Динамика баллов физического и психологического компонентов здоровья по шкале SF-36 исходно и через 12 месяцев после криобаллонной абляции у пациентов без рецидивов (а) и с рецидивами (б) фибрилляции предсердий после вмешательства.

компоненту шкалы SF-36 у пациентов с рецидивами ФП и с 36,0 баллов до 48,0 баллов по физическому компоненту шкалы SF-36 и с 34,0 баллов до 48,0 баллов по психологическому компоненту шкалы SF-36 у пациентов без рецидивов ФП. Увеличение количества баллов наблюдалось у 82,5% пациентов по физическому компоненту шкалы SF-36 и у 80,0% пациентов по психологическому компоненту шкалы SF-36 (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При персистирующей ФП наблюдаются более выраженные электрическое и структурное ремоделирование ЛП, в особенности в области задней стенки ЛП [7, 8]. Данные патологические процессы способствуют возникновению субстрата, поддерживающего ФП и, вероятно, обуславливающего недостаточную эффективность изоляции ЛВ при персистирующей форме ФП. Мета-анализ нескольких рандомизированных и обсервационных исследований показали некоторые преимущества дополнительной абляции задней стенки ЛП по сравнению с изоляцией только ЛВ при данной форме аритмии [9-11]. Однако, в настоящее время роль дополнительных воздействий вне ЛВ не определена [1].

Предполагается, что успешное лечение персистирующей ФП будет определяться технологиями, позволяющими как можно более точно идентифицировать «аритмогенный субстрат» - триггер ФП, не связанный с ЛВ. Концепция «расширенной» баллонной криоабляции, предусматривающая дополнительные криовоздействия в области задней стенки ЛП, была впервые предложена A.Aryana et al. (2018) и основана на предположении, что источники ФП могут быть устранены без их точной электрофизиологической и анатомической идентификации в условиях отсутствия на сегодняшний день технологии картирования указанных «источников» ФП [5]. В данном исследовании отмечалась более высокая эффективность вмешательства в группе пациентов, которым была выполнена криоабляция ЛВ и задней стенки ЛП. В отличие от работы A.Aryana et al. (2018), по данным проведенного нами исследования не было выявлено значимых преимуществ «расширенной» криоабляции ЛП. Прежде всего это может быть обусловлено проведением зарубежными соавторами высокоплотного вольтажного картирования ЛП в рамках той же процедуры расширенной криоабляции и нанесением дополнительных радиочастотных воздействий в области отсутствия изоляции задней стенки. Так по результатам указанной работы более чем у 30% пациентов отсутствовала электрическая изоляция в области задней стенки ЛП, в связи с чем проводилась радиочастотная абляция данной зоны с достижением изоляции. Несмотря на отсутствие достоверных отличий в эффективности двух подходов, полученные нами результаты указывают на безопасность метода расширен-

ной криоабляции. По сравнению с работой A.Aryana et al. (2018), в нашем исследовании не было зафиксировано ни одного серьезного осложнения в обеих группах.

По результатам выполненного исследования, основным предиктором рецидива ФП в интервале 3-12 месяцев после КБА является рецидив ФП/ТП в слепом периоде. Полученные данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований и мета-анализов, указывающие на целесообразность индивидуальной оценки рисков рецидива ФП после криоабляции у пациентов с персистирующей ФП [12, 13].

Другим аспектом проведенного нами исследования была оценка симптомов, связанных с аритмией и качества жизни у пациентов до и через 12 месяцев после вмешательства у пациентов с рецидивами аритмии. После выполнения КБА отмечается значимое улучшение качества жизни как у пациентов без рецидивов ФП, так и у пациентов с рецидивами ФП. Кроме этого, после выполнения КБА у пациентов с рецидивами снижается тяжесть симптомов, связанных с аритмией.

В настоящее время, несмотря на использование современных технологий абляции, не продемонстрировано преимуществ дополнительных воздействий вне ЛВ на повышение эффективности вмешательства. Вероятно, стратегия интервенционного лечения персистирующей ФП должна включать изучение субстрата ЛП, который, как известно, является главным фактором рецидива ФП после вмешательства. Изучение структурных изменений миокарда ЛП по данным магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием позволит совершенствовать стратегию катетерной абляции при персистирующей ФП. Ранний рецидив ФП (в первые 3 месяца после вмешательства) оказался независимым фактором риска рецидива ФП в отдаленном периоде после КБА в обеих группах. Отмечается значимое снижение симптомности и повышение качества жизни после вмешательства у пациентов как с рецидивами ФП так и без рецидивов ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширенная КБА в сочетании с криоабляцией задней стенки ЛП по эффективности сопоставима со стандартной КБА ЛВ. Показания к расширенной КБА должны определяться с учетом потенциальных клинико-инструментальных предикторов эффективности вмешательства. Перспективным направлением является изучение структурных изменений миокарда ЛП по данным магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием. Рецидив ФП/ТП в «слепой» период является независимыми факторами риска рецидива ФП в отдаленные периоды после вмешательства. Улучшение качества жизни и уменьшение выраженности симптомов, связанных с аритмией, у пациентов с рецидивами, могут свидетельствовать о частичном эффекте КБА.

ЛИТЕРАТУРА

- 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>.
2. Tondo C, Iacopino S, Pieragnoli P, et al. 1STOP Project Investigators. Pulmonary vein isolation cryoablation for patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: Clinical outcomes from the real-world multicenter observational project. *Heart Rhythm.* 2018;15(3): 363-368. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.10.038>.
 3. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016; 18(10): 1455-1490. <https://doi.org/10.1093/europace/euw161>.
 4. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J.* 2014;35(22): 1448-56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu028>.
 5. Aryana A, Baker JH, Espinosa Ginic MA, et al. Posterior wall isolation using the cryoballoon in conjunction with pulmonary vein ablation is superior to pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm.* 2018;15(8): 1121-1129. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.05.014>.
 6. Conti S, Moltrasio M, Fassini G, et al. Comparison between First- and Second-Generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation. *Cardiol Res Pract.* 2016; 5106127.
 7. Kaba RA, Momin A, Camm J. Persistent Atrial Fibrillation: The Role of Left Atrial Posterior Wall Isolation and Ablation Strategies. *J Clin Med.* 2021;10: 3129 <https://doi.org/10.3390/jcm10143129>.
 8. Segerson NM, Daccarett M, Badger TJ, et al. Magnetic resonance imaging-confirmed ablative debulking of the left atrial posterior wall and septum for treatment of persistent atrial fibrillation: rationale and initial experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(2): 126-32. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01611>.
 9. Tahir K.S., Mounsey J.P., Hummel J.P. Posterior Wall Isolation in Atrial Fibrillation Ablation. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2018;9(6): 3186-3194. <https://doi.org/10.19102/icrm.2018.090602>.
 10. Thiyagarajah A., Kadhim K., Lau D.H. et al. Feasibility, Safety, and Efficacy of Posterior Wall Isolation During Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(8): e007005. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.007005>.
 11. Salih M., Darrat Y., Ibrahim A.M. et al. Clinical outcomes of adjunctive posterior wall isolation in persistent atrial fibrillation: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(6): 1394-1402. <https://doi.org/10.1111/jce.14480>.
 12. Steinberg C, Champagne J, Deyell MW, et al. Prevalence and outcome of early recurrence of atrial tachyarrhythmias in the Cryoballoon vs Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation (CIRCA-DOSE) study. *Heart Rhythm.* 2021;18(9): 1463-1470. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.06.1172>.
 13. Quan D, Huang H, Kong B, et al. Predictors of late atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based pulmonary vein isolation: a meta-analysis. *Kardiol Pol.* 2017;75(4): 376-385. <https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0186>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1205><https://elibrary.ru/QCDQUN>

МНОГОФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫМ УДЛИНЕНИЕМ ИНТЕРВАЛА QT ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА

Л.В.Колоцей, В.А.Снежицкий

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

Цель. Разработать многофакторную модель прогнозирования развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT (СУИ QT) при применении антиаритмических препаратов (ААП) III класса путем выявления электрокардиографических, лабораторных и молекулярно-генетических предикторов.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 64 пациента (из них 37 (57,9%) женщин и 27 (42,1%) мужчин, средний возраст - $57,2 \pm 9,4$ лет) с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца, у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение интервала QTc (Bazett) (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) при применении антиаритмических препаратов III класса (амиодарон или соталол) в условиях кардиологического стационара. В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ пациенты были дополнительно разделены на две группы: 17 пациентов с наличием эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ и 47 пациентов без наличия подобных эпизодов. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, запись ЭКГ в 12 отведениях, биохимический анализ крови, определение уровней нейрональной NO-синтазы (NOS1) и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы (NOS1AP) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, определение полиморфизмов генов синтаз оксида азота методом полимеразной цепной реакции. Для оценки связи изучаемых параметров с достижением конечной точки использовали метод логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи.

Результаты. Для оценки риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса разработана комплексная модель бинарной логистической регрессии, включающая следующие показатели: пол пациентов ($p=0,019$), относительная дисперсия интервала QT ($p=0,002$), продолжительность интервала $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ ($p=0,034$), уровни магния ($p=0,004$) и NOS1 сыворотки крови ($p=0,004$), а также генотип AA полиморфизма G84A гена NOS1 ($p=0,049$). При расчетном значении пороговой вероятности $p \geq 0,48$ разработанная модель позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск развития полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT с чувствительностью - 94,12%, специфичностью - 89,36%, площадью под ROC-кривой - 0,977 (0,95-1,0, $p < 0,001$).

Выводы. Разработанная комплексная модель позволит прогнозировать риск возникновения проаритмогенных эффектов у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT, что приведет к уменьшению количества сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT; желудочковая тахикардия; антиаритмические препараты; магний; нейрональная синтаза оксида азота; полиморфизм G84A гена NOS1

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 09.05.2023 **Исправленная версия получена:** 27.06.2023 **Принята к публикации:** 01.07.2023

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

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых X Всероссийского съезда аритмологов, проводимого 8-10 июня 2023 года в Москве.

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

Для цитирования: Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА. Многофакторная модель прогнозирования развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала qt при применении антиаритмических препаратов III класса. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 49-60. <https://doi.org/10.35336/VA-1205>.

MULTIFACTORIAL MODEL FOR PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA IN PATIENTS WITH DRUG-INDUCED QT INTERVAL PROLONGATION INDUCED BY CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS

L.V.Kalatsei, V.A.Snezhitskiy

Educational Institution «Grodno State Medical University», Belarus, Grodno, 80 Gorkogo str.

Aim. To develop a multifactorial model for predicting the development of polymorphic ventricular tachycardia (VT) in patients with drug-induced long QT syndrome (LQTS) induced by class III antiarrhythmic drugs (AADs) by identifying electrocardiographic, laboratory and molecular genetic predictors.

Methods. The study included 64 patients (37 (57.9%) women and 27 (42.1%) men, mean age 57.2±9.4 years) with ischemic heart disease and/or arterial hypertension, and cardiac arrhythmias, in which drug-induced prolongation of the QTc interval (Bazett) (over 450 ms in men and over 470 ms in women) was noted with the use of class III AADs (amiodarone or sotalol) in a cardiac hospital. Depending on the presence or absence of non-sustained polymorphic VT according to 24-hour ECG Holter monitoring, patients were further divided into two groups: 17 patients with episodes of non-sustained polymorphic VT and 47 patients without such episodes. All patients underwent clinical and laboratory, instrumental and molecular genetic studies, which included taking an anamnesis, recording ECG in 12 leads, biochemical blood test, determining the levels of neuronal NO-synthase (NOS1) and the adapter protein of neuronal NO-synthase (NOS1AP) in blood serum by enzyme immunoassay, determination of nitric oxide synthase gene polymorphisms by polymerase chain reaction. To assess the relationship of the studied parameters with the achievement of the end point, the method of logistic regression with a binary response and the logit function of the connection was used.

Results. To assess the risk of developing non-sustained polymorphic VT in patients with drug-induced LQTS while taking class III AADs, a complex binary logistic regression model was developed, including the following indicators: patient gender ($p=0.019$), relative variance of the QT interval ($p=0.002$), duration of the $T_{peak}-T_{end}$ interval, ($p=0.034$), serum magnesium ($p=0.004$) and NOS1 ($p=0.004$) levels, as well as the AA genotype of the G84A polymorphism of the NOS1 gene ($p=0.049$). With the calculated value of the threshold probability $p \geq 0.48$, the developed model makes it possible to identify patients at high risk of developing polymorphic VT in patients with drug-induced LQTS with a sensitivity of 94.12%, a specificity of 89.36%, and an area under the ROC curve of 0.977 (0.95-1.0, $p < 0.001$).

Conclusion. The developed complex model will allow predicting the risk of proarrhythmic effects in patients with drug-induced LQTS, which will lead to a decrease in the number of cardiovascular events in this category of patients.

Key words: drug-induced long QT syndrome; ventricular tachycardia; antiarrhythmic drugs; magnesium; neuronal nitric oxide synthase; NOS1 gene G84A polymorphism

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 09.05.2023 **Revision received:** 27.06.2023 **Accepted:** 01.07.2023

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

This work was presented as part of the competition for young scientists of the X All-Russian Congress of Arrhythmologists, held on June 8-10, 2023 in Moscow.

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

For citation: Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Multifactorial model for prediction of the development of polymorphic ventricular tachycardia in patients with drug-induced qt interval prolongation induced by class iii antiarrhythmic drugs. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 49-60. <https://doi.org/10.35336/VA-1205>.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания - основная причина смертности и инвалидности в большинстве стран мира. Основные причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний - прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) (около половины всех летальных исходов) и внезапная сердечная смерть (ВСС) (другая половина) [1]. В подавляющем большинстве случаев (85%) механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии - желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) с последующим развитием асистолии [2, 3].

Удлинение интервала QT считается общепринятым фактором риска и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых тахикар-

мий и ВСС у пациентов, как с наличием структурной патологии сердца, так и при ее отсутствии [2, 4, 5]. Создавая функциональный субстрат для возникновения трансмурального механизма re-entry, удлинение интервала QT может инициировать развитие эпизодов полиморфной ЖТ, которая в 20% случаев трансформируется в ФЖ [5-7]. Это обуславливает все более возрастающий интерес к разнообразным аспектам синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT), методам его диагностики, лечения и стратификации риска у отдельных категорий пациентов.

Известно, что СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным, причем приобретенная форма встречается в клинической практике значитель-

но чаще и связана, в первую очередь, с приемом удлиняющих интервал QT лекарственных средств (ЛС) [6-9]. К настоящему времени описано более двухсот ЛС, обладающих способностью вызывать удлинение интервала QT и ассоциированные с ним желудочковые нарушения ритма, первое место среди которых, по частоте назначения, занимают антиаритмические препараты (ААП) III класса - амиодарон и соталол [7, 9, 10].

Частота назначения ААП во всем мире неуклонно увеличивается. Объем мирового рынка ААП в 2019 году составил 796,8 млн долларов США, а в течение 2020-2021 гг., учитывая беспрецедентное влияние пандемии Covid-19, данные цифры возросли еще на 12,9% и приближаются к 900 млн долларов США. 32,3% данного объема приходится на ААП III класса, которые занимают второе место по частоте использования среди всех антиаритмиков и уступают только бета-блокаторам (34,6%) [11].

Число выявления и регистрации случаев лекарственно-индуцированного СУИ QT также имеет выраженную тенденцию к росту во многом благодаря увеличению уровня осведомленности медицинского персонала и обучению пациентов, а также улучшению качества диагностики [7, 10].

Стратификация риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT остается сложной задачей. Среди электрофизиологических маркеров лекарственно-индуцированного СУИ QT традиционно выделяют такие, как продолжительность скорректированного интервала QT (QTc), дисперсия интервала QT, микровольтная альтернация зубца T [12-16]. Однако в последнее время возник ряд вопросов относительно методики определения границ интервала QT, а также поиска оптимальной формулы для коррекции частоты сердечных сокращений (ЧСС) с учетом индивидуальной формы зависимости продолжительности интервала QT от ЧСС для каждого отдельного пациента [17].

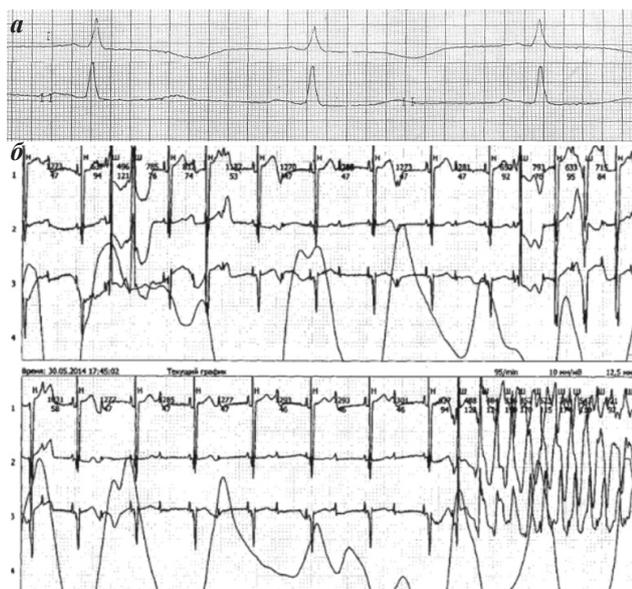


Рис. 1. Результаты обследования 51-летней пациентки с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT при применении 400 мг амиодарона в сутки: а - фрагмент ЭКГ, б - ХМ ЭКГ (эпизод неустойчивой полиморфной ЖТ).

Более того, использование многих из перспективных методик исследования у пациентов с СУИ QT затруднено вследствие наличия персистирующей формы фибрилляции предсердий (ФП), низкоамплитудных либо отрицательных зубцов T, расширения комплекса QRS, постоянной желудочковой стимуляции.

Роль молекулярно-генетического компонента в механизме возникновения лекарственно-индуцированного СУИ QT до сих пор недостаточно глубоко изучена, а литературные данные во многом противоречивы в своих оценках [18-21]. Согласно концепции «резерва реполяризации», у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT существует генетически обусловленный низкий резерв реполяризации, то есть набор мутаций в генах ионных транспортеров, который не проявляется клинически до контакта с триггерным ЛС [22]. В течение последних лет был идентифицирован ряд «латентных» мутаций в генах врожденного СУИ QT и обнаружены функциональные полиморфизмы в тех же или иных генах, связанные с повышенным риском ВСС [18, 20, 23].

Результаты разносторонних исследований позволяют предполагать, что в патологический процесс может быть вовлечена система синтеза оксида азота (NO), одним из эффектов которой является участие в регуляции желудочковой реполяризации [19, 24, 25].

К настоящему времени предложен ряд шкал и индексов, позволяющих оценить риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT, самыми распространенными из которых являются шкалы Tisdale, QT-DDI и RISQ-PATH [26, 27, 28]. Однако ни одна из вышеперечисленных шкал не позволяет прогнозировать риск развития лекарственно-индуцированных желудочковых нарушений ритма, возникающих на фоне удлинения интервала QT.

Создание комплексных математических моделей для оценки риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT и ассоциированной с ним полиморфной ЖТ позволит реализовать концепцию персонализированного подхода к назначению антиаритмической терапии, что приведет к снижению количества побочных эффектов при приеме ААП III класса, уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений и случаев ВСС у данной категории пациентов.

Целью настоящего исследования было разработать комплексную модель прогнозирования развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT при применении ААП III класса путем выявления электрокардиографических, лабораторных и молекулярно-генетических предикторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 64 пациента (из них 37 (57,9%) женщин и 27 (42,1%) мужчин, средний возраст - $57,2 \pm 9,4$ лет) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение интервала QTc (Bazett) (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) при применении ААП III класса в условиях

кардиологического стационара. В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным 24-часового холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМ-ЭКГ) пациенты были разделены на две группы: в группу «ЖТ» вошли 17 (26,6%) пациентов с наличием эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ, группу «Без ЖТ» составили 47 (73,4%) пациентов без наличия эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ. Средняя длительность эпизода полиморфной ЖТ составила 7353 [3250; 10861] мс, средняя ЧСС в одном эпизоде - 245 [215; 268] уд/мин, среднее количество эпизодов за сутки - 2,71 [1; 4].

У 7 пациентов (41,2%) развитие ЖТ сопровождалось головокружением, у 3 (17,6%) - пресинкопальными состояниями, у 3 (17,6%) проявилось в виде синкопе, у 2 (11,8%) - в виде болевого синдрома в грудной клетке, у 6 (35,3%) протекало бессимптомно. Учитывая отсутствие эпизодов полиморфной ЖТ у пациентов до начала приема антиаритмической терапии, все данные эпизоды, возникшие на фоне приема ЛС, были классифицированы как лекарственно-индуцированные. Ни у одного из включенных в исследование пациентов не наблюдалось трансформации ЖТ в ФЖ или трепетание желудочков.

На рис. 1 представлены фрагменты ЭКГ (лекарственно-индуцированное удлинение интервала QTс до 527 мс) и ХМ-ЭКГ (эпизод неустойчивой полиморфной ЖТ) 51-летней пациентки при применении 400 мг амиодарона в сутки.

Пациенты с наличием и без наличия неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT на момент включения в исследование были сопоставимы по возрасту. В подгруппе «ЖТ» преобладали женщины (77,5%), в то время как в подгруппе «Без ЖТ» пациенты женского пола составляли 51,1%, ($p=0,050$). По клинико-нозологической характеристике (наличию и степени АГ, форме ИБС, функционального класса ХСН по классификации NYHA) группы пациентов были сопоставимы (табл. 1).

Следует отметить, что до назначения антиаритмической терапии в группе «ЖТ» пароксизмы неустойчивой мономорфной ЖТ регистрировались у 7 (41,2%) пациентов, в группе «Без ЖТ» у 12 (25,5%) ($p=0,331$). Пароксизмов неустойчивой полиморфной ЖТ до назначения антиаритмической терапии у пациентов, включенных в исследование, зарегистрировано не было.

В группе с наличием полиморфной ЖТ амиодарон был назначен 10 (58,8%), а соталол - 7 (41,2%) пациентам, что значительно не отличалось от показателей группы без неустойчивой полиморфной ЖТ, в которой 32 человека (68,1%) получали амиодарон, а 15 (31,9%) - соталол ($p=0,563$).

При оценке общего количества препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT, выявлено отсутствие достоверных различий между группами ($p=0,589$). Так, 5 (29,4%) пациентов группы «ЖТ» и 18 (38,2%) пациентов группы «Без ЖТ» принимали 2 препарата, влияющих на продолжительность интервала QT (ААП III класса и диуретик). В то время как 12 (71,6%) пациентов группы «ЖТ» и 29 (61,2%) пациентов группы «Без ЖТ» принимали только один подобный препарат (ААП III класса).

Критериями невключения в исследование были: удлинение интервала QTс свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин до начала приема ААП III класса, прием любых ЛС, кроме ААП III класса (амиодарон или соталол), с подтвержденным либо веро-

Таблица 1.

Клинико-нозологическая характеристика исследуемых групп пациентов

	Группа		p	
	«ЖТ» (n=17)	«Без ЖТ» (n=47)		
Женщины, n (%)	13 (77,5)	24 (51,1)	0,050	
Возраст, лет (M±SD)	56,2±12,3	57,4±8,3	0,584	
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	28,3±5,1	30,2±4,3	0,145	
АГ, n (%)	Нет	3 (17,6)	4 (8,5)	0,322
	I степени	4 (23,5)	7 (14,9)	0,431
	II степени	10 (58,8)	34 (72,3)	0,310
	III степени	0 (0)	2 (4,3)	0,960
ИБС, n (%)	Нет ИБС	4 (23,5)	4 (8,5)	0,129
	АК	1 (5,9)	5 (10,6)	0,547
	ВС	2 (11,8)	4 (8,5)	0,700
	ССН ФК I	3 (17,6)	11 (23,4)	0,617
	ССН ФК II	6 (35,3)	21 (44,7)	0,502
	ССН ФК III	1 (5,9)	2 (4,3)	0,791
	ИМ в анамнезе	3 (17,6)	7 (14,9)	0,789
ФК ХСН, n (%)	0	1 (5,9)	2 (4,3)	0,791
	I	8 (47,1)	27 (57,4)	0,462
	II	6 (35,3)	15 (31,9)	0,801
	III	2 (11,8)	3 (6,4)	0,479
НРС, n (%)	ПарФП	3 (17,6)	15 (31,9)	0,382
	ПерсФП	4 (23,5)	15 (31,9)	0,610
	Частая ЖЭС	7 (41,2)	14 (29,8)	0,478
	НМЖТ	7 (41,2)	12 (25,5)	0,331
	Частая НЖЭС	2 (11,8)	3 (6,4)	0,479

Примечание: здесь и далее ЖТ - желудочковая тахикардия; ИМТ - индекс массы тела; АГ - артериальная гипертензия; ИБС - ишемическая болезнь сердца; АК - атеросклеротический кардиосклероз; ВС - вазоспастическая стенокардия; ССН - стабильная стенокардия напряжения; ФК - функциональный класс; ИМ - инфаркт миокарда; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; НРС - нарушения ритма сердца; ПарФП и ПерсФП - пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий; ЖЭС - желудочковая экстрасистолия; НМЖТ - неустойчивая мономорфная ЖТ; НЖЭС - наджелудочковая экстрасистолия.

ятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «CredibleMeds» [29], прием ААП III класса на амбулаторном этапе (менее 1 месяца до госпитализации в стационар), генотипированный врожденный СУИ QT, недавний острый инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование (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 (АВ-блокада второй и третьей степени), декомпенсированная патология эндокринной системы, активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

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) [30], а также Рекомендациями АНА/ACCF/HRS 2009 года по стандартизации и интерпретации электрокардиограмм [31].

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные, инструментальные исследования и молекулярно-генетические исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, 24-часовое ХМ-ЭКГ, общеклинические лабораторные исследования, определение

уровня нейрональной синтазы оксида азота (NOS1) и ее адаптерного протеина (NO1SAP) методом иммуноферментного анализа, определение полиморфизмов генов синтаз оксида азота (G84A гена NOS1 и C786T гена NOS3) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Электрокардиографическое исследование проводилось пациентам исходно - до назначения антиаритмической терапии, а затем во время приема антиаритмической терапии. Перед проведением исходного ЭКГ-исследования пациентам отменялись все антиаритмические препараты, в том числе бета-адреноблокаторы, с учетом периодов их полувыведения. ЭКГ на фоне приема антиаритмической терапии записывались ежедневно. Нами учитывались показатели, зарегистрированные перед развитием полиморфной ЖТ (группа «ЖТ»), либо на фоне впервые возникшего лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT (группа «Без ЖТ»). ХМ-ЭКГ проводилось в те сутки, когда регистрировалось удлинение интервала QT по стандартной ЭКГ. При регистрации лекарственно-индуцированной ЖТ все ААП III класса отменялись, и пациенты переводились на прием бета-адреноблокаторов.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик - StatSoft. Inc), лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q, и программы «RStudio 1.0.143» (версия языка «R» - 3.4.1, пакет: «ROCR»). Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Таблица 2.

Электрокардиографические показатели пациентов групп больных на фоне приема антиаритмических препаратов III класса

	Группа		p
	«ЖТ» (n=17)	«Без ЖТ» (n=47)	
Средняя ЧСС, уд/мин	65,1 [60; 70]	64,2 [58; 69]	0,789
Интервал QT, мс	492,1 [457; 537]	461,9 [448; 483]	0,042
Интервал QTc (Bazett), мс	509,7 [479; 542]	474,4 [458; 488]	0,002
Дисперсия интервала QT, мс	83,6 [59; 98]	69,7 [58; 82]	0,419
Интервал JTc (Bazett), мс	427,9 [395; 462]	388,1 [372; 398]	0,001
Дисперсия интервала JT, мс	77,2 [52; 90]	65,3 [54; 75]	0,435
Интервала $T_{peak}-T_{end}$, мс	131,4 [113; 147]	123,1 [113; 135]	0,187
Дисперсия интервала $T_{peak}-T_{end}$, мс	35,3 [30; 40]	31,9 [20; 40]	0,190
Соотношение $T_{peak}-T_{end}/QT$	0,26 [0,25; 0,29]	0,27 [0,25; 0,29]	0,665
Продолжительность QRS, мс	86,3 [80; 90]	85,4 [80; 90]	0,686
fQRS, n (%)	5 (29,4%)	3 (6,4%)	0,042
Пространственный угол QRS-T, град.	99,0 [74; 112]	100,1 [71; 118]	0,908
ОД интервала QT	5,55 [4,85; 6,11]	4,40 [3,99; 4,72]	<0,001

Примечание: здесь и далее ЧСС - частота сердечных сокращений; QTc - скорректированный интервал QT; JTc - скорректированный интервал JT; fQRS - фрагментация комплекса QRS; ОД - относительная дисперсия.

Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия χ^2 -Пирсона. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Для оценки связи изучаемых параметров с достижением конечной точки использовали метод логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуются как категориальные, так и количественные признаки. Для оценки диагностической значимости полученной регрессионной модели применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее

значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности.

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

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с эпизодами неустойчивой полиморфной ЖТ отмечалась тенденция к менее продолжительному приему ААП III класса ($2,88 \pm 1,22$ суток против $3,58 \pm 1,36$ суток у пациентов без полиморфной ЖТ, $p=0,053$). Среднесуточные дозировки употребляемых ААП в обеих подгруппах были сопоставимы: для амиодарона - 339 ± 201 мг в группе «ЖТ» против 311 ± 143 мг в группе «Без ЖТ», $p=0,711$; для соталола - 160 ± 74 мг в группе «ЖТ» против 160 ± 38 мг в группе «Без ЖТ», $p=0,920$. Электрокардиографические показатели пациентов на фоне приема ААП III класса приведены в табл. 2.

Как следует из таблицы, пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ отличала достоверно большая продолжительность интервала QT ($p=0,042$), а также большая продолжительность интервалов QTc и JTc ($p=0,001$), характеризующих общую длительность реполяризации миокарда. Показатели дисперсии интервалов QT и JT в обеих группах были сопоставимы ($p>0,05$), однако, в то же время относительная дисперсия интервала QT была достоверно выше в группе «ЖТ» ($5,55 [4,85; 6,11]$ против $4,40 [3,99; 4,72]$ в группе «Без ЖТ», $p<0,001$).

Заслуживала внимания тенденция к большим значениям продолжительности интервала $T_{peak} - T_{end}$ ($p=0,127$) и его дисперсии ($p=0,190$), однако не достигавшим критериев статистической значимости. Значения показателей, характеризующих деполяризацию миокарда, у исследуемых пациентов также не носили значимых различий, за исключением fQRS, которая достоверно чаще встречалась у пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ ($29,4\%$ против $6,4\%$, $p=0,042$). Значения пространственного угла QRS-T, напротив, не показали достоверных межгрупповых различий (медиана $99,0$ против $100,1$ градусов, $p=0,908$).

При изучении содержания показателей электролитного баланса в подгруппах пациентов с наличием неустойчивой полиморфной ЖТ и без ее наличия были выявлены достоверные различия в содержании магния сыворотки крови ($0,76 [0,72; 0,82]$ vs $0,89 [0,76; 0,90]$ ммоль/л в подгруппе «ЖТ» по сравнению с подгруппой «Без ЖТ», $p=0,042$). Уровни остальных электролитов сыворотки в обеих группах были сопоставимы (табл. 3).

По данным иммуноферментного анализа у пациентов с эпизодами неустойчивой полиморфной ЖТ уровень нейрональ-

ной синтазы оксида азота был достоверно ниже по сравнению с пациентами без ЖТ ($1,44 [1,22; 1,67]$ мкг/л и $1,88 [1,49; 2,06]$ мкг/л, $p=0,002$). Аналогичные различия были выявлены и для уровня адаптерного протеина нейрональной синтазы оксида азота (NOS1AP). У пациентов в группе «ЖТ» уровень NOS1AP был достоверно ниже по сравнению с пациентами группы «Без ЖТ» ($280 [218; 398]$ нг/л и $435 [277; 583]$ нг/л, $p=0,02$).

Результаты генетического исследования полиморфных вариантов генов синтаз оксида азота представлены в табл. 4. Так, в группе «ЖТ» наблюдалась тенденция к более частой встречаемости аллели А ($52,9\%$) полиморфизма G84A гена NOS1 по сравнению с пациентами группы «Без ЖТ» ($33,0\%$, $p=0,064$). Аналогичная тенденция была зарегистрирована и для генотипа АА ($29,4\%$ в группе «ЖТ» против $10,6\%$ в группе «Без ЖТ», $p=0,068$). Достоверных межгрупповых различий по распределению генотипов и аллелей полиморфного варианта C786T гена NOS3 получено не было.

С целью выбора оптимальной статистической модели риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса нами была использована технология пошаговой прямой селекции всех возможных моделей, которые можно построить для данного набора переменных на выборках ограниченного объема.

В качестве возможных предикторов в анализируемые модели включались клиничко-anamnestические, электрокардиографические, лабораторные и молекулярно-генетические показатели. В итоге была отобрана модель логистической регрессии с бинарным откликом, включающая следующие предикторы: пол пациентов, относительная дисперсия интервала QT, продолжительность интервала $T_{peak} - T_{end}$, уровни магния и NOS1 сыворотки крови, генотип АА полиморфизма G84A гена NOS1. Оценки коэффициентов полученной модели представлены в табл. 5.

В ходе анализа рассчитано уравнение логистической регрессии для оценки влияния сочетания факторов на вероятность развития полиморфной ЖТ:

$$p = 1 / (1 + e^{-(18,9725 + 2,7637 \cdot X1 + 0,0692 \cdot X2 + 6,4356 \cdot X3 - 15,529 \cdot X4 - 7,2296 \cdot X5 + 2,3781 \cdot X6)}),$$

где X1 - пол пациента (0 - мужской, 1 - женский); X2 - продолжительность интервала $T_{peak} - T_{end}$ (мс); X3 - относительная дисперсия интервала QT; X4 - уровень магния сыворотки крови (ммоль/л); X5 - уровень NOS1

Таблица 3.

Сравнительная характеристика электролитов сыворотки крови в группах больных

	Группа		p
	«ЖТ» (n=17)	«Без ЖТ» (n=47)	
Калий, ммоль/л	4,15 [3,70; 4,50]	4,34 [4,10; 4,50]	0,261
Натрий, ммоль/л	143,4 [142; 145]	143,7 [142; 145]	0,687
Кальций, ммоль/л	2,23 [2,18; 2,31]	2,27 [2,09; 2,46]	0,855
Магний, ммоль/л	0,76 [0,72; 0,82]	0,89 [0,76; 0,90]	0,042
Хлориды, ммоль/л	105,6 [103; 108]	104,9 [103; 107]	0,433

сыворотки крови (ммоль/л); X6 - генотип AA полиморфизма G84A гена NOS1 (0 - отсутствие, 1 - наличие).

При значении $p < 0,48$ принимается решение об отнесении пациента к группе с высоким риском развития неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT. Если $p < 0,48$, делается прогноз о низком риске развития неустойчивой полиморфной ЖТ у данного пациента.

При выбранном пороге отсечения чувствительность модели составила - 94,12%, специфичность - 89,36%, диагностическая точность - 90,62%. Была выполнена кросс-валидация методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены: средняя точность составила 86,79%, площадь под ROC-кривой - 0,977 (0,95-1,0, $p < 0,001$), что свидетельствует о высокой предсказательной способности модели (рис. 2).

Возможность расчета интегрального показателя вероятности развития неустойчивой полиморфной ЖТ реализована в виде онлайн-калькулятора, пользовательский интерфейс которого для персонального компьютера представлен на рис. 3.

На экране вручную вводится значение каждого из необходимых показателей, а также отмечается пол и генотип пациента. Затем программа производит расчет пороговой вероятности и выводит цифровое значение, которое интерпретируется пользователем в соответствии с указанными возможными результатами. Существенное преимущество разработанного онлайн-калькулятора - упрощение производимых вычислений, что позволяет использовать его в клинической практике.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов синтаза оксида азота среди пациентов исследуемых групп

	Группа «ЖТ» (n=17)	Группа «Без ЖТ» (n=47)	p
Генотип по полиморфному варианту G84A гена NOS1			
GG, n (%)	4 (23,5)	23 (48,9)	0,121
GA, n (%)	8 (47,1)	19 (40,4)	0,636
AA, n (%)	5 (29,4)	7 (10,6)	0,068
Аллель по полиморфному варианту G84A гена NOS1			
G, n (%)	16 (47,1)	63 (67,0)	0,064
A, n (%)	18 (52,9)	31 (33,0)	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2=0,05, p=0,97$	$\chi^2=0,85, p=0,65$	-
Генотип по полиморфному варианту C786T гена NOS3			
CC, n (%)	3 (17,6)	12 (25,5)	0,511
CT, n (%)	7 (41,2)	19 (40,4)	0,941
TT, n (%)	7 (41,2)	16 (34,1)	0,683
Аллель по полиморфному варианту C786T гена NOS3			
C, n (%)	13 (38,2)	43 (45,8)	0,450
T, n (%)	21 (61,8)	51 (54,2)	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2=1,41, p=0,49$	$\chi^2=0,73, p=0,69$	-

Примечание: здесь и далее NOS1 - нейрональная синтаза оксида азота; NOS3 - эндотелиальная синтаза оксида азота.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день не подлежит сомнению, что в связи с частым использованием ААП III класса и их комбинаций с другими ЛС, возрастает риск развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и связанных с ним желудочковых нарушений ритма. Значительное количество исследований отечественных и зарубежных авторов посвящены выявлению клинико-анамнестических, электрокардиографических, лабораторных и молекулярно-генетических предикторов лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и ассоциированных с ним проаритмогенных эффектов [12, 15, 18, 19, 27, 28]. Очевидно, что в реальной клинической практике использование лишь небольшого спектра широко описанных в литературе показателей не позволяет оценить прогноз и предсказать развитие жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у данной категории пациентов. В связи с этим наиболее обоснованным и перспективным представляется комплексный подход, сочетающий совокупность как электрокардиографических (первичных и общедоступных), так и лабораторных и молекулярно-генетических (более сложных и узкоспециализированных) методик, что и определяет перспективность и необходимость данного исследования.

Следует отметить, что разработанная многофакторная модель включает в себя как широко изученные маркеры (женский пол, продолжительность интервала

Таблица 4. $T_{peak}-T_{end}$, уровень магния сыворотки крови), так и новые, ранее не рассматриваемые в данной связи показатели (относительная дисперсия интервала QT, уровень NOS1 сыворотки крови, генотип AA полиморфизма G84A гена NOS1).

Женский пол традиционно относится к числу факторов риска удлинения интервала QT и развития лекарственно-индуцированных желудочковых аритмий [32]. Так, по различным данным, полиморфная ЖТ в 2-3 раза чаще регистрируется у женщин, как с врожденным, так и приобретенным СУИ QT [32, 33]. Эти особенности вызваны совокупностью анатомических, структурно-функциональных, гормональных, вегетативных и генетических факторов. Кроме большей продолжительности интервала QT в покое, предрасположенность женщин к лекарственно-индуцированному удлинению интервала QT объясняется более низкой массой тела, по сравнению с мужчинами, и, следовательно, повышенными концентрациями лекарственных средств в плазме крови [34]. Более

того, женские кардиомиоциты меньше по размеру и сокращаются медленнее, что вызывает увеличение длительности потенциала действия [32]. В исследованиях на животных моделях, в женских кардиомиоцитах наблюдалось более выраженное лекарственно-индуцированное закрытие быстрых калиевых каналов, что нарушало выходящий ток калия из клетки. Эти изменения приводили к замедлению реполяризации, удлинению потенциала действия и последующей ранней активации натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа, что, в свою очередь, ведет к «триггерным» ранним постдеполяризациям, ЖТ и ВСС [35, 36].

Дисперсия интервала QT определяется как разница между наибольшим и наименьшим значениями интервала QT, измеренного во всех отведениях стандартной ЭКГ [15]. Не существует четкого определения нормальных значений дисперсии интервала QT. По литературным данным, нормальные значения этого показателя различаются от 30 до 70 мс [13, 15]. Так, согласно результатам 51 исследования, проведенного среди более 8 тысяч здоровых лиц различного возраста, средние значения дисперсии интервала QT находились в диапазоне от $10,5 \pm 10$ мс до 71 ± 7 мс, без существенных различий в зависимости от пола и возраста [13, 15, 37]. По данным крупного Роттердамского исследования, включавшего более 5 тысяч участников, у практически здоровых людей в возрасте более 55 лет, в группе с дисперсией интервала QT более 60 мс (по сравнению с группой, где дисперсия была менее 39 мс), наблюдалось двукратное увеличение смертности [37].

У пациентов с врожденным СУИ QT диагностическая ценность увеличения дисперсии интервала QT также имеет большое значение. Так, S.Priori и соавт. доказали, что пациенты, не отвечающие на терапию бета-блокаторами, имеют значительно более высокую дисперсию интервала QT, чем хорошо отвечающие на данную терапию (137 ± 52 против 75 ± 38 мс, $p < 0,05$) [38]. В недавнем исследовании A.Friedman и соавт. было продемонстрировано что дисперсия интервала QT при приеме терапевтических доз амиодарона была значимо выше, чем при приеме соталола и дофетилида ($p = 0,006$), однако это не вызывало увеличения риска возникновения эпизодов полиморфной ЖТ [13]. Прием соталола у пациентов с ИБС не вызывал увеличения дисперсии интервала QT, однако Dansey и соавт. описали повышенную дисперсию интервала QT в 4 случаях возникновения ЖТ типа «пируэт», вызванной приемом соталола у пациентов с хронической почечной недостаточностью [39].

Для более точного расчета в клиническую практику был введен показатель относительной дисперсии интервала QT:

$ОДQT = (\sigma \text{ интервалов } QT / \mu \text{ интервал } QT) \times 100\%$, где ОДQT - относительная дисперсия интервала QT, σ интервалов QT - среднее квадратическое отклонение интервалов QT в 12 отведениях стандартной ЭКГ, μ интервал QT - среднее значение интервала QT в 12 отведениях стандартной ЭКГ [38].

Данный показатель был разработан для преодоления ограничений, присущих вычислениям, основанным на двух крайних значениях (минимальном и максимальном), и не учитывающих значения интервала QT в остальных отведениях стандартной ЭКГ. S.Priori и соавт. предлагают считать предрасполагающей к возникновению желудочковых нарушений ритма дисперсию интервала QT более 100 мс и ОД - более 6 [38]. Однако мы не обнаружили в литературе исследований, посвященных ассоциации ОД интервала QT с желудочковыми нарушениями ритма и лекарственно-индуцированным СУИ QT.

В качестве маркеров прогнозирования желудочковых аритмий у пациентов с удлинением интервала QT рассматривают также интервал $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ и его дисперсию [12, 15]. Данный интервал отражает трансмуральную дисперсию реполяризации и рассчитывается от перпендикуляра, проведенного через вершину зубца T, до окончания зубца T [12]. Литературные данные относительно прогностической значимости показателей трансмуральной дисперсии реполяризации (продолжительность интервала $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ и его дисперсия) носят достаточно противоречивый характер [12, 15, 40]. Так, мета-анализ трех исследований, включавших 144 пациента с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса, не выявил статистически значимых различий между продолжительностью интервала $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ в группах пациентов с наличием и без наличия неустойчивой полиморфной ЖТ ($p = 0,12$) [12]. Однако соотношение интервала $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}} / QT$ было выше у пациентов с полиморфной ЖТ ($p < 0,001$) [12]. В другом исследовании, включавшем 143 пациента с лекарственно-индуцированным СУИ QT и нарушениями АВ-проводимости, напротив, были выявлены достоверные межгрупповые различия в продолжительности интервала QTс ($p = 0,02$) и интервала $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ ($p < 0,001$), но не выявлены различия в соотношении интервала $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}} / QT$ ($p = 0,27$) [40].

Таблица 5.

Оценки коэффициентов регрессионной модели

Коэффициент	Оценка	Стандартное отклонение	Z-значение	p
(Intercept)	-18,972	8,416	-2,254	0,024
Пол пациента (0 - мужской, 1 - женский)	2,764	1,179	2,344	0,019
Интервала $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$	0,069	0,033	2,119	0,034
ОД интервала QT	6,436	2,035	3,163	0,002
Уровень магния сыворотки крови	-15,529	5,421	-2,864	0,004
Уровень NOS1 сыворотки крови	-7,229	2,529	-2,858	0,004
AA полиморфизм G84A гена NOS1 (1 - есть, 0 - нет)	2,378	1,21	1,966	0,049

Примечание: Intercept - свободный коэффициент.

Воздействие магния на длительность интервала QT осуществляется с помощью сложных молекулярных механизмов, в которые вовлечены калиевые и кальциевые каналы кардиомиоцитов, рианодиновые рецепторы и кальций-связывающий белок кальмодулин. Как естественный антагонист кальция, магний участвует в поддержании внутриклеточного гомеостаза кальция, регулирует входящий ток ионов кальция в кардиомиоциты путем ингибирования кальциевых каналов L-типа [41]. При дефиците магния происходит локальное повышение кальция в цитоплазме, что в дальнейшем может приводить к его повторному захвату соединительным саркоплазматическим ретикуломом и вызывать преждевременное повторное высвобождение кальция через рианодиновый рецептор в виде спонтанных диастолических кальциевых волн, которые создают потенциальный субстрат для характерной синусоидальной волны полиморфной ЖТ [41, 42].

Снижение уровня сывороточного магния описано при ХСН, ИБС и АГ, а также при СУИ QT [42, 43]. Так, К.Нoshino и соавт. выявили, что более половины пациентов с врожденным СУИ QT находятся в состоянии дефицита магния, которое усугубляет удлинение

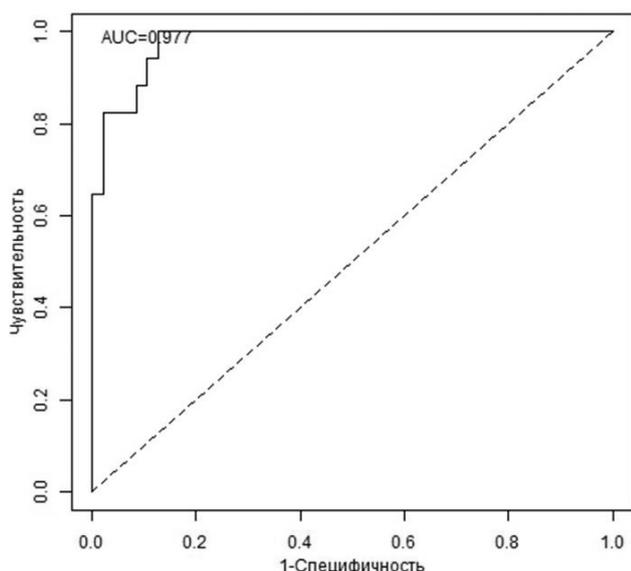


Рис. 2. ROC-кривая модели.

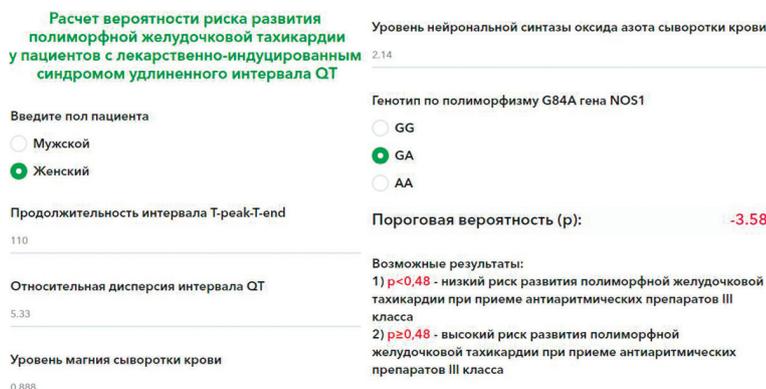


Рис. 3. Пользовательский интерфейс онлайн-калькулятора для оценки риска развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

интервала QT и вызывает развитие ЖТ. При сравнении группы пациентов с врожденным СУИ QT ($n=22$) и контрольной группы ($n=30$), уровень магния сыворотки крови менее $0,8$ ммоль/л был выявлен у 53% пациентов основной группы и у 33% участников контрольной группы ($p<0,01$) [43].

К одним из перспективных лабораторных предикторов удлинения интервала QT и развития полиморфной ЖТ относятся нейрональная синтаза оксида азота (NOS1) и её адаптерный протеин (NOS1AP) [24, 25]. В кардиомиоците NOS1 отвечает за процесс S-нитрозилирования кальциевого канала рианодинового рецептора 2, а её дефицит приводит к повышению уровня кальция и возникновению диастолических кальциевых волн [25]. 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 [25].

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 [24, 25].

Более детально значение и функции NOS1 раскрыты в исследованиях, проведенных на животных моделях. Так, в исследовании С. Ronchi и соавт. показано, что угнетение функции NOS1 кардиомиоцитов морских свинок приводит к удлинению интервала QT [24]. 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 ретикула [24].

Ген NOS1 расположен на длинном плече 12-й хромосомы (12q24.22) и включает в себя 33 экзона [44]. К настоящему времени известно более 100 полиморфизмов данного гена NOS1, однако наиболее полно исследован полиморфизм в экзоне 1с промотора данного гена, проявляющийся заменой гуанина (G) на аденин (A) в 84-м положении нуклеотидной последовательности (rs41279104). По всей вероятности, эта замена вносит свой вклад в уменьшение экспрессии гена NOS1: генотип -84AA и аллель -84A связаны со сниженной на 30% *in vitro* и на 50% *in vivo* экспрессией нейрональной NO-синтазы, что может снижать эффективность реализации её физиологических эффектов в миокарде [45]. В то же время мы не обнаружили в научной литературе исследований, посвященных ассоциации полиморфизма G84A гена NOS1 с желудочковыми нарушениями ритма и синдромом удлиненного интервала

ла QT, в связи с чем проведенное исследование имеет особую актуальность.

Стоит отметить, что созданная нами шкала является одной из первых попыток оценить риск развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT, получавших ААП III класса (амиодарон или соталол) в условиях кардиологического стационара, что существенно ограничивает круг пациентов, у которых она может быть рекомендована к применению. Описанные в литературе шкалы Tisdale, QT-DDI и RISQ-PATH, напротив, ориентированы на широкий круг пациентов, имеющих разнообразную сопутствующую патологию (острый коронарный синдром, острое почечное повреждение, пневмония, сепсис), в том числе находящихся на лечении в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, что, при достаточно высокой чувствительности (74%, 83,9% и 87,4%, соответственно) существенно ограничивает их специфичность (77%, 27,5% и 46,2%, соответственно) и затрудняет оценку непосредственного влияния ЛС на процесс желудочковой реполяризации [26-28].

Кроме того, не совсем корректно было бы сравнивать данные шкалы с разработанной нами моделью, поскольку все они ориентированы на оценку риска развития приобретенного удлинения интервала QT без связи с развитием ЖТ, в то время как наша модель нацелена на прогнозирование риска проаритмогенных эффектов (в частности, полиморфной ЖТ) у пациентов, уже имеющих лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT при применении ААП III класса.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, продолжительность комплекса QRS, интервалов QT и $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ может изменяться из-за ре-

моделирования левого желудочка при ХСН, АГ, а также других сопутствующих заболеваниях, что могло ограничивать непосредственную оценку эффекта антиаритмических препаратов. Во-вторых, мы исследовали уровень магния сыворотки крови, который менее чувствителен для оценки общего содержания магния в организме, чем уровень магния в эритроцитах и уровень магния в суточной моче [42]. В-третьих, размер выборки был ограничен, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на отсутствие статистической значимости полученных межгрупповых различий. В связи с этим полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для оценки риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса разработана многофакторная модель бинарной логистической регрессии, включающая следующие показатели: пол пациентов, относительная дисперсия интервала QT, продолжительность интервала $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$, уровни магния и NOS1 сыворотки крови, генотип AA полиморфизма G84A гена NOS1. При расчетном значении пороговой вероятности $\geq 0,48$ полученная модель позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск развития полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT с чувствительностью - 94,12% и специфичностью - 89,36%. Возможность расчета пороговой вероятности реализована в виде онлайн-калькулятора, размещенного в открытом доступе в сети Интернет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: Медпрактика-М 2018:247 с. [Shlyahoto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National guidelines on risk stratification and prevention of sudden cardiac death (2-nd edition) M.: MEDPRACTICA-M 2018:247p. (In Russ.)]
2. Внезапная сердечная смерть (монография) (ред. Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, Ардашев АВ). М.: МЕДПРАКТИКА-М 2015:704 с. ISBN 978-5-98803-349-3. [Sudden cardiac death (monography) (Ed. Shlyahoto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, Ardashev AV). M.: MEDPRACTICA-M 2015:704p. ISBN 978-5-98803-349-3 (In Russ.)]
3. Миронов НЮ, Голицын СП. Новые клинические рекомендации Американской Ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов/Общества специалистов по нарушениям ритма сердца (AHA/ACC/HRS) по лечению больных с желудочковыми аритмиями и предотвращению внезапной сердечной смерти от 2017 г. *Кардиология*. 2018;58(11): 94-100. [Mironov NY, Golitsyn SP. New 2017 American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS) clinical guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Cardiology*. 2018;58(11): 94-100 (In Russ.)]
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. 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>.
6. Балькова 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. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62-67. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consili-*

- um Medicum*. 2019;21(3):62-67. (In Russ.)) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>.
8. Головина, ГА, Зафираки ВК, Космачева ЕД. Медикаментозно индуцированный синдром удлинённого интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):42-52. [Golovina GA, Zafiraki VK, Kosmacheva ED. Drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3):42-52. (In Russ.)].
 9. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5): 731-732an. <https://doi.org/10.1093/europace/eux373>.
 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. Critical care antiarrhythmic drugs market size, share & COVID-19 impact analysis, by drug class (beta blockers, calcium channel blockers, sodium channel blockers, potassium channel blockers, and others), by disease type (supraventricular arrhythmias, ventricular arrhythmias, and others), and regional forecast, 2020-2027 [Electronic resource]. - Available from: <https://www.fortunebusinessinsights.com/critical-care-antiarrhythmic-drugs-market-104703> (accessed 20.02.2023).
 12. Tse G, Gong M, Meng L, et al. Predictive Value of $T_{peak} - T_{end}$ Indices for Adverse Outcomes in Acquired QT Prolongation: A Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018;9: 1226. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01226>
 13. Friedman A, Miles J, Liebelt J, et al. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes. *Cureus*. 2021;13(1): e12895. <https://doi.org/10.7759/cureus.12895>
 14. Sauer AJ, Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. *Circulation*. 2012;125(13): 1684-1694. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080887>.
 15. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace*. 2017;19(5): 712-721. <https://doi.org/10.1093/europace/euw280>.
 16. Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА. Традиционные и новые электрокардиографические предикторы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 30-40. [Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Traditional and new electrocardiographic predictors of non-sustained polymorphic ventricular tachycardia in patients with drug-induced QT interval prolongation while taking class III antiarrhythmic drugs. *Journal of arrhythmology*. 2022;29(2): 30-40. (In Russ.)]
 17. Rabkin SW, Szefer E, Thompson DJS. A New QT Interval Correction Formulae to Adjust for Increases in Heart Rate. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(7): 756-766. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.12.005>.
 18. 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>.
 19. 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>.
 20. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J Hum Genet*. 2016;61(1): 51-5. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.74>.
 21. Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА. Генетическая вариабельность системы синтеза оксида азота в кардиомиоците - новый предиктор развития медикаментозно обусловленного синдрома удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии. *Кардиология в Беларуси*. 2021;13(6): 998-1009. [Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Genetic variability of the nitric oxide synthesis system in the cardiomyocyte as a new predictor of the development of drug-induced long QT syndrome induced by antiarrhythmic therapy. *Cardiology in Belarus*. 2021;13(6): 998-1009. (In Russ.)]
 22. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9): 2459-68. <https://doi.org/10.1113/JP270526>.
 23. Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, et al. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug Saf*. 2015;38(10): 855-67. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0316-6>.
 24. 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>.
 25. 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>.
 26. Vandael E, Vandenberghe B, Vandenberghe J, et al. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(2):424-432. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0446-2>
 27. 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>.
 28. 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>.
 29. CredibleMeds [Electronic resource]. - Available from: <https://crediblemeds.org> (accessed 30.03.2023).
 30. 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>.
31. 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>.
32. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2018;20(10):1565-1565ao. <https://doi.org/10.1093/europace/euy067>.
33. Vicente J, Johannesen L, Galeotti L, Strauss DG. Mechanisms of sex and age differences in ventricular repolarization in humans. *Am Heart J.* 2014;168(5): 749-56. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.010>.
34. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(5): 241-53. <https://doi.org/10.1177/2042098612454283>.
35. Wu AZ, Chen M, Yin D, et al. Sex-specific I_{KAS} activation in rabbit ventricles with drug-induced QT prolongation. *Heart Rhythm.* 2021;18(1): 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.07.020>.
36. Zhu Y, Ai X, Oster RA, et al. Sex differences in repolarization and slow delayed rectifier potassium current and their regulation by sympathetic stimulation in rabbits. *Pflugers Arch.* 2013;465(6):805-18. <https://doi.org/10.1007/s00424-012-1193-9>.
37. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1998;97(5): 467-72. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.5.467>.
38. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, et al. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation.* 1994;89(4): 1681-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.4.1681>.
39. Dancy D, Wulffhart Z, McEwan P. Sotalol-induced torsades de pointes in patients with renal failure. *Can J Cardiol.* 1997;13(1): 55-8.
40. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49: 320-328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.058>
41. 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>.
42. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1): 160-173. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.053132>
43. 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>.
44. NOS1 nitric oxide synthase 1 [Homo sapiens (human)] [Electronic resource]. - Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4842> (accessed 14.03.2023).
45. Miao X, Garcia-Barceló MM, So MT, et al. Lack of association between nNOS -84G>A polymorphism and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis in a Chinese population. *J Pediatr Surg.* 2010;45(4): 709-13. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.07.067>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1200><https://elibrary.ru/QMGIGJ>

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ОТВЕТОМ
НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ С БЛОКАДОЙ
ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.В.Агафонкин, Т.А.Атабеков, А.И.Мишкина, С.Н.Криволапов, С.И.Сазонова, М.С.Хлынин,
К.В.Завадовский, Р.Е.Баталов, С.В.Попов

*Научно-исследовательский институт кардиологии - филиал Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук», Россия, Томск, ул. Киевская, 111-А.*

Цель. Выявить взаимосвязь между механической диссинхронией левого желудочка (ЛЖ) и ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы исследования. В исследование было включено 49 пациентов (мужчины - 34 [69,4%], средний возраст $58,3 \pm 11,4$ года) с синусовым ритмом, полной блокадой левой ножки пучка Гиса с длительностью комплекса QRS ≥ 150 мс и II-III функциональным классом (ФК) ХСН по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). В дополнение к полному обследованию до и через 6 месяцев после имплантации кардиоресинхронизирующего устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора были выполнены перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) и радионуклидная томоэнцефалография (РТВГ). Критерии положительного ответа через 6 месяцев наблюдения были следующие: улучшение ФК ХСН по NYHA ≥ 1 класса + снижение конечного систолического объема ЛЖ $> 15\%$ или улучшение ФК ХСН по NYHA ≥ 1 класса + улучшение фракции выброса ЛЖ $> 5\%$.

Результаты. Первую группу составили 35 (71,4%) пациентов с положительным ответом на СРТ, вторую группу - 14 (28,6%) больных без положительного ответа на СРТ. Группы были сопоставимы по клинико-инструментальным параметрам до имплантации СРТ, за исключением параметров ПСМ и РТВГ. По результатам многофакторной логистической регрессии Δ межжелудочковой диссинхронии (отношение шансов [ОШ] 1,0349; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,0075-1,0631; $p=0,01$) и стандартное фазовое отклонение передней стенки ЛЖ (ОШ 1,1693; 95% ДИ 1,0502-1,3020; $p=0,004$) были независимо связаны с положительным ответом на СРТ. Увеличение прогностического коэффициента (ПК), рассчитанного с использованием показателей Δ межжелудочковой диссинхронии и стандартное фазовое отклонение передней стенки ЛЖ, более 0,67 явилось предиктором положительного ответа на СРТ (площадь под кривой 0,918; чувствительность 85,71; специфичность 85,71; $p < 0,001$).

Выводы. Механическая диссинхрония, оцениваемая с помощью ПСМ и РТВГ, связана с положительным ответом на СРТ. Согласно нашей прогностической модели, увеличение ПК более 0,67 является предиктором положительного ответа на СРТ.

Ключевые слова: блокада левой ножки пучка Гиса; хроническая сердечная недостаточность; сердечная ресинхронизирующая терапия; механическая диссинхрония левого желудочка

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 05.05.2023 **Исправленная версия получена:** 07.07.2023 **Принята к публикации:** 10.07.2023

Ответственный за переписку: Сергей Валентинович Агафонкин, E-mail: asv@cardio-tomsk.ru

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых X Всероссийского съезда аритмологов, проводимого 8-10 июня 2023 года в Москве.

С.В.Агафонкин - ORCID ID 0000-0002-7358-6386, Т.А.Атабеков - ORCID ID 0000-0003-2645-4142, А.И.Мишкина - ORCID ID 0000-0001-9453-1635, С.Н.Криволапов - ORCID ID 0000-0001-8121-8287, С.И.Сазонова - ORCID ID 0000-0003-2799-3260, М.С.Хлынин - ORCID ID 0000-0002-9885-5204, К.В.Завадовский - ORCID ID 0000-0002-1513-8614, Р.Е.Баталов - ORCID ID 0000-0003-1415-3932, С.В.Попов - ORCID ID 0000-0002-9050-4493

Для цитирования: Агафонкин СВ, Атабеков ТА, Мишкина АИ, Криволапов СН, Сазонова СИ, Хлынин МС, Завадовский КВ, Баталов РЕ, Попов СВ. Взаимосвязь механической диссинхронии левого желудочка с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса и хронической сердечной недостаточностью. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 61-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1200>.

RELATIONSHIP BETWEEN LEFT VENTRICULAR MECHANICAL DYSSYNCHRONY
WITH CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY RESPONSE IN CHRONIC HEART FAILURE
PATIENTS WITH LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK

S.V.Agafonkin, T.A.Atabekov, A.I.Mishkina, S.N.Krivolapov, S.I.Sazonova, M.S.Khlynin, K.V.Zavadovskiy,
R.E.Batalov, S.V.Popov

*Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National
Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Russia, Tomsk, 111A Kievskaya str.*

Aim. To investigate the relationship between left ventricular (LV) mechanical dyssynchrony with cardiac resynchronization therapy (CRT) response in chronic heart failure (CHF) pts with left bundle branch block.

Methods. Forty-nine pts (male - 34 [69.4%], average age 58.3±11.4 years) with sinus rhythm, permanent left bundle branch block with QRS duration ≥150 ms and New York Heart Association (NYHA) II-III functional class of CHF were included in the study. In addition to full examination, myocardial perfusion scintigraphy (MPS) and gated blood pool single-photon emission computed tomography (gBPS) were performed before and 6 months after CRT devices with cardioverter-defibrillator function implantation. Pts were considered as responders to CRT if they fulfilled after 6-month follow-up the following combined criteria: NYHA FC improvement ≥1 class + LV end systolic volume decrease >15% or NYHA FC improvement ≥1 class + LV ejection fraction improvement >5%.

Results. The 1st and 2nd groups included 35 (71.4%) and 14 (28.6%) pts with and without response to CRT respectively. Groups were comparable in terms of pre-CRT implantation clinical and instrumental parameters, except for MPS and gBPS parameters. The multivariate logistic regression had shown that only Δ interventricular dyssynchrony (adjusted odds ratio [OR] 1.0349; 95% confidence interval [CI] 1.0075-1.0631; p=0.01) and phase standard deviation of the anterior LV wall (OR 1.0669; 95% CI 1.0118-1.1251; p=0.01) were independently related with CRT response. An increase in the prognostic coefficient, calculated using the Δ interventricular dyssynchrony and phase standard deviation of the anterior LV wall, more than 0.67 was a predictor of CRT response (area under the curve 0.918; sensitivity 85.71; specificity 85.71; p <0.001).

Conclusion. The mechanical dyssynchrony assessed by MPS and gBPS is associated with CRT response. According to our predictive model, an increase in prognostic coefficient more than 0.67 is a predictor of CRT response.

Key words: left bundle branch block; chronic heart failure; cardiac resynchronization therapy; mechanical dyssynchrony of the left ventricle

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 05.05.2023 **Revision received:** 07.07.2023 **Accepted:** 10.07.2023

Corresponding author: Sergey Agafonkin, E-mail: asv@cardio-tomsk.ru

This work was presented as part of the competition for young scientists of the X All-Russian Congress of Arrhythmologists, held on June 8-10, 2023 in Moscow.

S.V.Agafonkin - ORCID ID 0000-0002-7358-6386, T.A.Atabekov - ORCID ID 0000-0003-2645-4142, A.I.Mishkina - ORCID ID 0000-0001-9453-1635, S.N.Krivolapov - ORCID ID 0000-0001-8121-8287, S.I.Sazonova - ORCID ID 0000-0003-2799-3260, M.S.Khlynin - ORCID ID 0000-0002-9885-5204, K.V. Zavadovskiy - ORCID ID 0000-0002-1513-8614, R.E.Batalov - ORCID ID 0000-0003-1415-3932, S.V.Popov - ORCID ID 0000-0002-9050-4493

For citation: Agafonkin SV, Atabekov TA, Mishkina AI, Krivolapov SN, Sazonova SI, Khlynin MS, Zavadovskiy KV, Batalov RE, Popov SV. Relationship between left ventricular mechanical dyssynchrony with cardiac resynchronization therapy response in chronic heart failure patients with left bundle branch block. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 61-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1200>.

На сегодняшний день сердечная недостаточность (СН) остается серьезной проблемой здравоохранения ввиду высокого риска смертности и заболеваемости, а также низкого качества жизни у пациентов [1]. Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является признанным методом лечения пациентов с хронической СН (ХСН), особенно у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и блокадой ножек пучка Гиса [2]. Согласно рекомендациям по электрокардиостимуляции и СРТ, основными критериями отбора для кардиоресинхронизирующей терапии у симптомных пациентов с ХСН являются

низкая ФВЛЖ и полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с длительностью QRS комплекса более 130 мс на фоне оптимальной медикаментозной терапии [3]. Удлинение QRS (120 мс и более) встречается у 14,0-47,0% пациентов с СН, а нарушение желудочковой проводимости, чаще всего БЛНПГ, присутствует примерно у одной трети пациентов с СН, приводя к механической диссинхронии (МД) желудочков [4, 5]. У большинства пациентов СРТ восстанавливает нарушенную сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ). Эти пациенты относятся к категории СРТ-респондеров. На сегодняшний день основными

предикторами положительного ответа на СРТ являются: ХСН неишемической этиологии, женский пол, расширение комплекса QRS ≥ 150 мс с морфологией БЛНПГ. Тем не менее, у 30% больных улучшения сократительной функции сердца и клинического состояния не наблюдается [6].

В ряде исследований показано, что метод оценки сократительной функции сердца с использованием трансторакальной эхокардиографии, магнитно-резонансной, компьютерной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии может играть ключевую роль в прогнозировании ответа на СРТ [7-10]. Однако по данным многоцентрового исследования PROSPECT, использование стандартных ЭхоКГ параметров диссинхронии не было надежным прогностическим показателем ответа на СРТ [11]. Применение магнитно-резонансной томографии, несмотря на высокую точность и информативность, ограничено

высокой стоимостью, сложностью кардиологических протоколов и наличием оператор-зависимых методов [12]. В то же время перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) и радионуклидная томовентрикулография (РТВГ) являются простыми методиками, которые имеют более высокую воспроизводимость и позволяют выявить МД желудочков сердца, нарушения кровотока и рубцовые изменения миокарда [13]. Прогностическая ценность МД, оцениваемой с помощью ПСМ, остается спорной. В ряде исследований МД коррелирует с положительным ответом на СРТ у больных с СН ишемической и неишемической этиологии [14, 15]. Однако в другой работе показано отсутствие прогностической значимости МД у больных с ишемической кардиомиопатией [16, 17]. Но работы, посвященные комбинированной оценке факторов, связанных с обратным ремоделированием, которые могут быть использованы для улучшения отбора пациентов для СРТ, немногочисленны [18].

Поэтому, целью нашего исследования стало выявление взаимосвязи между МД ЛЖ и ответом на СРТ у пациентов с БЛНПГ и ХСН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Популяция пациентов и дизайн исследования

В данное клиническое, нерандомизированное, открытое, проспективное исследование были включены пациенты с показаниями к СРТ в соответствии с рекомендациями ESC [3]. Критерии включения и исключения были определены в соответствии с исследовательским проектом «Single-photon Emission Computed Tomography for Prediction and Evaluation of Cardiac Resynchronization Therapy Efficacy in Chronic Heart Failure Patients» («Однофотонная эмиссионная компьютерная томография для прогнозирования и оценки эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью», ClinicalTrials.gov, NCT03667989). Пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям: наличие СН (ишемической или неишемической этиологии), синусовый ритм, постоянная БЛНПГ с длительностью комплекса QRS ≥ 150 мс, функциональный класс (ФК) СН по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) II-III, ФВЛЖ $\leq 35\%$, оптимальная медикаментозная терапия не менее 3 месяцев. Пациенты с NYHA ФК СН I, IV, декомпенсированной СН, недавно перенесенным инфарктом миокарда (менее 3 месяцев), блокадой правой ножки пучка Гиса, ранее имплантированным кардиостимулятором или кардиовертер-дефибриллятором, тяжелой сопутствующей патологией, когнитивными нарушениями, показаниями к реваскуляризации и трансплантации сердца, а также пациенты моложе 18 лет были исключены из исследования. Этиологию СН рассматривали как ишемическую при наличии выраженного поражения коронарных артерий ($\geq 50\%$ стенозов одной или нескольких крупных коронарных артерий) и/или инфаркте миокарда в анамнезе или предшествующей реваскуляризации.

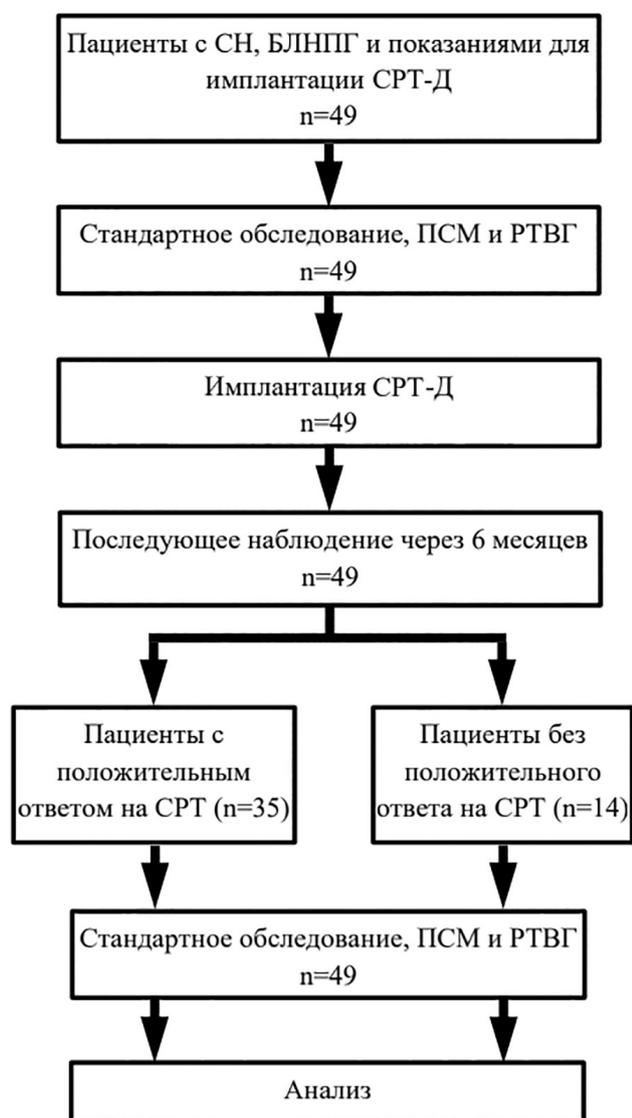


Рис. 1. Блок-схема исследования, где СН - сердечная недостаточность; БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса; СРТ-Д - сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией кардиовертера-дефибриллятора; ПСМ - перфузионная сцинтиграфия миокарда; РТВГ - радионуклидная томовентрикулография; СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия

Всем пациентам было проведено полное физикальное обследование (проба 6-минутной ходьбы (ТШХ), электрокардиография, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), коронарная ангиография и анализы крови), ПСМ с ^{99m}Tc -метоксиизобутилзонитрилом (^{99m}Tc -MIBI) и РТВГ до и через 6 месяцев после имплантации устройства. Во всех случаях были имплантированы сердечно-ресинхронизирующие устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора (СРТ-Д) в соответствии с рекомендациями ESC [3]. Все больные получали базисную терапию в соответствии с действующими рекомендациями. Последую-

щее наблюдение проводилось через 6 месяцев после имплантации СРТ-Д.

Информированное согласие

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и выполнено на базе научно-исследовательского института. Все участники получили письменное информированное согласие до включения в исследование.

Тест 6-минутной ходьбы

Оценку тяжести СН проводили с использованием критериев NYHA, с определением ТШХ. Для ана-

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов по группам

	Всего (n=49)	1-я группа респондеры (n=35)	2-я группа нереспондеры (n=14)	P ₂₋₃
	1	2	3	
Возраст, лет, M±SD	58,3±11,4	57,9±10,2	59,1±14,5	0,911
Мужской пол, n (%)	34 (69,4)	24 (68,5)	10 (71,4)	0,885
Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	16 (32,6)	10 (28,5)	6 (42,8)	0,445
Неишемическая кардиомиопатия, n (%)	33 (67,4)	25 (71,5)	8 (57,2)	0,445
Тест 6-минутной ходьбы, м, M±SD	294,9±67,6	289,4±65,3	308,5±73,5	0,382
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA:				
II, n (%)	23 (46,9)	14 (40,0)	9 (64,3)	0,191
III, n (%)	26 (53,1)	21 (60,0)	5 (35,7)	0,191
Аритмии до имплантации устройства сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибрилляции				
Устойчивая ЖТ, n (%)	4 (8,1)	2 (5,7)	2 (14,3)	0,650
Неустойчивая ЖТ, n (%)	16 (32,6)	12 (34,3)	4 (28,6)	0,765
Фибрилляция предсердий, n (%)	14 (28,5)	9 (25,7)	5 (35,7)	0,595
Сопутствующая патология				
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (32,6)	11 (31,5)	5 (35,7)	0,623
Гипертрофия миокарда ЛЖ, n (%)	40 (81,6)	27 (77,1)	13 (92,8)	0,400
Сахарный диабет, n (%)	8 (16,3)	7 (20,0)	1 (7,1)	0,492
Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD	28,8±4,9	29,4±5,3	27,4±3,4	0,298
Дислипидемия, n (%)	23 (46,9)	17 (48,5)	6 (42,8)	0,765
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	74,3±19,8	77,5±19,3	66,0±19,1	0,101
Медикаментозная терапия:				
Бета-адреноблокаторы, n (%)	48 (97,9)	34 (97,1)	14 (100,0)	0,885
Петлевые диуретики, n (%)	31 (63,2)	18 (51,4)	13 (92,8)	0,025
Антагонисты альдостерона, n (%)	35 (71,4)	28 (80,0)	7 (50,0)	0,106
иАПФ, n (%)	22 (44,9)	14 (40,0)	8 (57,2)	0,353
Антиагреганты, n (%)	30 (61,2)	20 (57,1)	10 (71,4)	0,445
Статины, n (%)	35 (71,4)	28 (80,0)	7 (50,0)	0,106
Амиодарон, n (%)	17 (34,7)	11 (31,5)	6 (42,8)	0,542
Антагонисты рецепторов ангиотензина, n (%)	24 (48,9)	20 (57,1)	4 (28,6)	0,124
Ингибиторы SGLT2, n (%)	8 (16,3)	7 (20,0)	1 (7,1)	0,492

Примечание: здесь и далее значения M±SD для количественных переменных и n (%) для категориальных переменных; NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ЖТ - желудочковая тахикардия; ЛЖ - левый желудочек; рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации; иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; SGLT2 - натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.

лиза использовалась дистанция ходьбы в метрах и ФК NYHA, которому она соответствовала:

- более 551 м - пациент не имеет признаков СН;
- 426-550 м - относятся к I ФК;
- 301-425 м - относятся к II ФК;
- 151-300 м - относятся к III ФК;
- менее 150 м - относятся к IV ФК.

Трансторакальная ЭхоКГ

Трансторакальная ЭхоКГ с оценкой показателей внутрисердечной гемодинамики проводили на аппарате ультразвуковой диагностики Philips HD15 PureWave (Нидерланды) до и через 6 месяцев после имплантации СРТ-Д. Исследование проводили из стандартных ЭхоКГ позиций с определением размеров левого предсердия, правого желудочка (ПЖ), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ, конечно-систолического размера ЛЖ, конечно-диастолического размера ЛЖ, конечно-систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ), конечно-диастолического объема ЛЖ, индекса массы миокарда, ФВЛЖ, систолического давления в ПЖ, ударного объема, конечно-систолического индекса, конечно-диастолического индекса, индекса левого предсердия и индекса правого предсердия. Оценивали функции митрального, трикуспидального и аортального клапанов, а также сократимость ПЖ и ЛЖ.

Радионуклидные методы исследования

Радионуклидные исследования выполняли на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Хайфа, Израиль), оснащенным гамма-камерой с полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми детекторами. Изображения были получены в томографическом режиме с использованием низ-

коэнергетического мульти-пинхол коллиматора в 19 проекциях в матрицу 32×32 пикселей. Центр энергетического окна был установлен на фотопик ^{99m}Tc - 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%. Обработку полученных данных осуществляли на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Хайфа, Израиль). ПСМ и РТВГ проводили до и через 6 месяцев после имплантации СРТ-Д.

ПСМ проводили больному в состоянии функционального покоя, через 90 минут после введения 370-450 МБк с ^{99m}Tc -МИБИ. Исследование проводили в томографическом режиме с ЭКГ-синхронизацией (16 кадров на сердечный цикл). Продолжительность записи составила 6 минут. Реконструкцию изображений осуществляли по короткой и длинным (горизонтальной и вертикальной) осям сердца, а также с использованием нормализованной 17-сегментарной полярной карты ЛЖ. Полуколичественный расчёт локальных нарушений перфузии ЛЖ осуществляли в процентах. Рассчитывали нарушение перфузии в баллах в каждом из 17 сегментов ЛЖ по 5-бальной шкале, где 0 - нормальная аккумуляция радиофармпрепарата в миокарде, а 4 балла - резко выраженные дефекты накопления индикатора. Общий процент нарушения перфузии определяли как отношение суммы баллов во всех 17 сегментах к максимальному возможному значению нарушения перфузии, равному 68.

Для выполнения РТВГ пациенту внутривенно вводили раствор «Пирфотеха» в объеме 2 мл. Затем, через 10 минут осуществляли внутривенную инъекцию 555-720 МБк ^{99m}Tc -пертехнетата. Спустя 10 минут проводили запись данных на гамма-камере. Па-

Таблица 2.

Послеоперационные показатели в группах больных

	Всего (n=49)	1-я группа респондеры (n=35)	2-я группа нереспондеры (n=14)	P ₂₋₃
	1	2	3	
Позиция левожелудочкового электрода в целевой вене				
Боковая вена, n (%)	20 (40,8)	17 (48,5)	3 (21,4)	0,144
Заднебоковая вена, n (%)	15 (30,6)	9 (25,7)	6 (42,8)	0,358
Переднебоковая вена, n (%)	9 (18,4)	8 (17,1)	3 (21,4)	0,824
Задняя вена, n (%)	5 (10,2)	3 (8,5)	2 (14,3)	0,765
Квадриполярный левожелудочковый электрод, n (%)	28 (57,2)	24 (68,5)	4 (28,6)	0,030
Биполярный левожелудочковый электрод, n (%)	21 (42,8)	11 (31,5)	10 (71,4)	0,030
Длительность QRS комплекса				
Нативный QRS, мс, M±SD	171,0±15,6	172,3±15,7	168,0±15,5	0,394
Стимулированный QRS, мс, M±SD	135,9±13,0	135,4±13,5	137,1±12,0	0,603
ΔQRS, мс, M±SD	35,1±14,2	36,8±12,9	30,8±16,9	0,180
Запрограммированные задержки				
Paced АВ-задержка, мс, M±SD	153,8±15,6	154,0±15,0	153,5±17,8	0,773
Sensed АВ-задержка, мс, M±SD	119,1±18,0	120,5±17,9	115,3±18,4	0,587
Межжелудочковая задержка, мс, Me [Q1, Q3]	30,0 [20,0; 40,0]	30,0 [20,0; 40,0]	20,0 [10,0; 40,0]	0,610

Примечание: здесь и далее АВ - атриовентрикулярный.

циента позиционировали таким образом, чтобы центр левого желудочка сердца располагался в центре поля зрения детектора. Запись выполняли в ЭКГ-синхронизированном режиме, продолжительность записи - 10 минут. Постпроцессинговая обработка результатов включала в себя разделение полостей обоих желудочков сердца с последующим определением их контуров. Параметры, характеризующие функцию желудочков сердца, вычисляли по динамике скорости счета за сердечный цикл в соответствующей зоне интереса. Фазовые характеристики рассчитывали по данным фазовых гистограмм, полученных с использованием преобразования Фурье. Рассчитывали количественные показатели (фазовое стандартное отклонение, ширину фазовой гистограммы и энтропию) глобальной диссинхронии и отдельно для каждой зоны интереса: передняя, боковая задняя стенки ЛЖ, МЖП и свободная стенка ПЖ.

Имплантация и программирование СРТ-Д

Имплантацию предсердного и дефибриллирующего электродов с активной фиксацией, а также левожелудочкового электрода (ЛЭ) с пассивной фиксацией проводили под рентгеноскопическим контролем через трансвенозный доступ. Дефибриллирующий электрод имплантировали в верхушку ПЖ или МЖП. Позиционирование электродов проводили под рентгеноскопией в передне-задней и левой боковой проекциях. Измерение порога стимуляции, амплитуды

внутрисердечного сигнала и импеданса электродов проводили с помощью анализатора систем кардиостимуляции (Medtronic, США) со стерильными кабелями с зажимами.

Имплантацию ЛЭ проводили путем канюлирования одной из вен коронарного синуса с помощью доставочной системы. Венограмму выполняли в передне-задней и левой боковой проекциях. Доступ к целевой вене в коронарном синусе и последующее продвижение ЛЭ выполняли с использованием проводника. При трудностях с катетеризацией целевой вены использовали субселектор. Позиционирование ЛЭ в целевой вене проводили после тестирования порогов электродов и проверки стимуляции диафрагмального нерва.

Программирование СРТ-Д осуществляли в соответствии с международными стандартами [19]. Всем пациентам была запрограммирована бивентрикулярная стимуляция с оптимальной атриовентрикулярной и межжелудочковой (ЛЖ стимулировался раньше ПЖ на 0-40 мс) задержкой. В каждом СРТ-Д программировали зону мониторинга с частотой сердечных сокращений 140-170 ударов в минуту (уд/мин) с более 50 последовательными циклами без антитахикардийной стимуляции и шокового разряда. Зону желудочковой тахикардии (ЖТ) программировали на 170-200 уд/мин с 30 циклами и с антитахикардийной стимуляцией (≥ 1 «burst» стимуляция и ≥ 1

Таблица 3.

Основные показатели внутрисердечной гемодинамики по результатам эхокардиографии

	1-я группа респондеры (n=35)			2-я группа нереспондеры (n=14)			P ₁₋₄	P ₂₋₅
	Исходно	Через 6 мес.	P	Исходно	Через 6 мес.	P		
	1	2	3	4	5	6		
КСО ЛЖ, мл	162,0 [130,0; 200,0]	112,0 [93,0; 142,0]	<0,001	197,5 [151,0; 263,0]	195,0 [132,0; 265,0]	0,694	0,106	<0,001
ФВ ЛЖ, %	30,0 [25,0; 33,0]	38,0 [35,0; 44,0]	<0,001	27,0 [22,0; 31,0]	28,5 [25,0; 30,0]	0,059	0,358	<0,001
ИММ, г/м ²	135,0 [118,0; 150,0]	112,0 [99,0; 136,0]	0,004	150,5 [130,0; 166,0]	144,0 [125,0; 194,0]	0,463	0,116	0,002
КДО ЛЖ, мл	234,0 [198,0; 263,0]	188,0 [148,0; 220,0]	<0,001	266,0 [216,0; 341,0]	266,0 [200,0; 351,0]	0,916	0,207	0,003
ЛПИ, мл/м ²	53,3 [45,0; 65,2]	46,2 [35,2; 53,0]	<0,001	60,9 [48,5; 72,1]	67,4 [44,7; 76,5]	0,386	0,199	0,009
ППИ, мл/м ²	32,7 [27,7; 48,4]	32,2 [28,1; 42,6]	0,075	44,5 [31,3; 56,4]	46,4 [34,7; 62,0]	0,332	0,240	0,014
КДИ, мл/м ²	118,6 [99,8; 141,1]	95,4 [74,4; 116,2]	<0,001	127,9 [117,4; 152,9]	132,4 [106,7; 177,1]	0,593	0,126	<0,001
КСИ, мл/м ²	85,0 [68,6; 97,7]	56,0 [47,6; 76,7]	<0,001	92,6 [82,6; 122,4]	98,2 [70,4; 132,7]	0,396	0,090	<0,001
СДПЖ, мм рт.ст.	30,0 [25,0; 41,0]	29,0 [26,0; 35,0]	0,154	33,5 [25,0; 46,0]	37,5 [27,0; 47,0]	0,123	0,406	0,050
ИСЛЖ	0,66 [0,60; 0,72]	0,61 [0,57; 0,65]	<0,001	0,69 [0,67; 0,72]	0,68 [0,63; 0,71]	0,875	0,268	0,001

Примечание: КСО ЛЖ - конечно-систолический объем ЛЖ, ФВ ЛЖ - фракция выброса ЛЖ, ИММ - индекс массы миокарда, КДО ЛЖ - конечно-диастолический объем ЛЖ, ЛПИ - индекс левого предсердия, ППИ - индекс правого предсердия, КДИ - конечно-диастолический индекс, КСИ - конечно-систолический индекс, СДПЖ - систолическое давление в правом желудочке, ИСЛЖ - индекс сферичности левого желудочка.

«гамр» стимуляция) и шоковым разрядом (первый разряд с субмаксимальной величиной). Зону фибрилляции желудочков программировали на 201-240 уд/мин с 12 циклами и с антитахикардийной стимуляцией во время набора шокового заряда СРТ-Д и максимальным шоковым разрядом.

Клиническое наблюдение, сбор и анализ данных СРТ-Д

Информацию об аритмических событиях определяли по данным опроса и программирования СРТ-Д. Оценивали аритмические события (ЖТ, фибрилляцию желудочков, фибрилляцию предсердий, адекватную и неадекватную СРТ-Д-терапию), процент бивентрикулярной стимуляции, а также показатели (порог стимуляции, амплитуда внутрисердечного сигнала и импеданс) электродов СРТ-Д.

Блок-схема исследования представлена на рис. 1. Критерии положительного ответа через 6 месяцев наблюдения были следующие: улучшение ФК ХСН по NYHA ≥ 1 класса + снижение КСО ЛЖ $>15\%$ или улучшение ФК ХСН по NYHA ≥ 1 класса + улучшение ФВ ЛЖ $>5\%$ [17].

Статистическая обработка

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0, StatSoft (США). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD), для остальных - медиану (Me) с межквартильным размахом [Q1, Q3]. Использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для не-

Таблица 4.

Основные показатели перфузионной сцинтиграфии миокарда и радионуклидной томографии

	1-я группа респондеры (n=35)			2-я группа нереспондеры (n=14)			P ₁₋₄	P ₂₋₅
	Исходно	Через 6 мес.	P	Исходно	Через 6 мес.	P		
	1	2	3	4	5	6		
МЖД, мс	93,0 [48,0;123,0]	53,0 [37,0;72,0]	0,004	31,4 [20,0;42,3]	60,8 [20,0;42,3]	0,050	<0,001	0,748
ВЖД ЛЖ, мс	137,0 [105,0;181,0]	91,0 [56,0;123,0]	<0,001	132,4 [96,7;153,0]	105,3 [90,7;119,4]	0,020	0,499	0,313
ВЖД ПЖ, мс	104,0 [66,6;149,1]	90,0 [56,4;115,0]	0,019	89,9 [54,7;132,0]	82,6 [45,0;161,0]	0,952	0,465	0,947
Энтропия стенок ЛЖ:								
ЛЖ, %	72,0 [66,0;82,0]	70,0 [62,0;76,0]	0,186	66,0 [52,0;72,0]	71,0 [63,0;81,0]	0,278	0,032	0,790
ПГ, %	68,0 [57,0;79,0]	53,0 [42,0;65,0]	<0,001	56,0 [50,0;65,0]	57,0 [44,0;70,0]	0,484	0,184	0,438
ПС, %	52,0 [45,0;62,0]	49,0 [39,0;55,0]	0,016	37,5 [30,0;50,0]	48,5 [39,0;57,0]	0,109	<0,001	0,991
БС, %	37,0 [31,0;49,0]	46,0 [35,0;54,0]	0,092	36,0 [30,0;50,0]	49,5 [32,0;58,0]	0,015	0,506	0,690
НС, %	58,0 [49,0;63,0]	52,0 [42,0;65,0]	0,467	59,5 [58,0;64,0]	62,5 [54,0;72,0]	0,552	0,207	0,031
PSD стенок ЛЖ:								
ПГ, °	40,0 [27,0;60,0]	24,0 [14,0;30,0]	<0,001	23,0 [15,0;35,0]	23,5 [16,0;37,0]	0,593	0,024	0,412
ПС, °	25,0 [17,0;34,0]	18,0 [11,0;24,0]	0,008	10,0 [9,0;24,0]	21,5 [15,0;32,0]	0,008	<0,001	0,259
БС, °	12,0 [8,0;25,0]	14,0 [9,0;21,0]	0,411	12,0 [7,0;20,0]	27,5 [8,0;47,0]	0,034	0,690	0,173
НС, °	26,0 [17,0;39,0]	19,0 [11,0;30,0]	0,317	28,0 [25,0;43,0]	35,5 [24,0;50,0]	0,888	0,156	0,004
SRS, %	5,0 [3,0;11,0]	5,0 [3,0;8,0]	0,308	8,5 [4,0;13,0]	12,0 [4,0;13,0]	0,132	0,513	0,004
НВW ЛЖ, °	212,0 [175,0;234,0]	195,2 [175,0;241,0]	0,805	199,0 [192,0;211,0]	201,0 [208,3;213,1]	0,278	0,535	0,090

Примечание: НВW ЛЖ - ширина фазовой гистограммы левого желудочка, PSD - стандартное отклонение фазовой гистограммы, SRS - дефект наполнения радиофармпрепарата в покое, БС - боковая стенка, ВЖД - внутривентрикулярная диссинхрония, ЛЖ - левый желудочек, МЖД - межжелудочковая диссинхрония, НС - нижняя стенка, ПЖ - правый желудочек, ПГ - перегородочная стенка, ПС - передняя стенка.

зависимых выборок и критерий Уилкоксона для зависимых выборок. Для оценки корреляций и коллинеарности между парами количественных признаков использовали непараметрический анализ Спирмена. Анализ эффективности проводили с использованием логистического регрессионного анализа. Пошаговый логистический регрессионный анализ был использован для оценки независимых предикторов ответа на СРТ. ROC анализ был использован для определения диагностической эффективности метода с использованием пакета статистических программ MedCalc. При уровне значимости p меньше 0,05 считали, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Всего в исследование было включено 49 (100,0%) пациентов, которым была проведена ПСМ и РТВГ до и через 6 месяцев после имплантации СРТ-Д. Первую группу составили 35 (71,4%) пациентов с положительным ответом на СРТ (респондеры), вторую группу - 14 (28,6%) больных без положительного ответа на СРТ (нереспондеры). Исходные демографические и клинические характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст пациентов составил $58,3 \pm 11,4$ лет, 34 (69,4%) - лица мужского пола. Исходный показатель ТШХ, ФК СН по NYHA, длительность комплекса QRS, аритмии, зарегистрированные до имплантации СРТ-Д, позиция ЛЭ, этиология СН, сопутствующая патология и медикаментозное лечение пациентов в группах также показаны в таблице. Группы по исходным клинико-демографическим показателям достоверно не различались, за исключением приема петлевых диуретиков. Во второй группе пациентов, принимающих петлевые диуретики, было достоверно больше, чем в первой ($p=0,025$).

Всем пациентам были имплантированы СРТ-Д. Послеоперационные показатели представлены в табл. 2. Группы по послеоперационным показателям достоверно не различались, за исключением следующих показателей: имплантированные квадриполярные и биполярные ЛЭ. Во второй группе пациентов, которым были имплантированы биполярные ЛЭ, было достоверно больше, чем в первой ($p=0,03$, соответственно). В первой группе количество пациентов, которым были имплантированы квадриполярные ЛЭ, было достоверно больше, чем во второй группе ($p=0,03$). Учитывая, то, что многополюсная стимуляция в данном исследовании не применялась, а также отсутствие различий между группами по стимулированной длительности QRS комплекса, атриовентрикулярной и межжелудочковой задержке, такая неоднородность по количеству имплантированных квадриполярных ЛЭ значимо не влияла на положительный ответ на СРТ.

Всем пациентам до и через 6 месяцев после имплантации СРТ-Д была проведена ЭхоКГ. Основные показатели эхокардиографии с оценкой внутрисер-

дечной гемодинамики представлены в табл. 3. Группы были сопоставимы по основным показателям внутрисердечной гемодинамики, оцененными на трансторакальном ЭхоКГ, до имплантации СРТ-Д. Через 6 месяцев после имплантации СРТ-Д в группе респондеров отмечалось достоверное улучшение всех показателей, за исключением индекса правого предсердия и систолического давления в правом желудочке. В группе не респондеров каких-либо улучшений через 6 месяцев после имплантации СРТ-Д выявлено не было.

Помимо основных методов диагностики, всем пациентам была проведена ПСМ в покое и РТВГ. Основные показатели радионуклидной диагностики представлены в табл. 4. Группы были сопоставимы по основным показателям ПСМ в покое и РТВГ до имплантации СРТ-Д, за исключением межжелудочковой диссинхронии (МЖД) ($p<0,001$), энтропии ЛЖ ($p=0,032$), энтропии передней стенки ЛЖ ($p<0,001$) и стандартного отклонения фазовой гистограммы (PSD) перегородки ЛЖ ($p<0,001$). Через 6 месяцев после имплантации СРТ-Д в группе респондеров отмечалось достоверное улучшение по следующим показателям механической диссинхронии ЛЖ: МЖД, внутрижелудочковая диссинхрония ЛЖ и ПЖ, энтропия и PSD перегородки и передней стенки ЛЖ (табл. 4). В группе нереспондеров отмечалось значительное улучшение внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ, ухудшение энтропии и PSD боковой стенки ЛЖ, а также PSD передней стенки ЛЖ.

Аритмические события по данным опроса СРТ-Д

В течение 6 месяцев наблюдения эпизоды ЖТ по данным опроса СРТ-Д были зарегистрированы у 9 (18,3%) пациентов обеих групп. В группе респондеров ЖТ зарегистрирована у 5 (14,3%) больных: у 4 пациентов ЖТ носила неустойчивый характер (купи-

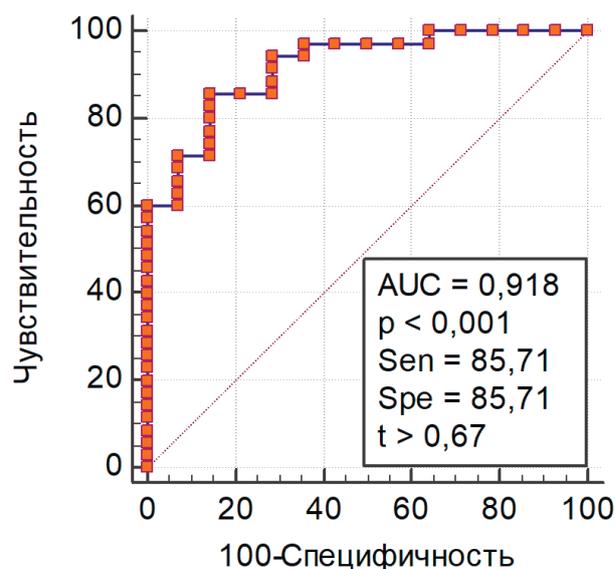


Рис. 2. ROC кривая прогностического коэффициента положительного ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию, где AUC - площадь под кривой, Sen - чувствительность, Spe - специфичность, t - точка сечения.

ровалась самостоятельно) и 1 устойчивая ЖТ, купированная шоком СРТ-Д. В группе нереспондеров ЖТ зарегистрирована у 4 (28,5%) больных ($p=0,445$). В данной группе у всех 4 больных ЖТ была неустойчивой. Шоковых срабатываний в группе нереспондеров не документировано. В обеих группах дисфункции системы СРТ-Д-электроды, дислокаций электродов, необоснованной терапии СРТ-Д не наблюдалось. В группе респондеров процент бивентрикулярной стимуляции через 6 месяцев после имплантации СРТ-Д составил $97,8 \pm 2,6\%$, в группе нереспондеров - $98,4 \pm 0,9\%$. За 6 месяцев наблюдения по данным СРТ-Д были зарегистрированы пароксизмы фибрилляции предсердий у 2 пациентов из обеих групп, 1 в группе респондеров и 1 в группе нереспондеров ($p=0,706$). Фибрилляция предсердий у данных пациентов купировалась самостоятельно.

Предикторы СРТ респондерства

Логистический регрессионный анализ как метод математического моделирования позволяет не только определить предикторы событий, но и построить прогностическую модель, учитывающую несколько параметров. Учитывая невозможность включения в одну прогностическую модель факторов, между которыми существует статистическая связь, перед созданием математической модели, включающей более одного предиктора, мы провели проверку прогностических факторов на коллинеарность - выявили корреляции и ассоциации между факторами. По результатам корреляционного анализа из прогностической модели были исключены следующие показатели: Δ QRS (коррелирует с QRS [$r=0,611$; $p<0,001$]), Δ ТШХ (коррелирует с Δ МЖД [$r=-0,449$; $p=0,001$]), Δ КСО ЛЖ (коррелирует с PSD [$r=0,437$; $p=0,001$]) и энтропией [$r=0,419$; $p=0,001$] ПС ЛЖ), Δ ФВЛЖ (коррелирует с Δ ТШХ [$r=0,662$;

$p<0,001$], Δ КСО ЛЖ [$r=-0,674$; $p<0,001$] и стандартным отклонением фазовой гистограммы передней стенки левого желудочка (PSD ПС ЛЖ) [$r=-0,511$; $p<0,001$]), МЖД (коррелирует с Δ МЖД [$r=0,718$; $p<0,001$]), энтропия ЛЖ (коррелирует с энтропией [$r=0,617$; $p<0,001$] и PSD [$r=0,500$; $p<0,001$] ПС ЛЖ), PSD перегородки ЛЖ (коррелирует с PSD ПС ЛЖ [$r=0,558$; $p<0,001$]), Δ PSD ПС ЛЖ (коррелирует с PSD ПС ЛЖ [$r=0,668$; $p<0,001$]) и энтропия ПС ЛЖ (коррелирует с PSD ПС ЛЖ [$r=0,854$; $p<0,001$]).

Согласно результатам коллинеарности, в многофакторный логистический регрессионный анализ были включены общеизвестные предикторы положительного ответа на СРТ (длительность комплекса QRS, женский пол и неишемическая кардиомиопатия) и показатели, имеющие достоверные различия в группах (Δ МЖД, Δ PSD перегородки и передней стенки ЛЖ, Δ энтропии ПС ЛЖ). Данный анализ показал, что только Δ МЖД (отношение шансов [ОШ] 1,0349; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,0075-1,0631; $p=0,01$) и PSD ПС ЛЖ (ОШ 1,1693; 95% ДИ 1,0502-1,3020; $p=0,004$) были независимо связаны с положительным ответом на СРТ. Увеличение прогностического коэффициента, рассчитанного с использованием показателей Δ МЖД и PSD передней стенки ЛЖ, более 0,67 явилось предиктором положительного ответа на СРТ (площадь под кривой 0,918; чувствительность 85,71; специфичность 85,71; $p<0,001$) (рис. 2). Попарное сравнение ROC кривой ПК положительного ответа на СРТ с показателями Δ МЖД и PSD ПС ЛЖ показало достоверные различия с Δ МЖД ($p=0,009$) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании показано, что механическая диссинхрония (стандартное отклонение фазовой гистограммы передней стенки левого желудочка и Δ межжелудочковой диссинхронии), по результатам ПСМ и РТВГ у больных с СН и БЛНПГ может иметь прогностическое значение. Таким образом, PSD ПС ЛЖ и Δ МЖД являются прогностическими показателями положительного ответа на СРТ. Это может быть связано с выраженной межжелудочковой задержкой и вовлечением передней стенки ЛЖ в механическую диссинхронию.

Ранее сообщалось, что неишемическая кардиомиопатия является предиктором обратного ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с СН. Согласно S.Yepenburg et al (2009) СРТ респондеры и суперреспондеры чаще всего имели неишемическую этиологию СН [20]. В исследовании D.Verhaert et al (2010) было показано, что женский пол и неишемическая кардиомиопатия связаны с положительным ответом на СРТ в раннем периоде после имплантации СРТ устройства [21]. Другое исследование F.Said et al (2021) показало, что у лиц женского пола чаще всего наблюдается больший положительный эхокардиографический ответ на СРТ через 6 месяцев наблюдения [22]. Однако после поправки на площадь поверхности тела и ишемическую этиологию не было обнаружены

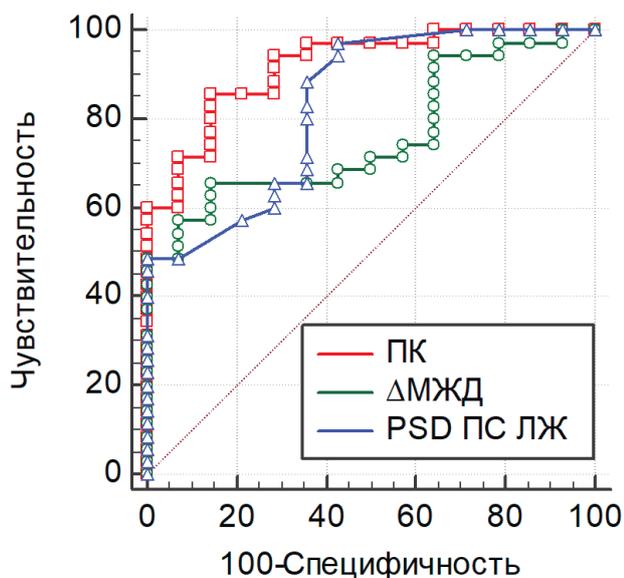


Рис. 3. Сравнение ROC кривых прогностического коэффициента (ПК) положительного ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию, где Δ МЖД - Δ межжелудочковой диссинхронии, PSD ПС ЛЖ - стандартное отклонение фазовой гистограммы передней стенки левого желудочка.

различия в показателях функции ЛЖ и выживаемости, что свидетельствует о том, что неишемическая этиология СН ответственна за более высокие показатели положительного ответа у женщин, получавших СРТ [22]. В нашем исследовании количество пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатиями в группах с положительным ответом на СРТ и без него достоверно не различалось ($p=0,445$). В том числе, многофакторная логистическая регрессия показала, что неишемическая кардиомиопатия не является предиктором положительного ответа на СРТ. Вероятно, это связано с малым объемом выборки, что может отразиться на конечных результатах.

Широко изучалась прогностическая ценность механической диссинхронии ЛЖ, оцениваемая ПСМ и РТВГ, для отбора пациентов на СРТ. В исследовании с участием 142 пациентов с СРТ параметры МД ЛЖ, такие как ширина фазовой гистограммы во время систолы (95% ДИ 0,98-1,00, $p=0,041$) и диастолы (95% ДИ 0,98-1,00, $p=0,028$), фазовое отклонение гистограммы во время диастолы (95% ДИ 0,94-1,00, $p=0,041$) были значимыми независимыми предикторами ответа СРТ только у пациентов с неишемической кардиомиопатией [16]. Для лиц с ишемической кардиомиопатией все параметры механической диссинхронии ЛЖ не были значимыми [16]. В исследовании M.Henneman et al (2007) ROC анализ показал, что оптимальное пороговое значение PSD и ширины фазовой гистограммы составили 43° (чувствительность и специфичность 74%) и 135° (чувствительность и специфичность 70%), соответственно [23]. В исследовании с участием 324 пациентов с неишемической кардиомиопатией и СРТ устройством было показано, что PSD с поправкой на возраст, гипертонию, диабет, прием аспирина, бета-блокатора, диуретика, продолжительность QRS и ФВ ЛЖ был независимым предиктором смертности от всех причин (ОР 1,97, 95% ДИ 1,06-3,66, $p=0,033$) [24].

В нашем исследовании респондеры и нереспондеры не различались по таким показателям глобальной механической диссинхронии ЛЖ, как ширина фазовой гистограммы, и этот показатель не имел прогностического значения, но PSD и МЖД была выше в выборке респондеров. Однако новизной нашего исследования стало использование РТВГ для оценки показателей региональной механической диссинхронии отдельно для перегородки, передней, задней и боковой стенок ЛЖ. Эти показатели являлись статистически значимыми предикторами ответа на СРТ. Многофакторная логистическая регрессия показала, что Δ МЖД (ОШ 1,0349; 95% ДИ 1,0075-1,0631; $p=0,01$) и PSD ПС ЛЖ (ОШ 1,1693; 95% ДИ 1,0502-1,3020; $p=0,004$) были независимо связаны с положительным ответом на СРТ. Это может свидетельствовать о том, что оценка регионарной диссинхронии миокарда может предоставить дополнительную информацию для успешной ресинхронизирующей терапии. Но разногласия с предыду-

щими исследованиями подчеркивают важность этих результатов и необходимость будущих крупномасштабных исследований.

В доступной литературе встречается малое количество публикаций о комбинированной оценке факторов, связанных с обратным ремоделированием миокарда, которые могут быть использованы для улучшения отбора пациентов для СРТ. Значимость оценки ответа на СРТ была показана в крупном рандомизированном исследовании MADIT-CRT [18]. Согласно данному исследованию, многофакторный анализ, включающий семь факторов, связанных с эхокардиографическим ответом на СРТ-Д (женский пол, неишемическая кардиомиопатия, БЛНПГ, длительность комплекса QRS ≥ 150 мс, предшествующая госпитализация по поводу СН, индекса конечно-диастолического объема ЛЖ ≥ 125 мл/м² и индекса объема левого предсердия < 40 мл/м²) показал значительное снижение риска СН или смерти в подгруппах до 69% ($p<0,001$).

В нашем исследовании многофакторная логистическая регрессия, в которую были включены такие широко распространенные факторы, как продолжительность комплекса QRS, женский пол, неишемическая кардиомиопатия, а также показатели механической диссинхронии, имеющие достоверные различия в группах (Δ МЖД, Δ PSD перегородки и передней стенки ЛЖ, Δ энтропии ПС ЛЖ) показала, что Δ МЖД (ОШ 1,0349; 95% ДИ 1,0075-1,0631; $p=0,01$) и PSD ПС ЛЖ (ОШ 1,1693; 95% ДИ 1,0502-1,3020; $p=0,004$) были независимыми предикторами положительного ответа на СРТ. Увеличение прогностического коэффициента, рассчитанного с использованием показателей Δ МЖД и PSD передней стенки ЛЖ, более 0,67 явилось предиктором положительного ответа на СРТ (площадь под кривой 0,918; чувствительность 85,71; специфичность 85,71; $p<0,001$).

Таким образом, прогностическая модель с сочетанием PSD ПС ЛЖ и Δ МЖД имеет высокую прогностическую ценность и может быть использована в качестве дополнительного предиктора положительного ответа СРТ у пациентов с СН.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится относительно небольшой объем выборки, небольшой срок наблюдения, также то, что оно было нерандомизированным и одноцентровым, что в итоге могло сказаться на конечных результатах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механическая диссинхрония, оцениваемая с помощью ПСМ и РТВГ, связана с положительным ответом на СРТ у пациентов с СН и БЛНПГ. Согласно нашей прогностической модели, комбинированная оценка факторов, ассоциированных с обратным ремоделированием миокарда (PSD ПС ЛЖ и Δ МЖД), и увеличение ПК более 0,67 является предиктором положительного ответа на СРТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, et al. Highlights in heart failure. *ESC heart failure*. 2019;6(6): 1105-1127. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12555>.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6): e137-e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>.
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2021;42(35): 3427-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
4. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(12): 2183-2192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.071>.
5. Herweg B, Welter-Frost A, Vijayaraman P. The evolution of cardiac resynchronization therapy and an introduction to conduction system pacing: a conceptual review. *Europace*. 2021;23(4): 496-510. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa264>.
6. Prinzen FW, Vernooij K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. *Circulation*. 2013;128(22): 2407-2418. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000112>.
7. Fulati Z, Liu Y, Sun N, et al. Speckle tracking echocardiography analyses of myocardial contraction efficiency predict response for cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular Ultrasound*. 2018;16(1): 30. <https://doi.org/10.1186/s12947-018-0148-5>.
8. Everdingen WM, Zweerink A, Nijveldt R, et al. Comparison of strain imaging techniques in CRT candidates: CMR tagging, CMR feature tracking and speckle tracking echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2018;34(3): 443-456. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1253-5>.
9. Zweerink A, van Everdingen WM, Nijveldt R, et al. Strain imaging to predict response to cardiac resynchronization therapy: a systematic comparison of strain parameters using multiple imaging techniques. *ESC heart failure*. 2018;5(6): 1130-1140. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12335>.
10. Tada T, Osuda K, Nakata T, et al. A novel approach to the selection of an appropriate pacing position for optimal cardiac resynchronization therapy using CT coronary venography and myocardial perfusion imaging: FIVE STaR method (fusion image using CT coronary venography and perfusion SPECT applied for cardiac resynchronization therapy). *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28(4): 1438-1445. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01856-z>.
11. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20): 2608-2616. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120>.
12. Pang BJ, Joshi SB, Lui EH, et al. Validation of conventional fluoroscopic and ECG criteria for right ventricular pacemaker lead position using cardiac computed tomography. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2014;37(4): 495-504. <https://doi.org/10.1111/pace.12301>.
13. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(12): 1929-1940. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3139-x>.
14. Boogers MM, Van Kriekinge SD, Henneman MM, et al. Quantitative gated SPECT-derived phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT detects left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2009;50(5): 718-725. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060657>.
15. Wang C, Shi J, Ge J, et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony to improve cardiac resynchronization therapy response in heart failure patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28(3): 1023-1036. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02132-1>.
16. He Z, Li D, Cui C, et al. Correction to: Predictive values of left ventricular mechanical dyssynchrony for CRT response in heart failure patients with different pathophysiology. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29(2): 895. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02834-0>.
17. Peix A, Karthikeyan G, Massardo T, et al. Value of intraventricular dyssynchrony assessment by gated-SPECT myocardial perfusion imaging in the management of heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy (VISION-CRT). *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28(1): 55-64. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01589-5>.
18. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;124(14): 1527-1536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014324>.
19. Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm*. 2020;17(1): e220-e228. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.02.034>.
20. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(6): 483-490. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.032>.
21. Verhaert D, Grimm RA, Puntawangkoon C, et al. Long-term reverse remodeling with cardiac resynchro-

- nization therapy: results of extended echocardiographic follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(17): 1788-1795. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.022>.
22. Said F, Ter Maaten JM, Martens P, et al. Aetiology of Heart Failure, Rather than Sex, Determines Reverse LV Remodelling Response to CRT. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(23): 5513. <https://doi.org/10.3390/jcm10235513>.
23. Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;48(7): 1104-1111. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.039925>.
24. Goldberg AS, Alraies MC, Cerqueira MD, et al. Prognostic value of left ventricular mechanical dyssynchrony by phase analysis in patients with non-ischemic cardiomyopathy with ejection fraction 35-50% and QRS <150 ms. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2014;21(1): 57-66. <https://doi.org/10.1007/s12350-013-9787-y>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1184>

<https://elibrary.ru/QRMAOO>

СЕМЕЙНАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ КАК ПОЛИГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СО СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА: ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА И ВОЗМОЖНОСТИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Б.Г.Искендеров

Пензенский институт усовершенствования врачей - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Пенза, ул. Стасова, 8А.

Рассматривается распространенность семейной фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции и в структуре ФП, а также анализируются генетические предикторы ФП и патогенетические механизмы ремоделирования предсердий. Обсуждается оценка генетического риска возникновения ФП, прогнозирования ее исходов и эффективности терапии ФП, а также перспективы генной терапии ФП.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия; генетическое тестирование; катетерная абляция; предсердная кардиомиопатия; фибрилляция предсердий.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 12.03.2023 **Исправленная версия получена:** 17.05.2023 **Принята к публикации:** 25.05.2023

Ответственный за переписку: Бахрам Гусейнович Искендеров, E-mail: iskenderovbg@mail.ru

Б.Г.Искендеров - ORCID ID 0000-0003-3786-7559

Для цитирования: Искендеров Б.Г. Семейная фибрилляция предсердий как полигенное заболевание со структурными аномалиями сердца: оценка генетического риска и возможности генной терапии. *Вестник аритмологии.* 2023;30(3): e1-e10. <https://doi.org/10.35336/VA-1184>.

FAMILIAL ATRIAL FIBRILLATION AS A POLYGENIC DISEASE WITH STRUCTURAL CARDIAC ABNORMALITIES: ASSESSMENT OF GENETIC RISK AND POSSIBILITIES FOR GENE THERAPY

B.G.Iskenderov

Penza Institute of Advanced Training of Doctors - branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Penza, 8A Stasov str.

The prevalence of familial atrial fibrillation (AF) in the general population and in the structure of AF is considered, and genetic predictors of AF and pathogenetic mechanisms of atrial remodeling are analyzed. The assessment of the genetic risk of AF occurrence, the prediction of its outcomes and the effectiveness of AF therapy, as well as the prospects for AF gene therapy are discussed.

Key words: antiarrhythmic therapy; genetic testing; catheter ablation; atrial cardiomyopathy; atrial fibrillation

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 12.03.2023 **Revision received:** 17.05.2023 **Accepted:** 25.05.2023

Corresponding author: Bahram Iskenderov, E-mail: iskenderovbg@mail.ru

B.G.Iskenderov - ORCID ID 0000-0003-3786-7559

For citation: Iskenderov BG. Familial atrial fibrillation as a polygenic disease with structural cardiac abnormalities: assessment of genetic risk and possibilities for gene therapy. *Journal of Arrhythmology.* 2023;30(3): e1-e10. <https://doi.org/10.35336/VA-1184>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией, поражающей до 1% населения во всем мире [1, 2]. Распространенность ФП экспоненциально увеличивается с возрастом и может достигать 8% у пожилого населения [3]. Эпидемиологические исследования подтвердили существенное значение генетического аспекта в патофизиологии ФП [4]. В настоящее время обнаружены более 160 генов, связанных с ФП [5]. Некоторые

из них идентифицированы с помощью классических исследований сцепления, однако большинство опирается на функциональные исследования или исследования ассоциаций на уровне всего генома [6]. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies - GWAS) у лиц с документально подтвержденной семейной ФП выявили распространенные однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с ФП [7, 8].

В зависимости от первопричины возникновения ФП выделяются: ФП, вызванная внешними факторами риска, так называемая ФП «износа» («wear and tear»); врожденная ФП и генетическая (семейная) ФП [2]. ФП «износа» связана с последствиями старения, а также факторами риска, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек. Примерно у 5% пациентов с врожденными пороками сердца ФП развивается вследствие сочетания пороков эмбриогенеза и пери- и послеоперационных факторов, связанных с коррекцией порока сердца [9, 10]. Врожденная ФП характеризуется началом ФП в более молодом возрасте и относительно быстрой трансформацией персистирующей ФП в постоянную [3, 11]. Примерно у 15% пациентов с врожденной ФП, она имеет семейный характер, что предполагает генетическую предрасположенность [12]. Также важно взаимодействие генетических предикторов и приобретенных факторов риска ФП [13].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ ФП

Наследуемость ФП была тщательно исследована с момента первого сообщения о семейной ФП в 1936 году [11]. Это объясняется высокой распространенностью изолированной ФП и различиями частоты ее выявления в зависимости от пола и этнических групп [1, 7]. Частота семейной формы ФП неизвестна, однако недавние исследования показывают, что до 30% пациентов с изолированной ФП, т.е. без известной сердечной патологии или факторов риска, имеют историю болезни в своей семье [6, 11]. L.C.Weng, et al. [8], на основе изучения общих генетических вариантов ФП, показали, что наследуемость ФП у лиц европейского происхождения составляет около 22% от всех случаев ФП. В исследовании Framingham Heart Study наличие семейного анамнеза ФП было связано с повышением риска ФП на 40% [2]. В регистре ФП клиники Мейо 5% всех пациентов и 15% пациентов с изолированной ФП имели семейный анамнез ФП [14].

Популяционное когортное исследование пациентов с ФП продемонстрировало значительную семейную агрегацию ФП и высокую вероятность наследственности среди пациентов с ФП. По данным I.E.Christophersen, et al. [5], среди 5000 исландцев родственники первой степени родства пациентов с ФП были в 1,8 раза более подвержены развитию ФП, чем в общей популяции, а у пациентов моложе 60 лет относительный риск ФП достигал 4,67. В исследовании датских близнецов риск развития ФП составлял 12% для монозиготных близнецов и 22% - для дизиготных близнецов [5]. При этом выявлено, что более 60% дисперсии ФП объясняется генетическими эффектами. Оставшаяся наследственность ФП может быть объяснена вариантами промотора, эпигенетикой, структурными вариантами и неоткрытыми генетическими механизмами [11]. Рекомендации по клиническому использованию генетического тестирования на семейную ФП описаны в Genetics Home Reference на сайте <https://medlineplus.gov/genetics/condition/familial-atrial-fibrillation> [16].

L.Staerk et al. [1] было показано, что коэффициент заболеваемости семейной ФП составил 3,48 у пациентов, у которых были поражены родственники первой степени родства, и 1,64 у тех, у кого были поражены родственники второй степени родства. Повышенный риск выявлен, особенно в случае наличия нескольких пораженных родственников и родственников с началом ФП в молодом возрасте. Реестр ORBIT-AF показал, что у пациентов с семейной ФП было больше симптомов, чем в других вариантах ФП [15]. Однако между двумя группами не было различий в отношении рецидивов ФП, частоты госпитализаций, осложнений и общей смертности.

GWAS выявили более 100 генетических локусов, связанных с ФП [17]. Большинство из них указывают на ионные каналы, транскрипционные факторы и регуляторные гены, участвующие в механизмах, приводящих к развитию ФП (табл. 1). Консенсус GWAS подразумевает, что ФП является как полигенной, так и плейотропной по своей природе [6]. С появлением секвенирования всего генома и всего экзома были идентифицированы как общие, так и редкие генетические варианты ФП, связанные с патогенетической основой семейной формы ФП [4].

Среди генов, участвующих в реализации различных патогенетических механизмов возникновения ФП выделяют гены, влияющие на калиевые каналы (*KCNA5*, *KCND3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNE4*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNJ8*, *KCNN3*, *KCNQ1*, *ABCC9*), на натриевые/калиевые каналы (*HCN4*) и на натриевые каналы (*SCN1B-4B*, *SCN5A*, *SCN10A*); гены, вовлеченные в клеточный гомеостаз кальция (*RyR2*, *CACNB2*, *CACNA2D4*); гены, вовлеченные в развитие фиброза и ремоделирования внеклеточного матрикса (*NPPA*, *MMP3*, *COMP*, *COL12A1*, *COL23A1*, *COL21A1*, *ANGPTL2*, *COLQ*); гены, вовлеченные в морфогенез сердца (*GATA4*, *GATA5*, *GATA6*, *GREM2*, *NKX2-6*); гены, участвующие в межклеточном соединении (*GJA1*, *GJA5*) и гены, участвующие в ядерной структуре (*LMNA*, *NUP155*).

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ФП

Семейная ФП очень гетерогенна и может иметь аутосомно-доминантное или рецессивное наследование [4, 14]. Мета-анализ более чем 50 исследований с участием более 65 тыс. пациентов с ФП, проведенных в рамках GWAS, выявил более чем 3-кратное увеличение количества локусов, связанных с ФП [17]. Также выявлена связь между более ранним началом ФП и высоким генетическим риском вариантов ФП [18].

Показано, что наиболее значимо ассоциированный с семейной ФП однонуклеотидный полиморфизм расположен в некодирующей области хромосомы 4q25 гена *PITX2* (гена парного гомеодомена-2) [19]. Кроме того, экспрессия *PITX2* значительно снижена у пациентов с ФП, что предполагает связь между потерей функции в *PITX2* и ФП [14]. В эксперименте обнаружено, что потеря функции *PITX2* ассоциирована с нарушением саркомера, повышением уровня фиброза и увеличением более чем в 4 раза экспрессии пейсмекерного гена *HCN* [6, 19].

Другой значимый однонуклеотидный полиморфизм, идентифицированный с помощью GWAS, - это локус rs2106261, расположенный на хромосоме 16q22, интронной по отношению к гену фактора транскрипции *ZFH3* [4]. Ген *ZFH3* экспрессируется в сердце, и ассоциирован с миогенной и нейрональной дифференцировкой [8]. Также выявлена связь ФП с геном *KCNN3* (локус расположен на хромосоме 1q21), который кодирует активированный кальцием калиевый канал SK3 и участвует в реполяризации предсердий [17]. Блокирование этих каналов приводит к антиаритмическому эффекту за счет избирательного продления потенциала действия (ПД) в предсердиях [18].

Кроме того, два идентифицированных локуса были расположены рядом с генами, которые являются мишенями для антиаритмических препаратов - *SCN5A* и *KCNH2* [20]. Ген *SCN5A*, кодирующий канал Nav1.5, является мишенью для блокаторов натриевых каналов, и ген *KCNH2*, кодирующий канал Kv11.1, является мишенью для лекарств, ингибирующих калиевые каналы [13]. Варианты гена *KCNH2*, связанные как с потерей функции, так и с усилением функции канала Kv11.1, ассоциированы с частыми пароксизмами ФП.

Также сообщалось о связи ФП с двумя распространенными вариантами гена *RPL3L* на хромосоме 16 и одного варианта в гене *MYZAP* на хромосоме 15 [21]. Другой локус, связанный с ФП, был обнаружен на хромосоме 10q22, и расположен рядом с генами *SYNPO2L* и *MYOZ1*. Структурные белки, кодируемые этими генами, экспрессируются как в скелетных мышцах, так и в сердце, и тесно связаны с фенотипом предсердной кардиомиопатии (КМП) [8]. I.E.Christophersen, et al. [5] идентифицировали 12 новых локусов ФП с помощью GWAS, вовлеченных в гены, участвующие в структурном ремоделировании сердца. Наиболее значимая ассоциация наблюдалась в локусе 2q31, несущем семь высоко коррелированных миссенс-вариантов гена *TTN* (коннектин, кодирует белок титин), являющегося сильным геном-кандидатом ФП, который участвует в обеспечении структурной целостности и эластичности миокарда [22].

Показано, что факторы транскрипции играют важную роль в предрасположенности к семейной ФП [23]. Они связаны со специфическими последовательностями ДНК в промоторных областях генов и регулируют их экспрессию. Кардиоспецифичные факторы транскрипции вовлечены в регуляцию экспрессии генов (например, *GATA4*, *GATA6*, *MYH6*, *NKX2-5*, *PITX2*), участвующих в формировании структур сердца и проводящей системы, а также связаны с риском развития ФП [17].

Учитывая сложное полигенное происхождение семейной ФП, которое имеет важное значение для исходов заболевания и выбора тактики терапии, условно были выделены 4 фенотипа семейной ФП: фенотип А (гены, кодирующие различные пептиды и ферменты, например, *NPPA*, *PRKAG2*, ангиотензин-превращающий фермент - АПФ); фенотип В (различные транскрипционные факторы; например, *PITX2*, *TBX5*, *ZHX3*); фенотип С (гены, участвующие в формировании структурных компонентов сердца; например, *MYL4*, *TTN*) и

фенотип D (гены, кодирующие функции ионных каналов; например, *KCNQ1*, *SCN5A*).

РЕДКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ФП

Первая ассоциация между редкими вариантами в гене *KCNQ1*, кодирующем α -субъединицу медленного калиевого тока I_{Ks} , и семейной ФП была обнаружена в 2003 году [24]. β -субъединицы потенциал-зависимых калиевых каналов кодируются генами *KCNE1-KCNE5* и несут редкие варианты, ассоциированные с изолированной и семейной ФП [12]. Функциональные эффекты этих вариантов связаны с увеличением тока I_{Ks} и потенциальным влиянием на транзиторный натриевый ток (I_{Na}) и быстрый калиевый ток (I_{Kr}).

Редкий вариант гена *KCNH2*, который кодирует α -субъединицу канала быстрого калиевого тока I_{Kr} , был идентифицирован в семье с ФП и синдромом укороченного интервала QT, что предполагает перекрытие фенотипов [24]. Канал внутреннего выпрямления Kir2.1 опосредует аномальный калиевый ток I_{K1} , участвующий в реполяризации, и кодируется геном *KCNJ2*. Функциональный анализ продемонстрировал усиление функции канала, что предполагает роль этого гена в возникновении и/или поддержании ФП [12]. В когорте пациентов с ФП также были обнаружены редкие варианты в гене *KCNJ8*, кодирующем канал Kir6.1, и в гене *KCNJ2*, кодирующем α -субъединицу канала Kir3.4 [25].

Представляет особый интерес ген *KCNA5*, который кодирует специфический для предсердий канал Kv1.5, участвующий в реполяризации сердца. I.E.Christophersen, et al. [5] у пациентов с ранним началом изолированной ФП идентифицировали различные редкие варианты в гене *KCNA5* как с потерей функции, так и с усилением функции канала Kv1.5, обеспечивающий сверхбыстрый калиевый ток (I_{Kur}), что повышает восприимчивость к ФП.

Также выявлена связь ФП с генами, кодирующими потенциал-зависимые натриевые каналы. Так, у пациентов с ранним началом ФП были идентифицированы около 10 редких вариантов гена *SCN5A*, у большинства из них ранее диагностировался синдром удлиненного интервала QT [26]. Функциональные исследования выявили нарушения как транзиторного тока натрия (I_{Na}), так и увеличение постоянного натриевого тока.

Кроме того, у пациентов с семейной ФП были идентифицированы варианты в четырех β -субъединицах натриевых каналов, кодируемых генами *SCN1B-SCN4B*. Варианты этих генов вызывают изменения воротных свойств (gating) натриевых каналов и ослабление натриевого тока [25]. У пациентов с изолированной ФП также обнаружены 10 редких миссенс-вариантов гена *SCN10A*, кодирующего натриевый канал Nav1.8. Функциональные исследования выявили как усиление, так и потерю функции канала Nav1.8, что предполагает вовлеченность *SCN10A* в развитие семейной ФП.

Следует отметить, что усиленное диастолическое высвобождение ионов кальция (Ca^{2+}) из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму через риадиноновые

рецепторы типа 2 (RyR2) является одним из механизмов развития ФП [27]. У пациентов с пароксизмальной ФП выявлена повышенная экспрессия гена *RYR2* в предсердиях [17]. Показано, что посттранскрипционная регуляция *RYR2*, опосредованная микро-РНК (miRNA), может быть основным механизмом развития ФП [23]. Полноэкзомное исследование в семьях с ранним началом ФП выявило редкие варианты в генах *CACNB2* и *CACNA2D4*, которые кодируют кальциевые каналы L-типа с перекрывающимися эффектами на Cav1.2, что подчеркивает важную роль этих генов в предрасположенности к ФП [28].

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о причастности структурных генов к развитию семейной ФП [13, 17, 21, 29]. Сообщалось также о повышенной роли фиброза и предсердной КМП в патогенезе ФП [4, 29]. Эти результаты ставят под сомнение традиционное представление о ФП как об электрическом заболевании, а также позволяют улучшить диагностику и лечение ФП в будущем [2, 4, 6, 10].

Обнаружен гомозиготный вариант, с.1172G> А в гене *NUP155*, который сегрегирован у членов семьи, страдающих ФП [17]. Ген *NUP155* кодирует нуклеопорин, который является основным компонентом ядерных пор, участвующих в цитоплазматическом транспорте. В семье с аутосомно-доминантным наследованием ФП идентифицирован вариант гена *NPPA* [20]. *NPPA* кодирует предсердный натрийуретический пептид, участвующий в регуляции артериального давления. Обнаружены редкие варианты генов *MYH7*, *MYBPC3*, *MYL4* и *TTN*, ассоциированные с предсердной КМП [30], которая характеризуется изменением саркомерной архитектуры, что способствует возникновению re-entry и ФП [22].

Установлено, что межклеточные щелевые соединения играют важную роль в аритмогенезе ФП. Так, коннексин-43 и коннексин-40, кодируемые генами *GJA1* и *GJA5* соответственно, являются белками щелевых соединений в миокарде предсердий [31]. Также сообщалось о повышенном риске ФП при полиморфизме генов системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), кодирующих ингибитор АПФ и ангиотензиноген [7, 32].

ФП как полигенное заболевание со структурным компонентом связана с различными вариантами генов, кодирующих цитоскелетные белки [4]. Так, наиболее распространены варианты генов *MYH7* и *MYBPC3* ассоциированные с гипертрофической КМП [33]. Также показано, что аритмогенная КМП правого желудочка связана с вариантами в генах интеркалированного диска, а пациенты с этим заболеванием имеют повышенный риск ФП и желудочковых аритмий [6].

О.В. Vad et al. [34] идентифицировали редкие варианты с потерей функции в трех различных генах дилатационной КМП (*DMD*, *PDLIM3*, *FKTN*), связанные с ранним появлением ФП, что, возможно, обусловлено развитием предсердной КМП. Кроме того, выявлена связь предсердной КМП с геном *MYL4* (ген легкой цепи миозина-4), который отвечает за электрическую, сократительную и структурную целостность предсер-

дий [34]. У пациента с предсердной КМП и рецессивной формой ФП выявлен вариант *MYL4*, ассоциированный с высоким риском инсульта [22]. H. Cochet et al. [35] обнаружили высокую степень активности re-entry в зоне фиброза в предсердии у пациентов с персистирующей ФП. Выявлено, что медикаментозная блокада РААС позволяет уменьшить фиброз предсердий и продолжительность ФП.

В ходе исследований GWAS были идентифицированы гены, ассоциированные с ФП, которые участвуют в различных наследственных аритмиях, заболеваниях проводимости и кардиомиопатиях [4]. Это подчеркивает плеiotропию этих генов, а также полигенную природу ФП. В частности, выявлены синдромы перекрытия ФП с другими фенотипами наследственной аритмии, такими как синдром Бругада, синдромы удлиненного и укороченного интервала QT [6]. Показано, что пациенты с врожденным синдромом удлиненного интервала QT имеют более высокий риск раннего начала ФП, чем в общей популяции [26]. У пациентов с синдромом Бругада частота изолированной ФП колеблется от 11% до 39%, являясь показателем неблагоприятного прогноза [36].

Также установлена повышенная экспрессия генов *MYH6* и *MYH7* в предсердиях. Показано, что ген *MYH6*, кодирующий α -субъединицу тяжелой цепи миозина (α -МуНС), ассоциирован с ФП и дисфункцией синусового узла, а ген *MYH7*, кодирующий β -субъединицу миозина (β -МуНС), ассоциирован с хронической ФП [33]. β -МуНС активируется при сердечной недостаточности и других сердечных заболеваниях, тогда как α -МуНС подавляется, что подтверждает роль изоформ МуНС в детерминации сократительной способности сердца. В другом исследовании выявлен вариант гена *PLEC*, кодирующего структурные компоненты кардиомиоцита, и был связан с повышением риска ФП на 55% и дисфункции синусового узла на 64% [21].

ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ И СТРУКТУРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ - ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА ФП

Патогенез ФП изучен недостаточно, что в некоторой степени затрудняет разработку эффективных методов лечения. Как показано, варианты в генах, кодирующих ионные каналы, сигнальные молекулы, дополнительные субъединицы и щелевые соединения, связанные с ФП, могут привести к развитию ФП разными путями [7, 30].

Ремоделирование предсердий, скорее всего, начинается с электрического ремоделирования, характеризующегося сокращением рефрактерности предсердий, увеличением дисперсии реполяризации и замедлением проводимости [30]. Эти изменения происходят из-за нарушений токов ПД, вызванных избыточным притоком Ca^{2+} в кардиомиоциты и нарушением его последующего гомеостаза. Далее, изменения обменного цикла Ca^{2+} способствуют эктопической активности и диастолической утечке Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума через RyR2-рецепторы [27]. В итоге стабилизируется циркуляция re-entry в предсердиях и повышается уязвимость предсердий к ФП [13].

Вследствие структурных изменений предсердий, вызванных вариантами генов, кодирующих цитоскелетные белки миокарда, развиваются фиброз и предсердная КМП, что способствуют увеличению объема миокардиального коллагена и уменьшению межклеточных щелевых контактов [29, 31]. В результате происходит замедление проводимости и увеличение дисперсии реполяризации в предсердиях, которые составляют структурный и/или электрический субстрат для возникновения и/или поддержания ФП [30].

Следует отметить, что ремоделирование предсердий относится к любым стойким изменениям в структуре и/или функции предсердий [13, 37]. Структурное ремоделирование предсердий включает воспаление, гипертрофию клеток, дилатацию предсердий, апоптоз и фиброз, которые в совокупности способствуют аномальному формированию и проведению электрических импульсов в качестве аритмогенного субстрата [3, 35]. Также известно, что гемодинамическая перегрузка предсердий при ФП вызывает активацию РААС, которая связана с повреждением эндотелия и рекрутированием цитокин-секретирующих воспалительных клеток [11].

Предполагается, что фиброз предсердий изменяет как общую экспрессию белков щелевых соединений, так и их распределение вдоль клеточной мембраны, вызывая снижение межклеточных связей [4]. Кроме того, приобретенные факторы риска ФП, особенно сердечно-сосудистые заболевания, также влияют на электрическое и/или структурное ремоделирование предсердий, доля которых составляет примерно 50% [13]. Наконец, ремоделирование предсердий может быть вызвано самой ФП, приводящей к электрофизиологическим, сократительным и структурным изменениям [10, 30].

В последние годы семейные и популяционные генетические исследования ФП привели к открытию факторов транскрипции как потенциально важных факторов, участвующих в ремоделировании предсердий, которое способствует предрасположенности к аритмиям. Факторы транскрипции могут создавать проаритмогенный субстрат в легочных венах и предсердиях. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью охарактеризовать связи между этими белками и патогенезом ФП, которые потенциально могут привести к разработке новых методов лечения аритмии.

ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА ФП

Генетическое тестирование полезно для подтверждения диагноза, а также для дифференциальной диагностики, расчета риска рецидива и пренатальной диагностики в семьях с известными генетическими вариантами ФП [5, 7]. Дифференциальная диагностика должна учитывать наличие у пациента обратимых причин ФП, особенно метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Согласно недавно принятому Консенсусу экспертов Европейской ассоциации сердечного ритма / Общества сердечного ритма / Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма

/ Latinoамериканского общества сердечного ритма [38], клиническое значение и применимость генетического тестирования при ФП, в первую очередь, рассматривается с прогностической позиции, и должно быть направлено на раннее выявление пациентов из группы высокого риска, что может способствовать снижению сердечно-сосудистых осложнений и смертности при использовании адекватных терапевтических стратегий. Критериями приемлемости для генетического тестирования при подозрении на семейную форму ФП являются [2, 38]: 1) наличие документированных на ЭКГ признаков ФП; 2) клиническая картина ФП как основное клиническое проявление (фенотип) с ранним началом (до 60 лет); 3) выявление семейного анамнеза, по крайней мере одного больного члена семьи первой или второй степени родства. В частности, генетическое тестирование вариантов SCN5A, KCNQ1, MYL4 и усекающих вариантов TTN может быть выполнено у всех пациентов моложе 60-ти лет с установленным диагнозом семейной ФП на основании изучения истории болезни пациента, семейного анамнеза и характеристики ЭКГ [38].

GWAS-исследования выявили общие варианты в более чем 100 генетических локусах, ответственных за развитие ФП. В нескольких исследованиях пытались внедрить генотип в модели прогнозирования ФП de novo [18]. В связи с этим в 2013 году была разработана шкала полигенного риска ФП - AF-PRS (atrial fibrillation polygenic risk score) с целью выявления лиц с высоким риском возникновения ФП, ее клинических исходов и прогнозирования терапии контроля ритма [17, 39].

Эта оценка состояла из 12 аллелей риска в девяти локусах, связанных с изолированной ФП. Хотя оценка AF-PRS рассчитывается на основе множества вариантов чтобы выявить популяцию с высоким риском развития ФП, необходимо выполнить ряд предварительных условий [5]. Во-первых, GWAS должен быть достаточно большим, чтобы идентифицировать все распространенные варианты, связанные с ФП. Во-вторых, должна быть достаточная мощность для воспроизведения AF-PRS в наборе данных проверки. Показано, что оценка AF-PRS более четко предсказывает возникновение ФП, чем ассоциация клинических факторов риска [8, 13].

Показано, что в случае добавления оценки AF-PRS к основной модели прогнозирования развития ФП у 20 000 женщин без сердечно-сосудистых заболеваний площадь под кривой прогностической ценности увеличилась до 0,74 [13]. PRS-анализ ФП с 6,6 миллионами вариантов у более чем 500 000 пациентов выявил, что у 6,1% населения в целом риск развития ФП в 3 раза выше [40]. Выявление лиц с 3-кратно повышенным риском развития ФП является потенциально «действующим» и может привести к усилению скрининга и более раннему терапевтическому вмешательству и предотвращению перехода к персистирующей или постоянной формам ФП [8].

Показано, что множественные однонуклеотидные полиморфизмы могут улучшить прогнозирование развития ФП, включая бессимптомную ФП, и ише-

мического инсульта [8]. Оценка AF-PRS также имеет потенциальную ценность в качестве индикатора антикоагулянтной терапии [40]. Кроме того, AF-PRS была такой же мощной, как артериальная гипертензия при оценке клинических исходов ФП [41]. При этом не было выявлено межгенного взаимодействия относительно предрасположенности к ФП.

Также оценивалась ценность AF-PRS в прогнозировании рецидива ФП после лечения ФП. Показано, что наличие любого из двух однонуклеотидных полиморфизмов - rs2200733 и rs10033464 на хромосоме 4q25 было независимым предиктором рецидива ФП у пациентов, перенесших электрическую кардиоверсию [20]. Аналогичным образом, у пациентов с ФП, перенесших катетерную абляцию (КА), наличие любого из тех же двух однонуклеотидных полиморфизмов увеличивало риск раннего рецидива ФП (через ≤ 7 дней) в 2 раза, а позднего рецидива ФП (спустя 3-6 месяцев) - в 4 раза [24].

Кроме того, расчет AF-PRS на основе анализа 127 генетических вариантов, выявил пациентов с 2-кратным увеличением вероятности кардиоэмболического инсульта [41]. В другом исследовании, расчет AF-PRS с 32 вариантами у более чем 50 000 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал 4-кратное увеличение частоты инсульта у пациентов с высоким генетическим риском, по сравнению с относительно «низким риском» по шкале CHA₂DS₂-VASc - 2,57 [41].

Следует отметить, что модели прогнозирования развития ФП на основе генетической информации пока оцениваются недостаточно убедительными чтобы различать людей с низким и высоким риском ФП из-за тестирования небольшого количества вариантов, плейотропии генов ФП и взаимодействия этих генов с внешними факторами риска.

ЛЕЧЕНИЕ СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ ФП

Современные методы лечения для контроля ритма при ФП включают медикаментозную терапию и КА [35]. В данной работе рассматриваются генетический подход к терапии при семейной ФП и перспективы генной терапии ФП.

Общие принципы генной терапии ФП

Среди потенциальных сердечных аритмий, которые можно лечить с помощью генной терапии, ФП наиболее интенсивно изучается [2, 42]. Преимущества генной терапии ФП включают тканевую специфичность с меньшими побочными эффектами, а также, возможно, повышенную терапевтическую эффективность [42]. Для клинической практики большое значение имеют безопасность использования генной терапии, оптимальный способ доставки генетического материала в сердце и установление длительной экспрессии генов для модификации миокарда [43, 44]. Поэтому, эффективная и продолжительная генная терапия ФП требует разработки инновационных подходов для расширения терапевтических возможностей.

Доставка генов может быть осуществлена с помощью вирусных или невирусных векторов с различной степенью включения и экспрессии генов [20, 44]. Аденовирус и аденоассоциированные вирусы в настоящее

время являются наиболее часто используемыми вирусными векторами для кардиальной генной терапии [45]. Вирусные векторы представляют собой живые вирусы, и их преимущества заключаются во включении генетического материала в геном ткани-мишени, а также минимально инвазивная доставка через кровотоки. Основной невирусный вектор, непосредственно инъецируемый в миокард, состоит из плазмиды ДНК, содержащей интересующий ген, с другими покрывающими агентами или без них для улучшения поглощения ДНК клетками [44]. Преимущества введения плазмидной ДНК включают ограниченный клеточный и опосредованный антителами иммунный ответ, что позволяет проводить лечение повторно.

Существуют несколько способов доставки генов в левое предсердие: эпикардиальная инъекция плазмиды, несущей интересующий ген, в сочетании с электропорацией; доставка эпикардиального вирусного гена и окрашивание эпикардиального гена [6]. Техника окрашивания генов является оптимальным методом доставки генов-мишеней в легочные вены и левое предсердие. Успешное решение техники окрашивания эндокардиальных генов может стать для электрофизиологов наиболее подходящим способом проведения генной терапии [44]. Используя эту технику, почти 100% клеток, исследованных трансмурально, имели признаки переноса генов [42].

Несмотря на то, что не существует «идеального» вектора или метода доставки, который может нацеливаться, интегрировать и безопасно экспрессировать гены в миокарде «бесшовным» способом, продолжают разрабатываться как вирусных, так и невирусных векторов и создание более безопасных и эффективных методов генной терапии ФП.

Генотипический подход к терапии ФП

У пациентов с ФП установлена вариабельность ответа на фармакологическую и немедикаментозную терапию [20, 32]. Так, некоторые пациенты не имеют ФП в течение длительного времени при антиаритмической терапии, в то время как другим требуется повторная абляция ФП в течение нескольких недель [3]. Ограниченный успех терапии контроля ритма при ФП частично связан с неполным пониманием патофизиологических механизмов [10].

Признание того, что распространенные генетические варианты повышают предрасположенность к ФП, усиливает вероятность того, что они могут также модулировать ответ на терапию контроля ритма. Одно из первых фармакогенетических исследований изучало, был ли ответ на антиаритмическую терапию (ААТ) при симптоматической ФП, модифицированной полиморфизмом АПФ I/D [20]. Этот полиморфизм, связанный с повышенной активностью АПФ и сердечным фиброзом, был значимым предиктором неэффективности ААТ у пациентов с ранним началом ФП. У пациентов с генотипом АПФ I/I отмечалось выраженное снижение симптомов на фоне терапии, тогда как у пациентов с генотипом D/D реакция на ААТ была слабой. Кроме того, выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs10033464 на хромосоме 4q25 был независимым предиктором успешного контроля ритма у пациентов-но-

сителей предкового аллеля, имеющих четырехкратно повышенные шансы на сохранение синусового ритма. Также показано, что активность флекаинида повышается у пациентов с ФП и генотипом $\beta 1AR$ Arg389Arg, при этом контроль частоты сердечного ритма достигается в более низких дозах данного препарата [43].

F.Syeda et al. [19] показали, что вариабельная экспрессия PITX2 не только модулирует предсердный мембранный потенциал покоя, но также подтверждает клиническое наблюдение о том, что флекаинид более эффективен в подавлении ФП, чем соталол. Кроме того, пациенты, несущие вариантный аллель rs10033464, лучше реагировали на лечение с антиаритмическими препаратами класса I по сравнению с классом III.

В целом, исследования, посвященные изучению роли генетического риска AF-PRS для прогнозирования эффективности ААТ при ФП, скудны. Это частично обусловлено растущим значением катетерной аблации ФП и отсутствием необходимости оценки ответа на ААТ с помощью AF-PRS [2, 20]. В то же время, в связи с ожидаемым ростом потребности в проведении терапии контроля ритма с целью профилактики инсульта, существует огромный потенциал в применении оценки генетического риска ФП для управления ААТ в широкой популяции [10]. Важно подчеркнуть, что почти все фармакогенетические исследования, оценивающие реакцию на ААТ при ФП, не были воспроизведены, а их эффекты скромны, что усиливает необходимость в проведении рандомизированных клинических испытаний, прежде чем такие подходы будут внедрены в клиническую практику.

Прогнозирование рецидива ФП после КА на основе генетического тестирования может помочь выявить пациентов, которым показаны регулярные клиническое и электрокардиографическое наблюдения. Так, показано, что подобно риску впервые возникшей ФП, PITX2 был основным фактором рецидива ФП после КА [32]. В то время как клинические и эхокардиографические переменные не могли предсказать рецидив, любые вариантные аллели были связаны с ранним и поздним рецидивом предсердных аритмий после КА [46]. Другое исследование подтвердило предсказательную ценность полиморфизма ACE I/D в возникновении раннего рецидива ФП после КА [32]. Установлено, что генотип DD и увеличение левого предсердия в значительной степени связаны с рецидивом ФП. Эти исследования показали, что гены, участвующие в патогенезе ФП, могут не только предсказывать риск ФП, но и ответ на терапию.

Также показано, что вариант rs751141 в гене *EPHX2* (кодирует эпоксиэйкозатриеновые кислоты, которые участвуют в модуляции ионных каналов сердца) связан с повышенным риском рецидива ФП после КА [25]. Поскольку оксид азота был вовлечен в модуляцию сердечной активности блуждающего нерва и ремоделирование сердца, показано, что полиморфизм rs1799983 в гене *NOS3* также был связан с ранним рецидивом ФП после КА [24].

Однако ценность скрининга случайных редких вариантов как предикторов рецидива ФП после КА остается под вопросом. Например, редкие варианты в генах

сердечных натриевых каналов - *SCN5A* и *SCN1B-4B*, не были значимо связаны с исходом КА [25]. Несмотря на некоторые спорные положения, оценка AF-PRS является многообещающим подходом для прогнозирования эффективности лечения ФП в клинической практике.

Терапевтические мишени генной терапии ФП

Учитывая многофакторное происхождение ФП, определены различные терапевтические мишени для генной терапии ФП, в зависимости от их вклада в механизм re-entry [43]: укороченный ПД (ионные каналы, вегетативная модуляция) или замедленная проводимость (щелевые контакты, структурное ремоделирование).

Необходимо отметить, что генная терапия, направленная на модификацию электрического субстрата ФП путем снижения экспрессии быстрого калиевого тока I_{Kr} за счет ингибирования гена *KCNH2*, способствует удлинению предсердного ПД, повышению их рефрактерности и предотвращает ФП [43]. Также показано, что генная терапия, приводящая к увеличению экспрессии кальциевых каналов L-типа либо посредством повышающей регуляции, либо путем добавления высоко экспрессируемой копии гена может быть эффективной для предотвращения возникновения ФП. При этом блокаторы кальциевых каналов T-типа являются наиболее эффективными по сравнению с блокаторами натриевых, калиевых и кальциевых каналов L-типа.

Калиевые каналы Kv1.5 являются еще одной потенциальной мишенью для генной терапии ФП [42-44], которые регулирует ток I_{Kur} и приводят к избирательному удлинению предсердного ПД. Показано, что нокадаун или нокаут канала Kv1.5 может иметь терапевтические эффекты без необходимости повторного антиаритмического лечения. Показано, что некоторые препараты, которые действуют на уровне предсердий, например, препарат AVE 0118, влияет на ток I_{Kur} в ушках предсердий, сокращает длительность ПД при хронической ФП. Кроме того, ингибирование калиевого канала Task-1, представляющего собой предсердно-селективный регулятор длительности ПД, является привлекательной мишенью для антиаритмической терапии при ФП, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью [47]. Таким образом, терапевтические средства, нацеленные на ионные каналы, могут быть полезны в стратегии ранней кардиоверсии.

В эксперименте продемонстрировано, что восстановление структуры/функции коннексинов может быть полезным при лечении ФП [31, 44]. Показано, что перенос гена коннексина-40 и коннексина-43 с использованием метода эпикардимального окрашивания значительно улучшает экспрессию и локализацию белков, повышает концентрацию щелевых контактов, и тем самым, вызывает улучшение проводимости и снижение риска ФП [28, 29].

Одной из эффективных стратегий лечения семейной ФП является ослабление парасимпатической импульсации (сигнализации). Как известно, левое предсердие, особенно его задняя стенка, имеет более плотную парасимпатическую иннервацию по сравнению с другими областями предсердий [48]. В экспери-

менте продемонстрировано, что стимуляция шейного отдела левого блуждающего нерва вызывает укорочение предсердного рефрактерного периода и повышенную уязвимость к ФП, тогда как локальная фармакологическая блокада является защитной [31]. Также выявлено, что генная терапия ФП путем ингибирования первичных эффекторных молекул системы *Gai/Gao* ослабляет индуцированное блуждающим нервом укорочение рефрактерного периода предсердий и, тем самым, уменьшает индуцируемость ФП [43].

Генные стратегии модификации структурного субстрата ФП предусматривают подавление воспаления и окислительного стресса в предсердиях и, следовательно клеточного фиброза и апоптоза [43]. Основным признаком возрастного фиброза является активация бета-трансформирующего фактора роста TGF- β [47]. A.Kunamalla et al. [49], в экспериментальной модели ФП пытались модулировать предсердный фиброз путем доставки доминантно-негативного рецептора TGF- β типа II в заднюю часть левого предсердия. Терапия нацеленная на TGF- β привела к уменьшению фиброза и снижению индуцируемости ФП по сравнению с контрольной группой.

Также показано, что трансдукция лентивируса против miRNA206 в верхнее левое ганглионарное сплетение вызвала подавление апоптоза, пролонгирование ПД и снижение индуцируемости ФП [44]. Генная терапия ФП, нацеленная на клеточный апоптоз, заключается в подавлении активности каспазы-3, который можно ингибировать с помощью малой или короткой интерферирующей РНК (siRNA). В эксперименте лечение вектором аденовируса, содержащим siRNA, приводило к подавлению апоптотической активности в предсердии и отсрочке начала персистирующей ФП [42].

Активные формы кислорода (АФК), образующиеся при окислительном стрессе, имеют множество взаимодействий с рядом известных пусковых механизмов ФП, модуляция которых обладает высоким терапевтическим потенциалом [37]. Показано, что у пациентов с ФП имеется более низкий уровень биодоступности оксида азота, чем при отсутствии ФП [43]. Кроме того, высокие уровни АФК связаны с усилением передачи сигналов TGF- β , и наличием фиброза предсердий [37]. АФК могут повреждать митохондриальную ДНК, вызывая перегрузку кальцием миоци-

тов и электрическое ремоделирование, что приводят к ФП. Наконец, высокие уровни АФК коррелируют с повышенным окислением кальмодулин-зависимой киназы II, что связано с изменением цикла (оборота) кальция и, следовательно, электрическим ремоделированием предсердий. Таким образом, АФК, вызванные окислительным стрессом, являются убедительной и многоуровневой мишенью терапии ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая относительно высокую распространенность семейной ФП в популяции, актуальна оценка потенциального риска возникновения ФП среди родственников пациента с изолированной ФП, и при наличии подозрения на генетическую предрасположенность целесообразно проведение генетического тестирования. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, в первую очередь, для проверки клинической полезности информации о семейном анамнезе ФП помимо установленных факторов риска развития ФП. Также представляется важным проведение исследования ассоциации «генотип-фенотип» независимо от частоты аллеля.

Как известно, ответ на антиаритмическую терапию и КА ФП частично модулируется общей генетической изменчивостью, поэтому разработка всеобъемлющей шкалы клинического и генетического риска позволит использовать генетические данные для ведения пациентов с ФП. Необходимо отметить, что одним из наиболее сложных аспектов лечения ФП являются гетерогенность генетических, структурных и электрических аномалий, которые приводят к развитию ФП. Поэтому использование целевых генетических изменений для персонализированной медикаментозной терапии ФП является актуальной проблемой. В настоящее время продолжают интенсивные экспериментальные исследования подходящих терапевтических мишеней для генной терапии ФП и имплементация их результатов в клиническую практику у пациентов с семейной ФП, а также разработка эффективных и безопасных методов генной терапии. Учитывая экономические последствия эпидемии ФП, даже небольшие изменения в терапевтической эффективности может привести к существенным улучшениям для пациентов и системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9): 1501-17. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.
2. 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>.
3. Ревিশвили АШ, Шляхто ЕВ, Попов СВ, и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М., 2017:156-76. [Revishvili ASH, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. М., 2017:156-76. (In Russ.)]. Available from: vnoa.ru/literature.
4. Andersen JH, Andreassen L, Olesen MS. Atrial fibrillation - a complex polygenetic disease. *Eur J Human Genetics.* 2021;29(7): 1051-60. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00784-8>.
5. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C, et al. Large-

- scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2017;49(6): 946-52. <https://doi.org/10.1038/ng.3843>.
6. Manoharan A, Sambandam R, Ballambattu VB. Genetics of atrial fibrillation - an update of recent findings. *Mol Biol Rep.* 2022;49(8): 8121-9. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07420-2>.
7. Голухова ЕЗ, Жолбаева АЗ, Аракелян МГ, и др. Генетические аспекты развития идиопатической фибрилляции предсердий у больных без структурных сердечных аномалий. *Вестник РАМН.* 2019; 74(4): 245-52. [Golukhova EZ, Zholbaeva AZ, Arakelyan MG, et al. Genetic aspects of lone atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(4): 245-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn1120>.
8. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation.* 2018;137(10): 1027-38. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031431>.
9. Waldmann V, Laredo M, Abadir S, et al. Atrial fibrillation in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2019;287: 148-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.079>.
10. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2021;26(7): 4594. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
11. Lozano-Velasco E, Franco D, Aranega A, et al. Genetics and epigenetics of atrial fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16): 5717. <https://doi.org/10.3390/ijms21165717>.
12. Tucker NR, Clauss S, Ellinor PT. Common variation in atrial fibrillation: Navigating the path from genetic association to mechanism. *Cardiovasc Res.* 2016;109(4): 493-501. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv283>.
13. Young LJ, Antwi-Boasiako S, Ferrall J, et al. Genetic and non-genetic risk factors associated with atrial fibrillation. *Life Sci.* 2022;299: 120529. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120529>.
14. Ragab AAY, Sitorus GDS, Brundel BBJM, et al. The genetic puzzle of familial atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7: 14. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00014>.
15. Gundlund A, Fosbol EL, Kim S, et al. Family history of atrial fibrillation is associated with earlier-onset and more symptomatic atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J.* 2016;175: 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.020>.
16. Доступно из: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/familial-atrial-fibrillation> [Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/familial-atrial-fibrillation>].
17. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation in 2020. GWAS, genome sequencing, polygenic risk, and beyond. *Circ Res.* 2020;127(1): 21-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316575>.
18. Nielsen JB, Fritsche LG, Zhou W, et al. Genome-wide study of atrial fibrillation identifies seven risk loci and highlights biological pathways and regulatory elements involved in cardiac development. *Am J Hum Genet.* 2018;102(1): 103-15.
19. Syeda F, Holmes AP, Yu TY, et al. PITX2 modulates atrial membrane potential and the antiarrhythmic effects of sodium-channel blockers. *JACC.* 2016;68: 1881-94. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.766>.
20. Kany S, Reissmann B, Metzner A, et al. Genetics of atrial fibrillation - practical applications for clinical management: if not now, when and how? *Cardiovasc Res.* 2021;117: 1718-31. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab153>.
21. Thorolfsson RB, Sveinbjornsson G, Sulem P, et al. Coding variants in RPL3L and MYZAP increase risk of atrial fibrillation. *Commun Biol.* 2018;1: 68. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0068-9>.
22. Choi SH, Weng L-C, Roselli C, et al. Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2018;320: 2354-64. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18179>.
23. Zhou M, Liao Y, Tu X. The role of transcription factors in atrial fibrillation. *J Thorac Dis.* 2015;7(2): 152-8. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.2>.
24. Shoemaker MB, Andreas B, Steven AL, et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8: 296-302. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001909>.
25. Husser D, Ueberham L, Hindricks G, et al. Rare variants in genes encoding the cardiac sodium channel and associated compounds and their impact on outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS One.* 2017;12: e0183690.
26. Giudicessi JR, Wilde AAM, Ackerman MJ. The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(7): 453-64. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.03.003>.
27. Greiser M. Calcium signaling silencing in atrial fibrillation. *J Physiol.* 2017;595(12): 4009-17. <https://doi.org/10.1113/JP2730454009-17>.
28. Сапельников ОВ, Куликов АА, Фаворова ОО. и др. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(3): 407-15. [Sapel'nikov OV, Kulikov AA, Favorova OO, et al. Genetic, epigenetic and transcription factors in atrial fibrillation. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2019;15(3): 407-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-15>.
29. Вайханская ТГ, Курушко ТВ, Персидских ЮА, и др. Предсердная кардиомиопатия - новая концепция с давней историей. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11): 3942. [Vaikhanskaya TG, Kurushko TV, Persianskikh YuA, et al. Atrial cardiomyopathy - a new concept with a long history. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2020;25(11): 3942. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3942>.
30. Понасенко АВ, Синицкий МЮ, Хуторная МВ. Молекулярно-генетические маркеры фибрилляции предсердий. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(1):180-9. [Ponassenko AV, Sinitskiy MYu,

- Khutornaya MV. Molecular genetic markers of atrial fibrillation. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020;19(1): 180-9. (In Russ.]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-180-189>.
31. 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>.
32. Wang Q, Hu X, Li S, et al. Association of the angiotensinogen M235T polymorphism with recurrence after catheter ablation of acquired atrial fibrillation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16: 888-97. <https://doi.org/10.1177/1470320315594315>.
33. Lee S-P, Ashley EA, Homburger J, et al. Incident atrial fibrillation is associated with MYH7 sarcomeric gene variation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11: e005191.
34. Vad OB, Paludan-Müller C, Ahlberg G, et al. Loss-of-function variants in cytoskeletal genes are associated with early-onset atrial fibrillation. *J Clin Med*. 2020;9(2): 372-83. <https://doi.org/10.3390/jcm9020372>.
35. Cochet H, Dubois R, Yamashita S, et al. Relationship between fibrosis detected on late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance and re-entrant activity assessed with electrocardiographic imaging in human persistent atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4: 17-29. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.07.019>.
36. Ghaleb R, Anselmino M, Gaido L, et al. Prevalence and clinical significance of latent Brugada syndrome in atrial fibrillation patients below 45 years of age. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7: 602536. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.602536>.
37. Dobrev D, Dudley SC. Oxidative stress: a bystander or a causal contributor to atrial remodelling and fibrillation? *Cardiovasc Res*. 2021;117: 2291-3. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab124>.
38. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Journal of Arrhythmia*. 2022;38(4): 491-553. <https://doi.org/10.1002/joa3.12717>
39. Lazarte J, Dron JS, McIntyre AD, et al. Evaluating polygenic risk scores in "lone" atrial fibrillation. *CJC Open*. 2021;3(6): 751-7. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.02.001>.
40. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50: 1219-24. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
41. Pulit SL, Weng L-C, McArdle PF, et al. Atrial fibrillation genetic risk differentiates cardioembolic stroke from other stroke subtypes. *Neurol Genet*. 2018;4: e293. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000293>.
42. Hucker WJ, Hanley A, Ellinor PT. Improving atrial fibrillation therapy: Is there a gene for that? *JACC*. 2017;69(16): 2088-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.043>.
43. Trivedi A, Hoffman J, Arora R. Gene therapy for atrial fibrillation - how close to clinical implementation? *Int J Cardiol*. 2019;296: 177-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.057>.
44. Yoo S, Geist GE, Pfenniger A, et al. Recent advances in gene therapy for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(10): 2854-64. <https://doi.org/10.1111/jce.15116>.
45. Hu H, Wang L, Li H, et al. Long-term amelioration of an early-onset familial atrial fibrillation model with AAV-mediated in vivo gene therapy. *Fundamental Research*. 2022;6(2): 829-35. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2022.05.002>.
46. Wu H, Xu J, Chen S, et al. Association of SCN10A polymorphisms with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. *Sci Rep*. 2017;7: 44003. <https://doi.org/10.1038/srep44003>.
47. Ravens U. Atrial-selective K⁺ channel blockers: potential antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation? *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(11): 1313-8. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0024>.
48. Pfenniger A, Geist GE, Arora R. Autonomic dysfunction and neurohormonal disorders in atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1): 183-90. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.11.012>.
49. Kunamalla A, Ng J, Parini V, et al. Constitutive expression of a dominant negative TGF- β type II receptor in the posterior left atrium leads to beneficial remodeling of atrial fibrillation substrate. *Circ Res*. 2016;119: 69-82. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307878>.

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-3-1196>

<https://elibrary.ru/VPZANT>

ОЦЕНКА ПРИГОДНОСТИ К АВИАПУТЕШЕСТВИЯМ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ
РИТМА СЕРДЦА

И.Н.Посохов, Е.А.Праскурничий

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медико-биологический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, Россия, Москва, ул. Живописная д. 46, стр. 8.

Рассматривается возрастающее использование воздушного транспорта людьми, страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями, склонными к возникновению проблем, связанных с авиaperелётами, и требующих большего внимания во время всего путешествия. Обобщаются соображения по предотвращению ухудшения состояния пациентов во время авиапутешествия на основе имеющихся данных, приводятся алгоритмы предварительной оценки рисков и подготовки пациентов с нарушениями ритма сердца.

Ключевые слова: авиационная среда; авиапутешествия; аритмии; тахикардии брадикардии; кардиологические имплантируемые электронные устройства

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 19.04.2023 **Исправленная версия получена:** 20.07.2023 **Принята к публикации:** 12.08.2023

Ответственный за переписку: Посохов Игорь Николаевич, E-mail: igor@posohov.ru

И.Н.Посохов - ORCID ID 0000-0002-2381-0351, Е.А.Праскурничий - ORCID ID 0000-0002-9523-5966

Для цитирования: Посохов ИН, Праскурничий ЕА. Оценка пригодности к авиапутешествиям пациентов с нарушениями ритма сердца. *Вестник аритмологии.* 2023;30(3): e11-e18. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-3-1196>.

EVALUATION OF OPPORTUNITY FOR AIR TRAVELING OF PATIENTS
WITH CARDIAC ARRHYTHMIAS

I.N.Posokhov, E.A.Praskurnichii

FSBI "State Scientific Center of the Russian Federation - Federal Medical Biophysical Center named after A.I.Burnazyan" of FMBA of Russia, Russia, Moscow, 46 Zhivopisnaya str., build 8.

The increasing use of air transport by people with cardiovascular diseases, prone to problems associated with air travel, and require more attention during the entire journey. Considerations for preventing the worsening of the condition of patients during air travel based on the available data are summarised, algorithms for preliminary risk assessment and preparation of patients with cardiac arrhythmias are given.

Key words: aviation environment; air travel; arrhythmias; tachyarrhythmias; bradyarrhythmias; cardiac implantable electronic devices

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 19.04.2023 **Revision received:** 20.07.2023 **Accepted:** 12.08.2023

Corresponding author: Igor Posokhov, E-mail: igor@posohov.ru

I.N.Posokhov - ORCID ID 0000-0002-2381-0351, E.A.Praskurnichii - ORCID ID 0000-0002-9523-5966

For citation: Posokhov IN, Praskurnichii EA. Evaluation of opportunity for air traveling of patients with cardiac arrhythmias. *Journal of Arrhythmology.* 2023;30(3): e11-e18. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-3-1196>.

В наши дни наблюдается возрастающее использование воздушного транспорта людьми, страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это обусловлено с одной стороны большей доступностью авиaperелётов, а с другой - прогрессом кардиологии и медицины в целом. В диагностике и лечении нарушений ритма сердца прогресс очевиден, соответственно, это обуславливает и существенную долю пациентов с

аритмиями среди пассажиров современных коммерческих авиалиний. Такие пациенты могут быть склонны к возникновению проблем, связанных с авиaperелётами, и потенциально требуют большего внимания во время всего путешествия. Но, несмотря на это, исследований, которые могли бы дать рекомендации для пациентов с аритмиями, желающих путешествовать коммерческими авиалиниями, немного. В этом обзоре мы попы-

тались обобщить соображения по предотвращению ухудшения состояния во время авиапутешествия на основе имеющихся данных и привести обоснованные (насколько возможно) алгоритмы предварительной оценки и подготовки пациентов с нарушениями ритма сердца.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПАЦИЕНТА С АРИТМИЕЙ ПРИ АВИАПУТЕШЕСТВИЯХ

Для значительной части даже современных людей полет на борту воздушного судна не является элементом жизненной рутины, а некоторые лица склонны воспринимать его даже как нечто экстремальное, ведь условия, в которые попадает человек во время авиапутешествия, отличаются от условий, в которых он живёт повседневно, и для жизни в которых он предназначен. Конечно же, в первую очередь при рассмотрении вопросов о влиянии авиационной среды на сердечно-сосудистую систему учитывают изменения атмосферы в полёте (физиологические факторы), но нельзя сбрасывать со счетов и влияния, происходящих до взлёта и после приземления, включая, например, смену часовых поясов или даже переживания во время ожидания рейса или при опоздании на него, то есть факторы психологического, и физического стресса [1, 2] а также сбой в режиме приёма лекарств [3].

Влияние атмосферы кабины

Прямых клинических исследований патофизиологического воздействия условий полёта на пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями не много. Опасения по поводу возможного вредного воздействия основаны на экстраполяции знаний о физике газов на различных высотах, физиологии сердечно-сосудистой системы и исследованиях, пытающихся смоделировать условия полета либо путем изучения пациентов, адаптирующихся к жизни на суше в условиях высокогорья, либо путем изучения последствий гипоксии в искусственно созданных условиях [4-6].

К знаниям из области физики газов относится в первую очередь закон Дальтона, а точнее, интересующий нас один из двух законов Дальтона, называемый «законом о суммарном давлении смеси газов», который формулируется так: давление смеси химически не взаимодействующих идеальных газов равно сумме их парциальных давлений. В соответствии с этим, по мере увеличения высоты и падения атмосферного давления одновременно падает и парциальное давление кислорода. Гипобарическая гипоксия, связанная с падением парциального давления кислорода, может представлять определённый риск для здоровья пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7]. Хотя герметичность кабин самолётов приводит к тому, что барометрическая высота в кабине намного ниже высоты, на которой курсируют обычные коммерческие рейсы (между 6000 и 13500 м), всё же падение парциального давления кислорода происходит, впрочем, не выходя за «предел барометрической высоты». Авиационные правила предусматривают, что давление в салоне не должно превышать 2438 м (8000 футов) на максимальной рабочей высоте самолета [8],

которую большинство авиалайнеров, как было установлено, способны выдерживать постоянно [9]. Этот предел барометрической высоты, зависит от типа воздушного судна. Например, для Airbus семейства A320 он составляет 2438 м, а для A340-200/300 - 2240 м. Согласно стандартной кривой диссоциации кислорода здорового человека, на барометрической высоте в кабине 2438 м, когда парциальное давление кислорода в кабине составляет 118 мм рт., сатурация кислорода поддерживается на уровне 90-93%. [10].

Справедливости ради следует отметить, что что при гипоксии в условиях полёта не происходит экстремальных изменений параметров кровообращения в покое [4-8], а циркуляторные изменения ограничиваются легким (вероятно, преходящим) увеличением ЧСС, небольшим снижением общего периферического сопротивления, что может привести к увеличению минутного объема и некоторому увеличению коронарного кровотока. При этом сатурация кислорода в 80% на барометрических высотах 2438 м в коммерческих самолетах маловероятно. Тем не менее, ряд аспектов в вопросе провоцирования гипобарической гипоксией развития изменений в сердечно-сосудистой системе всё ещё остаётся не до конца ясным, в том числе в рамках ишемии [11], сердечной недостаточности [12], тромбозов [13].

Хорошо спланированных испытаний для оценки аритмических рисков у людей в гипобарической среде очень мало, и большинство исследований, предполагающих повышенные риски аритмий на больших высотах, обычно проводятся на гораздо большей барометрической высоте (например, во время экстремального альпинизма), чем это в салонах коммерческих самолетов или проводились на животных, поэтому экстраполяция их результатов на пассажиров несколько затруднена [14]. Предполагается, что аритмии вызываются активацией симпатической нервной системы у восприимчивых пассажиров, особенно у тех, в основе которых лежат болезни сердца, и в авиапутешествиях возникает множество факторов (гипоксия, тахикардия, гипервентиляция, психологические стрессы, пропущенные лекарства и т. д.) для этой активации [15].

Наиболее интересными являются исследования, в которых здоровые добровольцы, во время непрерывной записи ЭКГ, поднимались (и затем спускались) канатной дорогой на второй по высоте пик Высоких Татр - Ломницкий штит, что находится в Словакии. Высота, на которую поднимались добровольцы, составляла 2632 м; по пути также имелся пункт пересадки с высотой 1764 м [16, 17]. Исследователи отметили линейную корреляцию между увеличением высоты и частотой экстрасистол, как желудочковых, так и наджелудочковых. Эти результаты не распространялись на устойчивые или гемодинамически значимые желудочковые аритмии.

Таким образом, можно ожидать, что пассажиры с кардиомиопатиями, особенно старше 50 лет, будут более предрасположены к аритмии во время путешествия воздушным транспортом, даже если абсолютное увеличение риска, вероятно, является номинальным.

Электрические и магнитные поля

Одним из факторов, с которым сталкивается человек в авиапутешествиях, как в кабине воздушного судна, так и в аэропортах, является воздействие электрических и магнитных полей. Представляет интерес их влияние на сердечно-сосудистую систему у пациентов с кардиологическими имплантируемыми электронными устройствами (КИЭУ), включающих кардиостимуляторы, дефибрилляторы, петлевые регистраторы ЭКГ. Крупномасштабных исследований, касающихся взаимодействия КИЭУ с окружающей средой в кабине воздушного транспорта, в настоящее время недостаточно. По-видимому, такие исследования будут выполнены в будущем, так как количество людей с КИЭУ прогрессивно растёт год от года.

Опасения, которые привлекают внимание к теме функционирования КИЭУ в условиях полёта, связаны с работой бортового радиоэлектронного оборудования (такого, как например, радиолокационные ответчики, дальномерное оборудование и т.п.), создающего электромагнитное излучение в кабине самолета пассажирской авиации, которое выше и/или носит иной характер, чем в повседневной жизни. Некардиальные сигналы либо внутри тела, либо от внешних электрических устройств, потенциально могут имитировать нарушения ритма, что может быть причиной неправильной кардиостимуляции или привести к необоснованному срабатыванию дефибриллятора.

Вышеуказанными опасениями обусловлены два исследования, в которых изучалось влияние среды самолёта с одним двигателем. Выбор такого самолёта обусловлен тем, что пассажирские кресла в нём расположены ближе к бортовому радиоэлектронному оборудованию, чем у большого многомоторного воздушного судна коммерческих авиалиний. Для оценки электромагнитных помех на электрокардиостимуляторы [18] или кардиовертеры-дефибрилляторы [19], работу этих устройств, помещённых в искусственную грудную клетку, оценивали до, во время и после испытательного полёта. Устройства работали нормально. Хотя в исследованиях испытывали только несколько устройств, и только на одном самолете, предполагается, что результаты применимы к другим типам КИЭУ, а также к другим воздушным суднам.

Более актуальны вопросы взаимодействия КИЭУ с системами безопасности, работающими с использованием электромагнитного поля и широко распространёнными в аэропортах. Для обеспечения безопасности используются проходные или ручные металлодетекторы, которые обнаруживают возмущения в электромагнитных полях. Арочные металлодетекторы работают в непрерывно-волновом (5-10 кГц) или импульсном (200-400 Гц) режиме, обеспечивая значительно более высокую напряженность магнитного поля по сравнению с ручными металлоискателями, которые работают в гораздо более сильном непрерывно-волновом режиме (80-130 кГц).

Влияние арочных (стационарных) металлодетекторов в аэропортах на имплантированные кардиостимуляторы изучается уже почти два десятка лет. У наблюдавшихся пациентов при прохождении без остановок через такие металлодетекторы, установленные на максимальную чувствительность, сигнал обнаружения металла, как и ожидалось, неизменно активировался, но при этом ни у одного из пациентов не было затронуто поведение системы кардиостимуляции. В частности, ни одно из устройств не было переведено в «режим реверсии шума» или асинхронный (с фиксированной скоростью) режим работы. Тем не менее, устройства могли быть заторможены на 1 сердечное сокращение [20]. Расстояние от оборудования и продолжительность воздействия являются важными факторами, определяющими риск при оценке взаимодействия между КИЭУ и системами безопасности [21]. Например, ручные металлоискатели, содержащие

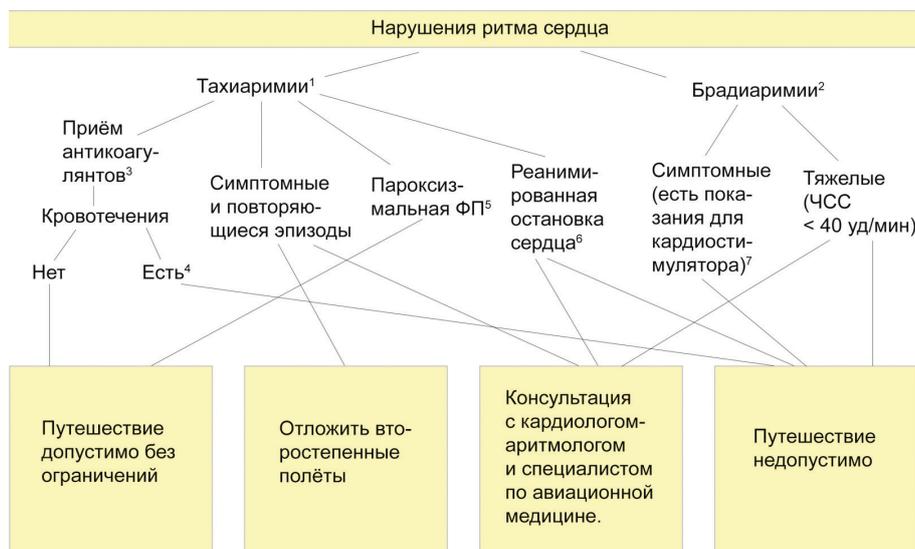


Рис. 1. Алгоритм оценки пациента с аритмией по поводу авиапутешествия, где ¹ - фибрилляция предсердий с учащенным желудочковым ритмом, предсердная тахикардия, наджелудочковая тахикардия; ² - синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада высокой степени; ³ - как пероральных антикоагулянтов прямого действия, так и антагонистов витамина К; в последнем случае проверить международное нормализованное отношение (МНО) за 24-48 часов перед полетом, также рассмотреть возможность пропуска следующих 1-2 доз и перепроверки МНО по прибытии в пункт назначения; ⁴ - МНО >4; ⁵ - необходимо носить лекарства в кармане на борту и в пределах легкой досягаемости; ⁶ - вследствие аритмического коллапса (желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочков / Torsades de pointes) без имплантированного кардиовертера-дефибриллятора и с фракцией выброса левого желудочка, постоянно < 35 % или без обратимой / корректируемой причины; ⁷ - путешествие недопустимо до имплантации кардиостимулятора.

магниты, имеют большой потенциал для взаимодействия с имплантированным устройством.

Таким образом, воздействие таких электромагнитных помех на КИЭУ обычно кратковременно и пассажиры с такими устройствами должны быть предупреждены о необходимости информировать сотрудников службы безопасности о своих имплантах, чтобы избежать длительного контакта с оборудованием безопасности и избежать ненужного стресса от непреднамеренного срабатывания сигнализации, когда такие устройства обнаруживаются [6].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К АВИАПЕРЕЛЁТАМ У ЛЮДЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

В российском законодательстве достаточно сложно прописан механизм отстранения от авиаперелета лиц, имеющих признаки декомпенсации заболевания, в том числе сердечно-сосудистого. Более того, согласно п. 108

Приказа Минтранса № 82 от 28 июня 2007 г. «Об утверждении Федеральных авиационных правил «Общие правила воздушных перевозок пассажиров, багажа, грузов и требования к обслуживанию пассажиров, грузоотправителей, грузополучателей», «пассажир обязан самостоятельно определить возможность пользования воздушным транспортом, исходя из состояния своего здоровья», что проблематично сделать даже медицинскому работнику, не говоря уже о человеке, не обладающем подобными компетенциями. В ряде случаев медицинские работники здравпункта и члены экипажа воздушного судна сталкиваются с откровенным игнорированием тяжести собственного состояния некоторыми пассажирами. В подобных ситуациях следует руководствоваться статьей 107 Федерального закона № 60-ФЗ «Воздушный кодекс Российской Федерации» от 05.03.1997 года (с дополнениями и изменениями), в которой указано, что «перевозчик может в одностороннем порядке расторгнуть договор воздушной перевозки пассажира <...> если состояние

Таблица 1.

Общие соображения по оценке и подготовке к авиапутешествию пациента с аритмией

Авиамедицинская оценка	<p>Определение пригодности для путешествий в одиночку, в сопровождении или с медицинским сопровождением.</p> <p>Определение необходимости консультации с лечащим врачом-кардиологом и (или) специалистом по авиационной медицине в особых и сложных случаях.</p>
Клиническая оценка	<p>Анамнез.</p> <p>Измерение пульсоксиметром исходной SpO₂ в покое, а в ряде случаев - в нагрузочном тесте.</p> <p>Стандартная ЭКГ в 12 отведениях.</p> <p>Рентгенография органов грудной клетки (после имплантации КИЭУ).</p> <p>МНО при приеме варфарина (не ранее чем за 24-48 часов до отъезда).</p> <p>Необходима заблаговременная консультация с кардиологом о взаимодействии сердечно-сосудистых лекарственных средств с профилактическими препаратами от инфекционных заболеваний, если такие требуются в пункте назначения (например, противомалярийные препараты и др.).</p>
Подготовка (обучение пациента)	<p>Приготовить и иметь при себе соответствующие документы для переезда и допуска через контроль безопасности в аэропорту.</p> <p>Обеспечить наличие на руках карточки устройства или оборудования.</p> <p>Иметь при себе копию или распечатку последнего отчета о тестировании устройства и копии ЭКГ в 12 отведениях с наличием и без кардиостимулятора.</p> <p>Обеспечить предварительную связь с квалифицированной клиникой и, в ряде случаев, представителем производителя в месте назначения.</p> <p>Сообщить сотрудникам службы безопасности, чтобы они не помещали ручные детекторы над устройством.</p> <p>Минимизировать время нахождения рядом с металлоискателями. аранее (обычно за 3 дня) обеспечить помощь в аэропорту и в полете с багажом, особенно при укладке и разгрузке.</p>
Меры в полёте (обучение пациента)	<p>Проинформировать бортпроводника о своём состоянии.</p> <p>Иметь на руках (в ручной клади) последние врачебные предписания (с информацией о лекарственной аллергии).</p> <p>Носить в ручной клади достаточный запас лекарств на срок полета плюс 3-5 дней после него (в случае поездки в пункты назначения с плохим медицинским обслуживанием, потери багажа и т. д.).</p> <p>Носить в ручной клади лекарства неотложной помощи (например, антиаритмические средства при пароксизмальной фибрилляции предсердий).</p> <p>При нейрокардиогенном обмороке: проинформировать бортпроводника, отдых в сиденье (если возможно, откинуть назад), скрестить ноги, питьё.</p> <p>При пароксизмальной наджелудочковой тахикардии: проинформировать бортпроводника, маневр Вальсальвы.</p>

Примечания: SpO₂ - сатурация кислорода, ЭКГ - электрокардиография, КИЭУ - кардиологические имплантируемые электронные устройства, МНО - международное нормализованное отношение.

здоровья пассажира воздушного судна требует особых условий воздушной перевозки либо угрожает безопасности самого пассажира или других лиц, что подтверждается медицинскими документами, а равно создает беспорядок и неустраиваемые неудобства для других лиц».

Во многом указанная позиция созвучна позиции Международной ассоциации авиационного транспорта, устанавливающей следующие общие критерии [22] для авиакомпаний, которые должны обеспечить получение пассажиром необходимого медицинского освидетельствования для полета, если он/она:

1. страдает каким-либо заболеванием, которое считается заразным и заразным;
2. может представлять опасность или причинять дискомфорт другим пассажирам из-за физического или поведенческого состояния;
3. является потенциальным риском для безопасности или пунктуальности полета, включая возможность отклонения от маршрута или внеплановой посадки;
4. не может заботиться о себе и требует особой помощи;
5. имеет заболевание, на которое могут неблагоприятно повлиять условия полета.

В целом, пассажиры с нарушениями ритма сердца, острыми или хроническими, подпадают под категории, описанные выше в пунктах 4 и 5, и основаниями для отказа от перелета на борту гражданского воздушного судна могут выступать:

- шоковые состояния (если включать кардиогенный шок);
- острое нарушение сердечного ритма;
- сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации (3 стадия).

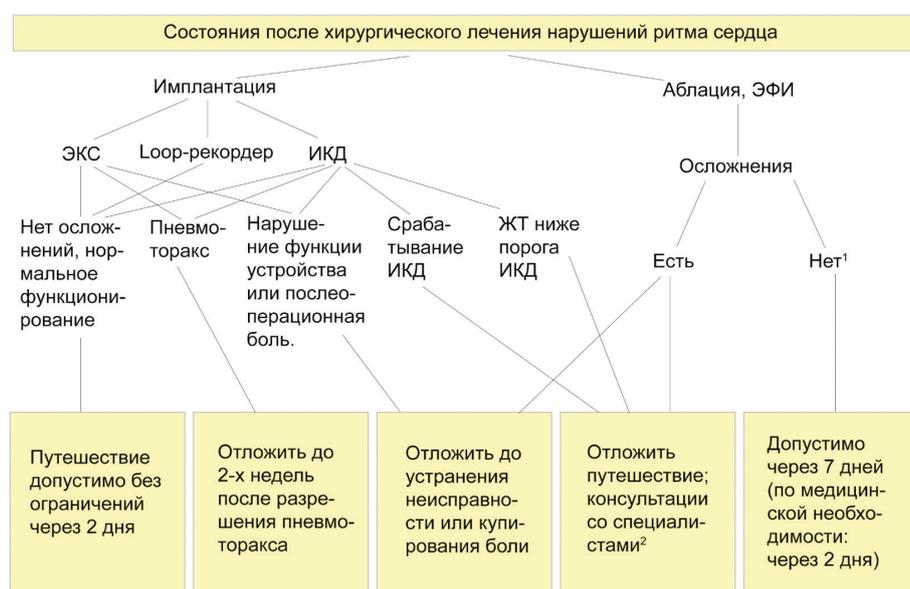


Рис. 2. Алгоритм оценки пациента после хирургического лечения нарушений ритма сердца по поводу авиапутешествия, где ¹ - нет кровотечения из места доступа или гематомы, выпота в перикард, инсульта, тромбозов, повреждения клапана или миокарда и т. д. чтобы минимизировать риск тромбозов нужны антитромботические средства при левосторонней абляции; ² - проконсультироваться с кардиохирургом-аритмологом и специалистом по авиационной медицине; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЭКС - электрокардиостимулятор, ЭФИ - электрофизиологическое исследование, ЖТ - желудочковая тахикардия, loop-рекордер - петлевой регистратор.

Этот список можно расширить, а формулировки заменить на более современные, если выбрать абсолютные сердечно-сосудистые противопоказания для пациентов с нарушениями ритма сердца из различных международных рекомендаций и консенсусных документов [4-6, 8, 23, 24]. Они следующие:

- неконтролируемые желудочковые или наджелудочковые аритмии;
- реанимированная остановка сердца, вызванная аритмическим коллапсом, без имплантированного кардиовертера-дефибриллятора и с фракцией выброса левого желудочка <35% или без обратимой / корректируемой причины в течение 6 месяцев.

В вышеуказанных документах обычно дополняется, что этот список не является исчерпывающим, и врачи, определяя пригодность к полету, должны оценивать пассажиров в индивидуальном порядке. В качестве первого шага оценки, когда у пассажира выявлено какое-либо из вышеперечисленных противопоказаний, необходимо отложить авиаперелет и своевременно устранить существующее клиническое состояние.

ОЦЕНКА ПРИГОДНОСТИ К АВИАПУТЕШЕСТВИЮ ПРИ ТАХИ- И БРАДИАРИТМИЯХ

Как правило, рекомендации по активным нарушениям ритма обычно содержат краткие советы по допустимости полета, если они «стабильные» или «несложные». В настоящее время этого недостаточно, поскольку для разных пациентов может встречаться широкий спектр клинических сценариев и тяжести, поэтому требуется более обширный алгоритм, чтобы

помочь лечащему врачу более адекватно принимать решение при консультировании.

Одним из аспектов определения рисков в полете связан со склонностью к повышенной тромбогенности [8, 13, 25, 26], но число пассажиров, принимающих антикоагулянты, особенно антагонисты витамина К, для профилактики тромбозов при фибрилляции или трепетании предсердий за последнее время выросло довольно существенно. Это приводит к тому, что актуальной становится проблема не тромбогенности, а кровотечений, при этом исследований в отношении безопасности авиаперелетов, связанных с риском кровотечений при приеме антикоагулянтов, практически нет. Следовательно, любые рекомендации по допустимости авиапутешествия пока должны быть выведены из наземных исследований этого риска.

Есть несколько публикаций, позволяющих сделать вывод о том, что, по всей видимости, можно установить предел безопасности приёма антагонистов витамина К в МНО, равного 4 [6, 23, 27]. При этом первостепенное значение при исследовании пациента, особенно принимающего пероральные антикоагулянты прямого действия (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и т. д.), активность которых мониторировать сложнее, принимает оценка наличия или отсутствия каких-либо продолжающихся кровотечений [28].

В рис. 1 приведён разработанный нами алгоритм оценки пациентов с аритмиями на основе обобщения мнений экспертов [6, 8, 9, 22, 23, 27, 28], связанный также и с остальными аспектами, помимо кровотечений. Дополнением к рисунку является табл. 1.

ОЦЕНКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Имплантация электрокардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов требует доступа к центральным венам, при этом нередким осложнением их пункции является пневмоторакс. Частота ипсилатерального пневмоторакса вследствие повреждения плевры иглой при поиске подключичной вены составляет в среднем 2%. Факторами риска развития пневмоторакса являются: женский пол, индекс массы тела <20, возраст >80 лет, хроническая обструктивная болезнь легких, буллезная эмфизема, лечение кортикостероидами, антикоагулянтная терапия, тромбоцитарная терапия, экстренная процедура, беспокойный и отказывающийся от сотрудничества пациент, а также неопытность оператора. Кроме того, риск повышен у пациентов с врожденными аномалиями вен или грудной клетки, с предшествующими процедурами, операциями, травмами или лучевой терапией в соответствующей области, при деформации ключицы и переломах в анамнезе, при использовании катетера большого размера или двух электродов, при более двух попыток пункции / большой продолжительности процедуры, а также ревизии электрода [29].

В некоторых случаях пневмоторакс может протекать бессимптомно, а в других он может вызывать боль, одышку, тахипноэ и тахикардию. Более тяжелые симптомы, такие как гипоксия (насыщение кислородом <90%), артериальная гипотензия, набухание шейных вен, смещение трахеи, ослабление или отсутствие дыхательных шумов, четко указывают на напряженный пневмоторакс и могут быть опасными для жизни. Каждый раз, когда у пациента проявляются классические признаки и симптомы, связанные с пневмотораксом, в течение нескольких часов после имплантации КИЭУ, следует исходить из того, что у пациента развивается пневмоторакс, пока не будет доказано обратное. Обычным рутинным исследованием после имплантации КИЭУ является обзорная рентгенография грудной

клетки, и специалисты, оценивающие результаты этого исследования, должны быть насторожены по поводу пневмоторакса, даже небольшого.

Более тяжёлое проявление пневмоторакса обусловлено неотъемлемым свойством расширения газа на высоте, согласно закону Бойля-Мариотта, и это может нарушить дыхательную функцию, или даже, в редких случаях, привести к напряжённому пневмотораксу. Любой пневмоторакс - это противопоказание для авиапутешествия. Тем не менее, среди рекомендаций и профессиональных организаций существует консенсус в отношении того, что пассажирские авиаперелеты безопасны через 2 недели после разрешения пневмоторакса [4, 6, 8, 30].

Другие аспекты хирургии нарушений ритма сердца - инвазивные электрофизиологические исследования и/или абляция. Типичная процедура включает в себя размещение 4-5 интродьюсеров в бедренных венах, через которые в сердце вводят катетеры. При необходимости доступ к левым камерам сердца осуществляется через септальную пункцию или путем доступа к левому желудочку ретроградно через бедренную артерию. Период неподвижности во время и после процедуры составляет обычно до шести часов и является дополнительным фактором тромботического риска. Частота бессимптомного тромбоза глубоких вен в этих условиях колеблется от 5 до 18%, клиническая частота значительно ниже (0,4-2%) [31].

Примечательно, что пациенты, которым выполняются левосторонние процедуры, представляют группу более высокого риска, поскольку любые потенциальные тромбы, образованные либо из катетеров, либо из поражений эндокарда, образовавшихся после абляции, могут вызывать системную эмболию [32], первая неделя после вмешательства представляет собой наиболее опасное «окно» для образования тромба. Поэтому пациентам следует рекомендовать отложить несрочные авиаперелеты в этот период [6, 8].

На рис. 2 приведён разработанный нами алгоритм оценки пациентов, намеревающихся совершить авиапутешествие после хирургического лечения нарушений ритма сердца, основанный на обобщённом мнении экспертов и международных рекомендациях [4, 6, 8, 27, 29-33]. См. также табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучая современную литературу, освещающую различные аспекты, связанные с авиаперелётами пассажиров с нарушениями ритма сердца, можно прийти к выводу, что такие пациенты в связи с их намерениями совершить путешествие должны быть должным образом оценены и подготовлены. И лечащий врач, и врачи авиационной медицины должны быть осведомлены как о противопоказаниях к полёту, так и о должном порядке (алгоритмах) предварительной оценки рисков у таких людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Праскурничий ЕА. Медицинские и авиамедицинские риски безопасности полётов. Москва 2021: 192 с [Praskurnichiy E.A. Medical and aeromedical flight safety risks. Moscow 2021: 192 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-6046269-8-6.
2. Vaccarino V, Almuwaqqat Z, Kim JH, et al. Associa-

- tion of Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia With Cardiovascular Events in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2021;326(18): 1818-28. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17649>
3. Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, et al. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2019;30(10): 767-779. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.008>.
4. Gill GV, Redmond S. Insulin treatment, time-zones and air travel: a survey of current advice from British diabetic clinics. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. 1993;10(8): 764-767. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1993.tb00161.x>.
5. Thibeault C, Evans AD, Dowdall NP. AsMA Medical Guidelines for Air Travel: Fitness to Fly and Medical Clearances. *Aerospace Medicine and Human Performance*. 2015;86(7): 656. <https://doi.org/10.3357/AMHP.4222.2015>.
6. Meyer MJ, Mordukhovich I, Coull BA, et al. Impact of simulated flight conditions on supraventricular and ventricular ectopy. *Scientific Reports*. 2023;13(1): 481. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27113-x>.
7. Koh CH. Commercial Air Travel for Passengers With Cardiovascular Disease: Recommendations for Less Common Conditions, Considerations for Venous Thromboembolism, and General Guidance. *Current Problems in Cardiology*. 2021;46(4): 100782. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100782>.
8. Nishi S. Effects of altitude-related hypoxia on aircrews in aircraft with unpressurized cabins. *Military Medicine*. 2011;176(1): 79-83. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-09-00213>.
9. Smith D, Toff W, Joy M, et al. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96 Suppl 2: ii1-16. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.203091>.
10. Aerospace Medical Association; Aviation Safety Committee; Civil Aviation Subcommittee. Cabin cruising altitudes for regular transport aircraft. *Aviat Space Environ Med*. 2008; 79(4): 433-9. <https://doi.org/10.3357/ASEM.2272.2008>.
11. Cottrell JJ, Lebovitz BL, Fennell RG, et al. Inflight arterial saturation: continuous monitoring by pulse oximetry. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 1995;66(2): 126-130.
12. Parati G, Agostoni P, Basnyat B, et al. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: A joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *European Heart Journal*. 2018;39(17): 1546-1554. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx720>.
13. Erdem G. Is heart failure an obstacle to air travel? *Anatolian Journal of Cardiology*. 2021;25(Suppl 1): S10-S12. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2021.S105>.
14. McKerrow Johnson I, Shatzel J, Olson S, et al. Travel-Associated Venous Thromboembolism. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2022;33(2): 169-178. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2022.02.004>.
15. Woods DR, Boos C, Roberts PR. Cardiac arrhythmias at high altitude. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2011;157(1): 59-62. <https://doi.org/10.1136/jramc-157-01-10>.
16. von Haehling S, Birner C, Dworatzek E, et al. Traveling with heart failure: risk assessment and practical recommendations. *Nature Reviews. Cardiology*. 2022;19(5): 302-313. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00643-z>.
17. Kujaník S, Snincák M, Vokál' J, et al. Periodicity of arrhythmias in healthy elderly men at the moderate altitude. *Physiological Research*. 2000;49(2): 285-287.
18. Kujaník S, Snincák M, Galajdová, K et al. Cardiovascular changes during sudden ascent in a cable cabin to the moderate altitude. *Physiological Research*. 2000;49(6): 729-731.
19. De Rotte AA, Van Der Kemp P. Electromagnetic interference in pacemakers in single-engine fixed-wing aircraft: a European perspective. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2002;73(3): 179-183.
20. De Rotte AA, van der Kemp P, Mundy PA, et al. Electromagnetic Interference in Implantable Defibrillators in Single-Engine Fixed-Wing Aircraft. *Aerospace Medicine and Human Performance*. 2017;88(1): 52-55. <https://doi.org/10.3357/AMHP.4623.2017>.
21. Yerra L, Reddy PC. Effects of electromagnetic interference on implanted cardiac devices and their management. *Cardiology in Review*. 2007;15(6): 304-309. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31813e0ba9>.
22. Misiri J, Kusumoto F, Goldschlager N. Electromagnetic interference and implanted cardiac devices: the nonmedical environment (part I). *Clinical Cardiology*. 2012;35(5): 276-280. <https://doi.org/10.1002/clc.21998>.
23. Erkan AF. Is air travel safe for patients with cardiac implantable electronic devices? *Anatolian Journal of Cardiology*. 2021;25(Suppl 1): S26-S28. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2021.S110>.
24. International Air Transport Association (IATA). International Air Transport Association Medical Manual. Montreal, QC: International Air Transport Association; 2020 12th ed.
25. Koh CH. Commercial Air Travel for Passengers With Cardiovascular Disease: Recommendations for Less Common Conditions, Considerations for Venous Thromboembolism, and General Guidance. *Current Problems in Cardiology*. 2021;46(4): 100782. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100782>.
26. Poredos P, Kozak M, Antignani PL, et al. From varicose veins to venous thromboembolic events. *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology*. 2023;42(3): 254-259. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.04948-9>.
27. Kupchak BR. Exercise and Air-Travel-Induced Alterations in Blood Hemostasis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2018;44(8): 756-764. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1670640>.
28. Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2010;29(2): 171-181. <https://doi.org/10.1007/s11239-009-0412-5>.

29. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(22): 2113-2124. <https://doi.org/10.1056/NEJM-ra1206531>.
30. Olesen LL. Bilateral Pneumothorax Complicating Pacemaker Implantation, due to Puncture of the Left Subclavian Vein and Electrode Perforation of the Right Atrium. *Cureus*. 2020;12(11): e11302. <https://doi.org/10.7759/cureus.11302>.
31. Tam A, Singh P, Ensor JE, et al. Air travel after biopsy-related pneumothorax: is it safe to fly? *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2011;22(5). <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.01.436>.
32. Saunderson C, Hickman S, Wilkinson E, et al. Current Venous Thromboembolism Prevention Practices Following Endovascular Electrophysiological Procedures in the UK: A retrospective study. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2018;18(3): e374-e378. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.03.018>.
33. Sticherling C, Marin F, Birnie D, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2015;17(8): 1197-1214. <https://doi.org/10.1093/europace/euv190>.